

---

# LA PANDEMIA DA SARS COV2 HA INFLUENZATO I PROFILI DI CONSUMO DELLE TERAPIE CRONICHE NELL'AREA CARDIOVASCOLARE? MODELLO ANALITICO DI UNO STUDIO MULTIREGIONALE

*Manuela Casula, Elena Tragni, Federica Galimberti, Elena Olmastroni – Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano*

*Elisabetta Poluzzi, Simona Rosa, Marica Iommi - Alma Mater Studiorum - Università di Bologna*

## DOMANDA

La gestione farmacologica delle terapie croniche è stata influenzata dai risvolti sanitari e sociali della prima fase pandemica?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Lo scenario di diffusione dell'epidemia di COVID-19 nel nostro Paese può essere sintetizzato in fasi successive. La prima, compresa nel periodo da febbraio a maggio 2020 (prima ondata), si è caratterizzata per una rapidissima diffusione di contagi e decessi e per una forte concentrazione territoriale, prevalentemente nel Nord del Paese. In conseguenza all'aumento esponenziale dopo i primi casi, il 9 marzo 2020 è stato annunciato il lockdown nazionale e, due giorni dopo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di pandemia, dopo aver valutato i livelli di gravità e la diffusione globale dell'infezione da SARS-CoV-2.

Molti sono stati i cambiamenti dovuti alla pandemia di COVID-19: dall'economia alla gestione della sanità, agli stili di vita e alle abitudini delle persone. In tutto il mondo è sorta la necessità di intervenire per limitare il più possibile la diffusione del virus attraverso periodi di lockdown più o meno stringenti e con l'introduzione di nuove abitudini, come il distanziamento fisico o "sociale" e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI). Le restrizioni imposte, il timore di contrarre infezioni, ma soprattutto la chiusura nel periodo del lockdown di molte strutture ambulatoriali, le cui attività sono state dirottate sul contrasto al virus e la sospensione dell'erogazione dei servizi sanitari rinviabili, ha fortemente influenzato il modo in cui l'assistenza ambulatoriale viene erogata nella pratica clinica. Durante le prime fasi, infatti, caratterizzate dall'emergenza sanitaria e dalla necessità di ridurre al minimo il rischio di trasmissione del virus da pazienti a operatori sanitari e viceversa, e anche per rispondere ad esigenze riallocative del personale e delle strutture, gli erogatori di servizi

sanitari (ambulatori di medicina generale e ospedali) hanno rinviato le visite elettive e preventive. Inoltre, quando possibile, alcune visite sono state convertite in modalità a distanza mediante l'approccio della telemedicina oppure tramite telefonate o e-mail. Le stesse normative entrate in vigore a partire dal 23 febbraio 2020, che hanno modificato mobilità e limitato i servizi non essenziali, hanno influenzato il comportamento degli erogatori di servizi. Contestualmente è stata incentivata la dematerializzazione delle ricette da parte delle Autorità regolatorie regionali, consentendo al malato di ricevere le ricette via e-mail o via SMS oppure richiederne l'invio direttamente presso la farmacia più vicina.

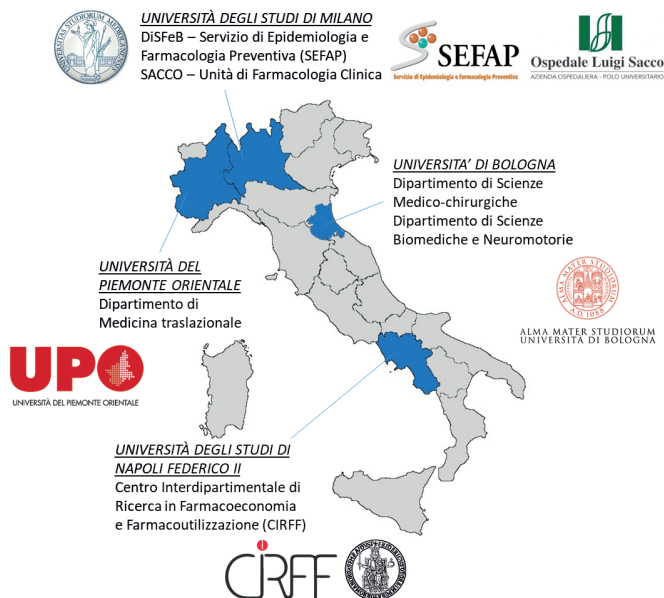
La scarsità di risorse sanitarie disponibili causata dalla ridistribuzione correlata alla pandemia, ma anche la reticenza da parte dei pazienti stessi ad esporsi al rischio di contrarre l'infezione in un contesto sanitario, possono aver compromesso l'accesso alle cure in Italia per i pazienti affetti da patologie croniche. Peraltro, la scarsa dimestichezza con la tecnologia e/o il non possesso di strumenti adeguati, soprattutto da parte dei soggetti anziani, più fragili, possono aver comportato una diminuzione dei contatti del paziente con il proprio medico di base e quindi una minor richiesta di farmaci (ad uso cronico o al bisogno) e di visite specialistiche per il monitoraggio periodico delle malattie sofferte.

L'irruzione della pandemia COVID-19 ha trovato i Sistemi Sanitari impreparati nel fronteggiarla, modificando profondamente l'attività dei professionisti sanitari e ostacolando l'accesso dei cittadini ai servizi sanitari sul territorio. Se è in qualche modo attesa una minor attenzione ai pazienti non COVID da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) in questa situazione di emergenza, così come una maggior difficoltà/resistenza dei cittadini all'accesso a terapie e prestazioni sanitarie, è importante non solo quantificare il fenomeno e studiarne la variabilità geografica, vista la diversità in termini di impatto epidemiologico della diffusione del SARS-CoV-2 e di risposta organizzativa nelle diverse regioni, ma anche caratterizzarlo in sottogruppi di pazienti per sesso, età o comorbidità. È altresì fondamentale verificare, a tempi diversi, l'andamento di tale fenomeno, eventuali effetti ritardati, e i tempi di un potenziale ritorno alla routine pre-pandemia, così da informare i decisori sanitari, sia a livello nazionale che regionale, e, ove necessario, implementare interventi mirati.

## **COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA**

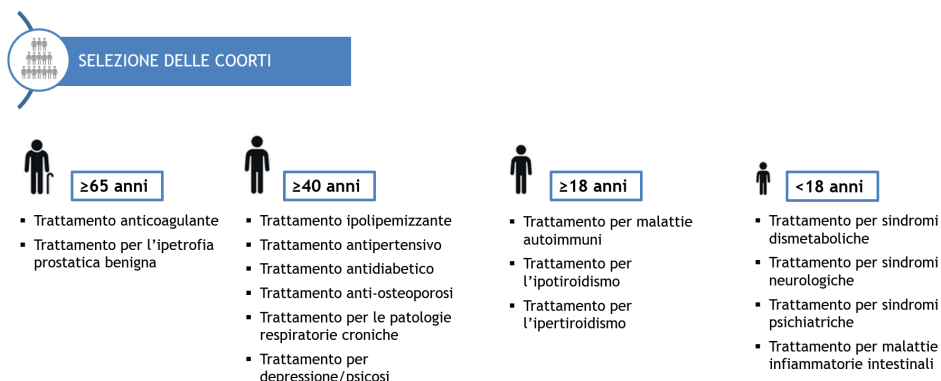
Le diverse Regioni che collaborano al progetto (**Figura 1**) elaborano in parallelo le informazioni previste dal Protocollo condiviso, ciascuna relativamente ai flussi informativi regionali, limitatamente alle tipologie di informazioni localmente disponibili e ai tempi con cui queste diventano accessibili.

**Figura 1**  
**Centri partecipanti al progetto**



La popolazione oggetto dello studio è composta da assistiti non istituzionalizzati affetti da una patologia cronica. In particolare, sono state definite diverse coorti sulla base di patologie croniche predefinite, identificate tramite la presenza di una specifica terapia farmacologica in corso (**Figura 2**).

**Figura 2**  
**Coorti di pazienti in terapia cronica, identificate in base alle prescrizioni di farmaci specifici**



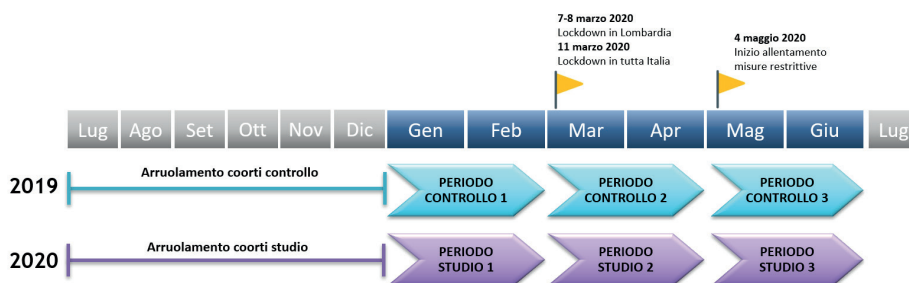
Il progetto prevede che, per ogni patologia, in maniera indipendente, vengano estratte due coorti, una coorte nel periodo di controllo (estrazione: luglio - dicembre 2018) e una nel periodo di studio (estrazione: luglio - dicembre 2019). Ogni coorte è definita da soggetti aventi almeno una prescrizione dei farmaci specifici, e seguita nel primo semestre dell'anno successivo (controllo: gennaio-giugno 2019; studio: gennaio-giugno 2020); ogni soggetto contribuisce allo studio per il tempo di effettiva osservazione (fino a morte, ospedalizzazione o fine del periodo di osservazione).

Seguendo le tempistiche degli interventi normativi, l'analisi è distinta nei seguenti periodi (**Figura 3**):

- periodo 1 - gennaio – febbraio 2019 (controllo) e gennaio – febbraio 2020 (studio);
- periodo 2 - marzo – aprile 2019 (controllo) e marzo – aprile 2020 (studio);
- periodo 3 - maggio – giugno 2019 (controllo) e maggio – giugno 2020 (studio).

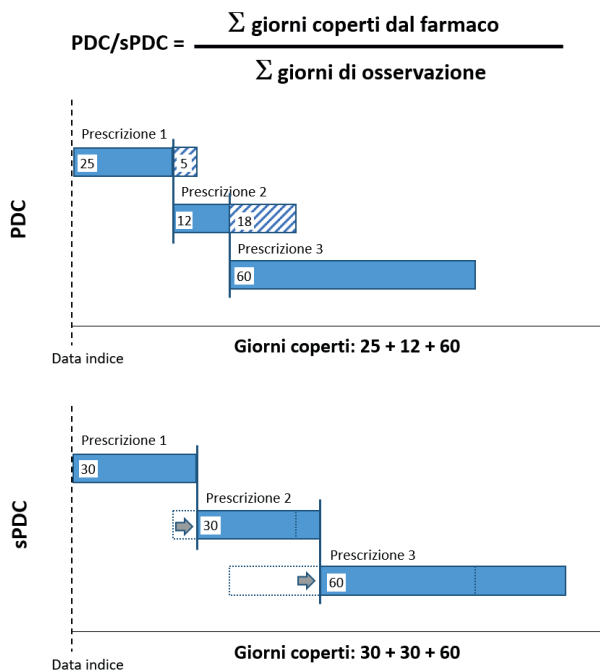
**Figura 3**

**Schema temporale dei periodi di arruolamento e di follow-up**



Per ogni patologia (identificata tramite le specifiche classi di farmaci) sono valutati, su base settimanale da gennaio a giugno, il consumo di farmaci (come numero di confezioni dispensate) e l'aderenza alla terapia, determinata stimando anzitutto i giorni di copertura di ogni prescrizione, in base alla data di dispensazione e alla durata, calcolata sulla base della quantità di principio attivo erogata e delle DDD (defined daily dose). L'aderenza è calcolata considerando la PDC (Proportion of Days Covered), che pone al numeratore il numero di giornate in terapia e al denominatore i giorni di osservazione. In questo modo, tuttavia, se ci sono sovrapposizioni tra una prescrizione e la successiva (ovvero, se viene erogata una prescrizione prima che sia concluso il periodo di copertura della precedente), queste vengono conteggiate una sola volta. Per tener conto di questo aspetto, l'aderenza è stata calcolata considerando specificamente le sovrapposizioni, ovvero forzando la data di dispensazione alla fine della copertura della prescrizione precedente (shifted PDC, sPDC) (**Figura 4**).

**Figura 4**  
**Esempio di calcolo della PDC e della shifted PDC (sPDC)**



Le analisi preliminari qui descritte mostrano che, contrariamente a quanto ci si attendeva, ma in linea con i dati mostrati da AIFA e da alcune esperienze nazionali di altri Paesi, l'imposizione del lockdown ha determinato un incremento delle confezioni erogate tra il primo e il secondo bimestre del 2020, coerente per tutte le terapie croniche valutate, come esemplificato in **Figura 5**.

Quanto osservato ci ha spinto a chiederci se la tendenza a 'far scorta' di farmaci a cavallo dell'imposizione del lockdown nazionale corrispondesse a un miglioramento dell'aderenza alla terapia. Per tener conto di tale scorta, abbiamo calcolato la sPDC (si veda paragrafo precedente) ed espresso i risultati come percentuale di soggetti con aderenza totale (100%) in ogni settimana. Focalizzandoci ad esempio su due terapie, quella con farmaci ipolipemizzanti e quella per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (**Figura 6**), abbiamo potuto osservare che l'accumulo riscontrato nel mese di marzo si traduce in una maggior percentuale di soggetti aderenti nel 2020, rispetto al 2019, fino a circa inizio/metà maggio, dopodichè si osserva un calo nell'aderenza rispetto all'anno di controllo.

**Figura 5**

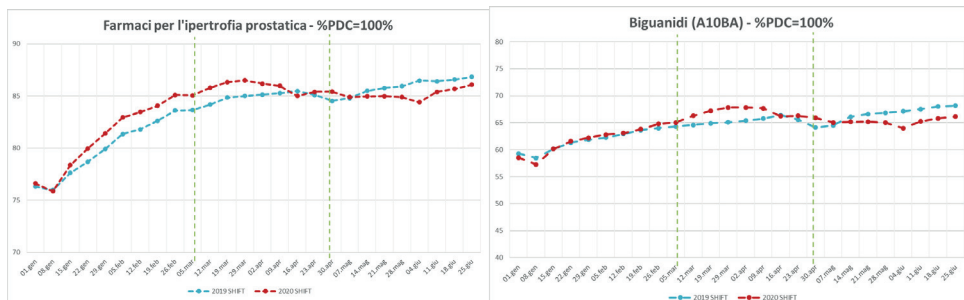
**Andamento del numero di confezioni dispensate per alcune delle patologie croniche considerate: malattie respiratorie croniche, ipotiroidismo, ipertrofia prostatica benigna, depressione/psicosi, ipertensione, iperlipoproteinememia**



Il caso delle terapie antidiabetiche è però più complesso. Questi farmaci pongono una sfida in termini metodologici nella valutazione dell'aderenza, data la presenza di diverse classi di farmaci e di loro combinazioni. Inoltre, le diverse tipologie di terapie (alcune necessitanti il piano terapeutico) potrebbero aver determinato andamenti diversi da classe a classe. All'interno della categoria A10B (farmaci ipoglicemizzanti diversi dalle insuline), si è stabilito perciò di stratificare la valutazione nelle diverse classi di farmaci (**Figura 7**).

### Figura 6

**Andamento della percentuale di soggetti totalmente aderenti (sPDC 100%), su base settimanale, per il trattamento ipolipemizzante e per quello dell'ipertrofia prostatica benigna**



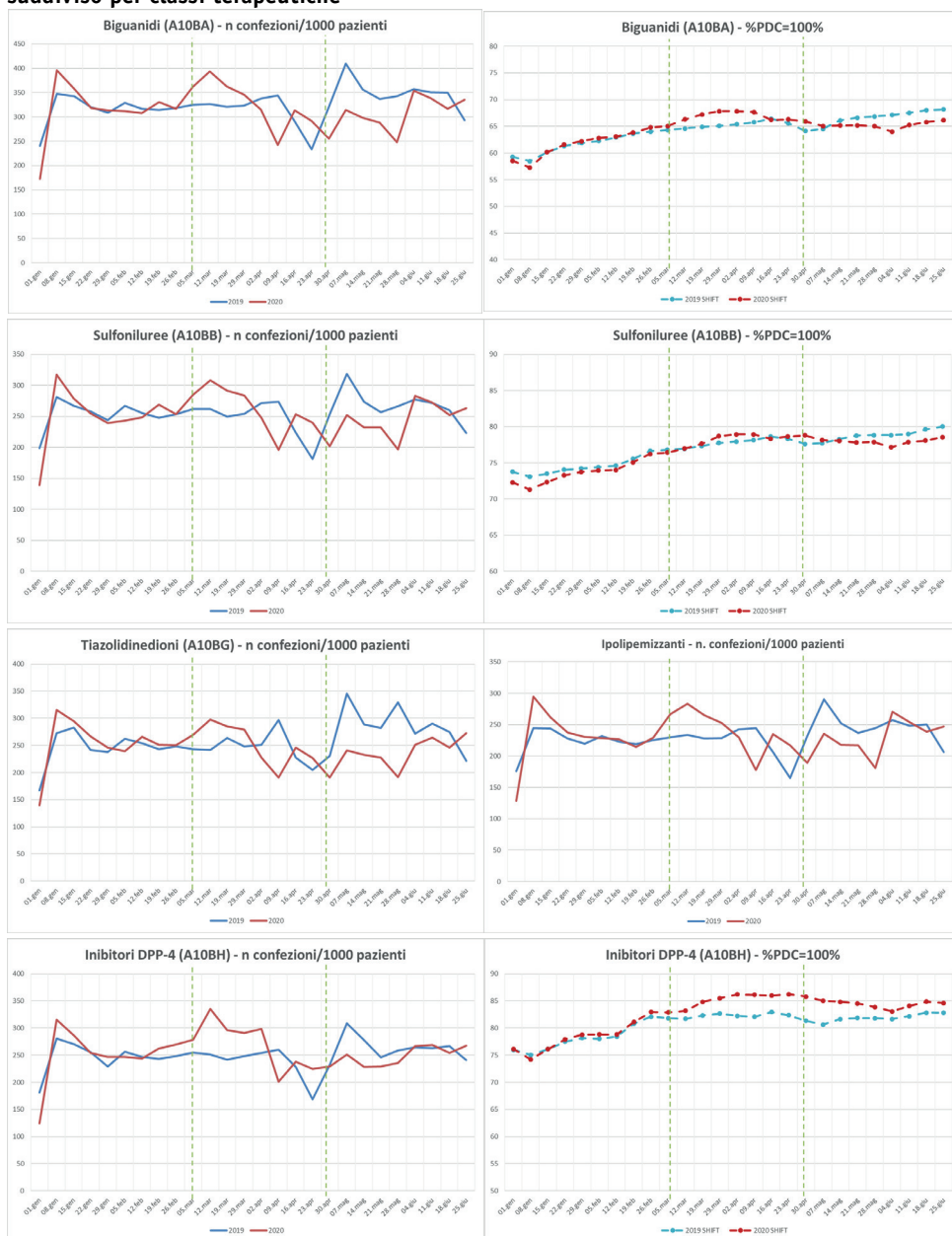
Per biguanidi (A10BA), sulfoniluree (A10BB) e tiazolidinedioni (A10BG), si osserva un accumulo contenuto, che ha comportato un livello di aderenza, nel secondo bimestre del 2020, paragonabile a quello osservato nello stesso periodo dell'anno precedente, con un lieve calo nel terzo bimestre. Analogo andamento si è registrato per gli analoghi GLP-1 (A10BJ). Per le classi di farmaci di più recente introduzione, in particolare per gli inibitori DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) (A10BH) e gli inibitori SGLT2 (Sodium-glucose co-transporter 2) (A10BK), si è osservato un più rilevante incremento delle confezioni dispensate tra il primo e il secondo bimestre, che ha consentito un buon mantenimento dell'aderenza nei periodi successivi.

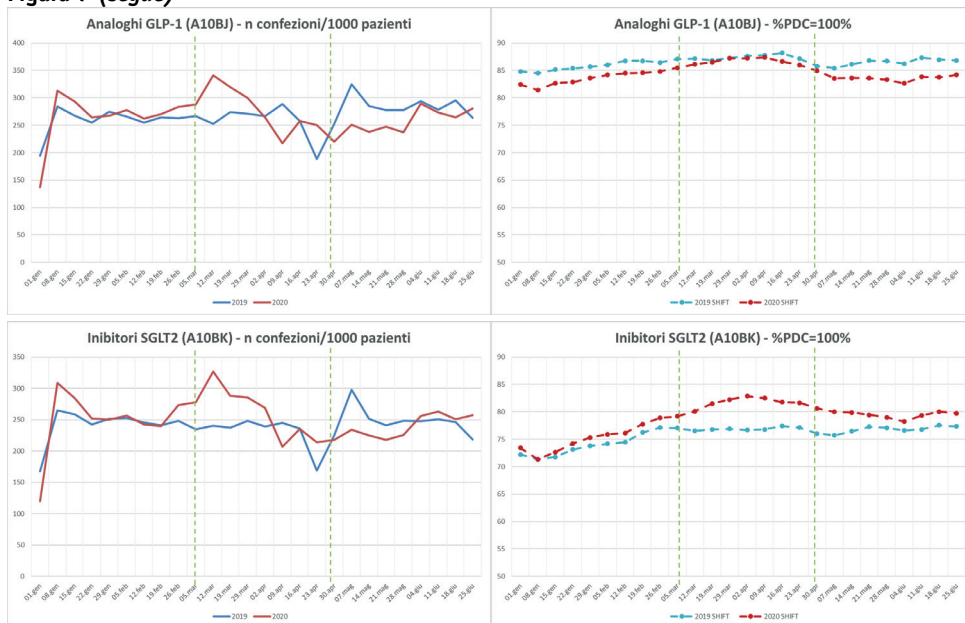
Questi dati preliminari meritano certamente un approfondimento. Sarà interessante valutare eventuali differenze tra pazienti diversi, ad esempio tra adulti e anziani, oppure tra soggetti in monoterapia o soggetti in terapia combinata, o ancora in soggetti con altre terapie concomitanti. Le caratteristiche epidemiologiche della pandemia suggeriscono anche l'opportunità di confrontare questi dati tra le diverse realtà regionali partecipanti al progetto, per verificare il ruolo non solo del diverso impatto del COVID-19 ma anche delle diverse caratteristiche organizzative, anche in relazione all'applicazione delle misure regolatorie messe in atto e alla specifica gestione sanitaria regionale.

Infine, è necessario proseguire l'analisi per rivalutare la situazione durante la seconda e la terza ondata della pandemia.

**Figura 7**

**Andamento delle confezioni dispensate (per 1000 pazienti) e della percentuale di soggetti pienamente aderenti (sPDC 100%), su base settimanale, per il trattamento antidiabetico, suddiviso per classi terapeutiche**



**Figura 7 (segue)**

## RISPOSTA ALLA DOMANDA

È stato costituito un network multiregionale per sviluppare un modello analitico che utilizza i database amministrativi al fine di analizzare l'impatto della pandemia da COVID-19 sui profili di utilizzo delle risorse sanitarie in soggetti affetti da malattie croniche. La validazione del modello, condotta sui dati della Lombardia per il periodo gennaio-giugno 2020, confrontato con lo stesso periodo del 2019, ha chiaramente dimostrato un accumulo di farmaci nelle primissime fasi del lockdown; questa situazione si è successivamente modificata con un allentamento dei contatti medico-paziente e una conseguente diminuita disponibilità di farmaci, evidenza confermata dal flusso di confezioni dispensate in farmacia e dalla aderenza dei pazienti alle terapie croniche in corso.

## Riferimenti bibliografici

Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. April 2, 2020. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19\\_2-aprile-2020.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_2-aprile-2020.pdf) (accessed April 6, 2020).

Chang HJ, Huang N, Lee CH, Hsu YJ, Hsieh CJ, Chou YJ. The impact of the SARS epidemic on the utilization of medical services: SARS and the fear of SARS. *Am J Public Health* 2004; 94: 562–64.

Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet child-adolescent* 2020; 4:e10-e11

Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: Evidence from the field. *J Am Med Inform Assoc.* 2020; 27(7):1132-1135.

Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, Prieto R, Sykara G, Donde S. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. Version 2. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Jul;32(7):1189-1194.

Andrew M, Searle SD, McElhaney JE, McNeil SA, Clarke B, Rockwood K, Kelvin DJ. COVID-19, frailty and long-term care: Implications for policy and practice. *J Infect Dev Ctries.* 2020 May 31;14(5):428-432.

Iyengar K, Mabrouk A, Jain VK, Venkatesan A, Vaishya R. Learning opportunities from COVID-19 and future effects on health care system. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jun 20;14(5):943-94