

L'uso dei farmaci durante la pandemia di covid-19 in Italia

AURORA DI FILIPPO¹, FABIO AMBROSINO², FRANCESCA GALLINELLA¹, ANDREA FABRIZI¹, MAURIZIO TRAPANESE¹, FRANCESCO TROTTA¹, CLAUDIA BIFFOLI³

¹Agenzia Italiana del Farmaco, Roma; ²Il Pensiero Scientifico Editore, Think2it; ³Ministero della Salute, Roma.

Pervenuto su invito il 15 aprile 2021.

Riassunto. L'Agenzia Italiana del Farmaco ha avviato, a partire dai primi mesi del 2020, un monitoraggio dell'uso dei farmaci utilizzati nel corso della pandemia di covid-19. Questo ha permesso di individuare delle tendenze specifiche negli acquisti a livello ospedaliero e territoriale, come l'ampio ricorso a farmaci fuori indicazione terapeutica e con scarse prove di efficacia nelle prime settimane dell'epidemia, e di valutare progressivamente il grado di recepimento delle indicazioni regolatorie e ministeriali.

Fin dalle prime fasi dell'emergenza covid-19 è emersa per l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la necessità di monitorare in modo specifico l'uso dei farmaci utilizzati nel corso dell'epidemia. È infatti fondamentale, in un contesto caratterizzato da grande incertezza e da continui aggiornamenti delle linee guida, disporre di informazioni utili a una corretta lettura e interpretazione dei dati. È stato quindi realizzato un primo rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) sull'uso dei farmaci utilizzati, a livello ospedaliero e territoriale, nella fase iniziale dell'epidemia¹. Questo metteva a confronto i consumi relativi al periodo compreso tra marzo a maggio del 2020 con quelli del trimestre immediatamente precedente, da dicembre 2019 a febbraio 2020. In seguito, il 4 marzo 2021, è stato pubblicato un aggiornamento dei dati in riferimento alle fasi successive dell'epidemia². Il monitoraggio ha preso in considerazione diverse categorie di farmaci, andando a valutare le oscillazioni negli acquisti in riferimento al progressivo aggiornamento degli indirizzi regolatori. I volumi osservati per ciascun farmaco sono stati standardizzati per 10.000 abitanti/*die*, andando a valutare le differenze pre- e post-covid-19 in termini di differenza assoluta, differenza percentuale e di p-value (p).

L'uso dei farmaci nel corso della prima ondata

Una prima analisi del Rapporto OsMed ha riguardato i farmaci utilizzati specificatamente per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 nel corso della prima ondata, includendo quelli valutati in fasi diverse e a vario titolo (uso compassionevole, uso off-label, studi sperimentali, ecc.) da AIFA. In questa categoria l'andamento degli acquisti è risultato associato alle

Drug use during the covid-19 pandemic in Italy.

Summary. The Italian Medicines Agency has started, since the first months of 2020, a monitoring of drug use during the covid-19 pandemic. This made it possible to identify specific trends in hospital and local purchases, such as the extensive use of off-label drugs with little evidence of efficacy during the first weeks of the epidemic, and to progressively assess the degree of implementation of regulatory and ministerial recommendations.

diverse fasi dell'epidemia, con le prime settimane caratterizzate da un ampio utilizzo di farmaci fuori indicazione terapeutica. In particolare, in ambito ospedaliero i farmaci per i quali è stato registrato un incremento significativo ($p < 0,001$) rispetto al periodo pre-covid-19 sono risultati essere idrossiclorochina (+4.662%), azitromicina (+195%), lopinavir/ritonavir (+98%), darunavir/cobicistat (+29%) e altri immunosoppressori come anakinra (+74%), colchicina (+70%), sarilumab (+60%), tocilizumab (+55%) e canakinumab (+45%). In linea generale l'enorme incremento nell'utilizzo di alcuni di questi agenti si è poi progressivamente ridimensionato alla luce delle evidenze scientifiche provenienti da studi clinici condotti con garanzie di rigore metodologico: il consumo di idrossiclorochina, per esempio, ha raggiunto il picco di 86,97 acquisti mensili per 10.000 abitanti/*die* nei primi giorni di aprile per poi ridursi a 26,26 acquisti mensili per 10.000 abitanti/*die* alla fine di maggio³. Non sono state registrate, invece, variazioni significative tra periodo pre- e post-covid-19 per quanto riguarda il consumo di eparine e farmaci steroidei, tra i più efficaci nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 secondo i risultati degli studi clinici (figura 1a e 1b)^{4,5}. Sempre in ambito ospedaliero, poi, è stato registrato un aumento significativo dei consumi di ossigeno medico e dei farmaci iniettabili (anestetici generali, stimolanti cardiaci, curari, acido ascorbico, antidoti, ipnotici e sedativi), verosimilmente utilizzati per il supporto dei pazienti affetti da covid-19 ricoverati in terapia intensiva. Il consumo dei farmaci iniettabili, inoltre, è risultato correlato all'andamento dei ricoveri per questa malattia. A livello territoriale è invece emersa un'elevata disomogeneità nell'utilizzo dei farmaci utilizzati per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, non correlata all'incidenza dei contagi: l'aumento massimo nel consumo di idrossiclorochina, per esempio,

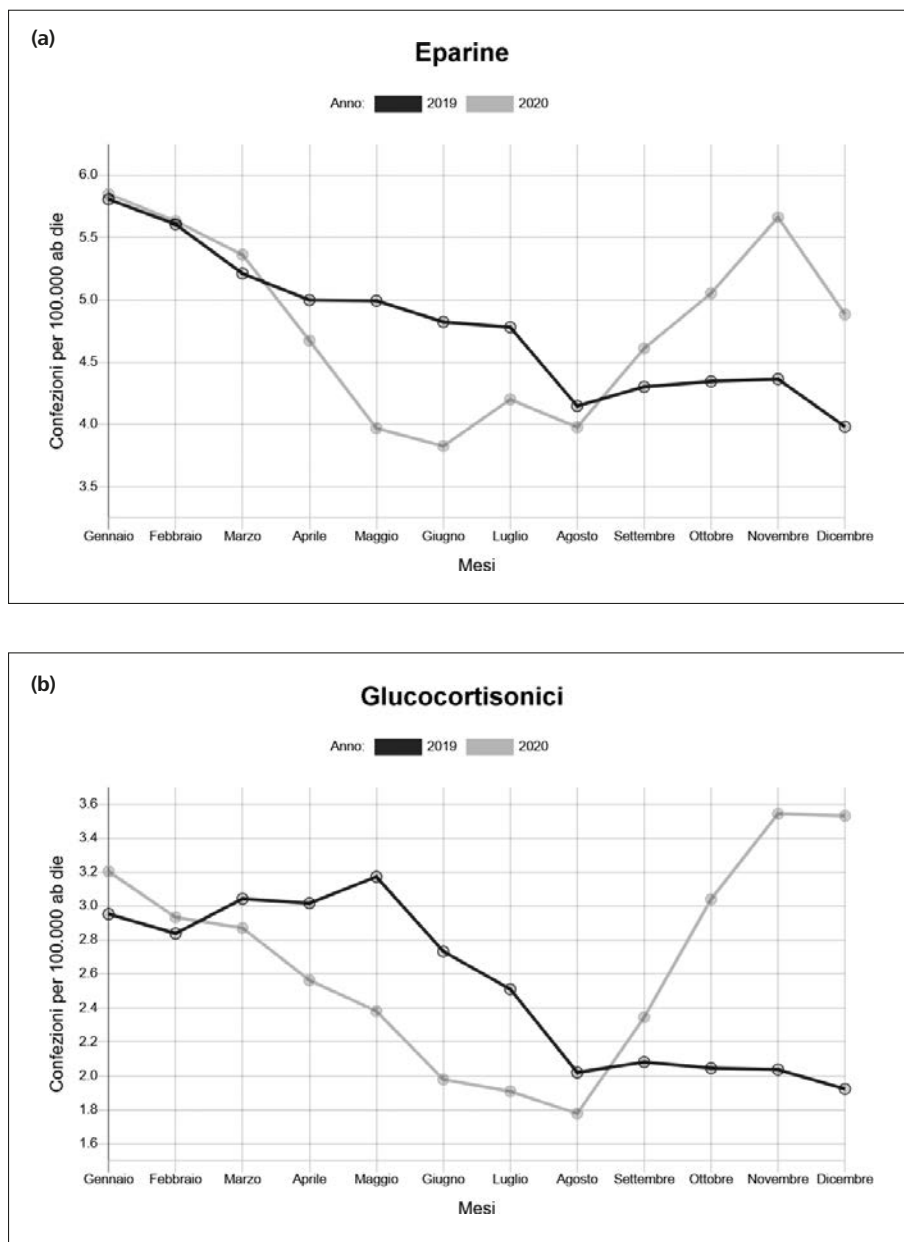


Figura 1. Consumo di eparine (a) e farmaci steroidei (b) acquistati dalle strutture SSN (ospedali, Asl, ecc.).

si è registrato in Lombardia e Piemonte, dell'azitromicina in Emilia-Romagna mentre i livelli più elevati nell'uso degli immunosoppressori sono stati riscontrati in Emilia-Romagna e Lombardia.

Il monitoraggio dell'uso dei farmaci nella prima fase della pandemia, tuttavia, non ha preso in considerazione solo gli agenti utilizzati in modo specifico per il trattamento della covid-19 ma anche altre categorie di farmaci come gli antitumorali, gli antiretrovirali per l'HIV, gli antivirali per l'HCV e le terapie per la sclerosi multipla. Per quanto riguarda l'ambito ospedaliero i dati relativi al consumo di queste classi di farmaci hanno messo in evidenza, a eccezione degli antivirali, una sostanziale stabilità rispetto al periodo pre-covid-19. In modo simile, a livello territoriale non sono emerse differenze significati-

ve nei trimestri precedente e successivo lo scoppio dell'epidemia nell'ambito dei farmaci utilizzati per il trattamento di patologie croniche (antidiabetici, antiaggreganti, ipolipemizzanti, anticoagulanti, antipsicotici, antipertensivi e altri), a dimostrazione dell'efficacia delle strategie poste in atto per favorire la continuità assistenziale dei malati cronici e fragili, dall'estensione della validità dei piani terapeutici alla dematerializzazione della ricetta medica. Infine, l'analisi dei dati relativi agli acquisti privati da parte dei cittadini tramite le farmacie territoriali ha fornito un contributo importante per la valutazione delle evidenze di efficacia di alcuni trattamenti, come l'acido ascorbico e il paracetamolo, mettendo in luce la necessità di un'informazione indipendente, professionale e autorevole.

In generale, per quanto riguarda l'uso dei farmaci nel corso della prima ondata dell'epidemia di covid-19, è possibile identificare tre fasi specifiche⁶:

- Fase 1 (marzo 2020): aumento del consumo di farmaci con scarse prove di efficacia;
- Fase 2 (aprile 2020): rallentamento dell'incremento del consumo di farmaci con scarse prove di efficacia e avvio di studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia dei trattamenti utilizzati;
- Fase 3 (maggio 2020): rimodulazione dell'utilizzo dei farmaci sulla base dei risultati preliminari degli studi clinici randomizzati.

L'uso dei farmaci a partire dalla seconda ondata

Diversa, anche per effetto delle indicazioni prodotte a livello ministeriale, la situazione relativa all'uso dei farmaci nel corso della seconda fase della pandemia. A fine novembre 2020, infatti, sono state emanate le linee guida del Ministero della Salute per la gestione domiciliare dei pazienti affetti da covid-19. Queste specificavano, per i casi lievi (presenza di sintomi come febbre, malessere, tosse, faringodinia, congestione nasale, cefalea, mialgie, diarrea, anosmia, disgeusia ma in assenza di dispnea, disidratazione, alterazione dello stato di coscienza), la necessità di gestire i soggetti a domicilio secondo un approccio basato sulla vigile attesa e, eventualmente, su una terapia sintomatica di supporto⁷. Nello specifico le linee guida indicavano, per esempio, di non modificare le terapie croniche in atto per altre patologie (per es., antipertensivi, ipolipemizzanti, anticoagulanti o antiaggreganti), di prevedere la somministrazione di corticosteroidi solo in quei pazienti il cui quadro clinico non migliorava entro le 72 ore e di non utilizzare eparina, antibiotici e idrossiclorochina.

Gli effetti di tali raccomandazioni sono in parte visibili nei dati relativi all'ultimo aggiornamento del monitoraggio sull'uso dei farmaci durante la pandemia di covid-19, pubblicato il 4 marzo 2021. Analizzando quelli relativi ai farmaci acquistati dagli ospedali e dalle aziende sanitarie locali a livello nazionale si vede come l'utilizzo dell'idrossiclorochina, di darunavir/cobicistat e di lopinavir/ritonavir sia progressivamente diminuito in seguito alla pubblicazione dei risultati degli studi clinici che dimostravano l'assenza di efficacia nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, raggiungendo al termine del 2020 livelli pari o addirittura inferiori rispetto al 2019. Fa eccezione il caso dell'antibiotico azitromicina, il cui consumo è aumentato nella seconda parte dell'anno in tutte le regioni italiane a eccezione di Emilia-Romagna, Toscana, Molise e Valle d'Aosta, nonostante le evidenze scientifiche e le linee guida non ne supportino l'utilizzo nell'ambito della covid-19 (figura 2a)⁸. I risultati relativi all'efficacia dell'eparina e dei glucocorticoidi, invece, hanno fatto sì che gli acquisti di queste categorie di farmaci a livello ospedaliero aumentassero notevolmente a partire dallo scorso

autunno, raggiungendo in alcuni casi livelli ampiamente superiori rispetto a quelli dell'anno precedente. Prendendo in considerazione i farmaci per il trattamento della covid-19 acquistati dalle farmacie territoriali, invece, si nota come nella seconda fase dell'epidemia questi abbiamo riguardato in maniera preponderante l'azitromicina e l'eparina, mentre il ricorso all'idrossiclorochina è andato stabilizzandosi su un livello leggermente superiore rispetto alla fine del 2019 (0,79 vs 0,64 confezioni per 10.000 abitanti/*die*) ma inferiore rispetto al picco di aprile 2020 (1,39 confezioni per 10.000 abitanti/*die*). Anche l'acquisto di cortisonici da parte delle farmacie territoriali, infine, è aumentato nella seconda parte dell'anno, rimanendo però inferiore rispetto al 2019 in tutte le regioni a eccezione del Lazio, della Lombardia e dell'Umbria.

Per quanto riguarda i farmaci acquistati da ospedali e Asl ma non impiegati in modo specifico per il trattamento della covid-19 o utilizzati a supporto del paziente con infezione da SARS-CoV-2 grave, nel corso della seconda ondata si è verificato un aumento, a livello nazionale, dei consumi di acido ascorbico iniettivo, di anestetici iniettivi, di antiemetici iniettivi, di curari iniettivi, di ipnotici e sedativi iniettivi e di stimolanti cardiaci iniettivi. Al contrario, dopo un incremento nella prima fase dell'epidemia, gli acquisti di ansiolitici iniettivi, di trombolitici iniettivi e di xantine iniettive sono tornati in linea con quelli del 2019. Stabili, invece, i consumi di immunosoppressori e farmaci oncologici. Infine, sono stati monitorati anche gli acquisti delle farmacie territoriali - sia pubbliche che private - di farmaci, come gli ansiolitici e i contraccettivi di emergenza, per cui si poteva presupporre una variazione dei consumi in un contesto caratterizzato da distanziamento sociale e incertezza nei confronti del futuro. È emerso un aumento nel consumo di ansiolitici (26,36 confezioni per 10.000 abitanti/*die* a fine 2020 vs 21,29 confezioni per 10.000 abitanti/*die* a fine 2019) e di vitamina D e analoghi (18,92 confezioni per 10.000 abitanti/*die* a fine 2020 vs 14,38 confezioni per 10.000 abitanti/*die* a fine 2019) mentre il consumo di acido ascorbico, antipiretici, contraccettivi di emergenza e farmaci per la disfunzione erettile si è progressivamente normalizzato.

Conclusioni

L'attività di monitoraggio condotta da AIFA ha permesso di valutare in tempi rapidi l'andamento nell'utilizzo dei farmaci nell'ambito della pandemia di covid-19, fornendo informazioni utili per capire quanto le nuove evidenze scientifiche e le indicazioni regolatorie fossero, di volta in volta, recepite a livello ospedaliero e territoriale.

Il monitoraggio dell'uso dei medicinali conferma il sospetto che l'informazione non basata su prove e su dati della ricerca clinica rigorosa ha influenzato - e continua a influenzare - l'appropriatezza delle

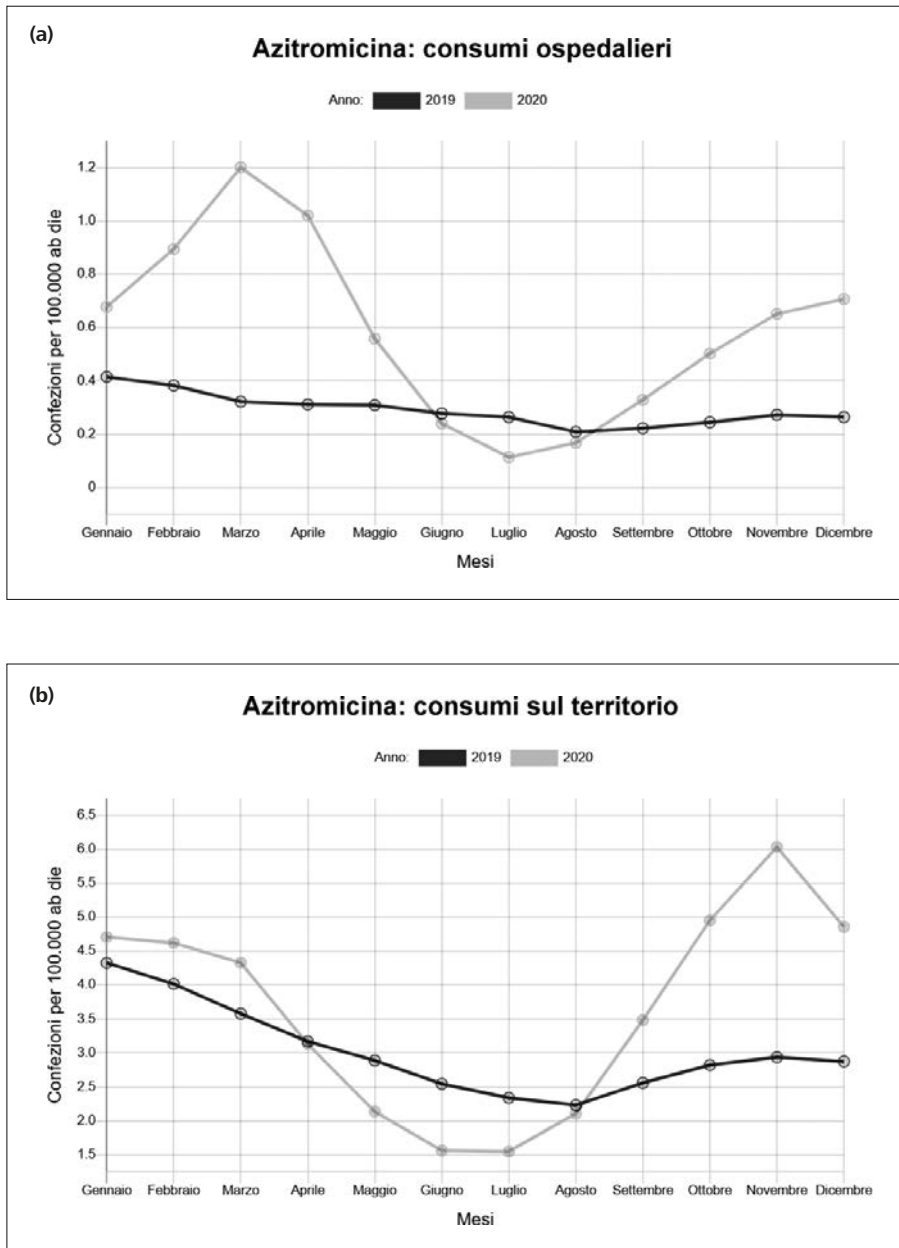


Figura 2. Utilizzo di azitromicina a livello ospedaliero (a) e a livello territoriale (b).

prescrizioni e anche le scelte dei singoli pazienti. In diversi casi, l'uso inappropriato può rivelarsi addirittura pericoloso⁹. Tra gli aspetti più rilevanti, si deve sottolineare il rischio che prescrizioni inappropriate possano accrescere la resistenza antimicrobica, una delle maggiori sfide che la medicina si trova oggi a dover affrontare¹⁰.

È confortante, però, che dall'analisi dei dati del monitoraggio emergano con chiarezza gli effetti delle varie autorizzazioni e revoche da parte dell'ente regolatorio e delle indicazioni ministeriali circa la gestione domiciliare dei pazienti affetti dall'infezione da SARS-CoV-2.

Tale attività di monitoraggio è stata recentemente potenziata da AIFA attraverso lo sviluppo di un

cruscotto interattivo che permette di analizzare – in modo tempestivo, dettagliato e standardizzato (tutti i dati sono espressi in termini di confezioni per 100.000 abitanti/die) – gli acquisti delle principali categorie di farmaci a livello regionale.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 Anno 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.

2. Agenzia Italiana del Farmaco. Monitoraggio sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19. Disponibile su: <https://bit.ly/3gge2wf> [ultimo accesso 16 aprile 2021].
3. Di Filippo A, Cas R, Trotta F, Trotta MP. Cambiamenti nella domanda farmaceutica durante i primi mesi dell'epidemia di COVID-19 in Italia. *Epidemiol Prev* 2020; 44 (Suppl 2): 424-5.
4. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thrombosis Haem* 2020; 18: 1020-2.
5. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020; 324: 1330-41.
6. Ammassari A, Di Filippo A, Trotta MP, et al. Comparison of demand for drugs used for COVID-19 treatment and other drugs during the early phase of the COVID-19 pandemic in Italy. *JAMA Network Open* 2021; 4: e2037060.
7. Circolare del Ministero della Salute del 30/11/2020. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.
8. Abaleke E, Abbas M, Abbasi S, et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 605-12.
9. Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, et al. The impact of the COVID-19 "Infodemic" on drug-utilization behaviors: implications for pharmacovigilance. *Drug Safety* 2020; 43: 699-709.
10. Afshinnekoo E, Bhattacharya C, Burguete-García A, et al.; MetaSUB Consortium. COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. *Lancet Microbe* 2021; 2: e135-e136.