
IMPATTO INDIRETTO DEL COVID-19 SULL'USO DEI FARMACI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA: CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE

Marco Finocchietti, Michela Servadio, Arianna Bellini, Antonio Addis, Valeria Belleudi – Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, SSR Regione Lazio

DOMANDA

Qual è stato l'impatto indiretto del COVID-19 a lungo termine nell'uso dei farmaci nella popolazione pediatrica?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto profondo sulla salute globale, non solo per gli effetti diretti della malattia, ma anche per le modifiche nei comportamenti e nei modelli di utilizzo dei servizi sanitari. Durante questo periodo, molte risorse sanitarie sono state riallocate verso la gestione dell'emergenza, determinando una riduzione degli accessi alle strutture sanitarie per altre patologie [1-3]. Questo ha comportato inevitabilmente anche un cambiamento nei trattamenti farmacologici, con effetti osservabili sull'intera popolazione [4].

In ambito pediatrico, dopo la fine dei periodi di lockdown è stato osservato un aumento delle infezioni virali e batteriche, probabilmente correlato alle restrizioni precedentemente imposte per limitare la diffusione del virus [5-6]. Inoltre, le politiche sanitarie messe in atto durante la pandemia, hanno provocato significativi cambiamenti nelle dinamiche sociali, con effetti particolarmente rilevanti sullo sviluppo emotivo e psicologico dei bambini e degli adolescenti [7].

Gli effetti indiretti a lungo termine di tali cambiamenti sono ancora oggetto di studio, ma è evidente che le interruzioni nell'assistenza sanitaria, le modifiche nei regimi di prescrizione e la mancanza di routine e interazioni sociali, abbiano influito significativamente sulla salute dei giovani. Analizzare l'impatto indiretto del COVID-19 sull'uso dei farmaci in pediatria permette di comprendere meglio le modifiche nei pattern terapeutici, identificando possibili rischi per la salute futura dei bambini e degli adolescenti, e orientando le politiche sanitarie affinché, anche in situazioni emergenziali, siano garantiti interventi preventivi e trattamenti adeguati e tempestivi.

Lo studio si inserisce nell'ambito del progetto IMPAVID, un progetto regionale di farmacovigilanza volto a monitorare l'impatto del COVID-19 sulla terapia farmacologica territoriale nella Regione Lazio.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo utilizzando i dati provenienti dai flussi amministrativi sanitari regionali. Nello specifico, sono stati analizzati i dati relativi alle dispensazioni dei farmaci avvenute tra gennaio 2018 e aprile 2023, riguardanti la popolazione pediatrica assistita e residente nella Regione Lazio. Le prevalenze d'uso mensili dei farmaci, calcolate come rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nel periodo di interesse e la popolazione di riferimento, sono state confrontate nelle diverse fasce d'età (0-2, 3-5, 6-13, 14-17 anni) prima, durante e dopo la pandemia. Le categorie terapeutiche analizzate includono quelle per la cura delle infezioni, dei disturbi respiratori e dei disturbi neuropsichiatrici.

L'analisi dei macro gruppi di categorie terapeutiche ha evidenziato una riduzione nell'uso di antibiotici per uso sistemico (J01) durante il periodo pandemico rispetto a quello precedente, seguita da una successiva ripresa (**Figura 1A**). In particolare, nelle fasce di età 0-2, 3-5 e 6-13 anni, sono stati osservati dei picchi d'utilizzo tra fine 2022 e inizio 2023, nel caso della fascia 0-2 e in parte per la fascia 3-5, l'incremento era già visibile sul finire del 2021.

Andamento analogo è emerso anche nell'uso dei farmaci per i disturbi ostruttivi respiratori (R03) e dei corticosteroidi sistemici (H02) (**Figura 1B e 1C**).

A partire da tali dati, per i principali principi attivi appartenenti alle categorie terapeutiche sopra descritte, sono state calcolate le prevalenze d'uso e le relative variazioni percentuali per la stagione invernale (settembre-aprile) (**Tabella 1**). Tra gli antibiotici per uso sistemico, la maggior variazione è stata osservata per l'azitromicina per le classi di età 0-2, 3-5 e 6-13 anni, con un incremento rispettivamente di +29,2%, +42,0% e +39,9% tra la stagione invernale 2018/2019 e quella 2022/2023. Nella fascia d'età 14-17 si è osservato un incremento pressoché paragonabile sia per la cefixima (+34,9%) che per l'azitromicina (+31,3%). Per quanto riguarda l'uso dei farmaci per i disturbi ostruttivi respiratori, il principio attivo budesonide, un corticosteroide inalatorio, ha subito la maggiore variazione in positivo in tutte le classi di età, con un incremento crescente al crescere dell'età: +67,0% nella classe 0-2, +89,8% nella classe 3-5, +101,6% nella classe 6-13 e +102,1% nella classe 14-17. Fra i principi attivi analizzati, l'unico che ha mostrato un decremento e in tutte le classi, è stato il fluticasone, con i seguenti valori di variazione percentuale dalla classe 0-2 alla classe 14-17: -15,1%, -0,2%, -5,9% e -21,5%. Tale riduzione potrebbe essere legata a motivazioni logistiche, data la carenza di diverse specialità medicinali già a partire dal 2021 [8].

Figura 1
Trend nella prevalenza d'uso mensile dei farmaci per le infezioni respiratorie prima durante e post pandemia da COVID-19: analisi per fascia d'età

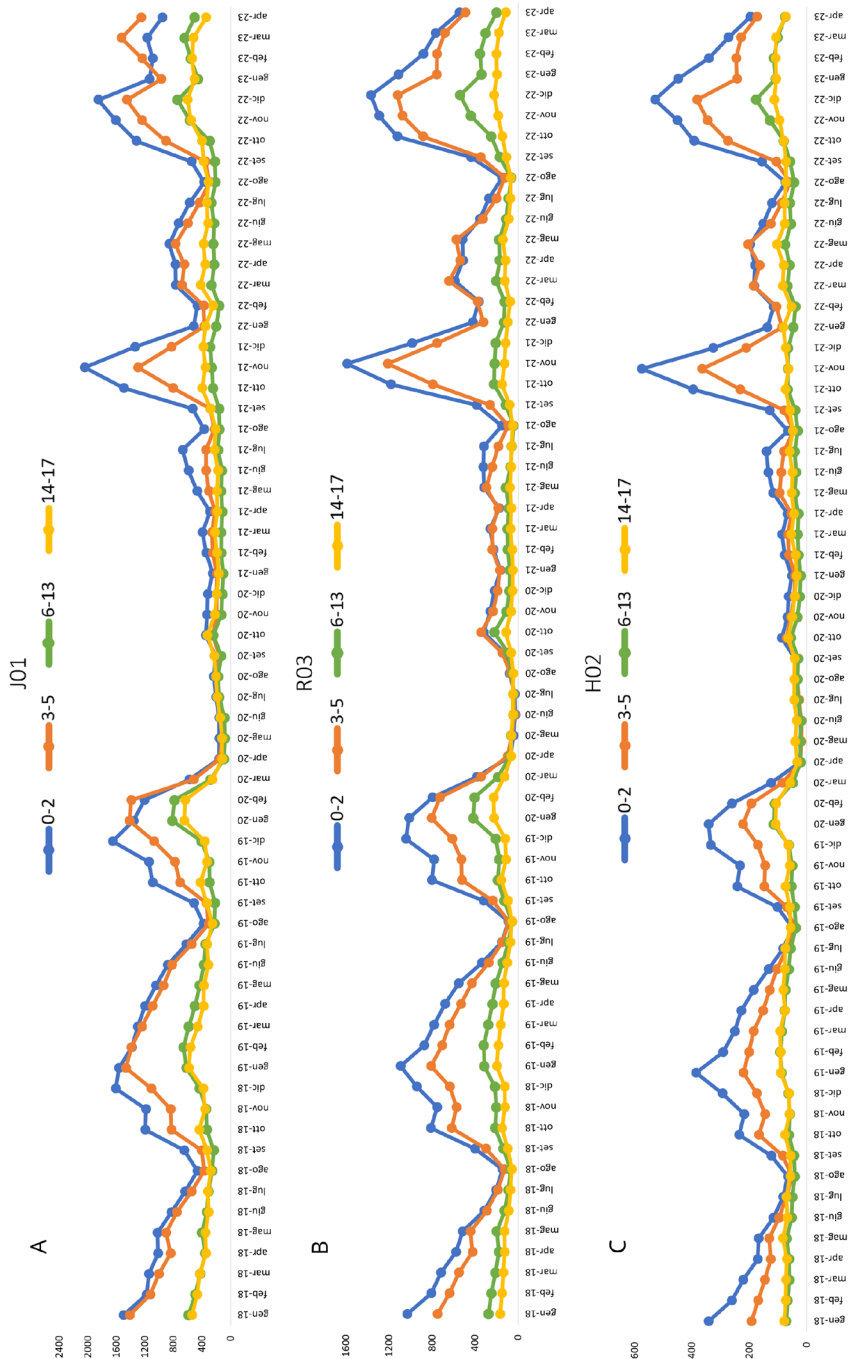


Tabella 1
Andamento della prevalenza d'uso dei principali principi attivi per le infezioni respiratorie nei periodi invernali pre-, durante e post-pandemia

Principio attivo		ATC	età 6-13					età 14-17						
			Set - Apr 18-19	Set - Apr 19-20	Set - Apr 20-21	Set - Apr 21-2022	Set - Apr 22-23	Δ22-23vs18-19%	Set - Apr 18-19	Set - Apr 19-20	Set - Apr 20-21	Set - Apr 21-2022	Set - Apr 22-23	Δ22-23vs18-19%
Antibatterici per uso sistemico		J01	2563,5	2339,3	895,7	1430,8	2723,6	6,2%	2587,9	2352,2	1431,2	2225,0	2816,2	8,8%
Amoxicillina ed inibitore delle beta-lattamasi		J01CR02	1330,4	1141,3	398,8	625,1	1484,2	11,6%	1141,3	1017,4	537,3	833,0	1261,8	10,6%
Cefixima		J01DD08	561,3	486,9	181,0	342,4	663,7	18,3%	505,7	462,4	204,6	437,2	682,1	34,9%
Aztitromicina		J01FA10	342,2	318,5	184,0	291,8	478,7	39,9%	398,0	367,6	329,9	579,2	522,6	31,3%
Claritromicina		J01FA09	404,1	358,5	86,9	183,0	345,8	-14,4%	348,8	331,7	131,7	277,6	365,7	4,9%
Amoxicillina		J01CA04	196,5	221,0	51,4	84,7	155,1	-21,1%	98,0	95,8	38,8	61,0	86,5	-11,8%
Corticosteroidi sistemici		H02	473,0	426,4	218,1	382,4	676,5	43,0%	516,7	477,9	332,7	516,2	644,9	24,8%
Betametazone		H02AB01	449,3	404,9	195,8	353,2	646,5	43,9%	438,7	405,9	234,5	376,2	530,9	21,0%
Prednisone		H02AB07	21,7	20,7	19,4	26,4	29,5	36,0%	66,5	68,3	80,1	122,3	103,4	55,4%
Farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie		R03	1294,2	1229,9	558,4	967,5	1735,6	34,1%	834,2	793,5	348,1	650,1	970,4	16,3%
Beclometasone		R03BA01	616,9	596,7	243,0	471,6	846,2	37,2%	348,8	348,6	104,1	290,3	471,7	35,2%
Budesonide		R03BA02	310,8	302,3	104,7	254,7	626,6	101,6%	81,1	80,5	32,2	81,5	163,9	102,1%
Salbutamolo		R03AC02	470,5	416,4	192,1	326,5	518,0	10,1%	194,9	189,2	97,6	158,5	199,8	2,5%
Salbutamolo e ipratropio bromuro		R03AL02	76,6	69,9	19,1	47,9	115,4	50,6%	39,1	36,2	7,5	30,8	53,6	37,1%
Fluticasone		R03BA05	179,9	152,8	101,0	126,3	169,3	-5,9%	113,4	94,1	47,6	72,8	89,0	-21,5%

Il dato è mostrato su 10000 abitanti.

Per la classe dei corticosteroidi sistemici, sebbene il betametasone sia il principio attivo con la più alta prevalenza d'uso in tutte le classi di età, non risulta sempre quello con la maggiore variazione in positivo nella popolazione. In particolare, il prednisone mostra la maggior variazione per le classi 0-2 e 14-17 anni, con un incremento rispettivamente del +41,2% e +55,4%; mentre il betametasone registra la maggior variazione nelle classi 3-5 e 6-13 anni, con un aumento del +55,4% e +43,9%.

Inoltre, nella stagione invernale, per la popolazione sotto i 2 anni di età, è stata indagata la variazione nell'uso di palivizumab, un farmaco utilizzato nella profilassi passiva contro il virus respiratorio sinciziale nei nati a più alto rischio (**Figura 2**). In particolare, nei nati fra 0 e 5 mesi, l'uso del palivizumab tra il 2018/19 e il 2022/23 è più che raddoppiato.

Infine, di particolare interesse è stata l'analisi relativa all'uso di farmaci antipsicotici (N05A) e antidepressivi (N06A), nei minori in età scolare (6-10), nella fase puberale (11-13) o adolescenziale (14-17) (**Tabella 2**). È stato osservato un incremento nell'uso incidente di antipsicotici e antidepressivi, particolarmente marcato nelle femmine con fascia d'età tra i 14 e i 17anni. Nello specifico, per gli antipsicotici l'incidenza d'uso media quadrimestrale è passata da 9,7⁰/000 nel 2019 al 26,6⁰/000 nel 2022, mentre la variazione nello stesso periodo è stata da 16,5⁰/000 a 34,3⁰/000. Per entrambe le categorie è stata osservata una lieve flessione nel primo quadrimestre 2023 (24,4⁰/000 e 30,8⁰/000, rispettivamente).

Per avere un quadro più completo dell'uso di risorse sanitarie legate all'impatto indiretto del COVID-19 sulla salute mentale nella popolazione adolescenziale, è stata indagata la variazione quadrimestrale nell'incidenza di accessi in pronto soccorso o ricoveri per disturbi neuropsichiatrici, nonché nelle prestazioni specialistiche psichiatriche per la fascia d'età 14-17, e separatamente per sesso (**Tabella 3**). Nei maschi, nel periodo in studio, non emergono variazioni rilevanti in termini di accessi in pronto soccorso per disturbi neuropsichiatrici o prestazioni specialistiche psichiatriche. Tuttavia, è stato osservato un leggero incremento dei ricoveri a partire dal quadrimestre settembre-dicembre 2020, sia in termini di numero che di soggetti. Nelle femmine, invece, si è registrato un incremento continuo, a partire dal quadrimestre maggio-agosto 2021, nell'uso di tutte le risorse sanitarie analizzate relative al trattamento di disturbi neuropsichiatrici.

Figura 2
Trend nella prevalenza d'uso mensile del pativizumab nei bambini con età inferiore ai 2 anni prima, durante e post pandemia da COVID-19

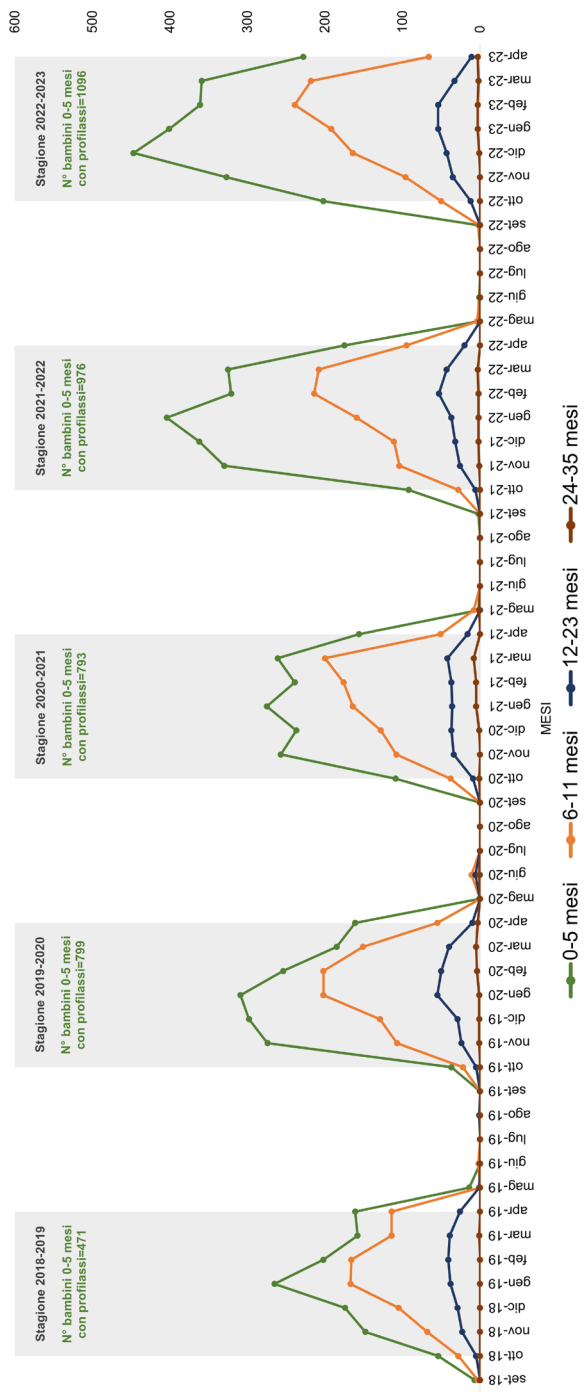


Tabella 2
Prevalenza d'uso quadrimestrale di antipsicotici, antidepressivi, psicostimolanti nei minori in età scolare, nella fase puberale o adolescenziale nei periodi pre-, durante e post-pandemia

Periodo	Antipsicotici (N05A)						Antidepressivi (N06A)					
	Maschi			Femmine			Maschi			Femmine		
	6-10	11-13	14-17	6-10	11-13	14-17	6-10	11-13	14-17	6-10	11-13	14-17
2019												
Gen-Apr	2,69	5,85	10,52	1,26	4,15	9,24	1,94	4,51	11,14	2,76	6,09	16,72
Mag-Ago	2,62	4,88	10,83	1,90	3,24	8,14	1,94	3,29	9,18	1,50	4,93	13,53
Set-Dic	3,52	6,59	11,86	1,82	5,83	11,77	2,54	4,88	12,89	1,97	6,48	19,14
2020												
Gen-Apr	3,49	5,08	9,99	1,77	5,36	12,39	1,36	3,99	8,14	2,25	6,00	14,70
Mag-Ago	2,35	3,87	8,14	2,09	4,72	10,31	1,21	2,54	6,28	1,53	4,34	14,70
Set-Dic	3,79	4,84	9,68	1,36	9,32	14,48	1,74	2,90	10,30	1,69	7,53	21,83
2021												
Gen-Apr	2,93	7,70	9,40	1,31	10,47	24,24	1,16	3,97	10,31	2,05	8,30	28,42
Mag-Ago	3,55	5,65	11,43	1,88	11,88	21,24	1,39	3,85	10,31	1,88	8,68	25,21
Set-Dic	3,94	5,53	12,03	2,37	15,20	27,03	2,24	4,33	13,55	2,05	14,05	42,26
2022												
Gen-Apr	4,53	5,18	13,33	2,34	10,59	30,91	1,83	5,18	11,06	2,01	9,95	39,00
Mag-Ago	4,13	6,38	10,56	1,76	10,21	24,39	1,43	5,18	8,29	1,42	8,04	29,23
Set-Dic	4,37	7,95	11,06	2,68	10,47	24,60	0,79	2,89	13,82	1,76	10,72	34,69
2023												
Gen-Apr	3,84	6,44	12,07	1,12	8,03	24,38	1,47	5,23	11,88	2,24	9,07	30,84

Il dato è mostrato su 10000 abitanti.

Tabella 3

Prevalenza d'uso quadrimestrale di uso di risorse sanitarie associate a disturbi psichiatrici nella popolazione adolescenziale nei periodi pre-, durante e post-pandemia

	Gen -Apr 2018	Mag -Ago 2018	Set -Dic 2018	Gen -Apr 2019	Mag -Ago 2019	Set -Dic 2019	Gen -Apr 2020	Mag -Ago 2020	Set -Dic 2020	Gen -Apr 2021	Mag -Ago 2021	Set -Dic 2021	Gen -Apr 2022	Mag -Ago 2022	Set -Dic 2022	Gen -Apr 2023		
M	N	171	194	208	182	227	226	185	196	153	178	207	240	195	215	224	195	
	Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da pronto soccorso)	Sog	155	169	183	160	194	188	151	174	129	138	179	209	167	173	184	163
	%	0,16	0,17	0,19	0,16	0,20	0,19	0,15	0,18	0,13	0,14	0,18	0,21	0,16	0,17	0,18	0,16	
	N	93	127	169	97	177	171	94	110	187	122	123	205	117	142	208	180	
	Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da ricovero)	Sog	87	119	165	89	160	163	83	104	180	109	114	187	107	134	191	160
	%	0,09	0,12	0,17	0,09	0,16	0,17	0,08	0,11	0,18	0,11	0,11	0,19	0,10	0,13	0,19	0,15	
	N	1650	1515	1264	1696	1563	1649	1167	849	1132	1363	1104	1233	1547	1306	1557	1759	
	Prestazioni specialistiche legate alla psichia- tria (da assistenza specialistica)	Sog	761	659	611	718	647	721	545	396	585	597	494	520	611	497	648	657
	%	0,77	0,67	0,62	0,73	0,65	0,73	0,55	0,40	0,59	0,59	0,49	0,52	0,59	0,48	0,63	0,63	
	N	366	331	333	360	316	316	326	213	246	231	369	474	545	602	514	526	538
F	Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da pronto soccorso)	Sog	314	282	284	298	275	283	188	217	199	286	408	434	489	418	420	438
	%	0,34	0,31	0,31	0,32	0,30	0,31	0,20	0,23	0,21	0,30	0,43	0,46	0,51	0,43	0,44	0,45	
	N	205	228	333	199	280	280	361	178	183	321	321	376	557	464	472	607	434
	Malattie-Disturbi neuropsichiatrici o del neurosviluppo (da ricovero)	Sog	178	184	297	170	241	300	159	169	297	275	342	470	409	423	538	383
	%	0,2	0,2	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,4	0,4	0,6	0,4
	N	1886	2081	1912	2239	1908	2003	1397	1272	1272	2269	2145	2382	2940	3011	3392	3611	
	Prestazioni specialistiche legate alla psichia- tria (da assistenza specialistica)	Sog	706	645	668	762	640	730	563	438	681	755	696	762	830	788	923	933
	%	0,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,6	0,5	0,7	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8	1,0	1,0	1,0

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Lo studio ha evidenziato una riduzione significativa dell'uso di antibiotici durante il periodo pandemico, attribuibile alla minore circolazione di agenti patogeni dovuta alle misure di distanziamento sociale e all'uso di mascherine. Tuttavia, nel periodo post-pandemico è stato registrato un aumento importante della prevalenza d'uso di farmaci utilizzati per il trattamento di infezioni respiratorie, suggerendo una loro maggior frequenza e complessità di gestione rispetto al periodo pre-pandemico. Tale fenomeno, può essere attribuito all'indebolimento del sistema immunitario e alla recrudescenza di virus e batteri respiratori più aggressivi che potrebbe aver reso la popolazione pediatrica maggiormente suscettibile alle infezioni [9,10]. Tuttavia, non si può escludere che l'uso di alcuni questi farmaci sia in parte riconducibile anche al loro impiego nel trattamento dell'infezione da COVID-19, come suggerito dalla letteratura [11]. Indipendentemente dall'impatto diretto o indiretto della pandemia, l'aumento osservato, in molti casi, potrebbe aver portato anche a una crescita delle terapie inappropriate, come l'uso di antibiotici in caso di infezioni virali o di cortisonici inalatori nelle flogosi delle prime vie respiratorie nei bambini. L'inappropriatezza prescrittiva è un elemento da non sottovalutare, visto l'impatto che può avere sia a livello individuale, compromettendo la gestione ottimale delle patologie, sia a livello globale, contribuendo al fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

L'analisi delle prescrizioni di farmaci per i disturbi neuropsichiatrici mette in luce, in linea con quanto riportato dalla letteratura nazionale e internazionale [12-14], un incremento significativo nell'uso di tali farmaci, verosimilmente legato al trattamento dei problemi di salute mentale negli adolescenti emersi nel corso della pandemia. Di particolare rilievo è l'impatto osservato nella popolazione femminile di età 14-17, per la quale è stato registrato un aumento sia nell'uso di farmaci, sia nell'accesso alle risorse sanitarie per il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici.

Nel complesso, i cambiamenti indotti dalla pandemia hanno avuto un impatto duraturo sui modelli di prescrizione farmacologica pediatrica. Alla luce di ciò, risulta necessario monitorare attentamente le conseguenze di tali cambiamenti a lungo termine, al fine di identificare possibili complicazioni in una fase precoce e di garantire una gestione adeguata delle terapie. Studi futuri dovrebbero focalizzarsi sull'ottimizzazione delle strategie terapeutiche, non solo per rispondere alle necessità della popolazione pediatrica post-pandemia, ma anche per migliorare la gestione di interventi preventivi e terapeutici in contesti emergenziali.

Riferimenti bibliografici

- [1] Santi L, Golinelli D, Tampieri A, et al. Non-COVID-19 patients in times of pandemic: Emergency department visits, hospitalizations and cause-specific mortality in Northern Italy. *PLoS One*. 2021;16:e0248995. doi:10.1371/journal.pone.0248995
- [2] Spadea T, Di Girolamo C, Landriscina T, et al. Indirect impact of COVID-19 on hospital care pathways in Italy. *Sci Rep*. 2021;11:21526. doi:10.1038/s41598-021-00982-4
- [3] European Commission. State of Health in the EU Companion Report 2021. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2022
- [4] The Medicines Utilisation Monitoring Centre. Report on Medicines use during COVID-19 pandemic, year 2020. Rome: Italian Medicines Agency, 2020
- [5] Kadambari S, Goldacre R, Morris E, et al. Indirect effects of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observational study. *BMJ*. 2022;376:e067519. doi:10.1136/bmj-2021-067519
- [6] Ciofi Degli Atti M, Rizzo C, D'Amore C, et al. Acute respiratory infection emergency access in a tertiary care children hospital in Italy, prior and after the SARS-CoV-2 emergence. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17:e13102. doi:10.1111/irv.13102
- [7] Meade J. Mental Health Effects of the COVID-19 Pandemic on Children and Adolescents: A Review of the Current Research. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68:945-959. doi:10.1016/j.pcl.2021.05.003
- [8] <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>
- [9] <https://sip.it/2022/02/28/virus-respiratori-stagionali-cosa-e-cambiato-rispetto-allera-pre-covid-19/>
- [10] Metz C, Schmid A, Veldhoen S. Increase in complicated upper respiratory tract infection in children during the 2022/2023 winter season-a post coronavirus disease 2019 effect?. *Pediatr Radiol*. 2024;54:49-57. doi:10.1007/s00247-023-05808-1
- [11] Belleudi V, Finocchietti M, Fortinguerra F, et al. Drug Prescriptions in the Outpatient Management of COVID-19: Evidence-Based Recommendations Versus Real Practice. *Front Pharmacol*. 2022;13:825479. doi:10.3389/fphar.2022.825479
- [12] Clavenna A, Cartabia M, Fortino I, et al. Burden of the COVID-19 pandemic on adolescent mental health in the Lombardy Region, Italy: a retrospective database review. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8:e002524. doi:10.1136/bmjpo-2024-002524
- [13] Otter M, Kothgassner OD, Lepuschütz L, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on rates of adolescents receiving psychopharmacological medication in Austria. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2024;18:10. doi:10.1186/s13034-023-00684-x
- [14] Dörks M, Bachmann CJ, Below M, Hoffmann F, Paschke LM, Scholle O. Trends in antipsychotic use among children and adolescents in Germany: a study using 2011-2020 nationwide outpatient claims data. *Front Psychiatry*. 2023;14:1264047. doi:10.3389/fpsyt.2023.1264047