

INTRODUZIONE

L'invecchiamento della popolazione è caratterizzato da un aumento delle comorbidità e della politerapia, che influisce sulla qualità della vita. Inevitabilmente, l'esposizione alle malattie croniche ed ai diversi trattamenti possono determinare l'insorgenza di eventi avversi (causati, ad esempio, dalle interazioni tra farmaci). Così, la deprescrizione, ovvero il processo di riduzione o interruzione graduale dei farmaci, può essere adottato per ridurre la politerapia anche se gli effetti rimangono incerti.

OBIETTIVI

Il presente studio osservazionale di coorte retrospettivo è finalizzato alla valutazione delle implicazioni cliniche causate dall'interruzione del trattamento con le statine in un'ampia coorte di pazienti anziani, con età superiore ai 65 anni, in politerapia.

METODI

Fonte dei dati

È stato condotto uno studio di popolazione basato sull'utilizzo dei database sanitari della Regione Lombardia, che rappresenta circa il 16% della popolazione italiana. I database sanitari amministrativi registrano varie informazioni riguardanti i servizi erogati dal Servizio Sanitario Nazionali e comprendono, in particolare il registro i) anagrafico, ii) prescrizioni farmacologiche, iii) ospedalizzazioni. Le informazioni contenute in questi archivi sono state collegate tramite un codice identificativo univoco, preventivamente convertito in un codice anonimo per garantire la privacy degli individui.

Selezione della coorte e follow-up

Lo studio è stato progettato secondo una procedura in due fasi.

Il primo step ha avuto l'obiettivo di identificare i pazienti in politerapia e, tra questi, quelli che hanno interrotto la terapia con statine. A tal fine, i quasi 2,3 milioni di beneficiari del Servizio Sanitario della Regione Lombardia che durante il cosiddetto periodo di pre-follow-up (ovvero dal 1 ottobre 2013 al 31 gennaio 2015) avevano (i) almeno 65 anni, (ii) erano residenti in Lombardia da almeno 3 anni, ed (iii) erano in trattamento con statine, antipertensivi, antidiabetici e antiaggreganti sono stati identificati. Questi pazienti sono stati seguiti dal 1 febbraio 2015 fino alla data di discontinuità con statine o al termine dello studio (2018).

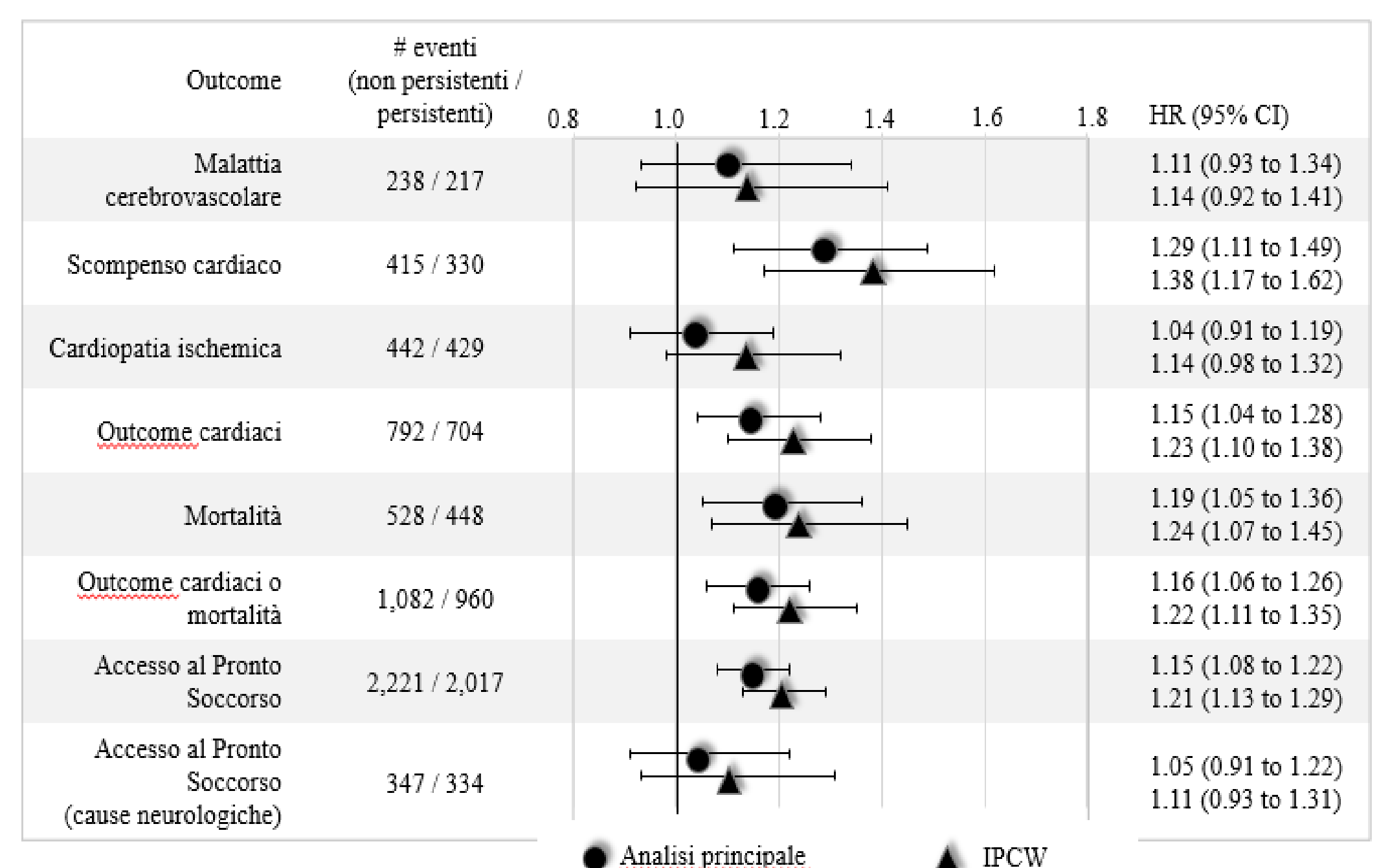
Tutte le prescrizioni sono state identificate: la copertura valutata con dose giornaliera mentre l'interruzione del trattamento stabilita considerando un lasso di tempo, tra il termine e l'inizio della successiva prescrizione, pari o superiore a 90 giorni.

La seconda fase mirava a confrontare l'insorgenza di diversi esiti clinici tra i pazienti che avevano oppure che non avevano interrotto le statine, ma in trattamento continuo con le restanti terapie farmacologiche. Pertanto, è stato realizzato un propensity score matching [1] tra i soggetti in trattamento continuo con statine e coloro che presentavano almeno un episodio di discontinuità. Le coppie di pazienti persistente-discontinuante, che non dovevano aver interrotto i tre co-trattamenti nei 6 mesi successivi alla data di appaiamento (giorno in cui il paziente discontinuante ha interrotto il trattamento con statine), sono state seguite fino al verificarsi di uno degli esiti clinici di interesse, ossia ricovero per patologia cardiovascolare, accesso in pronto soccorso, decesso. Un modello di Cox è stato interpolato per stimare l'hazard ratio (HR), e l'intervallo di confidenza (IC) al 95%, degli esiti clinici associati all'interruzione delle statine.

Come analisi della robustezza, il follow-up dei pazienti è stato censurato alla data di discontinuità di uno dei tre co-trattamenti. Dal momento che la censura potrebbe essere informativa, è stato applicato il metodo dell'inverse probability censoring weighting (IPCW) [2]. Il metodo IPCW consiste nell'assegnare a ciascun individuo un peso inversamente proporzionale alla probabilità di censura, condizionato alle covariate misurate fino alla censura, e generato da un modello di regressione di Cox tempo dipendente.

RISULTATI

- I 29.047 pazienti esposti alla politerapia avevano età media di 76,5 anni, il 63% erano uomini, 1/5 mostrava cardiopatia ischemica, ed 1/12 soffriva di malattie cerebrovascolari, scompenso cardiaco e/o malattie respiratorie. Nel complesso, 2/3 dei pazienti inclusi presentavano comorbidità, più di un soggetto su dieci con severo profilo clinico.
- Tra 5819 pazienti che avevano interrotto le statine (come primo trattamento), 4018 coppie (in trattamento continuo rispetto a chi aveva interrotto le statine) sono state ottenute tramite il propensity score matching.
- Rispetto ai pazienti persistenti, coloro che avevano interrotto le statine mostravano un aumentato rischio di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco e qualsiasi esito cardiovascolare, decesso e accesso al pronto soccorso per qualsiasi causa (Figura).



CONCLUSIONI

Tra i pazienti di età pari o superiore a 65 anni esposti a politerapia con almeno un episodio di discontinuità alle statine (ed in trattamento continuo con antiipertensivi, antidiabetici e antiaggreganti) è stato rilevato un aumento del rischio degli esiti cardiovascolari e del decesso per qualsiasi causa.

Dal nostro studio non è stato possibile determinare le ragioni dell'interruzione del trattamento con statine. Ciò potrebbe essere dovuto all'insorgenza di eventi avversi, anche se diversi studi non hanno rilevato effetti avversi gravi legati alla terapia.

In conclusione, considerando l'efficacia delle statine nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria e la ridotta insorgenza di effetti avversi indotti dalle statine, i professionisti sanitari dovrebbero valutare attentamente l'interruzione di questi farmaci nei pazienti anziani.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983;70:41-55
- [2] Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000;56(3):779-788

CONFLITTI DI INTERESSI

GC ha ricevuto un sostegno alla ricerca dalla Comunità Europea, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR). Ha preso parte a diversi progetti finanziati da aziende farmaceutiche (ovvero Novartis, GSK, Roche, AMGEN e BMS). Ha anche ricevuto onorari in quanto membro dell'Advisory Board di Roche.

Gli altri autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

CONTATTI

Corresponding author: Annalisa Biffi

Email: annalisa.biffi@unimib.it

Telefono: +39-02-6448-5859

Website: <http://biostatunimib.altervista.org>