
PATTERN PRESCRITTIVO DEI FARMACI RIMBORSABILI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19 E DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: DIFFERENZE DI GENERE NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NELLE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI DELLA TOSCANA

*Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Francesca Collini, Fabrizio Gemmi – ARS Toscana
Niccolò Lombardi, Giada Crescioli, Alfredo Vannacci – Università degli Studi di Firenze
Andrea Spini, Sandra Donnini, Marina Ziche – Università degli Studi di Siena
Gianni Virgili – Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
Ersilia Lucenteforte – Università degli Studi di Pisa*

DOMANDA

Come è variato l'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 e dei farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2? Ci sono state differenze di genere nella popolazione generale e nelle residenze sanitarie assistenziali della Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 (marzo-aprile 2020), in considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ritenuto indispensabile fornire ai medici prescrittori elementi utili ad orientare la scelta terapeutica rispetto alle caratteristiche e al quadro clinico del singolo paziente [1].

Come mostrato dal Rapporto AIFA sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 [2], tra i principi attivi erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale per l'assistenza territoriale, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per COVID-19 (utilizzo *off-label*), l'idrossiclorochina, l'azitromicina e le eparine a basso peso molecolare (EBPM), durante la prima ondata della pandemia, hanno mostrato delle variazioni significative in termini di consumo.

L'idrossiclorochina è un antimalarico utilizzato anche in campo reumatologico che ha dimostrato in vitro e in vivo di possedere un effetto antivirale secondario alla capacità di questa molecola di inibire la fusione virus-cellula [3].

L'azitromicina è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, e delle infezioni della cute e dei tessuti molli. Esistono prove che questo tipo di antibiotici, oltre a inibire la

replicazione dei batteri patogeni, possano esercitare effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie. Inoltre, studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che azitromicina modula il sistema immunitario e riduce l'infiammazione, causando la *downregulation* delle molecole di adesione alla superficie cellulare e riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie [4].

Per quanto riguarda invece le EBPM, quest'ultime sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti non chirurgici ad aumentato rischio. Il razionale d'uso delle EBPM nel paziente affetto da COVID-19 deriva dalla loro efficacia nel ridurre il quadro di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare) osservato nei pazienti più gravi [5].

Tuttavia, le evidenze fornite dal rapporto AIFA circa le variazioni dei consumi di questi farmaci a livello territoriale durante la prima ondata della pandemia, riguardavano il consumo di confezioni di questi farmaci nella popolazione generale senza considerare l'effettivo numero delle persone che le avevano utilizzate. Inoltre, ad oggi non disponiamo di informazioni riguardo le possibili differenze di utilizzo di idrossiclorochina, azitromicina ed EBPM nei pazienti positivi a SARS-CoV-2 e nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA). In particolare, non disponiamo di evidenze circa le possibili differenze di genere nell'utilizzo di questi farmaci in ambito territoriale durante la prima ondata della pandemia. Quest'ultimo aspetto assume una particolare rilevanza viste le importanti differenze che si osservano nella frequenza, nei sintomi e nella letalità da COVID-19 nei due sessi e, pertanto, anche rispetto all'efficacia e sicurezza delle sopracitate terapie [6].

Un'ulteriore classe di farmaci il cui utilizzo territoriale durante la prima ondata della pandemia merita ulteriori approfondimenti è rappresentato dagli antiipertensivi. In particolare, come suggerito dal Rapporto AIFA [2], non è chiaro se alcune notizie diffuse dalla stampa nazionale e internazionale possano aver avuto un impatto significativo sull'utilizzo degli ACE-inibitori (ACE-i) e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (comunemente chiamati sartani) nella pratica clinica. Tali informazioni, ad oggi considerate infondate, riguardavano un presunto effetto negativo degli ACE-i e dei sartani sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 [7]. Ciò potrebbe aver contribuito a destabilizzare le certezze acquisite da anni di studi ed evidenze sull'efficacia e sicurezza di questi farmaci, causando una maggiore tendenza allo *switch* verso altri antiipertensivi.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per descrivere l'utilizzo territoriale di idrossiclorochina, azitromicina ed EBPM, e dei farmaci antiipertensivi nella popolazione generale toscana, sono state agganciate le informazioni registrate nel (1) database integrato dell'Agenzia Regionale di Sanità

(ARS) della Toscana con quelle del (2) registro regionale per il monitoraggio dei casi di COVID-19 e del (3) flusso dati dei pazienti ricoverati nelle RSA.

La popolazione in studio corrispondeva a tutti i soggetti che al 1 dicembre 2019 risultavano iscritti nell'Anagrafe regionale degli assistibili da almeno 6 mesi.

Per questi soggetti sono state identificate tutte le erogazioni dei farmaci di interesse registrate tra il 1 dicembre 2019 e il 30 maggio 2020 nei flussi dell'assistenza farmaceutica territoriale e della distribuzione diretta e per conto. È importante sottolineare che l'effettiva indicazione per cui i farmaci di interesse sono stati prescritti non è registrata nelle banche dati utilizzate per questo studio e pertanto non è nota.

Farmaci rimborsati per il trattamento territoriale del COVID-19

Per ciascun mese del periodo di osservazione sono stati identificati i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina, azitromicina ed EBPM. Questi sono stati definiti come coloro che avevano ricevuto almeno una dispensazione di un farmaco di interesse nel mese di riferimento e nessuna dispensazione dello stesso farmaco nei 6 mesi precedenti.

a) Idrossiclorochina

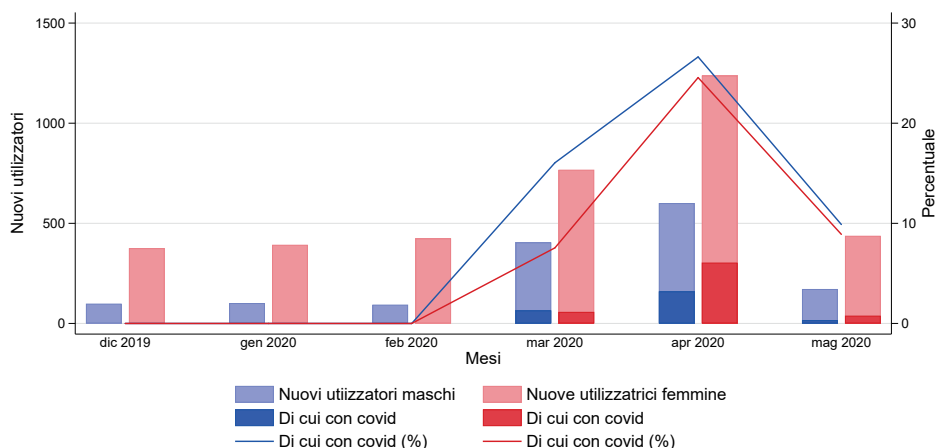
Nella popolazione generale toscana, rispetto ai mesi che hanno preceduto la prima ondata della pandemia (dicembre 2019-febbraio 2020), il numero di nuovi utilizzatori di idrossiclorochina è raddoppiato a marzo e triplicato ad aprile (**Tabella 1**), per poi tornare gradualmente verso i valori osservati nei mesi precedenti. Il rapporto uomini/donne tra i nuovi utilizzatori è passato da 1:4, tra dicembre e febbraio, a 1:2, tra marzo e aprile, riflettendo in maniera evidente il diverso impatto della malattia nei due sessi [6]. Negli stessi mesi di marzo e aprile, la distribuzione per classi di età del numero di nuovi utilizzatori di idrossiclorochina in entrambi i sessi ha mostrato uno spostamento verso la fascia 18-54, mentre per le sole donne si è osservato un netto aumento nella fascia 85+. Probabilmente questi risultati riflettono la distribuzione dei casi o sospetti casi di COVID-19 che non hanno necessitato di cure ospedaliere e perciò in trattamento domiciliare con idrossiclorochina.

La **Figura 1** mostra come nei mesi di marzo e aprile, rispetto al periodo dicembre-febbraio, i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina nella popolazione generale toscana siano aumentati fino a 6 volte tra gli uomini e fino a 3 volte tra alle donne. La percentuale di nuovi utilizzatori di idrossiclorochina già risultati positivi al SARS-COV-2 ha raggiunto il suo picco ad aprile e corrisponde a circa il 25% dei nuovi utilizzatori in entrambi i sessi. Ciò suggerisce un utilizzo di questo farmaco in molti casi in assenza di una diagnosi certa di infezione da SARS-COV-2 al momento della prima dispensazione. In particolare, sulla base dei dati a disposizione non è possibile escludere un uso inappropriato dell'idrossiclorochina a scopo profilattico, indicazione mai supportata né dalle linee guida AIFA né da evidenze scientifiche solide [8].

Tabella 1
Nuovi utilizzatori idrossiclorochina

	Dic 2019	Gen 2020	Feb 2020	Mar 2020	Apr 2020	Mag 2020
N	475	495	520	1176	1839	610
Età	63,8	64,6	62,8	60,9	59,4	60,0
Classe di età	0-17	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	14 (0,8)	3 (0,5)
	18-44	56 (11,8)	40 (8,1)	72 (13,8)	187 (15,9)	114 (18,7)
	45-54	73 (15,4)	71 (14,3)	81 (15,6)	235 (20,0)	103 (16,9)
	55-64	86 (18,1)	116 (23,4)	106 (20,4)	242 (20,6)	131 (21,5)
	65-74	118 (24,8)	129 (26,1)	116 (22,3)	264 (14,4)	114 (18,7)
	75-84	110 (23,2)	111 (22,4)	123 (23,7)	169 (14,4)	112 (18,4)
	85+	31 (6,5)	26 (5,3)	21 (4,0)	95 (8,1)	33 (5,4)
Donne	376 (79,2)	393 (79,4)	426 (81,9)	771 (65,6)	1238 (67,3)	438 (71,8)
Classe di età donne	0-17	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,2)	6 (0,5)	1 (0,2)
	18-44	52 (13,8)	32 (8,1)	63 (14,8)	254 (20,5)	80 (18,3)
	45-54	59 (15,7)	61 (15,5)	69 (16,2)	253 (20,4)	76 (17,4)
	55-64	75 (19,9)	95 (24,2)	87 (20,4)	221 (17,9)	99 (22,6)
	65-74	82 (21,8)	101 (25,7)	96 (22,5)	163 (13,7)	75 (17,1)
	75-84	80 (21,3)	86 (21,9)	95 (22,3)	179 (14,5)	82 (18,7)
	85+	27 (7,2)	17 (4,3)	15 (3,5)	156 (12,6)	25 (5,7)
Uomini	99 (20,8)	102 (20,6)	94 (18,1)	405 (34,4)	601 (32,7)	172 (28,2)
Classe di età uomini	0-17		1 (1,0)		8 (1,3)	2 (1,2)
	18-44	4 (4,0)	8 (7,8)	9 (9,6)	135 (22,5)	34 (19,8)
	45-54	14 (14,1)	10 (9,8)	12 (12,8)	105 (17,5)	27 (15,7)
	55-64	11 (11,1)	21 (20,6)	19 (20,2)	146 (24,3)	32 (18,6)
	65-74	36 (36,4)	28 (27,5)	20 (21,3)	95 (15,8)	39 (22,7)
	75-84	30 (30,3)	25 (24,5)	28 (29,8)	72 (12,0)	30 (17,4)
	85+	4 (4,0)	9 (8,8)	6 (6,4)	20 (4,9)	8 (4,7)

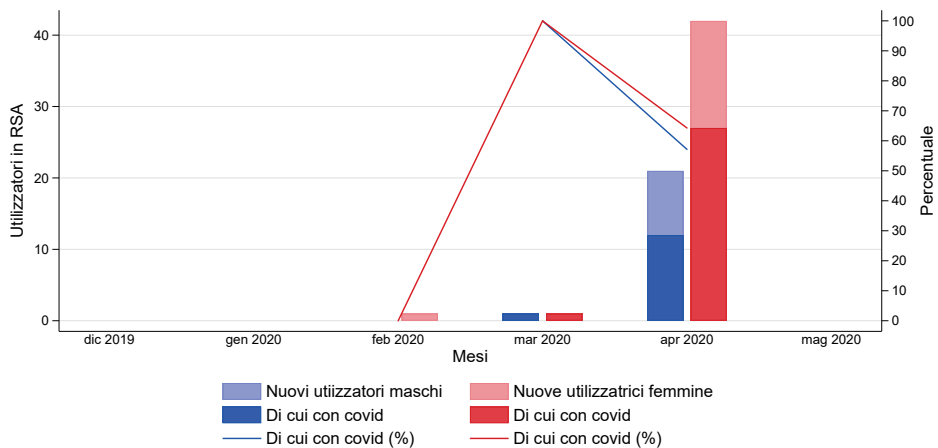
Figura 1
Nuovi utilizzatori di idrossiclorochina: proporzione con COVID-19



Diversamente da quanto osservato nella popolazione generale, all'interno delle RSA toscane (**Figura 2**) i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina si sono concentrati quasi esclusivamente nel mese di aprile, con circa il 60% dei nuovi utilizzatori di entrambi i sessi che risultavano essere positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione. Ciò indica un'uso di questo farmaco pressoché esclusivo per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.

Appare oggi importante sottolineare che, benché durante la prima ondata della pandemia da SARS-CoV-2 l'uso *off-label* di idrossiclorochina sia stato consentito unicamente nell'ambito nazionale di gestione dell'emergenza, alla luce delle evidenze di letteratura ad oggi prodotte circa la sua efficacia e sicurezza, AIFA in data 26 maggio 2020 ha sospeso l'autorizzazione al suo utilizzo *off-label* in ambito territoriale [3].

Figura 2
Nuovi utilizzatori di idrossiclorochina in RSA: proporzione con COVID-19



b) Azitromicina

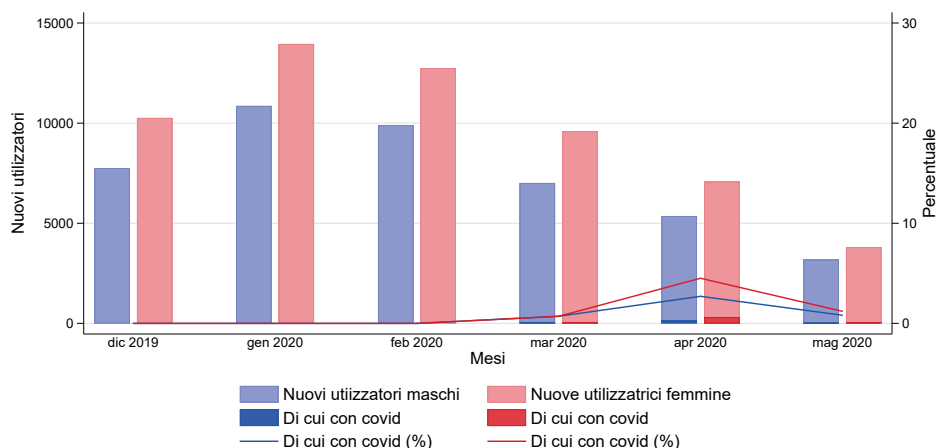
Nei mesi di marzo e aprile 2020, nella popolazione generale toscana, è stata osservata una diminuzione del numero di nuovi utilizzatori di azitromicina in entrambi i sessi (**Tabella 2**).

Nella popolazione generale toscana il numero di nuovi utilizzatori di azitromicina in ciascun mese del periodo di osservazione è apparso seguire l'andamento stagionale delle infezioni respiratorie per cui questo farmaco viene comunemente prescritto (**Figura 3**), con una percentuale trascurabile di pazienti positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione.

Tabella 2
Nuovi utilizzatori azitromicina

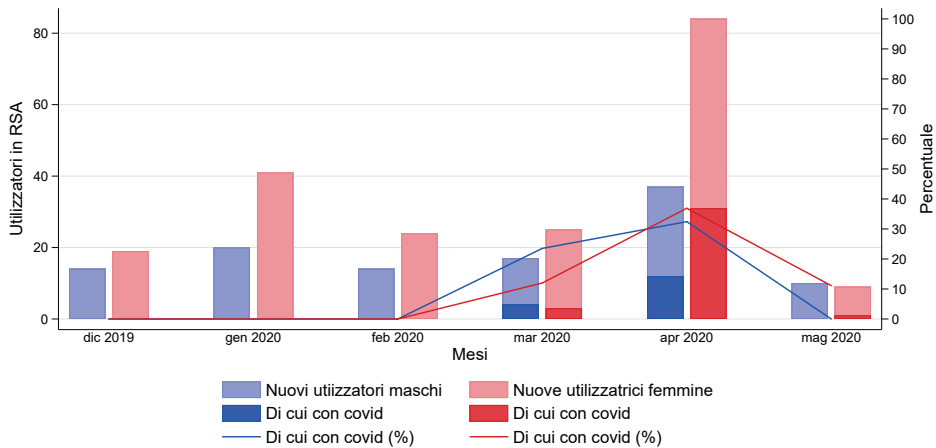
		Dic 2019	Gen 2020	Feb 2020	Mar 2020	Apr 2020	Mag 2020
N		17965	24834	22655	16618	12443	6990
Età		51,6	51,8	48,5	51,5	54,8	55,4
Classe di età	0-17	2376 (13,2)	3157 (12,7)	3800 (16,8)	1606 (9,7)	805 (6,5)	438 (6,3)
	18-44	3956 (22,0)	5569 (22,4)	5519 (24,4)	4388 (26,4)	3163 (25,4)	1753 (25,1)
	45-54	2485 (13,8)	3536 (14,2)	3074 (13,6)	2904 (17,5)	2110 (17,0)	1048 (15,0)
	55-64	2714 (15,1)	3713 (15,0)	3166 (14,0)	2500 (15,0)	1854 (14,9)	979 (14,0)
	65-74	2898 (16,1)	3914 (15,8)	3275 (14,5)	2366 (14,2)	1706 (13,7)	1106 (15,8)
	75-84	2368 (13,2)	3241 (13,1)	2521 (11,1)	1822 (11,0)	1651 (13,3)	1046 (15,0)
	85+	1168 (6,5)	1704 (6,9)	1300 (5,7)	1032 (6,2)	1154 (9,3)	620 (8,9)
Donne		10236 (57,0)	13963 (56,2)	12753 (56,3)	9603 (57,8)	7080 (56,9)	3802 (54,4)
Classe di età donne	0-17	1158 (11,3)	1490 (10,7)	1783 (14,0)	786 (8,2)	416 (5,9)	190 (5,0)
	18-44	2367 (23,1)	3214 (23,0)	3207 (25,1)	2628 (27,4)	1839 (26,0)	1017 (26,7)
	45-54	1468 (14,3)	2087 (14,9)	1820 (14,3)	1761 (18,3)	1261 (17,8)	597 (15,7)
	55-64	1621 (15,8)	2168 (15,5)	1893 (14,8)	1436 (15,0)	1008 (14,2)	515 (13,5)
	65-74	1626 (15,9)	2184 (15,6)	1885 (14,8)	1347 (14,0)	930 (13,1)	579 (15,2)
	75-84	1287 (12,6)	1748 (12,5)	1360 (10,7)	978 (10,2)	874 (12,3)	528 (13,9)
	85+	709 (6,9)	1072 (7,7)	805 (6,3)	667 (6,9)	752 (10,6)	376 (9,9)
Uomini		7729 (43,0)	10871 (43,8)	9902 (43,7)	7015 (42,2)	5363 (43,1)	3188 (45,6)
Classe di età uomini	0-17	1218 (15,8)	1667 (15,3)	2017 (20,4)	820 (11,7)	389 (7,3)	248 (7,8)
	18-44	1589 (20,6)	2355 (21,7)	2312 (23,3)	1760 (25,1)	1324 (24,7)	736 (23,1)
	45-54	1017 (13,2)	1449 (13,3)	1254 (12,7)	1143 (16,3)	849 (15,8)	451 (14,1)
	55-64	1093 (14,1)	1545 (14,2)	1273 (12,9)	1064 (15,2)	846 (15,8)	464 (14,6)
	65-74	1272 (16,5)	1730 (15,9)	1390 (14,0)	1019 (14,5)	776 (14,5)	527 (16,5)
	75-84	1081 (14,0)	1493 (13,7)	1161 (11,7)	844 (12,0)	777 (14,5)	518 (16,2)
	85+	459 (5,9)	632 (5,8)	495 (5,0)	365 (5,2)	402 (7,5)	244 (7,7)

Figura 3
Nuovi utilizzatori di azitromicina: proporzione con COVID-19



Diversamente, all'interno delle RSA il numero di nuovi utilizzatori di azitromicina è cresciuto notevolmente nel mese di aprile in concomitanza del picco della prima ondata (**Figura 4**). Nel mese di aprile i nuovi utilizzatori di sesso femminile sono stati oltre il doppio rispetto ai maschi con un incremento nettamente superiore rispetto al mese di marzo. Nello stesso mese di aprile la percentuale di nuovi utilizzatori di azitromicina positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione è stata inferiore al 40% in entrambi i sessi. È probabile che, alla luce della presunta utilità del farmaco nel trattamento del COVID-19, del concomitante picco pandemico e della difficoltà di quel periodo nell'ottenere in tempi brevi i risultati del tampone oro-faringeo per un'adeguata diagnosi differenziale, la scelta dell'antibiotico per i pazienti in RSA che presentavano sintomi da infezione respiratoria sia spesso ricaduta sull'azitromicina piuttosto che su altri antibiotici.

Figura 4
Nuovi utilizzatori di azitromicina in RSA: proporzione con COVID-19



c) Eparine a basso peso molecolare

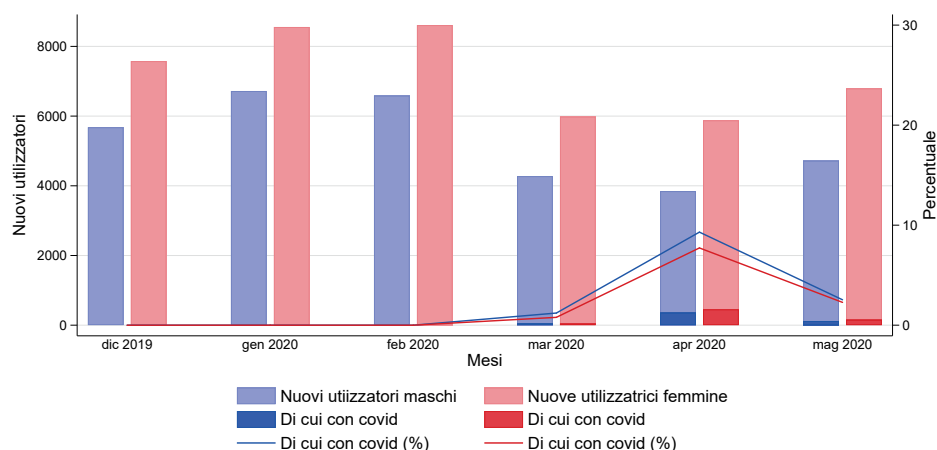
In entrambi i sessi, i nuovi utilizzatori di EPBM nella popolazione generale toscana sono stati in numero marcatamente inferiore nei mesi di marzo e aprile (**Tabella 3**) rispetto al periodo precedente (dicembre-febbraio). Ciò è prevalentemente riconducibile alla sospensione di tutti gli interventi chirurgici non urgenti.

La percentuale di nuovi utilizzatori di EBPM positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione è risultata essere sovrapponibile in entrambi i sessi con un picco pari a circa il 10% nel mese di aprile (**Figura 5**).

Tabella 3
Nuovi utilizzatori EBPM

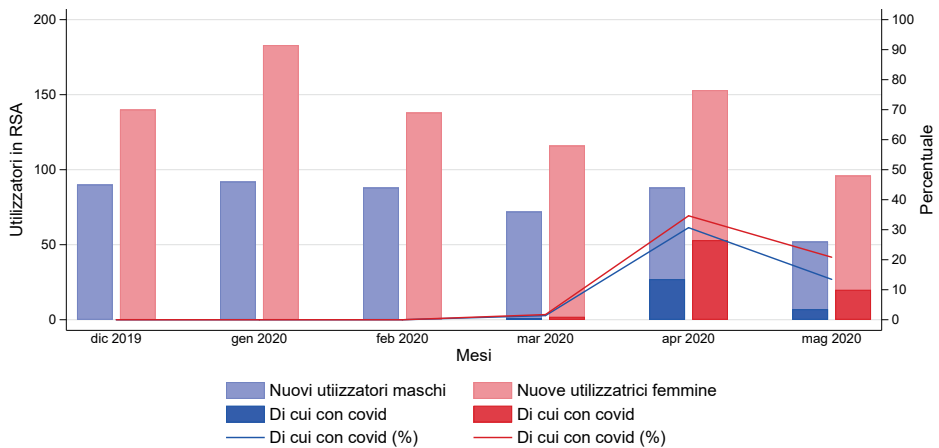
		Dic 2019	Gen 2020	Feb 2020	Mar 2020	Apr 2020	Mag 2020
N		13165	15291	15208	10265	9727	11520
Età		65,7	66,0	65,2	66,7	68,1	67,0
Classe di età	0-17	196 (1,5)	214 (1,4)	208 (1,4)	81 (0,8)	56 (0,6)	98 (0,9)
	18-44	1784 (13,6)	1943 (12,7)	1996 (13,1)	1333 (13,0)	1094 (11,2)	1428 (12,4)
	45-54	1442 (11,0)	1720 (11,2)	1840 (12,1)	1089 (10,6)	1028 (10,6)	1192 (10,3)
	55-64	1927 (14,6)	2268 (14,8)	2376 (15,6)	1462 (14,2)	1426 (14,7)	1682 (14,6)
	65-74	2757 (20,9)	3247 (21,2)	3320 (21,8)	2210 (21,5)	1895 (19,5)	2406 (20,9)
	75-84	3085 (23,4)	3601 (23,5)	3445 (22,7)	2437 (23,7)	2382 (24,5)	2754 (23,9)
	85+	1974 (15,0)	2298 (15,0)	2023 (13,3)	1653 (16,1)	1846 (19,0)	1960 (17,0)
Donne		7528 (57,2)	8563 (56,0)	8615 (56,6)	5986 (58,3)	5879 (60,4)	6797 (59,0)
Classe di età donne	0-17	72 (1,0)	73 (0,9)	89 (1,0)	24 (0,4)	31 (0,5)	42 (0,6)
	18-44	1130 (15,0)	1180 (13,8)	1226 (14,2)	871 (14,6)	772 (13,1)	942 (13,9)
	45-54	778 (10,3)	940 (11,0)	1062 (12,3)	621 (10,4)	581 (9,9)	671 (9,9)
	55-64	984 (13,1)	1165 (13,6)	1230 (14,3)	768 (12,8)	757 (12,9)	889 (13,1)
	65-74	1467 (19,5)	1672 (19,5)	1695 (19,7)	1173 (19,6)	1002 (17,0)	1247 (18,3)
	75-84	1741 (23,1)	2011 (23,5)	1936 (22,5)	1377 (23,0)	1401 (23,8)	1660 (24,4)
	85+	1356 (18,0)	1522 (17,8)	1377 (16,0)	1152 (19,2)	1335 (22,7)	1346 (19,8)
Uomini		5637 (42,8)	6728 (44,0)	6593 (43,4)	4279 (41,7)	3848 (39,6)	4723 (41,0)
Classe di età uomini	0-17	124 (2,2)	141 (2,1)	119 (1,8)	57 (1,3)	25 (0,6)	56 (1,2)
	18-44	654 (11,6)	763 (11,3)	770 (11,7)	462 (10,8)	322 (8,4)	486 (10,3)
	45-54	664 (11,8)	780 (11,6)	778 (11,8)	468 (10,9)	447 (11,6)	521 (11,0)
	55-64	943 (16,7)	1103 (16,4)	1146 (17,4)	694 (16,2)	669 (17,4)	793 (16,8)
	65-74	1290 (22,9)	1575 (23,4)	1625 (24,6)	1037 (24,2)	893 (23,2)	1159 (24,5)
	75-84	1344 (23,8)	1590 (23,6)	1509 (22,9)	1060 (24,8)	981 (25,5)	1094 (23,2)
	85+	618 (11,0)	776 (11,5)	646 (9,8)	501 (11,7)	511 (13,3)	614 (13,0)

Figura 5
Nuovi utilizzatori di EBPM: proporzione con COVID-19



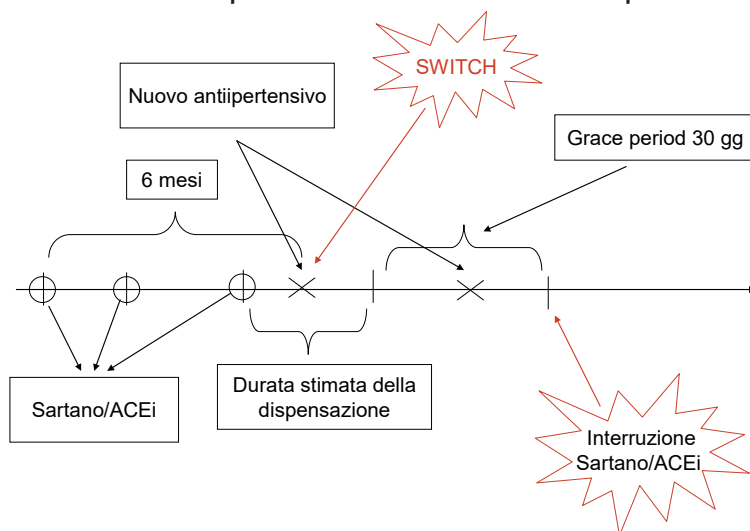
Restringendo l'analisi ai soli pazienti in RSA (**Figura 6**) si è osservato un andamento del numero assoluto di nuovi utilizzatori di EBPM differente rispetto a quello osservato nella popolazione generale. Nel mese di aprile, dove la percentuale di nuovi utilizzatori di EBPM positivi al SARS-CoV-2 nelle RSA ha raggiunto circa il 30% in entrambi i sessi, si è osservato un concomitante aumento del numero dei nuovi utilizzatori di EBPM fino a raggiungere i valori osservati nel mese di dicembre 2019.

Figura 6
Nuovi utilizzatori di EBPM in RSA: proporzione con COVID-19

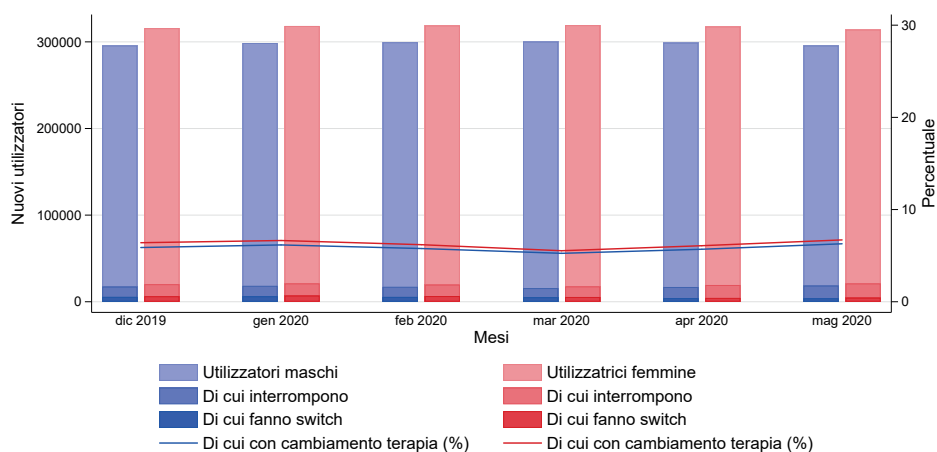


Farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa

Per descrivere l'utilizzo territoriale di ACE-i e sartani, e in particolare la frequenza con cui è avvenuto il passaggio ad altri farmaci antiipertensivi (*switch*) durante il periodo in studio, sono stati identificati tutti gli utilizzatori di ACEi o sartani in ciascun mese del periodo di osservazione. Questi sono stati definiti come tutti i soggetti con almeno una dispensazione di ACEi o sartano nel mese di interesse o nei 3 mesi precedenti. Tra questi, sono stati identificati gli utilizzatori di ACEi o sartani che hanno interrotto la terapia, ovvero gli utilizzatori che non hanno ricevuto una nuova dispensazione di ACEi o sartani nei 30 giorni successivi alla fine della durata dell'ultima dispensazione. Quest'ultima è stata calcolata attraverso il numero totale di unità posologiche dispensate. Successivamente, all'interno degli utilizzatori che interrompevano la terapia con ACEi o sartani, sono stati identificati gli *switchers* verso altra terapia antiipertensiva, ovvero coloro che hanno ricevuto una dispensazione di farmaco antiipertensivo diverso da ACEi o sartani registrata tra la data dell'ultima dispensazione e la data di interruzione del trattamento. In particolare, il nuovo farmaco antiipertensivo non doveva essere mai stato prescritto nei 6 mesi precedenti. La data della prima dispensazione del nuovo antiipertensivo corrispondeva alla data di *switch* (**Figura 7**).

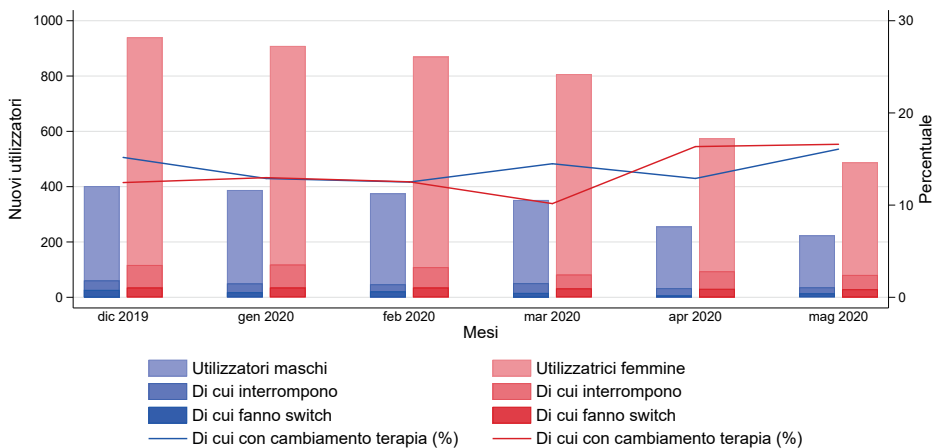
Figura 7**Identificazione dello switch terapeutico da ACEi o sartani ad altri antiipertensivi**

Nel periodo di osservazione, il numero di utilizzatori prevalenti di ACE-i e sartani nella popolazione generale toscana è rimasta pressoché costante con una leggera differenza d'uso a favore delle donne. Inoltre, non abbiamo osservato differenze nell'interruzione del trattamento con ACEi o sartani in favore di altri antiipertensivi, né una variazione nella proporzione di soggetti che hanno avuto uno *switch*, sia tra gli uomini che tra le donne (**Figura 8**).

Figura 8**Utilizzatori prevalenti di ACEi e sartani: occorrenza di interruzione e switch**

Contrariamente a quanto osservato per la popolazione generale durante il periodo di riferimento, nel contesto delle RSA toscane abbiamo osservato una diminuzione del numero di utilizzatori prevalenti di ACEi e sartani per entrambi i sessi. Tra gli utilizzatori di queste due classi di farmaci antipertensivi, la proporzione di *switchers* è risultata più alta tra gli uomini nel mese di marzo 2020 (15% uomini vs 10% donne), e tra le donne nel mese di aprile 2020 (17% donne vs 13% uomini) (**Figura 9**). Tuttavia, non siano state osservate differenze rilevanti rispetto ai mesi precedenti alla prima ondata della pandemia.

Figura 9
Utilizzatori prevalenti di ACEi e sartani in RSA: occorrenza di interruzione e switch



A questo riguardo è importante sottolineare che ad oggi: (1) non esistono evidenze che associano l'ipertensione arteriosa alla malattia COVID-19; (2) non ci sono prove che le persone con ipertensione siano sovrarappresentate tra quelle gravemente infette da COVID-19; (3) non esistono evidenze cliniche nell'uomo che associano l'assunzione di ACE-i o ARB alla malattia COVID-19; (4) non esistono dati clinici in pazienti che possano confermare l'effetto dannoso di ACE-i e ARB nel contesto della pandemia da SARS-CoV-2 [7].

RISPOSTA

Nella popolazione generale, l'impatto della pandemia sull'utilizzo dei farmaci ammessi alla rimborsabilità per il trattamento del COVID-19 è stato particolarmente evidente per l'idrossiclorochina e le EBPM. Sebbene i nuovi utilizzatori di idrossiclorochina siano notevolmente aumentati a causa di un suo utilizzo su larga scala per il trattamento

del COVID-19, per le EBPM si è osservata una riduzione del numero complessivo di nuovi utilizzatori. Questa riduzione può essere attribuita alla sospensione di tutti gli interventi chirurgici non urgenti avvenuta durante la prima ondata della pandemia.

Nelle RSA, invece, per ciascuno dei tre farmaci di interesse ad aprile 2020 è stato osservato un aumento del numero di nuovi utilizzatori e una percentuale di nuovi utilizzatori già positivi al SARS-CoV-2 al momento della prima dispensazione almeno 2 volte superiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale.

Nonostante il maggior impatto della malattia sugli uomini, a causa del maggior numero di donne nella popolazione generale, e in particolare nella popolazione anziana, i nuovi utilizzatori di sesso femminile sono stati in numero superiore anche nelle RSA, dove le nuove utilizzatrici ad aprile 2020 sono state circa il doppio dei nuovi utilizzatori per tutti e tre i farmaci considerati.

Relativamente all'utilizzo dei farmaci ACEi e sartani, questo studio non ha evidenziato alcuna differenza rilevante nella frequenza di *switch* verso altra terapia antipertensiva, sia nella popolazione generale toscana che in quella delle RSA.

Riferimenti bibliografici

1. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.
2. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1202341/AIFA_Rapporto_uso_farmaci_durante_epidemia_COVID-19.pdf/39f3399f-3bb0-e02c-5149-286135cc4e44.
3. Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina_22.07.2020.pdf/764add8f-f08f-0e26-df75-952986e54b8b.
4. Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28f0-805f096ae4d3.
5. Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7.
6. Differenze di genere in COVID-19: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-differenze-genere>.
7. Farmaci antipertensivi e COVID-19: la posizione della SIIA ribadita da Società Scientifiche Europee ed Internazionali: <https://sii.it/wp-content/uploads/2020/03/Statetment-SIIA.pdf>.
8. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2020388>.