
LE MISURE DI RESTRIZIONE APPLICATE DURANTE LA PRIMAVERA E L'AUTUNNO 2020 E LE MODALITÀ DI UTILIZZO DELLE TERAPIE CRONICHE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Eleonora Cei, Lorenzo Giovanni Mantovani e Giampiero Mazzaglia - Centro di studio e ricerca sulla Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza,
Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze, Italia*

DOMANDA

Le misure di restrizione applicate durante la primavera e l'autunno 2020 hanno modificato le modalità di utilizzo delle terapie croniche nella popolazione generale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La fine del 2019 è stata caratterizzata dalla rapida diffusione nella regione di Whuan in Cina di un nuovo ceppo virale denominato SARSCoV-2 [1]. Tale agente virale appartiene alla famiglia dei coronavirus ed è responsabile di quella che nel marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito come sindrome respiratoria acuta nota anche come COVID-19 [2]. COVID-19 può presentarsi con dei quadri clinici molto diversi tra di loro ma che generalmente includono: febbre, tosse, polmonite, mialgia, diarrea, perdita dell'olfatto e del gusto. Tali sintomi sono spesso associati con un quadro clinico grave che comporta l'ospedalizzazione e la necessità di cure specialistiche. Tuttavia anche i casi asintomatici rappresentano un problema di sanità pubblica perché responsabili in maniera silente della diffusione del virus nella popolazione generale.

Il virus si è rapidamente diffuso in diversi paesi del mondo e nelle ultime settimane di febbraio 2020 sono stati identificati due casi di COVID-19 in Lombardia. Questi purtroppo non sono stati dei casi isolati, infatti nei giorni successivi il numero dei casi è aumentato esponenzialmente in diverse regioni del nord Italia tra cui Veneto, Emilia Romagna e Toscana [3]. La rapida diffusione del virus nella popolazione generale, la gravità della sintomatologia causata dal virus e la mancanza di strategie terapeutiche capaci di ridurre il contagio e/o trattare i pazienti ha obbligato le autorità competenti a introdurre delle misure restrittive per limitare la circolazione del virus nella popolazione. Tali misure dapprima sono state applicate solo in alcune zone d'Italia, successivamente il crescente numero dei contagi e dei ricoveri ospedalieri hanno imposto l'obbligo di

istituire il primo lockdown nazionale che ha interessato tutto il territorio dal 10 marzo 2020 al 15 giugno 2020. Durante il primo lockdown le attività considerate non essenziali sono state chiuse, i lavoratori sono passati in regime di smartworking ove possibile, le scuole e le università sono state chiuse. Queste erano solo alcune delle misure incluse nel decreto attuativo per il contenimento del virus che poi verrà successivamente ribattezzato con il motto “io resto a casa”) [4]. Parallelamente si è assistito ad una completa riorganizzazione dei servizi sanitari volta da un lato a consentire le cure ai soggetti malati di COVID-19 dall’altro a garantire le cure assistenziali ai soggetti non-COVID-19. Tuttavia l’organizzazione dei servizi ha comportato una dilatazione dei tempi di attesa e la cancellazione in alcuni casi di ospedalizzazioni programmate, visite specialistiche e campagne di screening. Tali misure hanno contribuito all’abbassamento del numero dei contagi che ha portato in una prima fase all’allentamento delle norme di restrizione imposte dal lockdown e successivamente alla completa eliminazione del lockdown. Tuttavia dopo una riduzione del numero dei contagi durante l’estate del 2020 i mesi di settembre ed ottobre sono stati caratterizzati da un nuovo aumento del numero dei casi che ha portato all’introduzione di un secondo lockdown, questa volta non più a livello nazionale ma regionale. In tale periodo le misure di restrizione per limitare la diffusione del virus erano fortemente correlate alla situazione epidemiologica di ogni singola regione. In Toscana, il 16 novembre a seguito dell’aumento del numero dei contagi si è introdotto il lockdown regionale che prevedeva un regime di massima allerta come indicato dallo stesso decreto attuativo per le regioni definite in zona rossa.

La portata di tale situazione sanitaria potrebbe aver influenzato l’accesso alle cure da parte della popolazione generale. In tale contesto non è da escludere che i due lockdown seppur abbiano contribuito alla riduzione del numero di casi COVID-19 nelle varie regioni potrebbero aver modificato le modalità di trattamento dei soggetti che seguivano una terapia cronica nonché dei nuovi casi che potenzialmente potrebbero aver avuto bisogno di un trattamento farmacologico. Per tale motivo il presente lavoro ha avuto lo scopo di valutare, nella popolazione generale, l’impatto dei due lockdown sulla prevalenza e l’incidenza d’uso di alcune classi terapeutiche solitamente utilizzate in maniera cronica o per lunghi periodi e che richiedono uno stretto monitoraggio da parte del medico.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere al quesito oggetto del presente elaborato sono stati analizzati i database amministrativi sanitari della regione Toscana. In particolare sono state identificate tre coorti di utilizzatori di farmaci che potrebbero aver risentito maggiormente dell’impatto dei due lockdown nel Paese: una coorte di utilizzatori di farmaci antidepressivi (ATC: N06A*); una di anticoagulanti, ovvero antagonisti della vitamina K [ATC: B01AA]

(VKA) e anticoagulanti ad azione diretta (DOAC): dabigatran [B01AE07], apixaban [B01AF02], rivaroxaban [B01AF01] ed edoxaban [B01AF03]); e infine una di utilizzatori di antiepilettici (N03A*).

Nelle tre coorti precedentemente identificate, le diverse dispensazioni sono state convertite in episodi di trattamento per poter stimare le settimane di utilizzo dei diversi farmaci. Nel presente lavoro, un episodio di trattamento è stato definito come una serie di erogazioni consecutive dello stesso farmaco o della stessa classe di farmaci indipendentemente dalla dose di utilizzo. La durata di ogni dispensazione è stata ottenuta dividendo la quantità totale di principio attivo contenuto nella dispensazione per la relativa dose media giornaliera (Defined Daily Dose-DDD). L'episodio di trattamento è stato costruito consentendo fino a 30 giorni di intervallo ammissibile (periodo di grazia) fra la fine di validità di una dispensazione e la successiva. Qualora la nuova dispensazione fosse stata erogata prima della fine di validità di quella precedente i giorni di overlap sono stati aggiunti alla fine dell'episodio di trattamento, viceversa se tra la fine di validità di una dispensazione e l'inizio della successiva intercorrevano più di 30 giorni l'episodio di trattamento è stato considerato concluso e la nuova dispensazione come l'inizio di un nuovo episodio di trattamento. L'episodio di trattamento è stato utilizzato per identificare le settimane di utilizzo dei farmaci e poter così stimare la prevalenza e l'incidenza settimanale d'utilizzo dei farmaci. In particolare per ogni episodio di trattamento i soggetti sono stati definiti incidenti se non avevano utilizzato lo stesso farmaco nell'anno precedente all'evento altrimenti sono stati definiti come prevalenti. Inoltre nel caso di episodi incidenti il soggetto è stato definito come incidente nella prima settimana dell'episodio mentre per le restanti settimane è stato considerato un caso prevalente.

Infine per valutare l'effetto dei due lockdown sulla prevalenza ed incidenza d'uso dei farmaci nella popolazione generale è stata condotta un'analisi delle serie storiche interrotte (ITS) applicando un modello addittivo generalizzato con distribuzione quasi Poisson. Il periodo d'osservazione è stato suddiviso in 4 segmenti: pre lockdown (01/01/2018-08/03/2020), primo lockdown (09/03/2020-14/06/2020), post-lockdown (16/06/2020-15/11/2020) e secondo lockdown (16/11/2020-27/12/2020). I risultati sono stati quindi espressi come Prevalence Ratio (PR) o Incidence Ratio (IR) a seconda dell'outcome analizzato, con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (95%CI) [5].

Impatto dei due periodi di restrizioni sull'utilizzo dei farmaci anticoagulanti

Come si evince dalla **Figura 1** e dalla **Tabella 1**, dopo 4 settimane dall'inizio del primo lockdown è stata osservata una riduzione del 2,2% della prevalenza d'uso dei farmaci DOAC (PR: 0,979; 95%CI: 0,696-0,990) rispetto al periodo pre-lockdown.

Tabella 1

Analisi della prevalenza d'uso e dell'incidenza d'uso dei farmaci anticoagulanti (AC) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020

Prevalenza d'uso degli anticoagulanti ad azione diretta (DOAC)				
Parametri del modello¹	β	Prevalence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (4° settimana) ⁴	0,979	0,969-0,990	-0,021	<0,001
Primo lockdown (1° settimana) ⁵	0,996	0,995-0,998	-0,004	<0,001
Vacanze	0,993	0,988-0,999	-0,007	0,01
Prevalenza d'uso degli antagonisti della vitamin K (VKA)				
Parametri del modello²	β	Prevalence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (4° settimana) ⁵	0,992	0,990-0,995	-0,008	<0,001
Post lockdown (4° settimana) ⁵	1,007	1,005-1,010	0,007	<0,001
Incidenza d'uso dei DOAC				
Parametri del modello³	β	Incidence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (1° settimana) ⁴	0,511	0,436-0,599	-0,0672	<0,001
Post-lockdown (1° settimana) ⁴	1,275	1,073-1,516	0,243	0,006
Vacanze	0,762	0,719-0,807	-0,272	<0,001
Incidenza d'uso dei VKA				
Parametri del modello³	β	Incidence Ratio	95%CI	p-value
Primo lockdown (1° settimana) ⁴	0,674	0,554-0,820	-0,395	<0,001
Secondo lockdown (1° settimana) ⁴	0,715	0,575-0,890	-0,335	<0,001
Vacanze	0,811	0,758-0,869	-0,209	0,001

¹ Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=5).

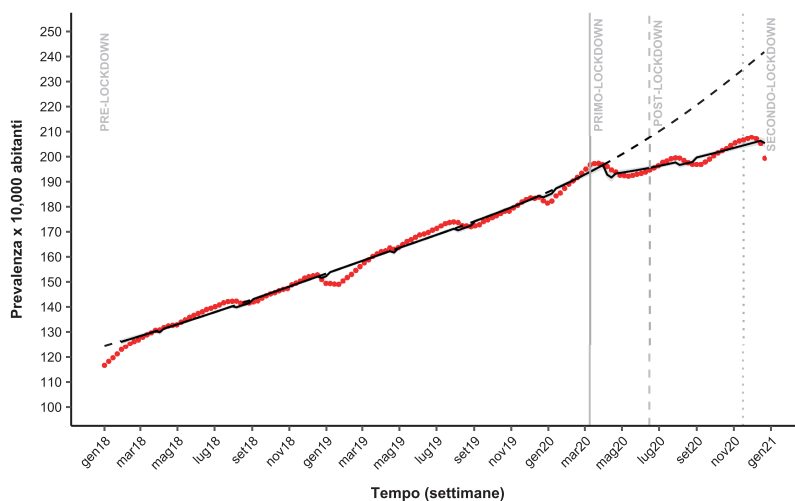
² Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=4).

³ Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=9).

⁴ Cambio di livello; ⁵ Cambio di slope

Figura 1

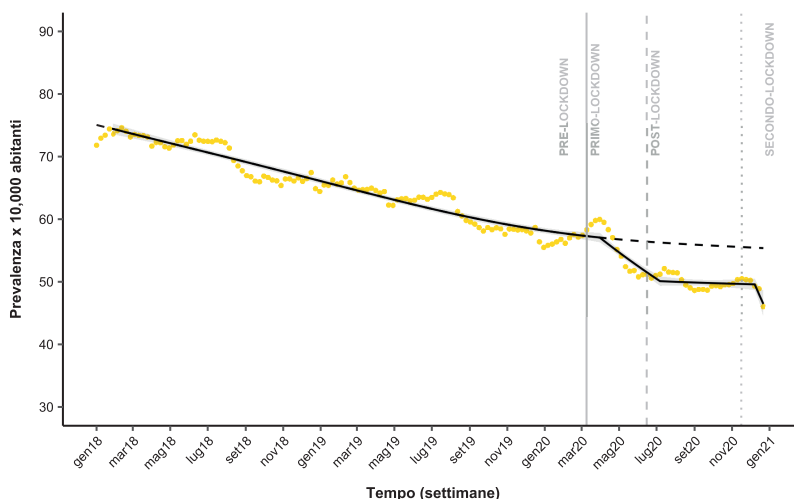
Analisi della prevalenza d'uso dei farmaci DOAC nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020



Tuttavia va notato che nonostante la leggera riduzione d'uso di tali farmaci il trend è rimasto in continua crescita per i restanti periodi di osservazione. Un simile fenomeno è stato osservato anche tra gli utilizzatori di VKA ma al contrario di quanto visto precedentemente per i DOAC la prevalenza dei VKA nonostante una leggera ripresa nel periodo post-lockdown ha mantenuto il trend in continua diminuzione osservato già nel periodo pre-lockdown (Figura 2; Tabella 1).

Figura 2

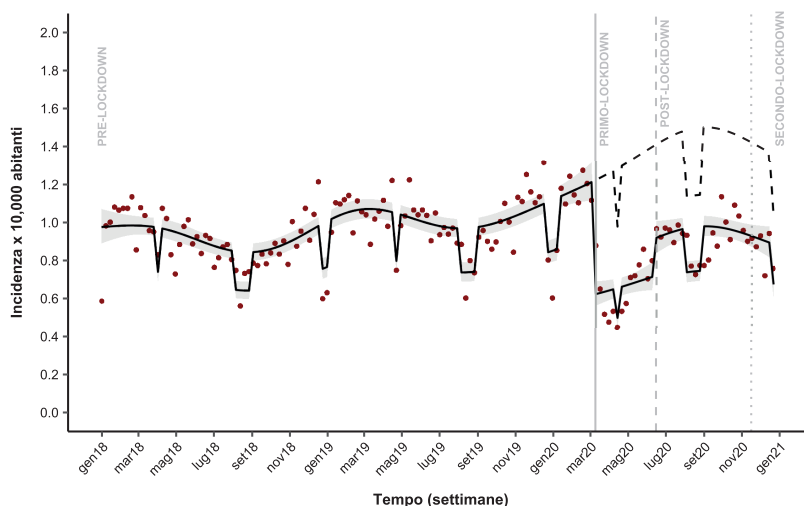
Analisi della prevalenza d'uso dei farmaci VKA nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020



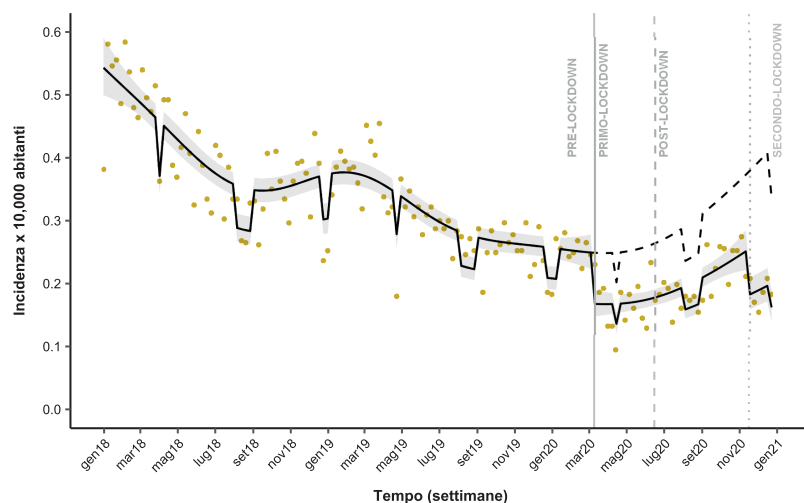
Il fenomeno osservato è stato più marcato nell'incidenza d'uso dei farmaci anticoagulanti. In particolare dalla prima settimana del primo lockdown l'incidenza d'uso dei farmaci DOAC è diminuita di circa il 49% (IR: 0,511; 0,436-0,599) rispetto al periodo precedente. Tuttavia la fine del primo lockdown ha segnato un aumento (+28%) dei nuovi utilizzatori di tali farmaci che è poi perdurato per tutto il restante periodo d'osservazione (IR: 1,275; 1,073-1,516) (Tabella 1; Figura 3). Un fenomeno inverso è stato osservato tra i nuovi utilizzatori di VKA. Infatti in questo caso i due lockdown hanno causato una riduzione dell'incidenza d'uso di tali farmaci nella popolazione generale pari al 33% nel primo lockdown (0,674; 95%CI: 0,554-0,820) ed al 19% nel secondo lockdown (0,715; 0,575-0,890) che non è stata intervallata da alcuna ripresa durante il periodo tra i due lockdown (Tabella 4; Figura 4).

Figura 3

Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci DOAC nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020

**Figura 4**

Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci VKA nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020



Diversi fattori potrebbero spiegare la riduzione dell'uso dei farmaci anticoagulanti nella popolazione generale. Nelle prime settimane la diffusione del virus e la sua contagiosità unita alla sua letalità potrebbe aver generato una paura del contagio nella

popolazione che si è tradotta in un accesso ridotto ai servizi di cura; ciò, a sua volta, ha portato da un lato ad una riduzione delle visite per il monitoraggio della terapia e dall'altro ad una riduzione delle diagnosi dei nuovi pazienti con un conseguente ritardo nel trattamento terapeutico. È ormai noto che soprattutto il primo lockdown è stato caratterizzato da una minore affluenza ai servizi per patologie cardiovascolari sino a -50% per le sindromi coronariche acute e dal -12% al -40% per ictus [6,7]. Tuttavia questo non è l'unico fattore ad aver causato il fenomeno osservato. La riorganizzazione dei servizi sanitari avvenuta durante il primo lockdown per far fronte ai casi COVID-19 potrebbe aver causato una riduzione degli accessi ai servizi dei pazienti non-COVID-19 contribuendo al fenomeno di sotto-diagnosi e quindi al ritardo terapeutico.

In tale contesto, anche l'annullamento degli interventi elettivi verificatosi durante il lockdown potrebbe aver causato una riduzione dell'uso degli anticoagulanti, soprattutto dei DOAC, usati a scopo profilattico. La differenza d'impatto dei lockdown tra le due classi di farmaci potrebbe dipendere anche dalla diversa modalità di prescrizione degli stessi, infatti prima dell'epidemia COVID-19 i DOAC potevano essere prescritti solo dagli specialisti mentre i VKA potevano essere prescritti anche dai medici di medicina generale, questo potrebbe aver contribuito alla drastica riduzione osservata per i DOAC.

Impatto dei due periodi di restrizioni sull'utilizzo dei farmaci antidepressivi

Nel periodo d'osservazione l'implementazione dei lockdown per prevenire la diffusione del virus è stata associata ad una variazione della prevalenza e dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi sul territorio toscano.

Come indicato in **Figura 5** ed in **Tabella 2** il primo lockdown è stato caratterizzato da un'iniziale incremento della prevalenza d'uso di tali farmaci di circa il 1,2% nella popolazione generale (PR: 1,012; 1,003-1,021) a cui ha fatto seguito una graduale riduzione nelle settimane successive (0,998; 0,997-0,999). Al contrario il post-lockdown è stato associato ad un aumento dell'utilizzo di tali farmaci raggiungendo valori simili a quanto osservato nel periodo pre-lockdown. Tale aumento è perdurato per tutto il resto del periodo d'osservazione senza ulteriori variazioni significative di utilizzo.

Tale fenomeno è risultato particolarmente evidente nell'incidenza d'uso dei farmaci ADs nella popolazione. Infatti in questo caso il primo lockdown è stato associato ad una riduzione dell'incidenza pari a circa -19% (IR: 0,819; 0,742-0,905) mentre la fase di post-lockdown ha mostrato un aumento del fenomeno con valori superiori di circa il 30% rispetto all'atteso (IR: 1,295; 1,160-1,445). Come si nota il secondo lockdown non sembra aver influenzato le modalità di utilizzo di questa classe di farmaci nella popolazione generale (Tabella 2; **Figura 6**).

Tabella 2

Analisi della prevalenza d'uso e dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi (AD) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020

Prevalenza d'uso degli AD				
Parametri del modello ¹	β	Prevalence Ratio	95%CI	p-value
Primo Lockdown (1° settimana) ³	0,012	1,012	1,003-1,021	<0,05
Primo Lockdown (1° settimana) ⁴	-0,002	0,998	0,997-0,999	<0,001
Post-Lockdown (1° settimana) ³	0,020	1,020	1,011-1,029	<0,001
Post-Lockdown (1° settimana) ⁴	0,003	1,003	1,002-1,004	<0,001
Incidenza d'uso degli AD				
Parametri del modello ²	β	Incidence Ratio	95%CI	p-value
Primo Lockdown (1° settimana) ³	-0,199	0,819	0,742-0,905	<0,001
Post-Lockdown (1° settimana) ³	0,258	1,295	1,160-1,445	<0,001

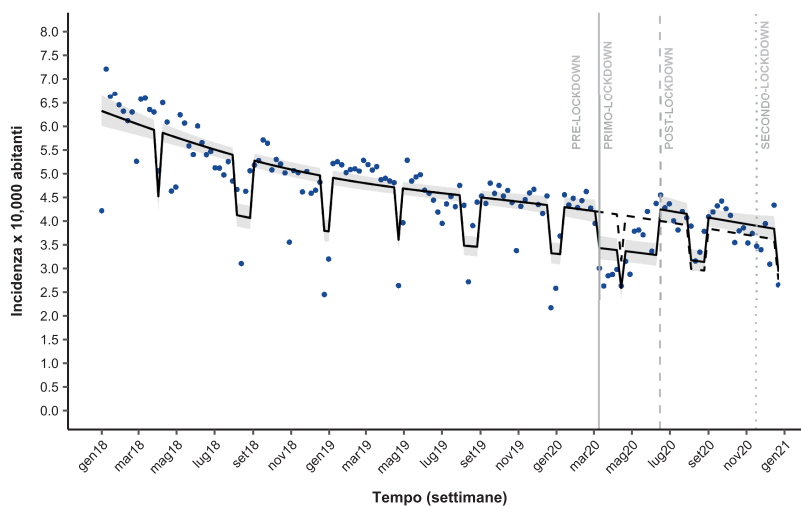
¹ Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=5).

² Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=4).

³Cambio di livello; ⁴Cambio di slope

Figura 6

Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci antidepressivi (AD) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020



I dati di prevalenza ed incidenza d'uso dei farmaci AD sono in linea con quanto osservato in altri studi condotti in Europa ed in Italia sull'uso dei servizi di cura psichiatrica nel medesimo periodo d'osservazione. Tali studi suggerivano che il primo lockdown ha portato un iniziale decremento del numero d'accesso ai servizi di cura psichiatrici da parte sia dei soggetti in trattamento che dei nuovi pazienti con un conseguente mancato monitoraggio dei pazienti in cura e un ritardo diagnostico e mancato inizio della terapia per i nuovi casi. Inoltre, l'iniziale aumento della

prevalenza d'uso dei farmaci AD osservato nella prima settimana del primo lockdown potrebbe essere la conseguenza di un fenomeno di "storage" da parte dei pazienti già in trattamento o il proxy di una riacutizzazione dei sintomi, causata dalla situazione di emergenza, in soggetti che avevano interrotto il trattamento nei periodi precedenti. D'altro canto la situazione d'emergenza unita al mancato monitoraggio dei pazienti potrebbe aver portato ad una difficoltà da parte dei pazienti a gestire la terapia in autonomia che ha portato nel tempo ad un abbandono della stessa [8]. Infine, in una simile situazione d'emergenza non è da escludere l'ipotesi che i clinici siano stati più reticenti ad utilizzare gli AD preferendo altre alternative terapeutiche quali le benzodiazepine che non sono tracciate nei flussi amministrativi [9]. L'uso della telemedicina e l'implementazione di diversi servizi per garantire continuità terapeutica ai pazienti potrebbero aver indotto una ristabilizziamone della situazione portando ad un aumento sia della prevalenza che dell'incidenza d'uso di tali farmaci nella popolazione [10]. Infine i dati sull'incidenza d'uso degli AD suggeriscono altresì un potenziale effetto rebound avvenuto durante il periodo post-lockdown. Infatti se da un lato la riorganizzazione dei servizi ha permesso di intercettare i soggetti che presentavano i primi sintomi depressivi dall'altro non è da escludere che soggetti resilienti durante la fase di lockdown abbiano manifestato durante tale periodo dei problemi di natura psichica dovuti alla perdita del lavoro, problemi finanziari, elaborazione del lutto per la perdita di parenti cari etc [9, 11-14].

Impatto dei due periodi di restrizioni sull'utilizzo dei farmaci antiepilettici

L'implementazione del primo lockdown è stato associato ad una leggera riduzione (-5%) della prevalenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione generale toscana (PR: 0,947; 95%CI: 0,935-0,960) rispetto a quanto osservato nel periodo precedente. La riduzione osservata durante il primo lockdown si è mantenuta costante per tutto il periodo successivo mostrando un nuovo leggero calo (-3%) durante il secondo lockdown (0,970; 95%CI: 0,962-0,978) (**Tabella 3; Figura 7**).

L'incidenza d'uso degli AE ha evidenziato un andamento simile a quanto descritto precedentemente per gli AD. In particolare l'inizio del primo lockdown è stato associato ad una riduzione di circa il 35% dell'incidenza d'uso di AE nella popolazione rispetto a quanto osservato nel periodo pre-lockdown (IR: 0,653; 0,593-0,719), tuttavia dalla 4 settimana dall'inizio del primo lockdown è stato osservato un aumento graduale dell'utilizzo di tali farmaci (1,037; 1,027-1,046) che ha raggiunto un plateau nella quarta settimana dalla fine del primo lockdown (0,967; 0,956-0,979). Il secondo lockdown è stato caratterizzato da una nuova flessione (-12%) dell'incidenza d'uso di tali farmaci (0,889; 0,799-0,990) (**Tabella 3; Figura 8**).

Tabella 3

Analisi della prevalenza d'uso e dell'incidenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020

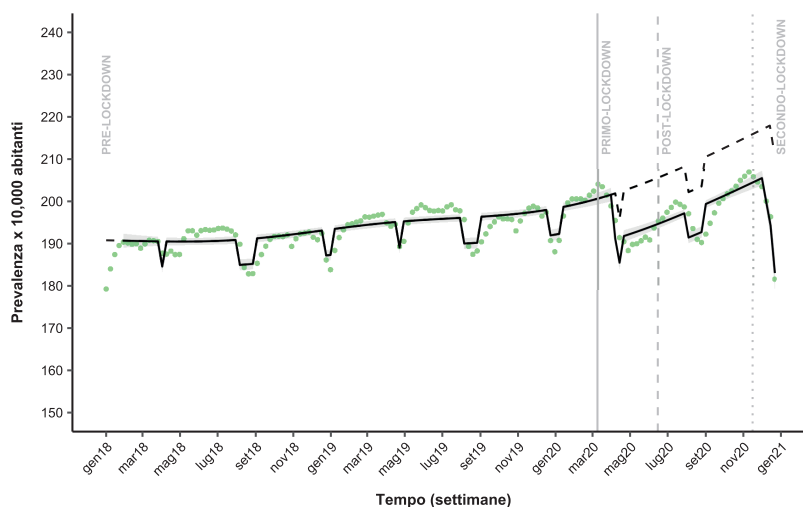
Prevalenza d'uso degli AE				
Parametri del modello ¹	β	Prevalence Ratio	95%CI	p-value
Primo Lockdown (4° settimana) ²	-0,054	0,947	0,935-0,960	<0,001
Secondo Lockdown (3° settimana) ³	-0,030	0,970	0,962-0,978	<0,001
Incidenza d'uso degli AE				
Parametri del modello ¹	β	Incidence Ratio	95%CI	p-value
Primo Lockdown (1° settimana) ²	-0,426	0,653	0,593-0,719	<0,001
Primo Lockdown (4° settimana) ³	0,036	1,037	1,027-1,046	<0,001
Post-Lockdown (4° settimana) ³	-0,033	0,967	0,956-0,979	<0,001
Secondo Lockdown (1° settimana) ²	-0,118	0,889	0,799-0,990	0,032

¹Il modello è stato corretto per la stagionalità utilizzando una funzione spline del tempo (nodi del modello=6).

²Cambio di livello; ³Cambio di slope

Figura 7

Analisi della prevalenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020

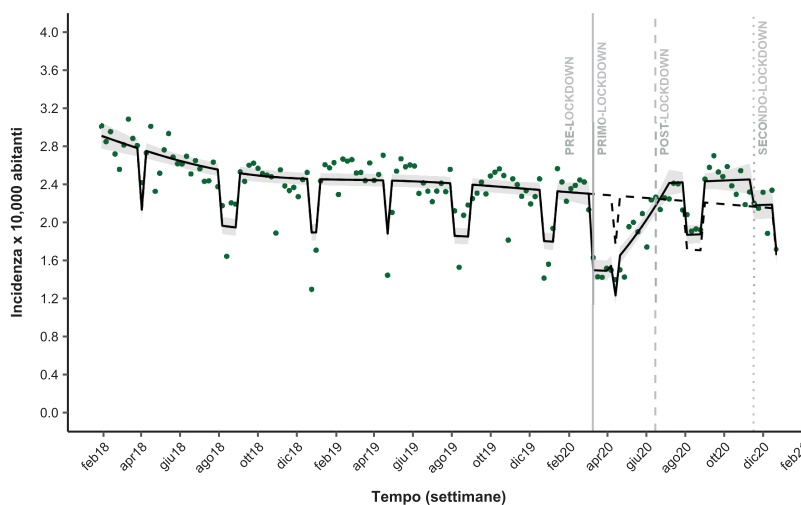


Anche per gli AE come già menzionato per gli AC e gli AD la paura del contagio da parte della popolazione generale e la riorganizzazione dei servizi sanitari verificatisi durante il primo lockdown potrebbe aver contribuito alla riduzione dell'uso di tali farmaci nella popolazione. Durante la fase finale del primo lockdown e per tutto il periodo successivo sono stati implementati una serie di servizi per garantire l'accesso alle cure dei pazienti non-COVID-19 tra cui una serie di servizi di telemedicina. Proprio questi servizi potrebbero aver contribuito ai fenomeni osservati permettendo l'accesso

alle cure a parte dei pazienti già in trattamento e di quelli nuovi diagnosticati [15,16]. In ultima analisi non è da escludere che l'aumento dell'incidenza di utilizzo degli AE dipenda da un maggior numero di eventi epilettici nella popolazione causato dal precedente lockdown. Infatti, diversi studi in passato hanno documentato un aumento dei casi di epilessia a seguito di eventi fortemente impattanti sulla popolazione come catastrofi naturali [17-19]. In ultima analisi come si evince dai risultati il secondo lockdown ha avuto un impatto inferiore sugli eventi studiati. Tale risultato potrebbe dipendere dalle diverse misure restrittive adottate in Italia durante il secondo lockdown. Infatti tali misure erano meno restrittive rispetto a quanto introdotto nel Paese con il primo lockdown [20]. In ultima analisi, il minor impatto del secondo lockdown sull'uso degli AE così come delle altre classi di farmaci analizzate potrebbe dipendere da una maggiore reattività del sistema sanitario che rispetto a quanto accaduto durante il primo lockdown è riuscito a garantire le cure essenziali sul territorio.

Figura 8

Analisi dell'incidenza d'uso dei farmaci antiepilettici (AE) nella popolazione toscana durante i due lockdown implementati nel 2020



RISPOSTA ALLA DOMANDA

L'analisi dei database amministrativi sanitari della Toscana ha permesso di analizzare l'impatto dei due lockdown sull'utilizzo di tre classi di farmaci utilizzati per patologie croniche nella popolazione generale: anticoagulanti, antiepilettici ed antidepressivi.

I risultati del presente studio evidenziano una riduzione d'uso di tutte e tre le classi di farmaci, tale fenomeno è risultato particolarmente evidente per i nuovi utilizzatori

di farmaci. Il post-lockdown è stato caratterizzato da un incremento dell'utilizzo di tali farmaci, in particolare gli anticoagulanti hanno raggiunto i medesimi livelli registrati durante il pre-lockdown mentre per gli antiepilettici e gli antidepressivi si è osservato un incremento superiore all'atteso indice da un lato di una ripresa dei servizi dall'altro di un potenziale effetto rebound. Il secondo lockdown non sembra aver causato variazioni significative dell'utilizzo dei farmaci analizzati. Tale dato potrebbe indicare una maggiore reattività dei servizi durante il secondo lockdown rispetto a quanto accaduto nel primo lockdown dove i servizi erano impreparati a fronteggiare la nuova emergenza sanitaria e a gestire le cure adeguate sia ai pazienti COVID-19 che a quelli non-COVID-19.

I risultati del presente studio portano ad interrogarsi sui potenziali effetti a medio-lungo termine del fenomeno osservato. Per tale motivo nuovi studi si rendono necessari per valutare se la riduzione dell'uso dei farmaci esaminati sia stata poi associata ad un aumento di eventi avversi nella popolazione generale.

Riferimenti bibliografici

1. Helmy, Y.A., Fawzy, M., Elasad, A., et al. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med* 2020; 9(4):1225.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; Pubblicato il 29-01-2020.
3. Official Gazette of the Italian Republic. (2020). DPCM 22 marzo 2020. Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale. n. 76 del 22 marzo 2020. URL: <http://www.governo.it/it/articolo/coronavirus-firmato-il-dpcm-22-marzo-2020/14363>. Accesso: 03/01/2021
4. *Ministero della Salute. COVID-19, in Gazzetta ufficiale il Decreto.* URL: <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=4186>. Accesso 06/11/2021
5. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2015 Jun 9;350:h2750.
6. Kiss P, Carcel C, Hockham C, Peters SAE. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020; 5:qcaa084. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa084
7. Andersson C, Gerds T, Fosbøl E, et al. Incidence of New-Onset and Worsening Heart Failure Before and After the COVID-19 Epidemic Lockdown in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2020; 13(6):e007274. doi: 10.1161/circheartfailure.120.007274

8. Abbas MJ, Kronenberg G, McBride M, Chari D, Alam F, Mukaetova-Ladinska E, Al-Uzri M, Brugha T. The Early Impact of the COVID-19 Pandemic on Acute Care Mental Health Services (2020). *Psychiatr Serv.* 2021 Mar 1;72(3):242-246. doi: 10.1176/appi.ps.202000467.
9. Balestrieri M, Rucci P, Amendola D, Bonizzoni M, Cerveri G, Colli C, Dragogna F, Ducci G, Elmo MG, Ghio L, Grasso F, Locatelli C, Mencacci C, Monaco L, Nicotra A, Piccinini G, Pischiutta L, Toscano M, Vaggi M, Villari V, Vitalucci A, Castelpietra G, Bondi E. (2021). Emergency Psychiatric Consultations During and After the COVID-19 Lockdown in Italy. A Multicentre Study. *Front Psychiatry.* 12:697058. doi: 10.3389/fpsy.2021.697058.
10. Golinelli, D., Boetto, E., Carullo, G., Nuzzolese, A. G., Landini, M. P., & Fantini, M. P. (2020). Adoption of digital technologies in health care during the COVID-19 pandemic: Systematic review of early scientific literature. *Journal of Medical Internet Research*, 22, e22280. 10.2196/22280
11. Pacchiarotti I, Anmella G, Fico G, Verdolini N, Vieta E. (2020). A psychiatrist's perspective from a COVID-19 epicentre: a personal account. *BJPsych Open*; 6(5):e108. doi: 10.1192/bjo.2020.83.
12. Sim K, Chua HC, Vieta E, Fernandez G. (2020). The anatomy of panic buying related to the current COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* 288:113015. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113015
13. Fullana MA, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, Radua J. (2020). Coping behaviors associated with decreased anxiety and depressive symptoms during the COVID-19 pandemic and lockdown. *J Affect Disord.* 2020 Oct 1;275:80-81. doi: 10.1016/j.jad.2020.06.027.
14. Kozloff N, Mulsant BH, Stergiopoulos V, Voineskos AN. (2020). The COVID-19 Global Pandemic: Implications for People With Schizophrenia and Related Disorders. *Schizophr Bull.* 46(4):752-757. doi: 10.1093/schbul/sbaa051
15. Kikuchi K, Hamano SI, Horiguchi A, et al. Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr Int.* 2021; Epub ahead of print. PMID: 34460985
16. Cross JH, Kwon CS, Asadi-Pooya AA, et al. Epilepsy care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsia* 2021; 24
17. Baldin E, Hauser WA, Pack A, Hesdorffer DC. Stress is associated with an increased risk of recurrent seizures in adults. *Epilepsia* 2017; 58(6):1037-1046.
18. Haut SR, Vouyiouklis M, Shinnar S. Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy Behav* 2003; 4(5):511-4
19. Huang S, Wu C, Jia Y, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2020; 61(9):1884-1893
20. Golinelli D, Campinoti F, Sanmarchi F, et al. Patterns of Emergency Department visits for acute and chronic diseases during the two pandemic waves in Italy. *Am J Emerg Med* 2021; 50:22-26