
L'IMPATTO DEL LOCKDOWN SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTICOAGULANTI IN TOSCANA

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Sara Conti, Lorenzo Giovanni Mantovani e Giampiero Mazzaglia
Centro di studio e ricerca sulla Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza, Italia*

Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze, Italia

DOMANDA

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo dei farmaci anticoagulanti?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Tra la fine del 2019 e l'inizio del 2020 un nuovo ceppo virale denominato SARS-CoV-2 è stato identificato per la prima volta nella regione del Wuhan in Cina. SARS-CoV-2 è un virus che si trasmette per via aerea, quindi attraverso le vie respiratorie, ed è l'agente causale della sindrome respiratoria acuta nota come COVID-19. COVID-19 può presentarsi con dei quadri clinici molto diversi ma che generalmente includono: febbre, tosse, polmonite, mialgia, diarrea, perdita dell'olfatto e del gusto e nausea/vomito. Questi sintomi possono portare in breve tempo il paziente a sviluppare dei problemi respiratori e cardiocircolatori severi che richiedono l'ospedalizzazione e cure specialistiche.

A Febbraio 2020, sono stati identificati i primi casi di COVID-19 in Europa ed in particolare in Italia. Nelle prime settimane dal primo caso identificato in Lombardia il numero dei soggetti affetti da COVID-19 è aumentato drasticamente portando in breve tempo Lombardia, Veneto, Emilia Romagna e Toscana ad essere le regioni con il più alto numero d'infezioni.

La rapida diffusione del virus nella popolazione unita alla 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 ridurre la sua diffusione. Queste dapprima hanno interessato solo alcune zone specifiche ma in un secondo momento parallelamente all'aumento dei casi hanno interessato intere regioni ed infine tutto il paese (lockdown).

Le misure adottate durante il lockdown hanno portato a una completa riorganizzazione delle strutture ospedaliere e di tutti i servizi sanitari provocando una dilatazione nel tempo di diversi servizi quali test di screening e visite specialistiche. In una simile

situazione è plausibile ipotizzare che l'inizio di diversi trattamenti farmacologici sia stato ritardato nel tempo e che per diverse patologie croniche si sia ricorso ad una ottimizzazione della terapia farmacologica per ridurre il numero di visite di controllo e/o l'accesso ai servizi sanitari; è altresì ipotizzabile che i pazienti abbiano avuto delle difficoltà a gestire la terapia autonomamente.

Gli anticoagulanti sono la terapia di elezione per la prevenzione di eventi cardiocircolatori come ad esempio l'ictus in soggetti con fibrillazione atriale e tromboembolismo venoso. Tali farmaci possono essere divisi in due classi principali: gli antagonisti della vitamina K (VKA) e gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC). I primi sono in commercio da diversi decenni e richiedono un continuo monitoraggio del tempo di protrombina (PT) e la stima del INR (Rapporto internazionale normalizzato) al fine di aggiustare la dose giornaliera che il soggetto deve assumere e scongiurare così possibili effetti indesiderati quali inefficacia della terapia o eventi avversi quali sanguinamenti. Al contrario, i nuovi anticoagulanti orali ad azione diretta presentano un meccanismo d'azione diverso rispetto ai VKA e non richiedono un monitoraggio continuo perché solitamente assunti ad un dosaggio prestabilito. La diversa natura delle due classi di farmaci e il diverso monitoraggio dei pazienti durante il trattamento fa ipotizzare possibili variazioni nell'utilizzo di tali classi di farmaci durante il lockdown.

Il presente lavoro ha lo scopo di valutare se le misure restrittive adottate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo degli anticoagulanti nella regione Toscana.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

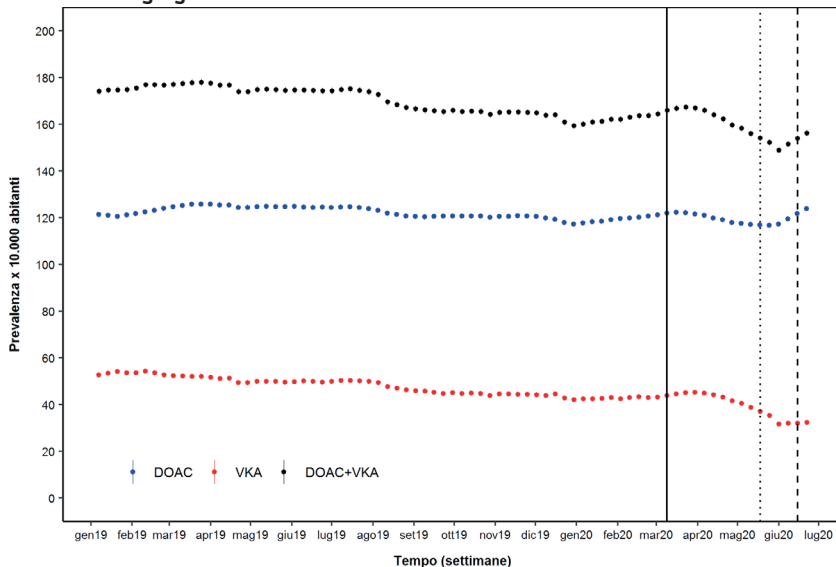
Utilizzando i flussi amministrativi sanitari della regione Toscana, sono stati selezionati i soggetti adulti (≥ 18 anni) in trattamento con anticoagulanti (DOAC o VKA) nel periodo 1 gennaio 2019 – 30 giugno 2020. Dall'analisi sono stati esclusi tutti i soggetti non residenti in regione e non associati a un medico di medicina generale della regione da almeno 365 giorni prima della data del primo trattamento registrato nel periodo (data indice).

Prevalenza e incidenza (per 10.000 abitanti) di utilizzo di anticoagulanti sono state calcolate settimanalmente utilizzando la popolazione residente nella regione al 1 gennaio di ogni anno come denominatore, mentre per il numeratore sono stati selezionati rispettivamente i soggetti con almeno un giorno di trattamento con anticoagulanti nella

settimana analizzata (prevalenza) o i nuovi utilizzatori di anticoagulanti (incidenza). Nel presente studio sono stati considerati come nuovi utilizzatori tutti i soggetti che non presentavano una dispensazione di anticoagulante nei 365 giorni precedenti la data indice.

Durante il periodo di lockdown è stata registrata una riduzione dei soggetti in trattamento con anticoagulanti, sia per VKA che per DOAC. Tale fenomeno è risultato particolarmente evidente tra gli utilizzatori di DOAC (da 122‰ nel periodo pre-lockdown a meno del 117‰ durante il lockdown) rispetto a chi era trattato con VKA (da 52‰ nel periodo pre-lockdown a circa 32‰ durante il lockdown) (**Figura 1**). È possibile ipotizzare che durante il lockdown si sia assistito ad una scarsa *compliance* alla terapia accompagnata da una riduzione del numero di soggetti che iniziavano la terapia con anticoagulanti. Inoltre è plausibile ipotizzare che il decremento di utilizzo di tali farmaci possa dipendere anche dall'incapacità di gestire la terapia in autonomia da parte del paziente, una riduzione delle dosi con conseguente mancato acquisto di ulteriori confezioni di farmaco nei tempi attesi e in ultima analisi un'interruzione del trattamento.

Figura 1
Analisi della prevalenza d'uso di farmaci anticoagulanti nel territorio toscano nel periodo 1 gennaio 2019 - 30 giugno 2020

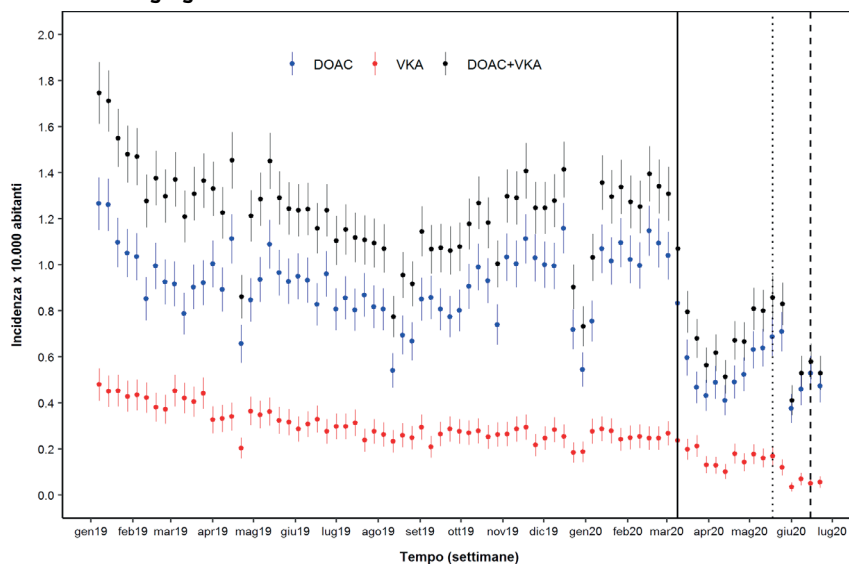


Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

L'analisi dell'incidenza dei nuovi utilizzatori di DOAC e VKA ha evidenziato una riduzione dei nuovi utilizzatori in entrambe le classi terapeutiche durante il lockdown. Il fenomeno è meno evidente tra i nuovi di utilizzatori di VKA (da 0,25‰ pre-lockdown allo 0,16‰ durante il lockdown) rispetto ai soggetti trattati con DOAC (Da 1,10‰ pre-lockdown allo 0,50‰ durante il lockdown) (**Figura 2**). Le stime d'incidenza tendono ad aumentare a ridosso delle fasi 2 e 3, che corrispondono a periodi in cui le diverse misure di restrizione adottate durante la fase 1 sono state allentate. L'andamento osservato potrebbe essere la diretta conseguenza del ritardo diagnostico verificatosi durante le prime fasi del lockdown a causa di un mancato accesso da parte dei pazienti alle strutture assistenziali [2, 1, 4].

Figura 2

Analisi dell'incidenza d'uso di farmaci anticoagulanti nel territorio toscano nel periodo 01 gennaio 2019 - 30 giugno 2020



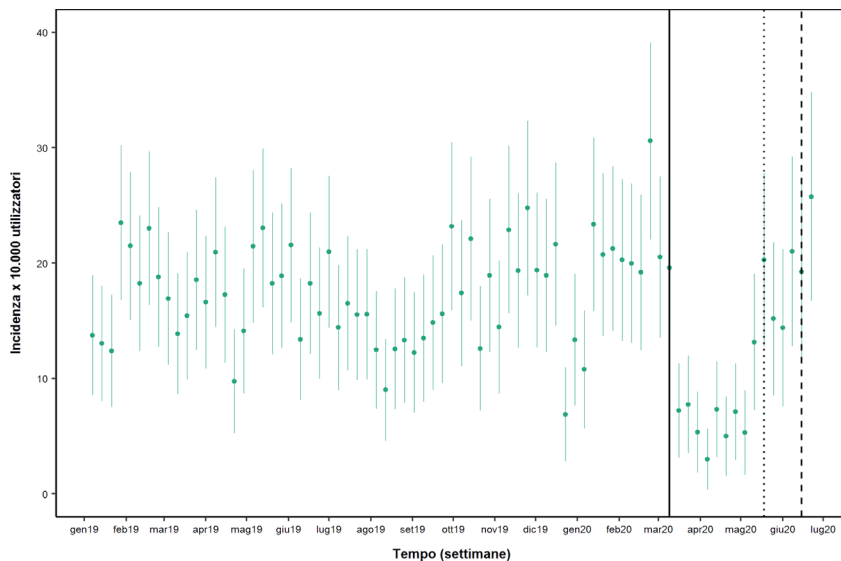
Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

Successivamente tra i gli utilizzatori di VKA sono stati calcolati gli episodi di trattamento ed in seguito è stato stimato l'incidenza di switch e d'interruzione del trattamento. Per episodio di trattamento s'intende una serie continua di prescrizioni del principio attivo con un gap tra la fine di validità di una dispensazione e l'inizio della successiva non superiore ai 30 giorni (*grace period* - periodo di tempo dopo la fine di validità della dispensazione entro il quale il paziente può acquistare ulteriori confezioni di farmaco e viene considerato in trattamento). Un individuo in trattamento con VKA

è stato considerato come: a) *switcher* se durante l'episodio di trattamento o il *grace period* presentava una dispensazione di DOAC e b) interruttore del trattamento se non presentava una nuova dispensazione di VKA entro la fine del *grace period*.

Nelle prime settimane del lockdown è stata osservata una diminuzione del numero di *switch* tra i soggetti in trattamento con VKA (circa 5‰) (**Figura 3**). Valori che nelle settimane successive all'inizio della fase 1, ed in particolar modo a ridosso della fase 2 e 3, hanno subito un incremento ritornando a valori simili a quelli registrati nella fase pre-lockdown (circa 20‰). Questo suggerisce un approccio conservativo nella gestione della terapia con VKA: probabilmente i pazienti hanno continuato la terapia con VKA sino all'inizio della fase 2 momento in cui le misure restrittive sono state allentate ed è stato possibile effettuare i cambi di terapia sotto stretto monitoraggio medico.

Figura 3
Analisi dell'incidenza degli switch terapeutici (VKA-DOAC) nel periodo 1 gennaio 2019 – 30 giugno 2020



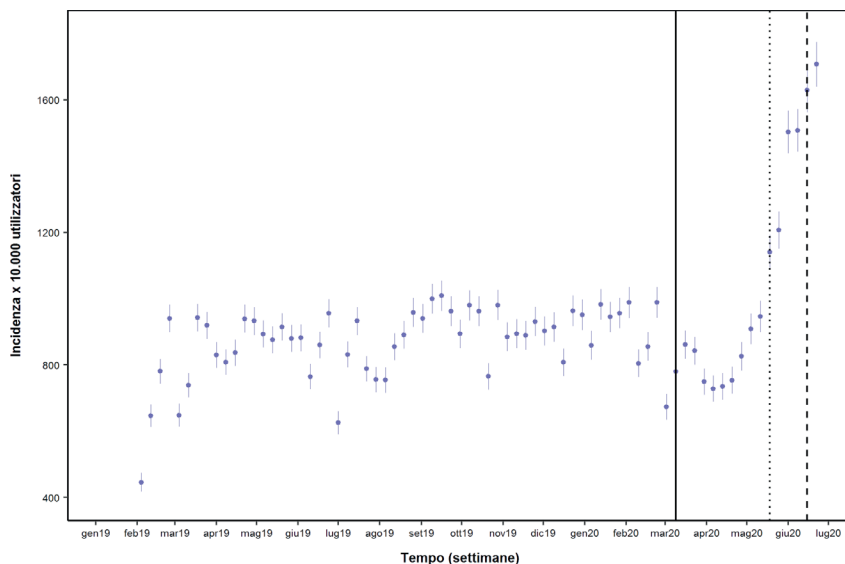
Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

L'analisi dell'incidenza d'interruzione del trattamento con VKA ha evidenziato un'iniziale riduzione di tale fenomeno nelle fasi iniziali del lockdown seguita da un incremento nel numero dei casi a ridosso delle fasi 2 e 3 (**Figura 4**): 950‰ pre-lockdown, 735‰ durante le prime settimane della fase 1 e oltre 1500‰ nelle

settimane successive. In questo caso la curva sembra meno accentuata rispetto alle curve mostrate in precedenza perché la popolazione inclusa in tale coorte di studio potrebbe essere costituita da soggetti per i quali non è consigliato utilizzare altre terapie. Diversi fattori potrebbero aver influenzato l'aderenza alla terapia e quindi l'andamento dell'incidenza d'interruttori osservato, come: 1) un'incapacità dei soggetti a gestire la terapia autonomamente, 2) l'impossibilità di rinnovare la prescrizione (meno probabile) e 3) un ricovero ospedaliero dei soggetti. Inoltre è possibile ipotizzare che in tale situazione i medici abbiano optato per una riduzione della dose di VKA con lo scopo di mantenere stabile il paziente e ridurre il numero dei controlli in ospedale che ha portato a classificare erroneamente un soggetto come interruttore a causa del mancato refill del farmaco nei tempi attesi. Tale ipotesi sarà vagliata attraverso nuove analisi che considereranno tempi di *grace period* differenti (es. 60 - 90 giorni) al fine di cercare di selezionare in maniera più accurata i soggetti che interrompono la terapia da tutti gli altri.

Figura 4

Analisi dell'incidenza d'interruzione della terapia con VKA nel periodo 1 gennaio 2019 – 30 giugno 2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9 marzo 2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18 maggio 2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15 giugno 2020) (Governo Italiano, 2020).

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Durante le prime settimane successive all'inizio della fase 1 del lockdown si è assistito ad un decremento della prevalenza e dell'incidenza di utilizzatori di anticoagulanti,

fenomeno che è risultato più accentuato tra i soggetti trattati con DOAC rispetto a chi era trattato con VKA. Tali risultati ci permettono di ipotizzare una scarsa compliance al trattamento dei soggetti già in trattamento con anticoagulanti e un ritardo diagnostico tra i nuovi utilizzatori. Questo è perfettamente compatibile con la riorganizzazione dei servizi sanitari avvenuta durante le prime settimane della fase 1 e la reticenza degli assistiti ad accedere alle strutture ospedaliere per paura di contrarre il virus nello stesso periodo.

L'andamento nel tempo dell'incidenza di switch di trattamento suggerisce che probabilmente in una prima fase, il cambio di terapia (da VKA a DOAC) sia stato eseguito solamente per i soggetti più stabili per poi continuare nel tempo in concomitanza con la riapertura dei servizi sanitari. L'interruzione del trattamento con VKA ha evidenziato sì è osservata con minore frequenza nelle fasi iniziali del lockdown, per poi risalire da un incremento nel numero dei casi a ridosso delle fasi 2 e 3. Diversi fattori potrebbero spiegare questi risultati, come ad esempio la difficoltà dei pazienti a gestire autonomamente la terapia durante il lockdown; oppure la dose di trattamento può essere stata ridotta, portando a ritardare l'acquisto di ulteriori confezioni di farmaco, e facendo così erroneamente ritenere che i soggetti abbiano interrotto la terapia.

Riferimenti bibliografici

1. Erol MK, Kayıkçıoğlu M, Kılıçkap M, Güler A, Yıldırım A, Kahraman F, Can V, Inci S, Baysal SS, Er O, Zeybey U, Kafkas Ç, Yayla Ç, Arin CB, Aktaş I, Yalçın AA, Genç Ö. Treatment delays and in-hospital outcomes in acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A nationwide study. *Anatol J Cardiol*. 2020 Oct;24(5):334-342. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.98607.
2. Fileti L, Vecchio S, Moretti C, Reggi A, Aquilina M, Balducelli M, Santarelli A, Grosseto D, Pio-vaccari G, Rubboli A. Impact of the COVID-19 pandemic on coronary invasive procedures at two Italian high-volume referral centers. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Nov;21(11):869-873. doi: 10.2459/JCM.0000000000001101.
3. Governo Italiano-Presidenza del Consiglio dei Ministri. Coronavirus, le misure adottate dal Governo. Available at: <http://www.governo.it/it/coronavirus-misure-del-governo>. Access: 07/09/2020
4. Wang J, Chaudhry SA, Tahsili-Fahadan P, Altaweel LR, Bashir S, Bahiru Z, Fang Y, Qureshi AI. The impact of COVID-19 on acute ischemic stroke admissions: Analysis from a community-based tertiary care center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep 25;29(12):105344. doi: 10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2020.105344.