

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 13 • Numero 1 • Marzo 2021

RASSEGNE

**Conseguenze della pandemia di COVID-19 sull'accesso
e sull'erogazione delle prestazioni sanitarie**

**Internet al tempo del COVID-19: come sfruttare le opportunità
per implementare la e-health**

SELEZIONE DELLA LETTERATURA

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata
"D. Campanacci" Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Manuela CASULA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale di:
Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Publicazione trimestrale

Volume 13 • Numero 1 • Marzo 2021

Sommario

► RASSEGNE

Conseguenze della pandemia di COVID-19 sull'accesso e sull'erogazione delle prestazioni sanitarie

Federica Galimberti, Serena Bonomi Boseggia, Elena Tragni

Internet al tempo del COVID-19: come sfruttarne le opportunità per implementare la e-health

Marco Cossu, Manuela Casula

5

17

► SELEZIONE DELLA LETTERATURA

► **Prevalenza e determinanti della polifarmacia**

► **Effetti neurocognitivi associati agli inibitori di PCSK9**

Elena Tragni, Manuela Casula

29

► ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

33

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dip. di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata
"D. Campanacci" Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

Achille CAPUTI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Manuela CASULA

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Cari colleghi,

in questo primo numero del 2021, abbiamo ritenuto importante e attuale dedicare le rassegne pubblicate a tematiche connesse con la pandemia da COVID e le sue conseguenze in ambito socio-sanitario. Nella prima, di Galimberti et al., viene descritto il calo nel ricorso ai servizi sanitari conseguente al lockdown prolungato, la necessaria riorganizzazione di strutture e attività e la paura da parte dei pazienti. Questo effetto deve assolutamente costituire un campanello d'allarme, indicando gruppi di pazienti che non hanno ricevuto le terapie o l'assistenza sanitaria necessarie. Se però la pandemia ha modificato l'accesso alle prestazioni sanitarie, ha d'altra parte promosso una rapida implementazione dei servizi e dei sistemi di e-health, come la telemedicina e la telefarmacia, già disponibili sul territorio ma scarsamente utilizzati o attivati solo da poche realtà e su iniziative personali. Come approfondito da Cossu e Casula, l'aumentato ricorso al web sia da parte degli operatori sanitari per raggiungere il paziente, ma soprattutto da parte del paziente per trovare risposte alle sue domande di salute, cela però molteplici insidie, che non possono essere trascurate nell'interesse della promozione della salute dei cittadini.

Nell'angolo dedicato al Master in Farmacovigilanza, vengono presentati gli abstract di alcuni dei progetti di stage per l'anno accademico 2019-2020, che si conclude tra marzo e luglio 2021.

Vi auguro Buona Lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

CONSEGUENZE DELLA PANDEMIA DI COVID-19 SULL'ACCESSO E SULL'EROGAZIONE DELLE PRESTAZIONI SANITARIE

Consequences of COVID-19 pandemic on healthcare services

Federica Galimberti, Serena Bonomi Boseggia, Elena Tragni

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

COVID-19 pandemic
Hospitalization
Chronic diseases
Telemedicine

Abstract

With the widespread of coronavirus disease (COVID-19) in the world, the healthcare system was overwhelmed and not able to handle the pandemic. In order to fight the emergency, all the other non-COVID-19 patients, especially chronic and frail patients, were overshadowed.

To contain the transmission of COVID-19, it was recommended to stay at home, and the access to the emergency department and to the hospital (not related to the virus infection) was minimised. Consequently, there was a reduction in screening, new diagnoses, and monitoring of long-term treatments, which could have worsened chronic diseases.

To improve the monitoring of non-COVID-19 patients, the telemedicine has played an important role. It helped physicians to take care of their patients and give them an appropriate support to control their diseases. Furthermore, it was significant to analyse the drug consumption trend during the lockdown, as it may reflect the behaviour of people, physicians and chronic patients towards the COVID-19 pandemic. It also provided important information on which drugs were consumed more than the others, facilitating the assessment of the impact of COVID-19 on the treatment of chronic diseases.

Introduzione

Una pandemia è definita come la diffusione di un nuovo virus da uomo a uomo in più continenti o comunque in vaste aree del mondo. Gli effetti della pandemia di COVID-19 sono stati devastanti su tutti i settori, dall'economia alla società e in particolare sulla sanità. Perciò è indispensabile valutare quale sia stato l'impatto sui pazienti non-COVID.

La storia nel passato è stata segnata da pandemie, come quelle che hanno caratterizzato il '900, tra cui l'influenza di Hong-Kong (1968-1969), l'Asiatica (1957-58), la Spagnola (1918-1920); l'epidemia di COVID-19 (*2019 coronavirus disease*) si può inserire tra queste [1].

Le prime notizie dell'esistenza di una malattia infettiva a eziologia sconosciuta che causava polmoniti severe provengono da Wuhan (Cina) all'inizio del 2020. In Italia, il caso indice (definito come "il paziente che, in un determinato focolaio epidemico, viene individuato come il primo caso in quell'area dall'autorità sanitaria") è stato identificato il 21 febbraio 2020 [1].

Lo scenario di diffusione dell'epidemia di COVID-19 nel nostro Paese può essere sintetizzato in fasi successive. La prima, compresa nel periodo da febbraio a fine maggio 2020 (prima ondata), si è caratterizzata per una rapidissima diffusione di contagi e decessi e per una forte concentrazione territoriale, prevalentemente nel Nord del Paese. In conseguenza all'aumento esponenziale dopo i primi casi, il 9 marzo 2020 è stato annunciato il *lockdown* nazionale e, due giorni dopo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato lo stato di pandemia, dopo aver valutato i livelli di gravità e la diffusione globale dell'infezione da SARS-CoV-2 [2]. Nella stagione estiva, da giugno a metà settembre (fase di transizione), la diffusione dei nuovi casi è stata

Corrispondenza: Federica Galimberti, SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133, Milano, Italia. E-mail: federica.galimberti@unimi.it

inizialmente molto contenuta, ma alla fine di settembre si sono identificati focolai sempre più numerosi in tutto il Paese. A partire dalla fine di settembre (seconda ondata) i casi sono di nuovo aumentati con un ritmo esponenziale in gran parte del Paese e solo da metà novembre si è osservato un calo dell'incidenza dei contagi; i decessi hanno seguito un andamento analogo ma posticipato di circa due settimane. A partire dall'ultima settimana di febbraio 2021 è stata registrata la terza ondata che ha raggiunto il suo apice a fine marzo; questo picco è stato meno alto ma più largo rispetto a quanto osservato nella seconda ondata.

COVID-19 indica la malattia associata al virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) e si può manifestare con sintomi lievi (febbre, mal di gola, affaticamento, dolore muscolare, perdita di gusto e olfatto) oppure attraverso sintomi più gravi (polmonite, insufficienza respiratoria), che spesso portano alla necessità di un ricovero in terapia intensiva, e alla morte del paziente. In altri casi, invece, è possibile che la persona infetta non manifesti nessun sintomo, sviluppando la malattia in modo asintomatico.

Molti sono stati i cambiamenti dovuti alla pandemia di COVID-19: dall'economia alla gestione della sanità, agli stili di vita e alle abitudini delle persone. In tutto il mondo è sorta la necessità di intervenire per limitare il più possibile la diffusione del virus attraverso periodi di *lockdown* più o meno stringenti e con l'introduzione di nuove abitudini, come il distanziamento fisico o "sociale" e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (DPI). Le restrizioni imposte, il timore di contrarre infezioni, ma soprattutto la chiusura nel periodo del *lockdown* di molte strutture ambulatoriali, le cui attività sono state dirottate sul contrasto al virus e la sospensione dell'erogazione dei servizi sanitari rinviabili, ha limitato l'accesso a prestazioni necessarie, accumulando ulteriori ritardi e allungamenti delle liste d'attesa, con un danno in termini di salute pubblica che ancora non è del tutto misurabile. Questi effetti hanno colpito specialmente gli anziani e le persone più fragili, acuendo al contempo le disuguaglianze sociali che affliggono il nostro Paese, come testimoniano i differenziali sociali riscontrabili nell'eccesso di mortalità causato dal COVID-19.

La pandemia ha, inoltre, influenzato e, in molti casi, profondamente sconvolto vari aspetti della visione e del rapporto con la vita, la società e i diritti, sollevando criticità e limiti che in precedenza si riteneva fossero stati totalmente superati [3]. Nonostante gli sforzi a livello ospedaliero e nazionale per aumentare la qualità e l'efficacia dell'assistenza sanitaria, la domanda di cure intensive nel corso di questa crisi pandemica è eccezionalmente alta, determinando un grave squilibrio tra la domanda e la disponibilità delle risorse necessarie.

COVID-19: conseguenze su ospedalizzazioni e interventi

Molti dati nazionali di sorveglianza suggeriscono un calo delle visite al pronto soccorso e delle ospedalizzazioni non-COVID durante la pandemia COVID-19.

L'impatto della pandemia sulla sanità è stato ingente, sotto diversi punti di vista. All'inizio della pandemia si è verificata l'emergenza dei posti letto per i pazienti COVID e la ricerca di dispositivi medici che proteggessero gli operatori sanitari dall'infezione. Nei mesi successivi, si è sviluppata sempre più un altro tipo di emergenza: la gestione dei pazienti non-COVID. Infatti, nel tentativo di affrontare il virus, altre categorie di pazienti sono state messe in secondo piano: visite ospedaliere, attività ambulatoriali su prenotazione, screening diagnostici, e interventi chirurgici non urgenti sono stati cancellati o rimandati. Anche le modalità con cui sono state diffuse le informazioni durante il *lockdown* hanno avuto un forte impatto, portando molti pazienti a rimandare il ricorso al personale sanitario o l'accesso alle strutture sia per il mantenimento di condizioni croniche che per la gestione di episodi acuti. In un contesto del genere, infatti, come noto per quanto già successo nelle precedenti epidemie di SARS e MERS, si assiste ad una notevole riduzione, variabile dal 10% al 33%, del ricorso da parte dei cittadini ai servizi di emergenza/urgenza ospedalieri [4]. Una recente analisi dei dati americani sugli accessi al Pronto Soccorso (PS) mostra dei trend relativamente stabili durante le prime settimane del 2020 [5]. A partire dalla settimana 10 (dal 1° marzo 2020), il numero è diminuito drasticamente, raggiungendo il livello più basso durante le settimane 13-14, in coincidenza con le prime settimane dopo la dichiarazione dell'emergenza nazionale per COVID-19. Il numero di visite al PS per crisi iperglicemiche ha seguito un andamento simile, anche se meno pronunciato, assestandosi a un

livello inferiore del 10% durante la pandemia rispetto al periodo pre-pandemico, con il livello più basso alla settimana 14. In Grecia, all'ospedale "Alexandra" di Atene, sono state registrate le visite in PS durante il primo periodo della pandemia (mese di marzo 2020) rispetto allo stesso mese dell'anno precedente. Si è osservata una riduzione degli accessi del 42%, rispetto al 2019. In particolare, le aree sanitarie maggiormente coinvolte sono state quella cardiologica e quelle che prevedevano una valutazione specialistica del tratto gastro-intestinale [6]. Uno studio condotto nell'Area Metropolitana di Bologna, che ha analizzato i trend temporali degli accessi in PS, dei ricoveri e della mortalità, ha riportato che l'andamento di accessi e di ricoveri d'urgenza non correlati a COVID-19 si è mantenuto stabile finché non è stato registrato il primo caso italiano, il 19 febbraio 2020; successivamente si è osservato un calo progressivo e contemporaneo [7]. **(Figure 1 e 2)**. Questa riduzione si è verificata in tutte le classi di età e in tutti i sottogruppi ottenuti per stratificazione per gravità e diagnosi. Nel periodo di *lockdown*, è stato riscontrato un aumento significativo della mortalità extra-ospedaliera complessiva (+43%) e della mortalità extra-ospedaliera causa-specifica correlata a neoplasie (+77%), a malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche (+79%) e a malattie cardiovascolari (+33%).

Un'indagine, effettuata a livello regionale da AGENAS, ha analizzato le conseguenze della pandemia su questi ambiti [8]. Tra le attività non procrastinabili, i primi ad essere analizzati sono stati gli screening oncologici. Nei volumi dello screening mammografico sono state registrate diminuzioni del 40,7% per la Sardegna, 39,4% per la Calabria e 37,4% per la PA di Trento; la riduzione più piccola è stata registrata nel Friuli Venezia-Giulia (-16,0%). Gli interventi chirurgici per tumore alla mammella si sono ridotti del 62,7% in Molise e del 52,3% nella PA di Trento. Solo Lazio e Sardegna hanno mostrato leggeri incrementi (+5,1% e +5,9%, rispettivamente). In ambito cardiovascolare i ricoveri per IMA STEMI hanno visto una diminuzione del 43,5% in Molise e del 41,9% nelle Marche; per i ricoveri per ictus ischemico del 54,2% in Valle D'Aosta e del 49,7% in Molise. La riduzione dei ricoveri programmati, al 49,9% nelle media italiana, è stata particolarmente rilevante in Molise dove la percentuale di riduzione si è assestata al 73%. Nei ricoveri urgenti, la diminuzione è stata del 24% a livello nazionale, con il dato peggiore registrato in Molise (-55%), mentre quello migliore in Lombardia (-12%). La situazione è risultata migliore per quelle prestazioni che vengono utilizzate come indicatori di qualità e che non dovrebbero subire variazioni neppure in condizioni di emergenza, quali gli interventi chirurgici per fratture effettuati entro le 48 ore e i parti cesarei. In questo caso solo la Valle D'Aosta ha

Figura 1 Visite al Pronto Soccorso durante la pandemia COVID-19, confrontate con i trend nell'anno precedente.

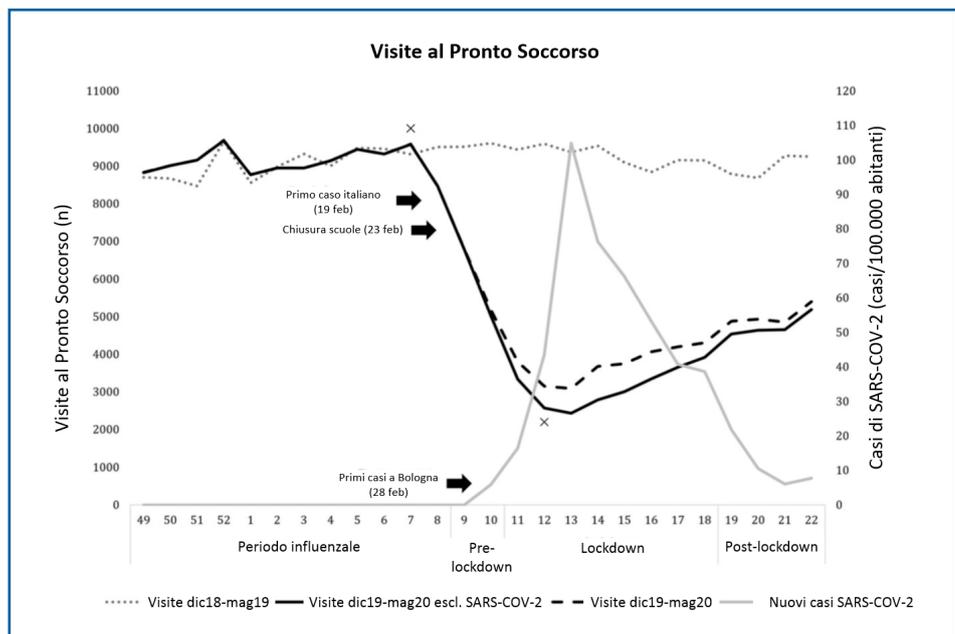
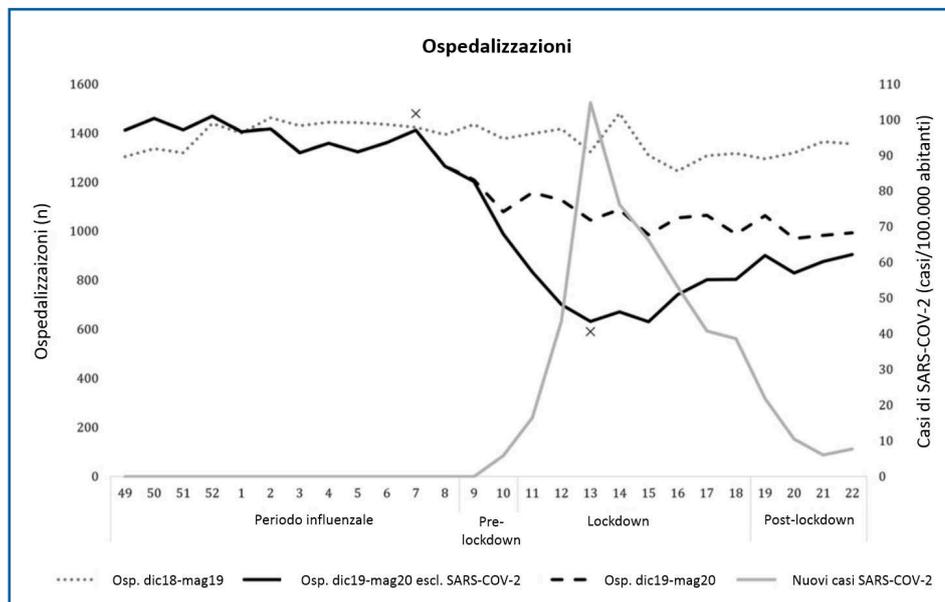


Figura 2 Ricoveri ospedalieri durante la pandemia COVID-19, confrontate con i trend nell'anno precedente.



mostrato una riduzione di tali attività (-11% e -8%, rispettivamente). In generale, la riduzione del numero dei ricoveri è stata la conseguenza delle misure restrittive messe in atto durante il *lockdown*, ma le punte del 40%, registrate per lo più nelle regioni “deboli” sono sicuramente rilevanti e probabilmente andranno a impattare sugli indici di sopravvivenza.

Effetti della pandemia sulle emergenze cardiache

Durante il lockdown conseguente alla pandemia COVID-19 è emerso un allarme riguardante l'impatto che tale situazione stava esercitando sui ricoveri cardiologici, in particolare su quelli per sindromi coronariche acute

In ambito cardiologico, nel quale la maggior parte delle condizioni patologiche acute richiede trattamenti tempo-dipendenti, la riduzione degli accessi per timori legati al contagio ha causato fin dagli esordi della pandemia COVID-19 evidenti ripercussioni. In un editoriale pubblicato nell'estate 2020 è stata descritta la situazione dal punto di vista del medico cardiologo coinvolto nella riorganizzazione terapeutica dei reparti ospedalieri [9]. Infatti, durante la prima fase pandemica, in molti ospedali, soprattutto nel Nord Italia che presentava la più alta percentuale di pazienti affetti da COVID-19, le unità di assistenza cardiaca sono state le prime a essere trasformate in unità COVID-19. A inizio estate, nei laboratori italiani di cateterizzazione erano disponibili adeguati DPI. I centri hub avevano creato percorsi dedicati per i pazienti COVID-19 con sindromi coronariche acute (SCA) e il personale cardiologico era stato formato per eseguire procedure su pazienti infetti. Inoltre, era stata implementata la telemedicina per consentire ai cardiologi, quando possibile, di condurre visite virtuali e letture elettrocardiografiche. Contestualmente, i laboratori avevano notevolmente ridotto le attività non urgenti, completamente interrotte in quelle regioni con più alti numeri di pazienti infetti. Un'indagine della Società Italiana di Cardiologia ha rilevato una riduzione del 50% dei ricoveri per SCA in una delle prime settimane di pandemia, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente, anche nelle regioni non fortemente colpite da COVID-19 [10]. L'indagine ha anche mostrato che alcuni pazienti con infarto miocardico con elevazione del tratto ST (STEMI) sono stati ammessi al laboratorio di cateterizzazione con grande ritardo (intervallo di tempo dall'evento cardiaco molto maggiore ai 120 minuti), anche in regioni a bassa densità di infezione, in cui erano disponibili letti di unità di cura cardiaca. Le ragioni di questa sostanziale riduzione non sono ancora chiare, forse la paura dei pazienti di contrarre l'infezione durante la degenza ospedaliera, la mancanza di disponibilità di medici locali o il fatto che il sistema di emergenza 118 fosse estremamente occupato con pazienti COVID-19 (in alcune regioni).

Dati simili sono stati descritti in diverse pubblicazioni, nazionali o di altri Paesi. Varie analisi europee e statunitensi hanno riportato una drastica riduzione del numero di

ricoveri per SCA (range 39%-52%), nelle prime fasi della pandemia COVID-19 nel 2020 rispetto a quanto registrato nello stesso periodo (non COVID-19) del 2019 [11, 12]. In una casistica raccolta nel Nord Italia è stata osservata una riduzione marcata degli accessi per SCA a partire dal 9 marzo 2020, primo giorno di attuazione del *lockdown* [13]. Di conseguenza sono risultati ridotti anche gli interventi di angioplastica coronarica (PCI) eseguiti per questa indicazione. Da un'altra analisi condotta in 20 centri della regione Campania per un periodo di 8 settimane, è emerso che il numero di PCI per SCA si è ridotto del 32% (passando da 178 a 120 casi/100.000 abitanti/anno), con un decremento più marcato nelle donne rispetto agli uomini [14]. Dati simili sono stati riportati da studi condotti in centri americani e spagnoli [15, 16]. Nell'ambito delle prestazioni cardiologiche l'avvento della pandemia COVID-19 ha fatto registrare anche una riduzione del 57% delle procedure diagnostiche coronarografiche e dell'81% delle procedure di interventistica cardiaca strutturale [16]. Uno studio su un campione di 54 UTIC in Italia ha mostrato una significativa diminuzione del numero di ricoveri dal 12 al 19 marzo 2020 (da 693 della stessa settimana del 2019 a 349), con una riduzione del numero di ricoveri per scompenso cardiaco acuto del 47%, per fibrillazione atriale del 53% e per embolia polmonare del 63% [17]. Come evidenziato dagli autori, questi risultati prospettano una situazione decisamente preoccupante, ovvero che circa la metà dei pazienti con infarto acuto non si è rivolto affatto all'ospedale, il che probabilmente ha determinato un incremento significativo della mortalità e porterà con sé un aumento nel numero di pazienti con sindromi coronariche post-infarto. Inoltre, la più alta mortalità e i tassi di complicanze maggiori registrati durante il ricovero devono suonare come un campanello d'allarme per gli operatori sanitari e le istituzioni pubbliche.

Effetti della pandemia sugli screening e sugli interventi oncologici

Dall'inizio della pandemia, si è verificato un forte calo delle diagnosi oncologiche. Le neoplasie non rilevate in questo periodo verranno identificate, ma a stadi più avanzati e con prognosi peggiori.

Un'altra area critica da considerare è quella che riguarda la gestione della popolazione oncologica. L'Osservatorio Nazionale Screening, in un rapporto che quantifica i ritardi accumulati nella diagnosi oncologica di popolazione nei primi cinque mesi del 2020, caratterizzati dalla fase acuta della pandemia, ha stimato oltre un milione di esami di screening in meno, per un potenziale incremento delle diagnosi di cancro prossimo alle cinquemila unità [18]. Confrontando il numero di esami effettuati tra gennaio e maggio del 2019 con gli stessi condotti nel 2020, l'Osservatorio ha quantificato un saldo negativo di oltre 1,4 milioni di esami, una riduzione di oltre il 50%, maggiori per lo screening cervicale (-56%) e per il cancro del colon-retto (-55%). Complessivamente, i ricercatori hanno rilevato un ritardo medio negli screening pari a poco meno di tre mesi. Il problema, però, è che alla fine del primo *lockdown* (marzo e aprile 2020), quando le attività di assistenza sono state riaperte, la ripresa degli screening non è stata ottimale [18]. Questa situazione dipenderebbe non solo dalla riduzione del numero degli inviti (solitamente inviati tramite posta da parte delle strutture sanitarie locali), ma anche dalla minore partecipazione dei soggetti interessati. A questo vanno aggiunti problemi organizzativi; infatti, in molti casi alcuni laboratori in cui si effettuavano le letture dei test di screening sono stati del tutto o in parte riconvertiti per la diagnosi del COVID-19 (tamponi molecolari e test antigenici); inoltre, tenendo conto delle nuove regole, in particolare del distanziamento fisico e dei tempi legati alla sanificazione, i test hanno richiesto più tempo, con un inevitabile rallentamento delle attività.

Se lo screening è stato completamente bloccato durante tutta la fase acuta, qualche ritardo può essersi verificato anche in ambito chirurgico. Un gruppo di lavoro per il monitoraggio dell'impatto indiretto di COVID-19 (Mimi-co-19), che ha analizzato i sistemi informativi regionali del PS e delle dimissioni ospedaliere in 7 regioni italiane (Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Puglia e Sicilia), ha mostrato come il numero totale degli interventi oncologici si sia ridotto, soprattutto a partire da marzo 2020 [19]. Per tumori come quello epatico e polmonare, per i quali l'intervento non è procrastinabile, durante il *lockdown* non è stata registrata alcuna riduzione nel numero di interventi mentre per altri tumori, come quello alla mammella o alla prostata, la diminuzione è stata molto evidente e significativa rispetto all'anno precedente. Uno studio americano sui dati Medicare ha rilevato che nel periodo marzo-luglio 2020, rispetto all'analogo intervallo di tempo nel 2019, si è verificata una sostanziale dimi-

nuzione degli screening, delle visite, delle terapie e degli interventi chirurgici oncologici, con variazioni in base al tipo di cancro [20]. Al culmine della pandemia in aprile, gli screening per i tumori al seno, al colon, alla prostata e ai polmoni erano inferiori rispettivamente dell'85%, 75%, 74% e 56%. Ad aprile sono state osservate riduzioni significative delle visite, sia per nuovi pazienti (-70%) che per pazienti già in cura (-60%). È stata registrata inoltre una diminuzione delle terapie oncologiche somministrate dal medico, sia ad aprile (-26%) che a luglio (-31%). Mastectomie, colectomie e prostatectomie sono risultate costantemente più basse nel periodo da aprile a luglio 2020.

I ricercatori stanno valutando quale potrebbe essere l'impatto della posticipazione degli screening sul tempo di diagnosi e, a catena, sulle cure e sulla sopravvivenza dei pazienti con il cancro. Uno studio italiano ha stimato che un ritardo superiore a un anno nello screening del cancro del colon-retto potrebbe causare un aumento della mortalità nei soggetti affetti pari al 12% [21]. Una posticipazione oltre i 6 mesi e fino a 1 anno, inoltre, farebbe crescere del 3% le diagnosi di cancro del colon-retto in fase avanzata, al terzo e quarto stadio. Alcuni tumori richiedono una diagnosi e un trattamento tempestivo e alcuni giorni di ritardo possono avere conseguenze rilevanti negative sulle aspettative di vita del paziente. La stessa cosa potrebbe valere per i tumori che progrediscono più lentamente se il ritardo nella diagnosi e nell'intervento sono troppo prolungati [22].

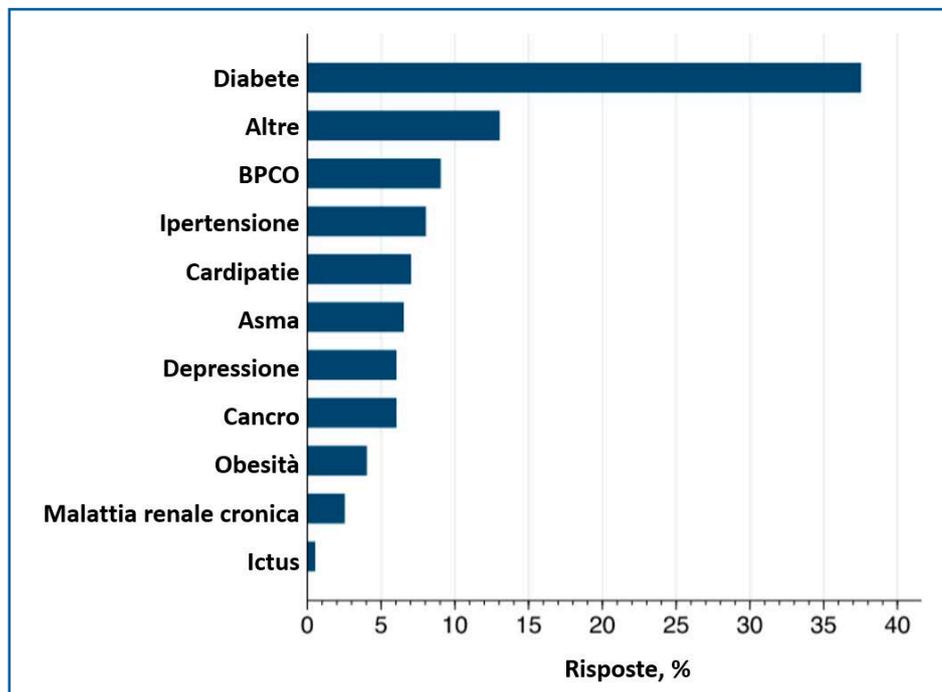
La gestione ambulatoriale dei pazienti cronici durante la pandemia

La pandemia COVID-19 ha avuto un impatto estremamente rilevante sui pazienti cronici non-COVID per i quali si è osservata una riduzione nel monitoraggio delle malattie e nelle visite ambulatoriali che ha determinato un peggioramento non indifferente delle loro condizioni cliniche.

Il rischio di contrarre l'infezione è risultato più alto nei soggetti con patologie croniche quali il diabete o le malattie cardiovascolari, con una probabilità 2,5-4 volte maggiore di essere infettate [23]; in questi soggetti, anziani e con multimorbilità (ipertensione, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, malattie renali croniche e diabete), l'infezione ha generalmente comportato esiti peggiori e un tasso di mortalità più elevato rispetto alla popolazione "sana" [24]. Tale tipologia di pazienti, tuttavia, non solo sono colpite dalla pandemia COVID-19 in modo diretto, ma anche in modo indiretto. Infatti, la portata senza precedenti di questa pandemia ha rappresentato una sfida significativa alle moderne cure mediche, richiedendo uno spostamento collettivo verso l'assistenza acuta per i pazienti COVID-19 negli ospedali, nonché l'ottimizzazione del controllo delle infezioni nella comunità. Questo sforzo globale per contenere la pandemia e minimizzare la successiva morbilità e mortalità ha influenzato sia la continuità che la qualità dell'assistenza per i soggetti con patologie croniche. Diversi report suggeriscono che i pazienti cronici hanno rinviato la ricerca di assistenza sanitaria, alcuni dei quali a causa della paura di essere infettati dal coronavirus nei luoghi di cura [25]. Inoltre, si è verificato da parte dei medici di medicina generale un passaggio rilevante dall'assistenza diretta al triage e ai consulti telefonici per via telematica, sia per i problemi legati al COVID che per tutte le altre circostanze non COVID. I medici stessi hanno segnalato una compromissione della loro capacità di assistenza, come conseguenza sia del cambio di focus sulla pandemia, sia del fatto che i pazienti li abbiano consultati meno frequentemente per problemi non correlati al COVID. Le cure croniche sono state per lo più rinviate e questo avrà conseguenze che si estenderanno e diventeranno tangibili nel medio e lungo termine [25].

Nel modulo COVID della survey PASSI d'Argento, questionario coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e rivolto ai soggetti over 65, è stato valutato questo aspetto con due domande specifiche che indagavano la rinuncia a visite mediche e ad esami diagnostici (programmati) nei 12 mesi precedenti l'intervista e le motivazioni addotte [26]. I dati non sono incoraggianti: nel campione di oltre 1200 interviste, una quota rilevante, pari al 44%, ha dichiarato di aver rinunciato nei 12 mesi precedenti ad almeno una visita medica (o esame diagnostico) di cui avrebbe avuto bisogno; in particolare, il 28% ha dovuto rinunciare per la sospensione del servizio, mentre il 16% lo ha fatto volontariamente per timore del contagio. Questi dati non mostravano differenze significative nei diversi gruppi dei rispondenti stratificati per caratteristiche sociodemografiche; tuttavia, la scelta di rinunciare volontariamente alla visita medica o all'esame diagnostico per timore del contagio era più frequente nelle donne (19% vs 13% degli uomini) e nelle persone con un livello di istruzione maggiore.

Figura 3 Malattie croniche maggiormente colpite dalla riduzione dell'assistenza associata alla pandemia.



In una *survey* online rivolta ai professionisti della salute è stato chiesto di indicare quali patologie croniche avesse maggiormente subito una riduzione dell'assistenza associata alla pandemia [27]. Il diabete è risultata la condizione più interessata dalla riduzione delle risorse sanitarie (38%) dovuta al COVID-19, seguita dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva (9%), ipertensione (8%), malattie cardiache (7%), asma (7%), cancro (6%) e depressione (6%) (**Figura 3**).

Una valutazione dell'attività ambulatoriale condotta nel North Carolina (USA) ha riportato una riduzione del 33% delle visite cardiologiche dal periodo marzo-giugno 2019 al periodo corrispondente nel 2020 [28]. Le visite annullate sono aumentate del 20%, rappresentando il 53% di quelle previste nel 2020.

Da un'analisi relativa alla gestione ambulatoriale dei pazienti diabetici afferenti all'area di Padova è emerso che il numero di visite effettuate durante il *lockdown* è stato inferiore del 48% rispetto allo stesso periodo dei 2 anni precedenti [29]. La maggior parte delle visite è stata eseguita tramite e-mail, telefono o altri mezzi (82% per il diabete di tipo 2 [DM2] e 95% per il diabete di tipo 1). I pazienti hanno ricevuto consulenze a distanza sullo stato di salute, sulla revisione di esami di laboratorio e di *imaging* e sulla discussione di questioni relative alla gestione della patologia, comprese le farmacoterapie. L'approccio online obbligato ha influito sulla capacità dei pazienti di contattare la clinica e partecipare alla visita, in particolare per quelli con DM2, che sono più anziani e probabilmente hanno minori o nulle competenze digitali. Infatti, i pazienti diabetici assistiti durante il *lockdown* rispetto a quelli osservati negli anni precedenti erano significativamente più giovani, mostravano una durata della malattia più breve, avevano una minore prevalenza di microangiopatia e storia di insufficienza cardiaca, ed erano meno frequentemente trattati con metformina o altri antidiabetici e con terapie concomitanti a base di antipertensivi, ipolipemizzanti e antiplastrinici. Gli autori hanno concluso che i pazienti anziani con DM2 che presentano un carico maggiore di complicanze e con farmacoterapie complesse si siano messi in contatto con lo specialista molto meno frequentemente, suggerendo come il minor ricorso ai servizi sanitari da un lato e la riorganizzazione digitale dall'altro possa aver allontanato dalle cure proprio i pazienti più fragili.

Impatto della pandemia sulle prescrizioni di farmaci

È stato osservato un incremento del consumo di farmaci ansiolitici, che dimostra come la pandemia abbia influenzato le vite delle persone, causando maggiore stress e ansia; da questo dato si può ipotizzare un futuro aumento di disturbi psichici in tutta la popolazione.

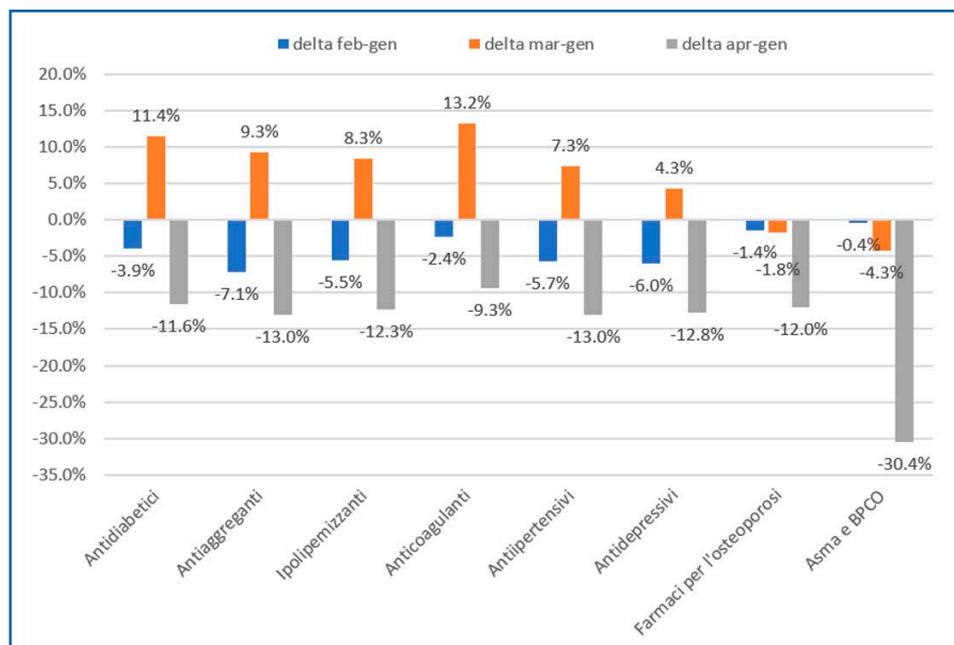
Anche per quanto riguarda le terapie farmacologiche, è stata riportata una generale tendenza da parte dei pazienti con prescrizioni ripetute per patologie croniche a limitare l'accesso alle farmacie, con conseguente riduzione della continuità dei trattamenti. Questo si è verificato non solo per il timore di infettarsi, ma anche per impedimenti legati ad un'eventuale quarantena e per difficoltà nella comunicazione con il personale sanitario [30].

I dati preliminari di un progetto italiano volto ad analizzare questi aspetti si sono concentrati sulle terapie ipolipemizzanti, riportando una percentuale media di mancato rinnovo della prescrizione durante il periodo pre-COVID-19 del 38,6%, passata al 42,4% durante la pandemia [31]. Questa tendenza è apparsa più evidente per i pazienti con comorbidità e di età superiore ai 65 anni. In risposta all'emergenza, il Governo ha adottato su scala nazionale soluzioni digitali per la trasmissione delle prescrizioni mediche (per coprire un massimo di 2 mesi di terapia), in modo che il medico prescrittore potesse inviare il numero elettronico della prescrizione via e-mail, telefono o messaggi di testo al paziente [32]. Questa misura ha evitato l'esposizione non necessaria dei pazienti all'interno delle strutture cliniche, tuttavia potrebbe essere risultata potenzialmente complicata per i pazienti più anziani che non hanno familiarità con i dispositivi elettronici.

Il monitoraggio effettuato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sui mesi del *lockdown* iniziale di primavera (marzo, aprile, maggio 2020) ha mostrato un incremento significativo del consumo di antivirali e antibiotici usati in regime ospedaliero, mentre le altre categorie sono rimaste sostanzialmente immutate; questo sembra essere indicativo del funzionamento delle strategie poste in atto per favorire la continuità assistenziale dei malati cronici e fragili [33]. Per quanto riguarda il canale della farmaceutica, se nel mese di febbraio si è osservata una riduzione del consumo dei farmaci per tutte le categorie, a marzo, invece, si è registrato un incremento, probabilmente dovuto al fatto che i medici e i pazienti hanno provveduto a fare scorta di farmaci nel timore di avere più problemi durante il *lockdown*; la riduzione più ingente si è osservata per i farmaci contro l'osteoporosi e le malattie respiratorie croniche (**Figura 4**).

Questo andamento nei consumi dei farmaci durante la pandemia è stato osservato anche in altri Paesi, come la Germania, dove uno studio ha riportato gli acquisti effettuati dalle farmacie pubbliche presso i grossisti. Durante la prima settimana di marzo si è osservato un aumento dell'acquisto per i farmaci anti-Parkinson, tranquillanti e antiepilettici. Anche per i farmaci cardiovascolari è stato registrato un aumento per gli antagonisti della vitamina K, gli ACE inibitori e i beta-bloccanti [34].

Figura 4 Consumi pro-capite die per 10.000 abitanti, differenza in ciascun mese (febbraio, marzo e aprile 2020) rispetto a gennaio 2020.



Il contingentato ricorso alle cure ha influito anche sull'accesso alle terapie innovative non oncologiche. Nel periodo gennaio-settembre 2020 si è osservata un'importante riduzione della spesa per farmaci innovativi non oncologici: 122,4 MLN di euro in meno rispetto al 2019. La spesa pro-capite è passata dal 5,8% del 2019 al 3,8% del 2020, con una riduzione di 2 punti percentuali. Le regioni dove si è verificata la maggiore riduzione sono state Sardegna, Emilia-Romagna e Lombardia [35].

La gestione del problema: innovazioni tecnologiche e linee di indirizzo

L'attuale situazione sanitaria ha fatto emergere le necessità assistenziali delle persone fragili e con malattie croniche che, per diversi motivi, in molti casi hanno rinunciato alla continuità terapeutica e assistenziale. È necessario rivolgersi alle Istituzioni per individuare soluzioni da implementare al più presto, per intervenire in una situazione di emergenza che durerà ancora diversi mesi. L'invito è anzi di considerare la crisi attuale come occasione per ripensare radicalmente il modello di assistenza e cura alla cronicità.

La pandemia di COVID-19 ha sottoposto il sistema sanitario nazionale a una pressione senza precedenti, facendo emergere debolezze strutturali e la necessità di incrementare la preparazione in risposta agli eventi di crisi. Nonostante la spesa sanitaria sia inferiore alla media dell'UE, il sistema sanitario italiano è caratterizzato da servizi universali altamente specializzati e di buona qualità e in generale è riuscito a fornire un'assistenza accessibile. Tuttavia, soprattutto all'inizio della pandemia, la frammentazione nella *governance* del SSN e nel coordinamento tra autorità centrali e regionali ha rallentato l'attuazione di alcune misure di contenimento. La risposta dei Sistemi Sanitari Regionali alla crisi si è basata principalmente su una mobilitazione straordinaria, in particolare del personale sanitario e dei servizi sociali locali, che ha compensato i limiti dell'infrastruttura fisica, del numero di operatori sanitari e degli investimenti degli anni passati volti a migliorare le strutture e i servizi. Nel futuro, oltre a migliorare i processi di *governance* e i piani di preparazione alle crisi, le politiche post COVID-19 dovrebbero puntare a colmare la carenza di investimenti pubblici nell'assistenza sanitaria. Nel medio-lungo termine lo sviluppo di un piano strategico di investimenti sarà fondamentale per migliorare la resilienza del sistema sanitario italiano e garantire continuità nella prestazione di servizi di assistenza accessibili.

Nell'immediato, le soluzioni più tempestive passano per la semplificazione e agevolazione dell'accesso, nonché a linee guida che possano supportare i professionisti sanitari in questa fase delicata e complessa. Un esempio è rappresentato dal "documento di indirizzo e di raccomandazioni per garantire la continuità di cura dei pazienti oncologici, cardiologici ed ematologici" proposto da Foce (Confederazione di Cardiologi, Oncologi ed Ematologi Italiani) e approvato dal Governo e da Agenas che prevede una serie di azioni volte a garantire continuità di cure ai pazienti più fragili [36]. Quelle principali sono:

- separazione dei percorsi fra pazienti COVID e non-COVID;
- mantenimento della piena operatività delle attività di degenza ordinaria, *day-hospital* e ambulatoriali nelle strutture di oncologia medica, di chirurgia oncologica e di ogni altro ambito clinico-assistenziale;
- ripresa degli screening oncologici in modo omogeneo in tutte le regioni;
- recupero tempestivo dei ritardi accumulati;
- priorità assoluta nella vaccinazione anti-COVID ai pazienti con malattie oncologiche, cardiologiche ed ematologiche;
- diffusione dell'uso della telemedicina in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale.

La telemedicina

Il crescente ricorso a modalità a distanza per la gestione delle patologie e delle terapie farmacologiche è sicuramente uno degli elementi che hanno contraddistinto quest'ultimo anno di pandemia. La telemedicina si può definire come "un approccio innovativo alla pratica sanitaria che consente l'erogazione di servizi a distanza attraverso l'uso di dispositivi digitali, internet, software e delle reti di telecomunicazione" [37]. Attraverso il servizio di telemedicina, il paziente può usufruire dei servizi sanitari e comunicare con il medico specialista o di medicina generale senza doversi recare presso la struttura sanitaria o l'ambulatorio medico. Questo può rappresentare un'opportunità importante nell'ambito della cura, del monitoraggio, della prevenzione secondaria, della diagnosi e della riabilitazione della persona assistita.

L'uso delle tecnologie di telematica nella medicina, per fare diagnosi e terapie a distanza, si rende sempre più necessario, soprattutto considerando che la problematica delle malattie croniche sta diventando sempre più centrale e prioritaria per una società

che sta progressivamente invecchiando. La pandemia ha dato un'enorme accelerazione alla diffusione della telemedicina nell'assistenza territoriale, offrendo l'opportunità di mantenere attiva la comunicazione con pazienti cronici, fragili o a rischio, senza esporli ad ulteriori rischi. La telemedicina e i servizi offerti da remoto sono più veloci, più convenienti e in certi casi consentono di offrire cure migliori, ad esempio per pazienti il cui accesso alle prestazioni è limitato da distanza o disabilità. Inoltre, in era COVID-19, garantiscono più sicurezza per i pazienti e gli operatori sanitari. I vantaggi di questi strumenti si evidenziano infatti soprattutto con quei pazienti, come i malati oncologici, per i quali è importate ridurre il più possibile il rischio di contagio. Inoltre, essi permettono di limitare le visite urgenti in pronto soccorso, fornendo una migliore continuità delle cure, costi ridotti e una migliore soddisfazione del paziente.

Dai dati dell'Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità del Politecnico di Milano è emerso che il 51% dei medici di medicina generale (MMG) ha lavorato da remoto, completando il percorso di dematerializzazione della ricetta elettronica nei confronti delle farmacie, che evita al paziente di doversi recare presso l'ambulatorio medico per il ritiro [38].

Contemporaneamente con il supporto della telemedicina sono stati attivati servizi, quali quelli previsti dalle Linee nazionali di indirizzo (tele-consulento, il tele-monitoraggio, tele-cooperazione, tele-salute). I medici di medicina generale e gli specialisti hanno mostrato un interesse crescente verso questa nuova modalità di lavoro; il 75% di loro ritiene che tale modalità sia stata decisiva nella fase di emergenza. Dai dati dei medici afferenti alla Mayo Clinic, in Minnesota, è emerso che, sebbene gli incontri clinici di persona siano diminuiti del 78% durante l'intervallo dall'11 marzo al 20 aprile 2020, è stato registrato un aumento del 30% nelle interazioni ambulatoriali online, del 60% nelle consulenze elettroniche ospedaliere, oltre a un aumento di quasi 15 volte dei consulti telefonici [39].

Nonostante questo strumento presenti dei limiti, come la mancanza di interazione interpersonale tra paziente e medico, la maggior parte dei pazienti si dichiara molto soddisfatto del servizio fornito dalla telemedicina e lo considera come buon metodo alternativo alla consultazione fisica [40].

In definitiva, sebbene la pandemia abbia avuto un impatto prevalentemente negativo sulla gestione dei pazienti non-COVID, ha permesso di sviluppare e di utilizzare dei metodi, come la telemedicina, per cercare di mantenere un contatto costante tra pazienti e medico, al fine di garantire la continuità di visite e terapie per i pazienti cronici, anche se "a distanza".

Il sistema sanitario si è arricchito di un approccio tecnologico che ha comportato un cambiamento dell'organizzazione sanitaria e che sarà da tenere in considerazione nel futuro per la gestione dei pazienti e della sanità. A questo proposito, va segnalato come molte delle tecnologie di telemedicina in Italia siano ancora lontane dalla piena applicazione [41]. I problemi che rallentano l'implementazione diffusa sono molti: i servizi di telemedicina sono sparsi e non interconnessi, e questo ostacola l'integrazione con la cartella clinica elettronica; manca un vero approccio multidisciplinare alla gestione del paziente; le regole sulla privacy sono molto stringenti; mancano linee guida chiare. È quindi fondamentale che il nostro Paese, come altri contesti nazionali, sfrutti appieno i nuovi percorsi assistenziali necessariamente introdotti con l'emergenza, e li integri con i protocolli routinari anche in un contesto post-pandemia.

Conclusioni

Durante la pandemia, a causa del tentativo di unire tutti gli sforzi del sistema sanitario e dei medici per affrontare la malattia COVID-19, che si è dimostrata una battaglia estremamente complessa e impegnativa, tutti gli altri servizi di screening, diagnosi e monitoraggio delle malattie croniche hanno subito un declino significativo. Con l'obiettivo di limitare la diffusione del virus, gli accessi in ospedale e le visite ambulatoriali sono stati ridotti e limitati alle sole emergenze, causando quindi potenziali ritardi nelle diagnosi di malattie clinicamente rilevanti e impattanti sulla salute e sulla qualità della vita della popolazione. Molto probabilmente questo sarà il motivo per cui in un futuro prossimo si osserverà un aumento del rischio di incidenza di tutte le malattie croniche a uno stadio più avanzato.

Nonostante ciò, vi è stato un tentativo non sempre sistematico di integrare e implementare nuovi servizi, come la telemedicina, che in molti ambiti hanno aiutato a mantenere un contatto con le persone assistite, in particolare con i pazienti cronici, offrendo un supporto sia medico che psicologico per affrontare la malattia in un contesto pandemico che può generare tassi elevati di stress e di ansia. Molti pazienti si sono rivelati soddisfatti dei servizi telematici e, pertanto, sarà opportuno inserire questo strumento tra i servizi offerti dalla sanità pubblica e privata, come elemento di supporto alla normale pratica clinica.

Bibliografia

- [1] WHO Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> Ultimo accesso il 6 aprile 2021.
- [2] ISS per COVID-19. <https://www.iss.it/coronavirus>. Ultimo accesso il 6 aprile 2021.
- [3] Bolcato M, Aurilio MT, Aprile A, et al. Take-Home Messages from the COVID-19 Pandemic: Strengths and Pitfalls of the Italian National Health Service from a Medico-Legal Point of View. *Healthcare (Basel)* 2020; 9:17.
- [4] Huang CC, Yen DH, Huang HH, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) outbreaks on the use of emergency department medical resources. *J Chin Med Assoc* 2005; 68:254-259.
- [5] Lange SJ, Ritchey MD, Goodman AB, et al. Potential Indirect Effects of the COVID-19 Pandemic on Use of Emergency Departments for Acute Life-Threatening Conditions - United States, January-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:795-800.
- [6] Kastritis E, Tsitsimpis K, Anninos E, et al. Significant reduction in the visits to the emergency room department during the COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Greece: Indirect victims of the pandemic? *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e23845.
- [7] 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.
- [8] AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna. Analisi delle prestazioni effettuate dal SSN per organizzare una completa ripartenza dei servizi. <https://www.agenas.gov.it/covid19/web/index.php>. Ultimo accesso il 18 aprile 2021.
- [9] Indolfi C, Spaccarotella C. The Outbreak of COVID-19 in Italy: Fighting the Pandemic. *JACC Case Rep* 2020; 2:1414-1418.
- [10] Vecchio S, Fileti L, Reggi A, et al. Impatto della pandemia COVID-19 sui ricoveri per sindrome coronarica acuta: revisione della letteratura ed esperienza monocentrica. *G Ital Cardiol* 2020; 21:502-508.
- [11] Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J* 2020; 41:1852-1853.
- [12] Wong B, El-Jack S, Armstrong G. Pandemic control: getting to the heart of unintended consequences. *N Z Med J* 2020; 133:153-156.
- [13] De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in northern Italy. 2020; 383:88-89.
- [14] Piccolo R, Bruzzese D, Mauro et al. Population Trends in Rates of Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes Associated With the COVID-19 Outbreak. *Circulation* 2020; 141:2035-2037.
- [15] Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2871-2872.
- [16] Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez B, Ojeda S, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intencionista en Espana. *REC Interv Cardiol* 2020; 2:82-89.
- [17] De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2021; 42:322.
- [18] Osservatorio Nazionale Screening. RAPPORTO SULLA RIPARTENZA DEGLI SCREENING - SETTEMBRE 2020. <https://www.osservatorionazionale.it/content/rapporto-sulla-ripartenza-degli-screening-settembre-2020>. Ultimo accesso il 6 aprile 2021
- [19] Agenas. RIVISTA MONITOR 44 "Misure di potenziamento del SSN in funzione dell'emergenza Covid-19". Disponibile a <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/1781-nuovo-monitor-44>. Ultimo accesso il 6 aprile 2021.
- [20] Patt D, Gordan L, Diaz M, et al. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin Cancer Inform* 2020; 4:1059-1071.
- [21] Ricciardiello L, Ferrari C, Cameletti M, et al. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Colorectal Cancer Screening Delay: Effect on Stage Shift and Increased Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; S1542-3565:31236-31232.
- [22] Viganò M, Mantovani L, Cozzolino P, Harari S. Treat all COVID 19-positive patients, but do not forget those negative with chronic diseases. *Intern Emerg Med* 2021; 16:249.
- [23] Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 2020; 12:6049-6057.
- [24] Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, et al. COVID-19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68:926-929.
- [25] Verhoeven V, Tsakitzidis G, Philips H, Van Royen P. Impact of the COVID-19 pandemic on the core functions of primary care: will the cure be worse than the disease? A qualitative interview study in Flemish GPs. *BMJ Open* 2020; 10:e039674.
- [26] Epicentro, ISS. PASSI E PASSI D'ARGENTO E LA PANDEMIA COVID-19. Primo report nazionale del Modulo COVID. Disponibile a <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-flussi-dati-confronto-passi-pda> Ultimo accesso il 6 aprile 2021.
- [27] Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: A global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:965-967.
- [28] Wosik J, Clowse MEB, Overton R, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on patterns of outpatient cardiovascular care. *Am Heart J* 2021; 231:1-5.
- [29] Bonora BM, Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP. The Toll of Lockdown Against COVID-19 on Diabetes Outpatient Care: Analysis From an Outbreak Area in Northeast Italy. *Diabetes Care* 2021; 44:e18-e21.
- [30] Ossama Z, Fatemah A, Kawthar A, et al. Does COVID-19 Pandemic Affect Medication Compliance Among Chronic Patients? *The Sapporo Medical Journal* 2020; 54:7.
- [31] Degli Esposti L, Buda S, Nappi C, et al. Implications of COVID-19 Infection on Medication Adherence with Chronic Therapies in Italy: A Proposed Observational Investigation by the Fail-to-Refill Project. *Risk Manag Healthc Policy* 2020; 13:3179-3185.

- [32] Miceli L. Rapid response to: covid-19: a remote assessment in primary care. *BMJ* 2020; 368:m1182
- [33] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID 19 Anno 2020. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020. Disponibile a <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/rapporto-sull-uso-dei-farmaci-durante-l-epidemia-covid-19-anno-2020>. Ultimo accesso il 6 aprile 2021.
- [34] Kostev K, Lauterbach S. Panic buying or good adherence? Increased pharmacy purchases of drugs from wholesalers in the last week prior to Covid-19 lockdown. *J Psychiatr Res* 2020; 130:19-21.
- [35] Salutequità. Trasparenza e accesso ai dati sullo stato dell'assistenza ai pazienti NON Covid-19. 3° report. Marzo 2021. <http://salutequita.it/wp-content/uploads/2021/03/REPORT-3-SALUTEQUITA24-marzo.pdf>. Ultimo accesso il 18 aprile 2021.
- [36] Agenas. DOCUMENTO PER LA CONTINUITÀ DI CURA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI, CARDIOLOGICI ED EMATOLOGICI. Disponibile a <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/1828-documento-per-la-continuit%C3%A0-di-cura-dei-pazienti-oncologici,-cardiologi-ci-ed-ematologici>. Ultimo accesso il 6 aprile 2021.
- [37] Kichloo A, Albosta M, Dettloff K, et al. Telemedicine, the current COVID-19 pandemic and the future: a narrative review and perspectives moving forward in the USA. *Fam Med Community Health*. 2020; 8:e000530.
- [38] Osservatorio Innovazione Digitale in Sanità del Politecnico di Milano. REPORT. <https://www.osservatori.net/it/ricerche/osservatori-attivi/innovazione-digitale-in-sanita>. Ultimo accesso il 6 aprile 2021.
- [39] Sinsky CA, Jerzak JT, Hopkins KD. Telemedicine and Team-Based Care: The Perils and the Promise. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96:429-437.
- [40] Andrews E, Berghofer K, Long J, et al. Satisfaction with the use of telehealth during COVID-19: An integrative review. *Int J Nurs Stud Adv* 2020; 2:100008.
- [41] Omboni S. Telemedicine During the COVID-19 in Italy: A Missed Opportunity? *Telemed J E Health* 2020; 26:973-975.

INTERNET AL TEMPO DEL COVID-19: COME SFRUTTARNE LE OPPORTUNITÀ PER IMPLEMENTARE LA E-HEALTH

Internet at the time of COVID-19: how to exploit its opportunities for e-health implementation

Marco Cossu, Manuela Casula

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

COVID-19
e-Health
Health literacy
Patient empowerment

Abstract

During the last decades, the penetration of web-based services and digital tools witnessed a remarkable growth, that could not spare the consumers' health information seeking behavior, and many changes have been promoted involving the patient-professional relationship, the national healthcare systems and their offers. The current pandemic, then, is imposing a considerable number of steps forward, related either to the adoption or to the development of digital tools and services. Besides, being the knowledge of the patient not necessarily built on an efficient background of experiences, sources of information and evidence-based data, the challenge for the healthcare providers increasingly lays on the detection of such weaknesses, respecting the intellectual autonomy of the individual. The strategical placement of the pharmacist is suited to the fulfilment of such duty that would guarantee a consistent shaping of the consumer's literacy, be it general health literacy or specific medication/pharmacotherapy literacy, thus resulting in substantial advantages both for individual's health and for healthcare costs. Ultimately, such a process has to be seen as an operation eased and substained, rather than hindered, by the new informatic tools and services. The proper integration of those technologies, therefore, represents an imperative for modern pharmacy practice.

Introduzione

Attualmente viviamo una fase di sviluppo tecnologico nella quale si sta implementando un ecosistema digitale che rappresenterà un valore aggiunto per la società. La "digital health" è parte di questo miglioramento, che ha come scopi specifici quelli di aumentare la sostenibilità economica del sistema sanitario e di estendere l'accesso alle cure nella popolazione.

La rete informatica rappresenta una risorsa sempre più radicata nella quotidianità di ogni individuo e la sua ampia diffusione non poteva non coinvolgere anche l'ambito sanitario. Accanto a strumenti che si prestano all'erogazione di servizi o all'integrazione di essi, che nel corso della recente situazione pandemica sono stati oggetto di un considerevole cambio di passo riguardante sia la loro adozione che la loro implementazione, il cittadino si rivolge in larga misura al web per la soddisfazione di bisogni informativi e educativi. Non soltanto risulta fondamentale, in questo contesto, conoscere i rischi derivanti dall'esposizione del paziente a informazione incorretta, fraudolenta o fuorviante, ma anche tenere presente come la corsa all'acquisizione di conoscenze, spesso su base autodidatta, possa, a conti fatti, comportare una serie di conseguenze negative: si configura, infatti, la possibilità che le informazioni raccolte senza una guida professionale non si traducano nei riscontri positivi auspicati, quali l'effettivo miglioramento di esiti clinici e della qualità della vita.

Individuando i campi di intervento all'interno dei quali la figura del farmacista risulta fondamentale, sia che si parli di padronanza di conoscenze sanitarie generali che di educazione specifica riguardante i prodotti medicinali, è possibile agire concretamente su fenomeni che influenzano profondamente il buon esito delle terapie, quali aderenza e automedicazione. Il raggiungimento di tali obiettivi è perseguibile anche e

Corrispondenza: Manuela Casula. SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti 9, 20133, Milano, Italia. E-mail: manuela.casula@unimi.it

soprattutto attraverso la necessaria integrazione dei nuovi strumenti a disposizione del professionista, coniugando gli intenti educativi a quelli di monitoraggio, rilevazione di problematiche e supporto al paziente.

La pervasività della rete e il ricorso al web da parte dei pazienti

Il web e i social media sono sempre più presenti nella vita di ciascuno di noi. In ambito sanitario, in particolare, siamo sempre più attivi nella ricerca in rete di informazioni e opinioni riguardanti problemi di salute, farmaci e terapie.

Si stima che, nel 2020, il 67% della popolazione mondiale (5,20 miliardi di persone) e l'82% degli italiani (49,48 milioni su un totale di 60,51) sia stato un fruitore attivo del web. Di queste, circa il 90% e il 98%, rispettivamente, si è connesso attraverso dispositivi mobili [1].

Una tale penetrazione della rete non può che tradursi in profonde ripercussioni anche nell'ambito sanitario. Già nel 2015, tra i cittadini italiani che ricercavano informazioni sulla salute (circa il 50% della popolazione), il 24,5% dichiarò di farlo attraverso la rete. Solo il medico di base (43%) e lo specialista (34%) mantenevano il primato nell'adempimento *face-to-face* di questa funzione informativa, mentre la consultazione con il farmacista veniva riportata in misura minore rispetto alla rete (19%) [2]. Si configura così un trend rischioso, dal momento che le informazioni ricercate riguardano, oltre che problemi di salute specifici (83%), terapie medicinali, intese sia come possibilità di cura (66%) che come trattamenti già in atto (44%), e coinvolgono anche farmaci senza obbligo di ricetta (35%) e integratori alimentari (37%). A seguito della acquisizione di queste informazioni, il 63% dei consumatori ha riferito di rivolgersi al *proprio medico* per approfondire l'argomento e il 36% di chiedere un parere ad un *professionista diverso* da quello precedente. Il 27% si rivolge, invece, al *farmacista* e il 9% chiede di *cambiare farmaco o terapia*.

Uno studio del 2011 [3] ha messo in luce come, tra i soggetti che abbiano affrontato in precedenza situazioni di negligenza (*malpractice*), il tasso di utilizzo di risorse informatiche connesse alla salute risulti di circa dieci punti percentuali maggiore rispetto a coloro che non hanno sperimentato simili problematiche, sia per gli uomini (57% vs 47%) che per le donne (68% vs 58%), dato che sembra indicare un maggior desiderio di chiarezza legato a un calo di fiducia nei confronti del sistema sanitario. Inoltre, "il tasso di utenti che adottano modifiche negative dei comportamenti basandosi su informazioni reperite online si è dimostrato piuttosto alto e degno di nota, specialmente nei soggetti con patologie croniche", il che può risultare pericoloso se le informazioni non sono accurate o se le persone "sovrastimano la propria conoscenza e la propria abilità nel giudicarle".

Numerosa risulta la letteratura a sostegno della correlazione positiva tra utilizzo di risorse online e aumento del ricorso a visite mediche [4-7], promossa da diversi autori in ragione del fatto che alcuni soggetti potrebbero trovare difficile interpretare autonomamente informazioni complesse come quelle di natura medica. Esistono, poi, studi che non trovano correlazione fra i due fenomeni e altri ancora che sostengono si verifichi piuttosto un decremento nell'utilizzo dei servizi sanitari tradizionali a seguito della ricerca online [8]. Diversi fattori concorrono a dare luogo a questa duplice possibilità: un paziente, ad esempio, potrebbe risultare particolarmente propenso a preoccuparsi per la propria salute, prenotando visite superflue qualora si imbatta in informazioni allarmistiche; un altro, affidandosi a facili rassicurazioni o non possedendo strumenti adeguati di interpretazione, potrebbe, invece, rivolgersi al professionista in misura minore, assottigliando le probabilità di una diagnosi precoce [9]. D'altra parte, una diminuzione dei consulto può anche rappresentare un dato positivo, contribuendo ad un alleggerimento del sistema sanitario, qualora la ricerca faccia affidamento su informazioni sanitarie di alta qualità, l'individuo possieda chiavi di lettura e comprensione adeguate, o il processo sia guidato da un professionista [10]. Al quadro descritto occorre, inoltre, aggiungere la variabilità riscontrabile nei dati inerenti a quei pazienti che hanno già prenotato una visita con il proprio medico curante: in questo frangente le informazioni raccolte si rivelano utili ad aumentare la preparazione e la comprensione al momento della visita piuttosto che influenzare l'atto decisionale in sé [8, 11, 12].

La ricerca online non comporta conseguenze unicamente sul consulto: secondo i dati raccolti nel 2012 da Censis [13], l'8,7% degli italiani contesta al medico curante diagnosi o terapie e il 4,8% decide autonomamente di dare inizio a terapie senza previo confronto con un professionista. Per quanto questi dati appaiano poco incoraggianti,

occorre tuttavia evidenziare come, secondo un'indagine precedente [14], la decisione di rivolgersi al farmacista prima di effettuare una scelta in merito ad un farmaco non soggetto a prescrizione si sia confermata in Italia tra le più alte in Europa (46% dei partecipanti). In questa figura professionale, inoltre, il 31% dei cittadini riconosce la garanzia di sicurezza di assumere tali farmaci responsabilmente, facendovi affidamento solo secondariamente alla lettura personale del foglietto illustrativo (37%).

Se quanto detto rappresenta lo stato del rapporto tra il cittadino e la rete all'inizio del nuovo decennio, occorre fare delle precisazioni in merito all'attuale emergenza pandemica che ha alterato profondamente l'assetto mediatico, informatico, sociale e sanitario. L'isolamento sociale, l'incremento di ore trascorse tra le mura domestiche, lo *smart working* e la didattica a distanza hanno promosso un generale incremento dell'utilizzo di internet: solo in Italia si registra oltre 1 milione di nuovi individui connessi, più di 2 milioni di nuovi iscritti alle piattaforme social (quasi il 6% in più in un anno). È stata superata la soglia delle 6 ore in media spese online quotidianamente dal singolo cittadino e il coinvolgimento nei dibattiti in rete è salito dall'81 all'85% [15]. Durante l'emergenza oltre metà dei cittadini si è informata sul COVID-19 attraverso canali digitali: il 56% ha consultato pagine web istituzionali; il 28% si è informato sui profili social di medici o politici e il 17% ha condotto ricerche su pagine social e blog curati da cittadini; il 12% sulle app dedicate al Coronavirus. Nonostante i canali tradizionali abbiano conservato il primato come fonte di informazione aggiornata (telegiornali consultati dal 97% dei cittadini, trasmissioni tv dedicate al COVID-19 dall'84% e giornali dal 53%), appare evidente la sempre crescente presenza del web nell'adempimento di questo ruolo [16]. Mentre si producevano tali effetti, il sistema assistenziale ha dovuto far fronte a problematiche senza precedenti: spesso ai pazienti, che già versavano nell'incapacità di poter fare affidamento sulla rete di supporto costituita da famigliari e amici, non è stato possibile garantire la continuità d'accesso a servizi e strutture territoriali [17]. Queste criticità, combinandosi con l'aumentata fruizione della rete in ambito domestico, con le preoccupazioni coinvolgenti famigliari non raggiungibili e, aspetto non trascurabile, con l'ansia generata dall'allarme sanitario, hanno avuto la logica conseguenza di ampliare il bacino di utenti che si rivolgono alla rete per soddisfare i propri bisogni informativi sanitari [18]. L'esteso ricorso a fonti web e il bombardamento mediatico hanno, inoltre, prodotto un variegato spettro di conseguenze sugli utenti: in alcuni soggetti si è assistito ad un aumento dell'ansia in merito alla propria salute (cyberchondria) [19] che, oltre a portare a esagerati comportamenti preventivi, è riconosciuta essere un fattore che spinge ad un'escalation del consumo di informazioni sanitarie in rete, aggravando ulteriormente la salute psicologica; in altri, l'overload informativo ha condotto all'evitamento sistematico della ricerca di informazioni, il che comporta un carente aggiornamento in merito a nuove evidenze e a misure di prevenzione [20]. D'altra parte, è innegabile che mai nella storia si sia fatto ricorso a un tale dispiegamento di forze al fine di caratterizzare un patogeno con tanta rapidità e garantire alla cittadinanza una massiccia e capillare erogazione di informazioni aggiornate, obiettivo che è stato raggiunto in larga misura proprio grazie alle innovazioni tecnologiche a nostra disposizione.

Il web a servizio del professionista sanitario

L'innovazione tecnologica può contribuire a una riorganizzazione del servizio sanitario attraverso modelli assistenziali innovativi incentrati sul cittadino e facilitando l'accesso alle prestazioni sul territorio nazionale. Le modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie e sociosanitarie rese possibili dalla telemedicina sono fondamentali in tal senso.

La rete offre, oltre a tutta la gamma di risorse a vantaggio diretto del paziente, anche una serie di strumenti che favoriscono il rapporto del paziente coi professionisti e col sistema sanitario. Con telemedicina si intende la gestione dei pazienti usando sistemi che consentano un pronto accesso alla consulenza di esperti e alle informazioni del paziente, indipendentemente da dove il paziente o le informazioni risiedono. Nello specifico, la telemedicina ingloba: il *teleconsulto* tra specialisti, la *tediagnosi* tra medico specialista e medico generalista, il *telemonitoraggio* del paziente da parte della struttura clinica, la *telesorveglianza* da parte di una struttura sanitaria paraclinica, e la *tele-emergenza* che favorisce la comunicazione urgente tra il paziente, il centro di soccorso e l'ospedale [21].

Nonostante si tratti di servizi che stentavano ad affermarsi nel contesto italiano, l'attuale situazione pandemica ha imposto una decisa accelerazione al loro sviluppo e applicazione. Secondo i dati europei, per circa l'84% dei pazienti che hanno fatto

ricorso all'assistenza virtuale nel marzo 2020 si è trattato della prima esperienza con tali servizi e la maggioranza dei medici si è dichiarata convinta che la telemedicina sia un fenomeno destinato a durare e assumere un ruolo sempre maggiore nel prossimo futuro. Alcune condizioni cliniche come diabete, asma e patologie cardiovascolari si stanno già dimostrando notevolmente avvantaggiate dall'applicazione di questi strumenti, registrando miglioramenti negli esiti clinici. Si tratta di un servizio capace di affiancare la diagnosi a distanza (sia dell'infezione da COVID-19 che di patologie classiche) a nuove potenzialità di identificazione di rischi per la salute nell'ambiente domestico, alla capacità di raccolta di dati sistematica, alla possibilità di erogare ricette scongiurando eventuali contagi derivanti dal contatto diretto [17].

Un sondaggio condotto dall'Osservatorio sull'innovazione digitale in Sanità e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG) [22] segnala che per il 97% dei 740 medici generalisti intervistati il consulto telefonico durante il primo *lockdown* ha rappresentato la principale forma di contatto tra medico e paziente. Ad esso si sono associati strumenti offerti da internet come servizi e-mail, app di messaggistica (Whatsapp), piattaforme e software per videochat (Zoom e Skype). Il gradimento di tali strumenti per la comunicazione con i pazienti si è rivelato notevole, tanto che il 91% e il 66% dei medici si è dichiarato convinto di voler proseguire con l'impiego, rispettivamente, di e-mail e Whatsapp anche nel dopo-pandemia. La relazione col paziente non poteva che subire cambiamenti, dato confermato dal 75% dei professionisti. Secondo il 73% dei medici intervistati, sono stati, inoltre, adottati nuovi metodi o procedure per l'esame clinico e, a fronte dell'86% che ha dovuto riorganizzare l'attività in studio, il 51% ha deciso di operare completamente da remoto, senza neppure recarsi in ambulatorio. Proprio in merito al servizio erogato direttamente dal proprio domicilio, il 63% dei medici fornisce una valutazione buona o ottima, con particolare soddisfazione per quanto riguarda la capacità di rispondere a richieste urgenti [23]. Mediamente, secondo i medici di medicina generale, il 30% delle visite a pazienti cronici e il 29% delle visite ad altre tipologie di pazienti si potrebbe svolgere utilizzando strumenti digitali mentre per i medici specialisti queste percentuali scendono rispettivamente al 24% e al 18% [16].

Anche il teleconsulto e le videochiamate col farmacista, che in tale declinazione prendono il nome di *telefarmacia* [24], si sono dimostrate misure valide, adottate sempre più frequentemente e che, sommandosi al necessario distanziamento sociale, sono certamente destinate a mutare in maniera radicale il rapporto farmacista-paziente. Già nel 2010 in Italia erano attivi servizi di telefarmacia che consentivano anche la condivisione di dati clinici con il medico che aveva in cura il paziente, attraverso network certificati; nel 2012 il Ministero della Salute ha pubblicato le linee guida per l'applicazione della telemedicina, in largo anticipo rispetto ad altri Stati. Nonostante si riconoscano criticità in questo genere di servizio, prima fra tutte la diminuita interazione, ma anche difficoltà pratiche di valutazione e la delicata problematica legata alla privacy, i vantaggi apportati risultano chiaramente evidenti in funzione della possibilità di raggiungere utenti con difficoltà motorie e della garanzia del servizio in aree con bassa densità di popolazione o con carenza di servizi [25]. A dispetto della precoce adozione delle suddette linee guida, secondo un questionario del 2019 [26] soltanto il 32,5% dei farmacisti intervistati dichiarò di offrire tale servizio agli assistiti. L'efficienza, però, si dimostrò notevole: tempi di attesa per il ricevimento di referti inferiori alle 24 ore nel 50,9% dei casi e per il 77,9% trasmissibili direttamente ai pazienti. Le farmacie urbane risultarono quelle con i tassi di adozione maggiori (33,3%) rispetto a quelle pubbliche (27,5%) o rurali (31,5%). Queste osservazioni denotano una spiccata refrattarietà da parte delle amministrazioni territoriali rispetto all'intraprendenza dei privati.

Per quanto riguarda la percezione da parte del professionista di questi servizi, un recente studio [27] registra un generale atteggiamento positivo all'interno del campione di farmacisti intervistati (364 soggetti). Il 70,6% dei partecipanti si è, infatti, dichiarato fiducioso nella capacità di questi strumenti di permettere l'identificazione e la segnalazione di casi di infezione da coronavirus, il 91% è convinto dell'immediatezza del feedback erogabile al paziente e l'87% ha rimarcato l'importante ruolo di monitoraggio che il farmacista riveste nel corso di questi interventi. Anche in questo

caso, tuttavia, si segnala la carenza di studi sugli effetti di queste innovazioni tecnologiche e l'inadeguata retribuzione prevista per i professionisti che decidono di cimentarsi nell'offerta del servizio, problematiche che appaiono comuni all'interno delle pubblicazioni sull'argomento. È fuor di dubbio che l'introduzione della telefarmacia si riveli in grado di supplire ad alcune delle numerose problematiche derivate dalla contingente situazione, seppure questo richieda che l'intraprendenza di professionisti volenterosi trovi riscontro in un pubblico aperto al cambiamento e in *care giver*/familiari in grado di assistere i pazienti che possiedono meno dimestichezza con gli strumenti informatici. Le fasce più anziane, ampiamente descritte in letteratura come quelle più refrattarie all'adozione delle nuove tecnologie, ma anche quelle più soggette ai rischi connessi all'infezione e all'isolamento sociale, che hanno volutamente evitato o necessariamente ridotto i tempi di confronto col professionista, hanno gravemente risentito del mutamento del rapporto con il personale sanitario, suscitando preoccupazione in merito alla continuità delle cure per i pazienti con maggiori necessità. Tali vulnerabilità possono essere acuite dalla situazione di stress, che si ripercuote con maggior drammaticità su alcune categorie di pazienti, come quelli affetti da demenza, dipendenze, ansia e psicosi [28].

Nel tentativo di diminuire il rischio legato ai contagi con l'obiettivo di limitare i movimenti e rendere più efficiente l'accesso al farmaco si è promossa, inoltre, la dematerializzazione delle ricette, ora trasmissibili via SMS, e-mail o l'apposita app del fascicolo sanitario elettronico direttamente al paziente, il quale, munito del Numero di Ricetta Elettronica (NRE), può ritirare direttamente in farmacia il prodotto prescritto [29, 30]. Questo sistema porta grandi vantaggi ed è certamente destinato a rivoluzionare pratica, ruoli e responsabilità: esso comporta l'associazione di un numero univoco alla ricetta che, tramite la trasmissione digitale, permette un miglior controllo della correttezza prescrittiva, dell'identità del paziente e della conformità delle erogazioni. La collaborazione territoriale ha, inoltre, messo in luce possibilità già esistenti ma ancora non completamente sfruttate di integrazione di servizi, quali la consegna domiciliare effettuata di concerto con la Croce Rossa Italiana, prestando particolare attenzione ai pazienti segnalati come vulnerabili dalle aziende sanitarie locali. Inoltre, grazie all'accessibilità e alla diffusione degli esercizi sul territorio, i farmacisti hanno assunto un ruolo chiave nel mantenimento della continuità dei servizi assistenziali, anche assumendosi responsabilità aggiuntive per diminuire la pressione su altre aree del servizio sanitario. Sono diventati centri di informazione, sia attraverso un ruolo diretto nel combattere la disinformazione che nell'aiuto offerto ai pazienti nella adozione di comportamenti sicuri [31, 32]. Nello svolgimento di questo servizio alla cittadinanza, la rete e le piattaforme online si sono dimostrate strumenti rapidi ed efficaci nel supportare l'aggiornamento continuo dei farmacisti in merito a misure di contenimento e alle più recenti evidenze sulle caratteristiche dell'infezione [33].

La fine del *doctor knows best* e l'avvento del paziente 2.0

Il paziente, abituato dai social media a stabilire contatti diretti e disintermediati, vuole essere protagonista nelle scelte, ma al tempo stesso chiede al medico di essere guida e supporto nella comprensione della diagnosi e nella gestione attiva e consapevole della cura.

Le tecnologie informative e i servizi online hanno mutato le aspettative e le abitudini dei cittadini, che si attendono di stabilire connessioni con i diversi attori del mondo sanitario superando le distanze fisiche e simboliche che li separano dalle risorse conoscitive e personali di cui hanno bisogno; si utilizza, oggi, l'espressione "paziente 2.0" per indicare le caratteristiche tipiche di questa evoluzione in atto. La creazione e condivisione di contenuti personalizzati da parte degli utenti [34], la partecipazione e la percezione di controllo sui flussi informativi [35], l'abbattimento delle barriere comunicative e la facilità nel raggiungere qualsiasi interlocutore, caratteristiche fondamentali del web 2.0, rappresentano dinamiche normalizzate per il cittadino, che si aspetta di ritrovarle anche all'interno delle relazioni a carattere sanitario, esigendo spesso risposte rapide e concise ad ogni quesito.

I cittadini, soprattutto nel confronto con le informazioni della rete, sono sempre più abituati a fare affidamento unicamente sulle proprie capacità durante il processo di identificazione, scelta e interpretazione di notizie e informazioni. L'affermazione di tale autonomia comporta che intermediari istituzionali o professionali siano chiamati in misura sempre minore a fornire una guida o una chiave di lettura. Si tratta di un fenomeno che, accompagnato da un notevole decremento di fiducia verso le entità

preposte alla tutela del cittadino [34, 35] e alla minor presa che dimostra avere, trasversalmente a media nuovi e tradizionali, il parere degli esperti rispetto agli “appelli emotivi” di altri utenti o gruppi [36], si ripercuote negativamente anche sui professionisti sanitari.

All'interno di questo assetto risulta intuibile come il modello paternalistico della relazione professionista-paziente non possa essere un paradigma capace di sopravvivere [37]. Diversi approcci da parte dell'assistito sono individuabili durante il confronto con il medico di base, tanto che una revisione della letteratura [38] ne individua una casistica ricorrente: alcuni pazienti propongono dei suggerimenti basati su ciò che hanno trovato in rete, talvolta senza dichiarare esplicitamente la fonte di tali informazioni; altri riportano esplicitamente i risultati, arrivando a portare con sé pagine stampate, altri ancora si limitano a porre domande aggiuntive al fine di chiarire punti contraddittori; vi è, infine, chi verifica tacitamente le proprie informazioni senza neppure porre domande, così da non “interrompere il processo diagnostico”. La presenza di membri della propria famiglia durante la visita [38], l'età avanzata, avere dei figli, un peggiore stato di salute e stimare positivamente la propria capacità di valutare criticamente l'informazione sanitaria possono spingere il paziente a discutere le informazioni rintracciate in rete; tale processo viene, invece, ostacolato da più bassi livelli di *health literacy* o dalla mancanza di fiducia verso l'informazione online (**Box 1**).

Box 1 Health literacy ed empowerment

L'**Health literacy** è definita come “una costellazione di abilità richieste per risultare funzionali all'interno dell'ambiente dell'assistenza sanitaria. I pazienti con un'adeguata *health literacy* possono leggere e comprendere le informazioni in merito all'assistenza sanitaria e agire di conseguenza” [39].

L'*Health literacy* implica il raggiungimento di conoscenza, abilità individuali e confidenza nell'intraprendere azioni per migliorare la salute personale e della comunità [40]. Per questo, il suo significato va al di là dell'essere capaci di leggere opuscoli o di prendere appuntamenti col medico. Attraverso il potenziamento dell'accesso della popolazione all'informazione sulla salute e della sua capacità di farne un effettivo utilizzo, l'*Health literacy* è un punto chiave dell'**empowerment**, ovvero quel “processo sociale, culturale, psicologico o politico, attraverso il quale gli individui e i gruppi sociali possono esprimere i propri bisogni, presentare le proprie preoccupazioni, concepire strategie per il coinvolgimento nella presa di decisioni e conseguire azioni politiche, sociali e culturali che incontrino questi loro bisogni”.

A questo si aggiunge il possibile imbarazzo da parte del paziente che può stimare le informazioni reperite per pura curiosità come non sufficientemente rilevanti da meritare discussione. Anche l'atteggiamento del professionista è in grado di influenzare questa decisione: il fatto che egli ponga domande o incoraggi il paziente a informarsi anche autonomamente si rivela essere un fattore decisivo nell'invogliare l'utente a portare in sede ambulatoriale le informazioni raccolte, le proprie perplessità e preferenze. D'altra parte, una temuta reazione negativa (la paura di offendere il medico, criticarlo o farlo sentire sfidato nel suo ruolo professionale) o una resistenza percepita a priori (atteggiamenti evitanti o difensivi; dare l'impressione di non ritenere le capacità e la comprensione del paziente affidabili e sufficienti in campo sanitario) tendono a far sì che l'individuo si trattienga dal discutere le informazioni raccolte. Sempre secondo i dati Censis [13] circa due terzi degli assistiti, pur rivolgendosi alla rete, decidono di non discutere le informazioni reperite online con il professionista sanitario.

L'**empowerment** del paziente, in questo contesto, si rivela fondamentale (**Box 1**): da una parte discutere le informazioni aumenta il senso di controllo e la fiducia in sé stesso – già accresciuti dal riconoscersi capaci di individuare autonomamente informazioni – e getta le basi per un modello partecipativo che si fonda su un processo di negoziazione; dall'altra, un parere, una diagnosi o una proposta terapeutica, frutto di confronto, appaiono più adeguati e suscitano maggiore fiducia. Così, anche l'efficacia percepita del consulto è maggiore quando questa è supportata da una ricerca effettuata in precedenza, sia perché, grazie al confronto, il paziente si sente più in grado

di comprendere le indicazioni offerte e di comunicare col professionista, sia perché ha avuto più tempo a disposizione per acquisire confidenza con l'argomento. Alcuni studi rilevano come il 40% dei pazienti non percepisca la relazione influenzata dalla ricerca e il 24% la reputi, anzi, migliorata. Solo l'8% percepisce un peggioramento a seguito di questa attività. Sembra, inoltre, che, quando tali informazioni vengono apertamente discusse con il proprio medico curante, il 72% dei pazienti ritenga che il rapporto ne tragga sostanziale giovamento, attribuendo all'informazione online la capacità di esercitare un'influenza perfino maggiore [38].

Altri studi riscontrano, altresì, la nascita di conflitti con il professionista a causa di differenti interpretazioni dell'informazione e, in alcuni casi (soprattutto quando il medico reagisce in modo difensivo e decide di non venire incontro al paziente), gli individui tendono a valutare l'informazione come più influente rispetto al consiglio professionale, decidendo di ignorare quest'ultimo [13]. Ciò evidenzia come l'onere del buon esito della ricerca di informazioni online non sia unicamente da imputare al paziente, ma dipenda in larga parte dall'atteggiamento del professionista che è ampiamente responsabile di una relazione col paziente mediata – e non aprioristicamente danneggiata – dall'utilizzo che questi fa della rete.

D'altra parte, alcuni autori suggeriscono come la conoscenza costruita attraverso le informazioni reperite autonomamente dal paziente in rete possa essere fallace e come un'erronea percezione delle proprie capacità di giudizio possa portare ad una eccessiva sicurezza nella direzione sbagliata. Generalmente, si dà per scontato che l'*empowerment*, abilitando il paziente ad essere più autonomo, garantisca necessariamente la competenza richiesta per la partecipazione decisionale. Si presume, pertanto, che un paziente informato/esperto "sarà *empowered* in senso psicologico" [41]. Separando, invece, i due concetti (**Figura 1**) si osserva come non esista un'unica evoluzione possibile per il paziente, ovvero "dalla cella in alto a sinistra a quella in basso a destra". Si contempla, dunque, anche la possibilità che "un paziente psicologicamente *empowered* – che assume un ruolo autorevole nelle decisioni assistenziali ma che è sprovvisto di un'adeguata conoscenza e abilità – possa compiere scelte pericolose che ostacolano i propri obiettivi sanitari". D'altra parte, persone altamente alfabetizzate che mancano di *empowerment* psicologico possono scegliere di essere altamente dipendenti dai professionisti sanitari, nonostante la loro capacità di prendere decisioni ben informate, incorrendo, dunque, in costi inutili.

Quand'anche l'inaccuratezza delle informazioni reperite in rete non sia legata ad una sostanziale carenza di dati *evidence-based*, sussiste il problema della genericità, o universalità, dei dati che, rivolgendosi ad un vasto pubblico, chiaramente non possono risultare validi per ogni categoria di pazienti e per ogni storia clinica individuale, nonostante stia aumentando sempre più il fenomeno del *tailoring* (confezionamento su misura). Questo significa che gli utenti sono spesso esposti a consigli che vengono erogati sotto forma di assoluti universali, particolarmente pericolosi per individui affetti

Figura 1 Literacy, empowerment e comportamento del paziente.

		Empowerment Psicologico	
		Basso	Alto
Health Literacy	Bassa	Paziente altamente bisognoso	Auto-gestore pericoloso
	Alta	Paziente inutilmente bisognoso	Efficace auto-gestore

da altre patologie o con una storia clinica complessa, per cui eventuali incompatibilità terapeutiche possono essere valutate unicamente da un professionista. La situazione si fa ancora più critica quando l'utente fa affidamento su informazioni non verificate o persino ingannevoli, dal momento che internet e i suoi strumenti (primi fra tutti i social media) contribuiscono a isolare l'individuo in ambienti connotati da estrema omologia: all'interno di essi aumenta la probabilità che il consumatore venga in contatto con informazioni e fonti simili a quelle consultate in precedenza, grazie ad un complesso intersecarsi di fenomeni sociali, psicologici e strumenti informatici, come gli algoritmi. Ogni nuovo dato raccolto dall'utente, poi, poggia necessariamente sul *background* di conoscenza del destinatario, fondamentale per comprenderlo e valutarlo adeguatamente. Dal momento che ogni individuo possiede un *background* differente e che tale base culturale, col tempo, si arricchisce e diversifica ulteriormente, appare ovvio che il quadro descritto diviene, per ogni paziente, progressivamente più complesso e variabile ad ogni successiva osservazione aumentando, potenzialmente, la casistica di episodi in cui l'accrescersi di esperienze e conoscenze non risulta necessariamente in esiti clinici migliori e scelte efficaci. Lo sbilanciamento descritto, caratterizzato da uno spiccato, seppur illusorio, senso di conoscenza e controllo, prende il nome di *dangerous literacy*.

Aderenza, automedicazione e medication literacy

Nel campo minato della informazione digitale, il farmacista è attore fondamentale della presa in carico del paziente, in grado di fornire nozioni dettagliate, prima assistenza, monitoraggio e, quando necessario, indirizzare verso consulenze specialistiche, diventando un protagonista essenziale della buona sanità: riduce e ottimizza le visite mediche e ospedaliere, non spreca ma valorizza il farmaco preciso e necessario, con conseguente risparmio di energie e costi sanitari.

Uno dei compiti più importanti attribuiti al farmacista nel rapporto col paziente è quello di ottimizzare l'aderenza alle terapie. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'aderenza a lungo termine per le terapie croniche nelle Nazioni sviluppate è in media del 50%. Ciò compromette in maniera rilevante la potenziale efficacia del trattamento farmacologico. Si stima che intervenire "sull'aderenza potrebbe avere un impatto di gran lunga maggiore sulla salute della popolazione di qualsiasi miglioramento nei trattamenti medici specifici" considerati singolarmente [42]. Sembra, infatti, che il 30-50% delle terapie che non hanno successo siano ascrivibili alla non-aderenza [43] e che essa "costi in media ai governi europei 125 miliardi di euro e porti alla morte prematura di circa 200.000" cittadini all'interno della Comunità; infatti il rischio di mortalità nei pazienti aderenti risulta essere approssimativamente la metà rispetto ai non aderenti [44].

Tra le molteplici ragioni della non-aderenza, molti autori sottolineano il ruolo della scarsa comprensione dell'informazione sanitaria [43], tracciando un collegamento netto tra l'*health literacy* e i tassi di non-aderenza. In particolare, la "*medication literacy*" (*health literacy* specificamente necessaria ad assumere correttamente i medicinali, caratterizzata da una forte componente pratica e di responsabilità personale [45]) e la "*pharmacoherapy literacy*" ("la capacità di un individuo di ottenere, valutare, calcolare e comprendere le informazioni basilari in merito a terapie farmacologiche e ai servizi connessi alla farmacia necessarie per prendere decisioni appropriate correlate al medicinale, a prescindere dalla modalità di erogazione del contenuto") risultano fondamentali per migliorare tali tassi.

Uno studio ha riscontrato difficoltà nella comprensione dei pazienti su come assumere medicinali a stomaco vuoto (42%), quante dosi debbano essere prese con una prescrizione (33%), quante volte una prescrizione possa essere rinnovata (23%) e cosa significhi assumere un farmaco quattro volte al giorno (13%). Spesso, poi, si riscontra tra i pazienti anziani l'incapacità di identificare correttamente i propri medicinali (38%), nonostante le facoltà sensoriali non risultino compromesse, percentuale che aumenta tra chi non possiede abilità di *literacy* adeguate (57%), in rapporto a chi le possiede (7%) o chi le ha limitate/appena sufficienti (25%). Anche le abilità cognitive necessarie a svolgere un compito (comprensione, memoria e richiamo) risultano importanti all'interno dell'intervallo ideale tra il momento in cui viene data un'indicazione, quello in cui si comprende cosa fare e quello in cui si mette in atto ciò che è stato raccomandato [43].

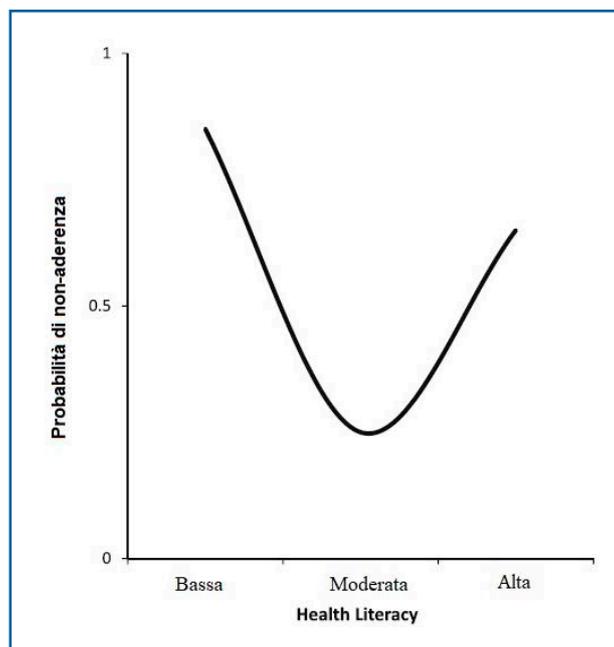
L'assunto di base, dunque, per questa relazione è che livelli più bassi di *health literacy* sono associati ad una minor percezione di chiarezza da parte dei pazienti durante la comunicazione con i professionisti, il che comporta che "una *health literacy* limitata può ridurre la capacità di interpretare e aderire ai regimi di trattamento, aumentando

la vulnerabilità ad errori di medicazione” [46]. Tuttavia, nonostante questo sia generalmente vero quando si esaminano i bassi livelli di *health literacy*, risulta più complesso affermare con sicurezza che le persone che comprendono meglio come gestire la propria salute saranno quasi certamente aderenti. Le analisi, infatti, “sembrano indicare che la relazione tra *health literacy* e non-aderenza sia più ambigua”: si è osservata l'esistenza di una curva a U (**Figura 2**) che suggerisce che le persone con bassi livelli di *health literacy* necessitano di aiuto e supporto, quelle con livelli moderati di potrebbero non richiedere interventi, mentre quelle con livelli elevati potrebbero essere, a conti fatti, intenzionalmente non-aderenti [47].

Un altro aspetto su cui il farmacista è chiamato a intervenire e su cui i fenomeni descritti esercitano un'influenza non trascurabile è rappresentato dall'automedicazione [48]. Il farmacista interviene attraverso l'educazione del consumatore, la raccomandazione di prodotti, il monitoraggio e la farmacovigilanza, soprattutto quando si considerano pazienti sottoposti a trattamenti multipli [45]. Anche in questo caso, l'automedicazione, seppur consapevole, non è esente da rischi: reazioni avverse, utilizzo improprio del trattamento raccomandato o somministrazione di un farmaco inappropriato, incorretta auto-diagnosi, ritardo nel presentarsi al professionista e sottovalutazione dei sintomi rappresentano eventualità concrete che potrebbero portare a condizioni più gravi di quelle al trattamento delle quali era destinata in origine la terapia [45, 48]. Il livello di *health literacy* risulta, ancora una volta, un punto chiave in questo processo: inadeguata *literacy* e conoscenza dei medicinali, parallelamente alla mancanza di attenzione verso etichette ed istruzioni, possono portare a tutte le conseguenze negative elencate, oltre che ad erronea o prolungata conservazione delle confezioni.

In generale, la letteratura indica come “più bassi livelli di *medication literacy* e conoscenza dei farmaci” oltre ad essere “associati ad automedicazione inappropriata”, portino anche a tassi di automedicazione più alti, con significativi aumenti di frequenza [45]. La *literacy*, inoltre, permette l'acquisizione delle abilità necessarie alla comunicazione dei propri bisogni al professionista, sia a livello di capacità comunicative che motivazionali (*self-efficacy*), capaci di scongiurare conseguenze negative [48]. Oltre che nella *literacy* del paziente, inoltre, sembra che i fattori più influenti nel predire l'automedicazione siano rintracciabili nello stato di salute generale e in quella mentale o fisica percepita. Uno studio iraniano ha individuato corrispondenze significative tra il ricorso all'automedicazione e il livello di *health literacy* dei partecipanti, che si è dimostrato in media più basso tra coloro che hanno dichiarato di assumere medicinali autonomamente rispetto a coloro che non hanno fatto ricorso all'automedi-

Figura 2 Rappresentazione teorica della relazione tra *health literacy* e non-aderenza.



cazione [49]. Questo divario è apparso particolarmente marcato per classi medicinali quali sedativi e antibiotici, notoriamente associate a criticità ed emergenze sanitarie. Similmente, in uno studio giordano in cui si è riscontrata una prevalenza del 74,2% di automedicazione, il 70,1% dei partecipanti totali ha riferito l'auto-somministrazione di antibiotici [50]. Questa evidenza ha portato gli autori a porre ancora una volta l'accento sui rischi connessi a pratiche di automedicazione in assenza di adeguati livelli di conoscenza, che trova riscontro nell'osservazione che scelte inadeguate di prodotti, non aderenza alle istruzioni presenti nel confezionamento e sovra/sottodosaggi si sono rivelati prevalenti tra i partecipanti con bassi livelli di *literacy*.

Nel complesso, dunque, seppure l'automedicazione appaia un valido strumento per alleviare la pressione sul sistema sanitario, essa dimostra ancora una marcata associazione con l'impreparazione dei pazienti, mentre coloro che possiedono i mezzi cognitivi per tradurre questa pratica in uno strumento efficace sembrano preferire fare affidamento sul professionista anche per far fronte alle affezioni comuni e non gravi. Fondamentale, nel corso di questi studi, si è rivelata essere la rete come fonte di informazione per coloro che praticano automedicazione, affiancandosi a consigli da famigliari e amici.

La somma di queste evidenze rimarca la posizione strategica rivestita dal farmacista nell'educazione del paziente, che può concretamente mettere in guardia gli individui più a rischio e, allo stesso tempo, favorire la maggiore autonomia di quegli utenti che dimostrano un più alto livello di *medication e pharmacotherapy literacy*, nonché guidarli e consigliarli nell'arduo processo di orientamento tra le molteplici voci presenti in rete.

Conclusioni

Gli obiettivi assistenziali odierni prevedono un sistema complesso di compiti e responsabilità distribuiti tra i professionisti della salute e sempre più integrato con strumenti informatici capaci di raggiungere il cittadino capillarmente. Questi servizi si rivolgono ad un consumatore che, complice l'ampia offerta della rete, è sempre più abituato a risolvere prontamente le proprie necessità informative e a ottenere rapide indicazioni che possano orientarlo nella scelta autonoma di attività commerciali, strutture e personale a cui rivolgersi. Parallelamente agli sviluppi tecnologici che hanno portato negli ultimi decenni ad un'inarrestabile crescita e imposizione del web – che oggi permea e compenetra molteplici aspetti della vita del cittadino al punto di risultare indispensabile perfino per l'adempimento delle più semplici attività quotidiane – è stata promossa, in ambito sanitario, un'evoluzione delle capacità e dell'autonomia del cittadino, nella prospettiva di un sistema più efficiente di gestione della salute e di una conseguente riduzione dei costi assistenziali.

Questo necessario incremento di consapevolezza e l'aumento dei servizi reperibili online, nonché la loro intuitività e facilità di accesso, stanno comportando un profondo mutamento nella figura del paziente, che non viene più contemplato come un contenitore passivo pronto ad attenersi alle indicazioni di un esperto, ma piuttosto come un attore protagonista capace di scegliere e autodeterminarsi all'interno del proprio percorso di cura. Ne consegue che, qualora il sistema non adempia prontamente alla soddisfazione dei bisogni del cittadino, questi sarà propenso a rivolgersi alla rete, bypassando il *gatekeeping* del professionista e prestando potenzialmente orecchio a fonti non istituzionali o a erogatori di servizi non regolarizzati. Questi timori arrivano a tradursi concretamente nella messa in discussione del parere professionale o nella scelta indipendente di intraprendere azioni che possono ripercuotersi gravemente sulla salute, sia che si tratti di stili di vita o percorsi dietetici, sia che si parli di dare inizio a vere e proprie terapie farmacologiche o di aderire a pratiche mediche alternative.

All'interno di un quadro sociale e assistenziale alle prese con criticità di tale portata, la recente situazione pandemica ha, da una parte, messo in luce limitazioni e urgenze che spaziano dall'arretratezza infrastrutturale al ritardo nell'adozione di strumenti informatici da parte di strutture e professionisti, dall'assenza di un presidio attivo contro la disinformazione sulle piattaforme all'ancora incompleta integrazione efficace degli strumenti preesistenti; d'altra parte, però, le aumentate necessità derivanti da limitazioni sociali e di mobilità hanno imposto un'ulteriore accelerazione al trasferimento di servizi sulla rete.

Per far fronte alla rapidità dell'emergenza, ma anche per colmare quei ritardi spesso causati da anni di diffidenza nei confronti delle risorse informatiche, questo processo ha dovuto fare affidamento in larga misura sull'iniziativa e sull'intraprendenza di singoli professionisti e aziende, traducendosi in una variegata adozione e sperimentazione di nuove pratiche, strumenti e soluzioni. Sicuramente, una volta saggiati i molteplici vantaggi ricavabili dalla realizzazione delle potenzialità ancora inesprese della rete, alcune tra queste strade percorse saranno destinate a consolidarsi e affermarsi, mutando profondamente l'offerta sanitaria.

Le trasformazioni più manifeste di questo processo coinvolgono gli aspetti procedurali e relazionali che, seppur agevolando la raggiungibilità di cittadini isolati e il supporto a fasce fragili, sono anche capaci di influenzare la propensione del paziente a rivolgersi a un professionista, il senso di partecipazione che egli trae da una dinamica relazionale di cui può avvertire negativamente la forte componente virtuale, e le decisioni derivanti da questo rapporto, prima fra tutte quella di aderire o meno alle indicazioni ricevute. Per quanto attiene esclusivamente alla pratica del farmacista e agli esercizi territoriali risulta ancora prematuro poter tracciare un bilancio dei benefici effettivamente apportati da queste iniziative e identificare quali scelte si siano rivelate sufficientemente decisive da poterne auspicare una sopravvivenza sul medio e lungo termine. Ciononostante, proprio a causa del riverbero che queste innovazioni sono destinate ad avere sul paziente e sui suoi rapporti con il professionista, occorre quanto prima prestare attenzione alle caratteristiche della situazione, così da permetterne una più agevole e comprensiva interpretazione all'interno di uno scenario già connotato da estrema dinamicità.

Del resto, appare evidente che l'utilizzo da parte del paziente delle risorse informative offerte dalla rete non debba essere inteso come una barriera: urge la necessità di integrare le fonti di consultazione in maniera organica, valorizzando le iniziative da parte del paziente attraverso la guida e il confronto [48]. Occorre incoraggiare "i consumatori a discutere l'uso che fanno dei medicinali con i farmacisti" [45] e a segnalare le informazioni discordanti reperite in rete. Risulta inderogabile, per l'affermazione e l'efficacia della pratica nel contesto descritto, combinare la consapevolezza dell'influenza della rete alle responsabilità oggi richieste al farmacista: "identificare i domini in cui un individuo è carente", così da sviluppare "una lista di priorità personalizzata che si rivolga" a tali lacune "attraverso un piano d'azione" e l'individuazione di "aree in cui è necessaria una guida" [48].

Bibliografia

- [1] Digital 2020 reports. Disponibile a <https://wearesocial.com/>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [2] Health Information Journey. Disponibile a <http://www.panoramasanita.it/wp-content/uploads/2015/10/Sintesi-risultati-indagine-GFK-Eu-risko-Health-Information-Journey.pdf>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [3] Siliquini R, Ceruti M, Lovato E, et al. Surfing the internet for health information: an Italian survey on use and population choices. *BMC Med Inform Decis Mak* 2011; 11:21.
- [4] Lee CJ. Does the internet displace health professionals? *J Health Commun* 2008; 13:450-464.
- [5] Hsieh RW, Chen L, Chen TF, et al. The Association between Internet Use and Ambulatory Care-Seeking Behaviors in Taiwan: A Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res* 2016; 18:e319.
- [6] Ybarra ML, Suman M. Help seeking behavior and the Internet: a national survey. *Int J Med Inform* 2006; 75:29-41.
- [7] Chu JT, Wang MP, Shen C, et al. How, When and Why People Seek Health Information Online: Qualitative Study in Hong Kong. *Interact J Med Res* 2017; 6:e24.
- [8] Yigzaw KY, Wynn R, Marco-Ruiz L, et al. The Association Between Health Information Seeking on the Internet and Physician Visits (The Seventh Tromsø Study - Part 4): Population-Based Questionnaire Study. *J Med Internet Res* 2020; 22:e13120.
- [9] Mueller J, Jay C, Harper S, Davies A, et al. Web Use for Symptom Appraisal of Physical Health Conditions: A Systematic Review. *J Med Internet Res* 2017; 19:e202.
- [10] Spoelman WA, Bonten TN, de Waal MW, et al. Effect of an evidence-based website on healthcare usage: an interrupted time-series study. *BMJ Open* 2016; 6:e013166.
- [11] Andreassen HK, Bujnowska-Fedak MM, et al. European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. *BMC Public Health* 2007; 7:53.
- [12] Santana S, Lausen B, Bujnowska-Fedak M, et al. Informed citizen and empowered citizen in health: results from an European survey. *BMC Fam Pract* 2011; 12:20.
- [13] Quale futuro per il rapporto medico paziente nella nuova sanità? Disponibile a https://www.sanita24.ilssole24ore.com/pdf2010/Sanita2/_Oggetti_Correlati/Dibattiti-e-Idee/Rapporto_medico-paziente_ott2012.pdf?uid=AbMFq8mG. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [14] The Changing Landscape – A Multi-Country Study Undertaken with AESGP. Disponibile a <http://www.selfcareforum.org/wp-content/uploads/2011/07/AESGPResearchJun09.pdf>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [15] Digital 2021 – I dati italiani. Disponibile a <https://wearesocial.com/it/blog/2021/02/digital-2021-i-dati-italiani>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.

- [16] Connected Care: cresce la Telemedicina come risposta al Covid-19. Disponibile a <https://www.osservatori.net/it/ricerche/comunicati-stampa/connected-care-cresce-la-telemedicina-come-risposta-al-covid-19>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [17] The rise of digital health technologies during the pandemic. Disponibile a [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2021/690548/EPRS_BRI\(2021\)690548_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2021/690548/EPRS_BRI(2021)690548_EN.pdf). Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [18] Zhao X, Fan J, Basnyat I, Hu B. Online Health Information Seeking Using “#COVID-19 Patient Seeking Help” on Weibo in Wuhan, China: Descriptive Study. *J Med Internet Res* 2020; 22:e22910.
- [19] Jungmann SM, Witthöft M. Health anxiety, cyberchondria, and coping in the current COVID-19 pandemic: Which factors are related to coronavirus anxiety? *J Anxiety Disord* 2020; 73:102239.
- [20] Soroya SH, Farooq A, Mahmood K, et al. From information seeking to information avoidance: Understanding the health information behavior during a global health crisis. *Inf Process Manag* 2021; 58:102440.
- [21] Rubinelli S, Camerini L, Schulz PJ. Comunicazione e salute: Apogeo Education; 2010.
- [22] Il percorso medico-farmacista-paziente nel post coronavirus. Disponibile a <https://www.farmakom.it/il-percorso-medico-farmacista-paziente-nel-post-coronavirus/>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [23] FIMMG – Comunicati stampa. Disponibile a <http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=43&art=4024>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [24] Clauson KA, Seamon MJ, Fox BI. Pharmacists' duty to warn in the age of social media. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67:1290-1293.
- [25] Baldoni S, Amenta F, Ricci G. Telepharmacy Services: Present Status and Future Perspectives: A Review. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55:327.
- [26] Baldoni S, Pallotta G, Traini E, et al. A survey on feasibility of telehealth services among young Italian pharmacists. *Pharm Pract (Granada)* 2020; 18:1926.
- [27] Muflih SM, Al-Azzam S, Abuhammad S, et al. Pharmacists' Experience, Competence, and Perception of Telepharmacy Technology in Response to COVID-19. *Int J Clin Pract* 2021; e14209.
- [28] Hayden JC, Parkin R. The challenges of COVID-19 for community pharmacists and opportunities for the future. *Ir J Psychol Med* 2020; 37:198-203.
- [29] Coronavirus, fermiamolo insieme. Usa il digitale. Ricetta medica tramite fse, app, e-mail, sms, o telefonata. Disponibile a <https://www.fascicolosanitario.regione.lombardia.it/ricette>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [30] La dematerializzazione della ricetta medica: le novità e le prospettive future. Disponibile a <https://www.farmakom.it/la-dematerializzazione-della-ricetta-medica/>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [31] Cadogan CA, Hughes CM. On the frontline against COVID-19: Community pharmacists' contribution during a public health crisis. *Res Social Adm Pharm* 2021; 17:2032-2035.
- [32] Carico RR Jr, Sheppard J, Thomas CB. Community pharmacists and communication in the time of COVID-19: Applying the health belief model. *Res Social Adm Pharm* 2021; 17:1984-1987.
- [33] Karasneh R, Al-Azzam S, Muflih S, et al. Media's effect on shaping knowledge, awareness risk perceptions and communication practices of pandemic COVID-19 among pharmacists. *Res Social Adm Pharm* 2021; 17:1897-1902.
- [34] Lovari A. Social media e comunicazione della salute. Profili istituzionali e pratiche digitali. Milano, Guerini e Associati, 2017.
- [35] Tosoni S. Nuovi media e ricerca empirica: i percorsi metodologici degli internet studies: V&P; 2011.
- [36] Jenkins EL, Illicic J, Barklamb AM, McCaffrey TA. Assessing the Credibility and Authenticity of Social Media Content for Applications in Health Communication: Scoping Review. *J Med Internet Res* 2020; 22:e17296.
- [37] The end of doctor knows best. Disponibile a <https://www.dailymail.co.uk/news/article-61253/The-end-doctor-knows-best.html>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [38] Tan SS, Goonawardene N. Internet Health Information Seeking and the Patient-Physician Relationship: A Systematic Review. *J Med Internet Res* 2017; 19:e9.
- [39] Health literacy: report of the Council on Scientific Affairs. Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1999; 281:552-7.
- [40] WHO - Health Literacy. Disponibile a <https://www.who.int/healthpromotion/health-literacy/en/>. Ultimo accesso il 12 aprile 2021.
- [41] Schulz PJ, Nakamoto K. Patient behavior and the benefits of artificial intelligence: the perils of “dangerous” literacy and illusory patient empowerment. *Patient Educ Couns*. 2013; 92:223-8.
- [42] Bigeard E, Grabar N, Thiessard F. Detection and Analysis of Drug Misuses. A Study Based on Social Media Messages. *Front Pharmacol* 2018; 9:791.
- [43] Ngoh LN. Health literacy: a barrier to pharmacist-patient communication and medication adherence. *J Am Pharm Assoc* 2003; 49:e132-46; quiz e147-9.
- [44] Kelly M, McCarthy S, Sahn LJ. Knowledge, attitudes and beliefs of patients and carers regarding medication adherence: a review of qualitative literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:1423-1431.
- [45] Lee CH, Chang FC, Hsu SD, et al. Inappropriate self-medication among adolescents and its association with lower medication literacy and substance use. *PLoS One* 2017; 12:e0189199
- [46] Collum JL, Marcy TR, Stevens EL, Burns CF, Miller MJ. Exploring patient expectations for pharmacist-provided literacy-sensitive communication. *Res Social Adm Pharm* 2013; 9:626-32.
- [47] Ostini R, Kairuz T. Investigating the association between health literacy and non-adherence. *Int J Clin Pharm* 2014; 36:36-44.
- [48] Bell J, Dziekan G, Pollack C, Mahachai V. Self-Care in the Twenty First Century: A Vital Role for the Pharmacist. *Adv Ther* 2016; 33:1691-1703.
- [49] Kamran A, Sharifirad G, Shafaeei Y, Mohebi S. Associations between Self-medication, Health Literacy, and Self-perceived Health Status: A Community-Based Study. *Int J Prev Med* 2015; 6:66.
- [50] Muflih SM, Bashir HN, Khader YS, Karasneh RA. The impact of health literacy on self-medication: a cross-sectional outpatient study. *J Public Health (Oxf)* 2020; fdaa188.

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

PREVALENZA E DETERMINANTI DELLA POLIFARMACIA

AN OVERVIEW OF PREVALENCE, DETERMINANTS AND HEALTH OUTCOMES OF POLYPHARMACY

Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK
Ther Adv Drug Saf 2020; 11: 1–10

Introduzione

L'aumento dei soggetti in 'polifarmacia' (5-9 medicinali) e 'polifarmacia eccessiva' (≥ 10 medicinali) rappresenta una conseguenza dell'invecchiamento della popolazione a livello mondiale e, quindi, dell'aumento del tasso di multimorbilità.

Attualmente, lo studio dell'efficacia, della sicurezza e delle reazioni avverse dei nuovi farmaci si realizza principalmente attraverso trial controllati randomizzati, da cui i pazienti con condizioni croniche multiple o fragilità sono solitamente esclusi. Pertanto, la possibilità di comprendere il potenziale danno dell'assunzione di più medicinali nella popolazione anziana e con multimorbilità, che probabilmente è sottoposta a polifarmacia, è limitata. Il miglioramento delle evidenze a supporto della comprensione della relazione tra polifarmacia e risultati sanitari dovrebbe essere una priorità per ottimizzare il trattamento nelle persone anziane fragili con più condizioni croniche.

Per diversi motivi, recentemente la polifarmacia ha attirato molta attenzione. Essa è considerata come il principale fattore di rischio di una prescrizione potenzialmente inappropriata (*potentially inappropriate prescribing*, PIP), con conseguenze molto importanti sui costi sanitari.

Prevalenza di polifarmacia negli anziani

La prevalenza di polifarmacia riportata in letteratura varia tra il 10% fino a circa il 90%, a seconda della fascia di età, della definizione d'uso, del setting sanitario e del contesto geografico dello studio. Un'analisi trasversale del database *Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe* (SHARE) ha evidenziato una prevalenza di polifarmacia tra il 26,3% e il 39,9% in 17 paesi europei.

Il progetto '*Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in the Elderly*' (SIMPATY), finanziato dall'Unione Europea (UE) con l'obiettivo di gestire la polifarmacia entro il 2030, sostiene che a circa il 20% dei soggetti con età compresa tra i 70-74 anni sono prescritti 10 o più medicinali, con un tasso di polifarmacia significativamente più alto nella popolazione economicamente più svantaggiata.

Negli Stati Uniti, le analisi dei dati sulle prescrizioni dei medicinali hanno mostrato che il tasso di polifarmacia nella popolazione è aumentato dal 6,3% al 10,7%, dal

1999-2000 al 2007-2008. Un'analisi da un database di assicurazione sanitaria ha confrontato i cambiamenti del tasso di polifarmacia in 10 anni per diversi gruppi di età e per sesso. Si è osservato che la proporzione di pazienti con polifarmacia era superiore nella fascia d'età 75-84 anni (32,5%); tuttavia, il cambiamento nel numero di medicinali assunti era maggiore tra i pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni (+2,14%) rispetto ai gruppi di età superiore. Inoltre, lo studio ha mostrato un maggior incremento nel numero di farmaci assunti negli uomini rispetto alle donne durante il periodo di follow-up.

Determinanti di polifarmacia

Molti studi hanno riportato che le cattive condizioni di salute sono il motivo principale della polifarmacia negli anziani. In uno studio di coorte basato sulla popolazione realizzato in Finlandia, tra tutte le condizioni croniche, la malattia polmonare cronica ostruttiva è risultata essere il fattore maggiormente associato alla polifarmacia. Diabete, depressione, malattie cardiache, ipertensione, mancanza di fiato e dolore erano le altre condizioni e sintomi significativamente correlati con la polifarmacia e la polifarmacia eccessiva in diversi studi osservazionali. Secondo la *Belgian Health Interview Survey*, i fattori più associati a un'eccessiva polifarmacia erano l'aver almeno un contatto con il medico di medicina generale negli ultimi due mesi e il manifestare depressione auto-riferita nell'ultimo anno. Gli studi hanno mostrato che anche i fattori demografici, le circostanze socioeconomiche e le condizioni di salute auto-valutate potevano essere indipendentemente associati alla polifarmacia. Uno studio di coorte sugli anziani in assistenza primaria in Germania ha valutato l'uso dei medicinali riportato dai pazienti e lo ha confrontato con i regimi terapeutici indicati dal medico per gli stessi soggetti. Lo studio ha mostrato che la presenza di un disaccordo tra medici e pazienti in termini di assunzione regolare dei farmaci prescritti era un determinante significativo della polifarmacia. Una scarsa autovalutazione della salute, la dipendenza dalle attività della vita quotidiana e la bassa percezione della salute erano altri predittori significativi della polifarmacia.

Conclusioni

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno diffuso in tutto il mondo e lo studio della polifarmacia sta assumendo un ruolo di grande rilevanza negli ultimi anni. Essa rappresenta una delle sfide più significative per la salute pubblica negli anziani e il suo onere è destinato ad incrementare man mano che aumenterà il numero di persone affette da malattie croniche. La necessità di una gestione immediata ed efficace della polifarmacia è diventata una priorità per ridurre il rischio e i costi

associati alla prescrizione inappropriata. Sono necessari studi più ampi che seguano i pazienti nel corso di tutta la loro vita per migliorare la comprensione dei fattori predittivi della polifarmacia e per individuare i soggetti più fragili nelle fasi iniziali. Gli esiti negativi associati alla polifarmacia dovrebbero essere considerati in modo particolare nei pazienti anziani più vulnerabili. L'associazione tra polifarmacia ed esiti clinici avversi potrebbe semplicemente identificare la politerapia come un marcatore di un aumento del rischio, e non la causa primaria di esso. Pertanto, è importante considerare un corretto aggiustamento delle terapie farmacologiche per le malattie croniche al fine di evitare bias di indicazione. Anche se la maggior parte degli studi ha tenuto conto dell'effetto delle condizioni croniche, i diversi indici di comorbidità non coprono tutti le condizioni di salute comuni e la gravità delle malattie croniche. È infine importante ricordare che la polifarmacia va considerata nel contesto clinico del singolo paziente, allo scopo di distinguere tra una polifarmacia appropriata o meno, e sono richiesti più studi per applicare questo approccio. L'appropriatezza della polifarmacia potrebbe essere identificata con indicatori *ad hoc* e ridotta attraverso diversi interventi come quelli educativi e quelli normativi. Tuttavia, l'efficacia e il rapporto costo-efficacia di questi interventi sono ancora poco chiari. Ottimizzare la gestione della polifarmacia con misure valide e affidabili, rilevanti per tutti i pazienti, migliorerà gli esiti e ridurrà sostanzialmente i costi sanitari nella popolazione anziana.

EFFETTI NEUROCOGNITIVI ASSOCIATI AGLI INIBITORI DI PCSK9

NEUROCOGNITIVE EFFECTS ASSOCIATED WITH PROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN-KEXIN TYPE 9 INHIBITOR USE: A NARRATIVE REVIEW

Yuet WC, Ebert D, Jann M

Ther Adv Drug Saf, pubblicato on line a gennaio 2021

Introduzione

Gli agenti ipolipemizzanti sono tra i farmaci più comunemente prescritti al mondo. Nel 2011, un adulto su quattro negli Stati Uniti (USA) ha riferito di aver utilizzato un farmaco ipolipemizzante prescritto negli ultimi 30 giorni e nella maggior parte dei casi si trattava di una statina. Tuttavia, l'uso diffuso di statine è stato associato a diversi eventi avversi, tra cui sintomi muscolari, diabete incidente e deficit cognitivi. La correlazione tra un'intensiva riduzione del colesterolo LDL (c-LDL) e gli eventi avversi neurocognitivi rimane poco chiara, ma è stato proposto che l'inibizione della sintesi del colesterolo possa influenzare le funzioni essenziali dei neuroni, essendo le membrane cellulari e la mielina costituite da colesterolo ed altri lipidi. Come le statine, gli inibitori di PCSK9 alirocumab ed evolocumab consentono una massiva riduzione del c-LDL. Questi agenti sono prescritti principalmente a pazienti con ipercolesterolemia severa (ad esempio, ipercolesterolemia familiare), pazienti con anamnesi di malattia aterosclerotica clinica che richiedono un'ulteriore riduzione del c-LDL, e pazienti che non tollerano le statine o altre terapie ipolipemizzanti.

Gli inibitori di PCSK9 sono generalmente ben tollerati e privi degli eventi avversi comunemente osservati nelle altre terapie ipolipemizzanti, come la miopatia. Tuttavia, vi è un interesse significativo nell'associazione tra inibitori di PCSK9 e deterioramento cognitivo, viste le segnalazioni di eventi avversi con statine e l'effetto consistente sul c-LDL. Nel 2014, l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha perciò ordinato ai produttori dei due farmaci presenti sul mercato di monitorare gli eventi avversi neurocognitivi e di considerare test specifici.

Il meccanismo preciso di eventuali eventi avversi neurocognitivi associati all'uso degli inibitori di PCSK9 è sconosciuto. Le dimensioni molecolari degli anticorpi monoclonali contro PCSK9 sono notevolmente maggiori delle piccole molecole che penetrano facilmente la barriera ematoencefalica. Tuttavia, concentrazioni basse e sostenute di c-LDL possono portare a problemi a livello neurocognitivo attraverso una varietà di possibili meccanismi.

Incidenza di effetti neurocognitivi con gli inibitori di PCSK9: alirocumab

Due primi studi hanno confrontato alirocumab (SAR 236533/REGN727) con placebo nei pazienti in terapia con statine. Non sono stati riportati effetti avversi neurocognitivi nello studio di McKenney et al. sulla sicurezza e sull'efficacia di SAR236553 in pazienti con ipercolesterolemia familiare primaria che assumevano

atorvastatina (N=183). Stein e colleghi hanno confrontato l'efficacia di riduzione del c-LDL di SAR236553 con placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in terapia con o senza ezetimibe in uno studio di fase II (N=77). Nove (20%) pazienti del braccio di trattamento hanno riportato disturbi del sistema nervoso rispetto a nessun caso nel braccio con placebo, ma il tipo o la gravità dei disturbi del sistema nervoso non è stato discusso.

Successivamente, i ricercatori di ODYSSEY LONG TERM hanno confrontato alirocumab con placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e/o malattia cardiovascolare aterosclerotica (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*, ASCVD) clinica ad una dose ottimizzata di statina (N=2341). L'esposizione media al farmaco in studio è stata di 70 settimane e l'età media dei partecipanti era di 60 anni. Gli effetti avversi neurocognitivi sono stati segnalati per 18 (1,2%) pazienti trattati con alirocumab e per quattro (0,5%) pazienti in placebo. Di questi 18 pazienti, 3 hanno riportato almeno due volte consecutive livelli di c-LDL inferiori a 25 mg/dL. Gli eventi neurocognitivi più comuni nel braccio con alirocumab includevano amnesia (N=5), compromissione della memoria (N=4) e stato confusionale (N=4). Comunque, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi di intervento e di controllo per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi neurocognitivi.

Lo studio ODYSSEY COMBO I di 52 settimane ha confrontato alirocumab con placebo in pazienti con iperlipidemia o malattia coronarica conclamata o rischio di malattia coronarica equivalente, in trattamento con dose ottimizzata di statina con o senza altra terapia ipolipemizzante (N=316). Nessun paziente nel braccio alirocumab e solo un paziente nel braccio placebo (0,9%) ha riportato eventi neurocognitivi. Nel complesso, l'incidenza di eventi avversi è stata paragonabile tra i due bracci, ad eccezione delle reazioni al sito di iniezione.

ODYSSEY FH I (N=486) e FH II (N=249) hanno confrontato alirocumab con placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e con controllo inadeguato del c-LDL con terapia ipolipemizzante a 78 settimane. All'interno di FH I e FH II combinati, 2 pazienti che assumevano alirocumab e 3 pazienti che assumevano placebo hanno riportato disturbi neurocognitivi.

Lo studio sugli esiti cardiovascolari ODYSSEY OUTCOMES ha osservato un'incidenza simile di disturbi neurocognitivi tra i gruppi in trattamento con alirocumab (1,5%) e con placebo (1,8%). Per gli studi ODYSSEY, l'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata simile tra i due gruppi, ad eccezione delle reazioni al sito di iniezione.

Incidenza di effetti neurocognitivi con gli inibitori di PCSK9: evolocumab

La sicurezza e l'efficacia di evolocumab sono state valutate negli studi randomizzati in aperto OSLER-1 e OSLER-2 per pazienti con fattori di rischio cardiovascolare in terapia standard. L'incidenza combinata di eventi avversi (69,2% contro 64,8%) ed eventi avversi gravi

(7,5% contro 7,5%) è risultata comparabile tra i gruppi di trattamento e di confronto. Dei pazienti inclusi nel braccio evolocumab, 27 (0,9%) hanno manifestato eventi avversi neurocognitivi che non erano associati a differenze nei livelli minimi di c-LDL post-basale. Nell'estensione dello studio OSLER-1, solo lo 0,4% dei pazienti che ricevevano evolocumab (N=1.255) ha manifestato eventi avversi neurocognitivi rispetto a nessun paziente in terapia standard.

Più recentemente, lo studio FOURIER ha confrontato evolocumab con placebo per la prevenzione della malattia aterosclerotica cardiovascolare clinica in pazienti in terapia ottimizzata con statine con o senza ezetimibe (N=27.564). Eventi avversi neurocognitivi sono stati riportati rispettivamente nell'1,6% e nell'1,5% dei gruppi evolocumab e placebo.

I pazienti arruolati nel trial FOURIER sono stati valutati anche per l'idoneità allo studio EBBINGHAUS (N=1.204), uno studio randomizzato controllato con placebo che ha valutato la funzione cognitiva dei pazienti che assumevano evolocumab in associazione con la terapia con statine. L'età media dei pazienti era di 63 anni e il periodo mediano di studio di 19 mesi. La variazione (media±DS) nel punteggio grezzo per l'indice di memoria di lavoro spaziale del *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) era $-0,21 \pm 2,62$ per evolocumab e $-0,29 \pm 2,81$ per placebo rispetto al basale ($p < 0,001$ per non inferiorità; $p = 0,85$ per superiorità). Gli autori non hanno riportato differenze significative tra i due gruppi per la memoria di lavoro, la memoria episodica o la velocità psicomotoria. Alla maggior parte dei pazienti del braccio evolocumab era stata prescritta anche una statina ad alta intensità (N=399; 68,1%), con il 5,5% di questi pazienti in trattamento concomitante con ezetimibe. Un'analisi *post-hoc* non ha rivelato alcuna relazione diretta tra i livelli di c-LDL e i cambiamenti neurocognitivi. Inoltre, non sono state osservate differenze significative nei risultati del questionario ECog tra i due gruppi né per i singoli domini né per il punteggio totale. Eventi avversi cognitivi, classificati in base ai termini MedDRA, sono stati riportati nell'1,9% dei pazienti trattati con evolocumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con placebo.

Conclusioni

Vi è una scarsità di studi prospettici che hanno valutato specificamente gli eventi avversi neurocognitivi associati agli inibitori di PCSK9.

Tra gli articoli inclusi in questa revisione, l'incidenza di eventi avversi neurocognitivi con l'uso di alirocumab o evolocumab variava dallo 0% al 15,4%. Tuttavia, non vi erano differenze significative nei tassi di eventi avversi neurocognitivi tra i gruppi di intervento e i gruppi placebo. Risultati simili sono stati notati in un articolo di revisione di Robinson e collaboratori, che ha raggruppato i dati di 14 studi relativi ad alirocumab. Gli autori hanno concluso che livelli di c-LDL inferiori a 25 mg/dL o inferiori a 15 mg/dL nei pazienti trattati con alirocumab non erano associati a un aumento del rischio di eventi neurocognitivi. Al contrario, una metanalisi di Lipinski e

colleghi ha riportato un'aumentata incidenza di eventi avversi neurocognitivi associati agli inibitori di PCSK9 rispetto a placebo (OR 2,34; IC 95% 1,11–4,93; $I^2=4\%$; $p=0,02$). Gli autori hanno notato che questo risultato era largamente influenzato dai risultati degli studi ODYSSEY LONG TERM e OSLER.

Viste le segnalazioni di eventi avversi neurocognitivi osservate con precedenti terapie ipolipemizzanti, il ruolo sempre più importante degli inibitori di PCSK9 per la prevenzione di eventi cardiovascolari, e il continuo sviluppo di agenti all'interno di questa nuova classe di farmaci, i risultati descritti in questo articolo sono rilevanti per i medici. Nel complesso, gli eventi avversi neurocognitivi associati agli inibitori di PCSK9 sembrano essere rari. Ulteriori studi prospettici che valutino il deterioramento cognitivo possono essere utili, soprattutto per determinare la sicurezza a lungo termine di questi farmaci.

Riassunti delle relazioni finali dei progetti di ricerca svolti dagli studenti nell'ambito del tirocinio formativo del master per l'anno accademico 2019-2020

Relocation of the local pharmacovigilance responsibilities to an affiliate: challenges and operating procedures

Valentina Calcina, Gian Nicola Castiglione

Training held at
Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy

ABSTRACT

Introduction: Since the first international program was implemented, the importance of pharmacovigilance has been emphasized. A pharmacovigilance centre is necessary in every country and the process of creation is long and it requires knowledge and governmental support. Some steps have been described, focusing on the process known as "capacity building", which can be applied to the pharmacovigilance network, and the responsibilities of the Marketing Authorization Holders.

Objective: To describe the transfer of the local pharmacovigilance duties from the headquarter to a new affiliate, highlighting the operational steps that have been carried out.

Methods: Following the creation of the new legal entity, the local pharmacovigilance unit of the Italian headquarter company started to prepare the transfer of responsibilities in both practical and procedural terms, by organizing bi-weekly meetings which were focused on the activities and the arisen problems.

Results: An intercompany Safety Data Exchange Agreement (SDEA) was drawn up between the headquarter and the newborn affiliate to define how the Parties have to cooperate in order to comply with its respective pharmacovigilance obligations. The above document was also used as reference to describe procedures and responsibilities for the management of any pharmacovigilance activity performed. A new local contact point for pharmacovigilance (LCCP) was also appointed and registered in the Italian pharmacovigilance network.

Conclusion: Most of the activities needed for the transfer of the responsibilities, have been put in place in respect of the planned timelines.

Keywords: Pharmacovigilance Centre, Marketing Authorization Holder, Pharmacovigilance Responsibilities, Transfer, Affiliate.

Post-marketing safety of a medical device containing high- and low-molecular weight hyaluronans: insights from a 5-year experience

Alberto De Ponti, Gilberto Bellia

Training held at
Medical Affairs Division, IBSA Farmaceutici Italia, Lodi, Italy

ABSTRACT

Background: Since the development of minimally invasive procedures, the use of dermal fillers has significantly increased and revolutionized the approach to cosmetic surgery. Hyaluronic acid (HA) dermal fillers are widely used because of their hygroscopic properties, biocompatibility and reversibility. Preparations of HA containing both high and low molecular weight HA are known as hybrid cooperative complexes, which seem to have better performance in both cosmetic and regenerative medicine. Profhilo® is a class III medical device based on stable cooperative hybrid complexes developed thanks to NAHYCO® hybrid technology and is indicated for facial treatments.

Aim: Post-marketing safety data are important to complete the product information of Profhilo®. Therefore, our aim was to review post-marketing safety data of Profhilo® obtained after the first 5 years of marketing, updating the initial review carried out after 3 years of marketing.

Methods: Safety data were collected annually through global spontaneous reports covering a five-year period (February 2015-February 2020). Safety data were evaluated in relation with global sales data. Assuming that the highest number of syringes that can be used by a patient for a 1-year cycle is 7, the number of the exposed patient was estimated as the number of sold syringes divided by 7.

Results: The number of patients exposed to Profhilo® almost doubled every year and the estimated number of exposed patients was 200,508 until February 2020, whereas the previous 3-year report included only 42,394 subjects. Overall, a total number of 37 adverse events were reported in the global database. Only one event was considered clinically significant and reported as incident. The most frequently observed reactions were early-onset reactions at injection site such as swelling, oedema, redness, ecchymosis, and erythema. Less frequent late-onset local reactions (e.g., swelling, nodules) were also observed. Causality assessment both by the reporting physician and IBSA concluded that they were local reactions due to hypersensitivity and/or to inappropriate injection techniques. All events resolved without any significant complication according to treatment guidelines.

Conclusions: Although underreporting of minor events cannot be ruled out, the overall number of reports is very low, especially if we consider the total exposure. This supports the overall safety of the product.

Keywords: Medical Device, Safety, Aesthetic Medicine, Hyaluronic Acid.

Biological drugs during treatment for IBD in pregnancy: a disproportionality analysis of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database

Chiara Leoni, Carla Carnovale¹, Sonia Radice¹, Emilio Clementi^{1,2}

Training held at

¹Unit of Clinical Pharmacology, Department of Biomedical and Clinical Sciences L. Sacco, "Luigi Sacco" University Hospital, University of Milan, Milano, Italy

²Scientific Institute, IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, LC, Italy

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate signals of disproportionate reporting (SDRs) of clinical relevance related to the use of biological drugs during pregnancy approved for Inflammatory Bowel Diseases (IBD).

Methods: All suspected adverse events (AEs) related to maternal/foetal outcomes registered in the FDA Adverse Event Reporting System between January 2000 and June 2020 were collected. The reporting odds ratio (ROR) was used as a measure of disproportionality to identify possible SDRs related to biologics.

Results: A total of 50,299 ICSRs involving pregnant women were identified from FAERS, 997 reports concerning IBD patients. From the total cohort (N=997), were retrieved 15 (1.5%) reports related to *neonatal disorders*, 16 (1.6%) to *foetal disorders*, 180 (18.1%) to *labour and delivery complications*, and 291 (29.2%) to *termination of pregnancy and risk of abortion*. For each cluster of AEs, ROR has been performed. According to the crude ROR and 95% CI, biological drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, vedolizumab, and ustekinumab) did not present any SDRs for all these clusters of AEs, with $ROR < 1$, confirming their safety during pregnancy. Moreover, a significant $ROR < 1$ has been observed for Certolizumab Pegol and "*termination of pregnancy and risk of abortion*" [ROR 0.39 (0.17-0.88)], which could be interpreted as a potential reduced risk.

Conclusions: In this study the potential safety issues associated with the use of biologics during pregnancy for IBD patients was investigated. Findings from this analysis confirmed the favourable benefit/risk ratio of biologics in this context. Further detailed analyses are still necessary to better investigate these associations.

Keywords: Pharmacovigilance, Pregnancy, FAERS, IBD, Safety.

Cardiac safety evaluation of azithromycin, lopinavir-ritonavir and remdesivir used for the treatment of COVID-19: a European Pharmacovigilance Study

Giuliana Petrelli, Annalisa Capuano

Training held at

Campania Regional Centre for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology - Department of Experimental Medicine - Section of Pharmacology "L. Donatelli", University of Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy

ABSTRACT

Background: The novel Coronavirus disease (COVID-19) outbreak represents the greatest medical challenge in decades. COVID-19 affects multiple organs, including the cardiovascular (CV) system. Arrhythmia, cardiac injury fulminant myocarditis, heart failure, pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation (DIC) are the most common cardiovascular complications associated with COVID-19. The lack of drugs specifically approved for the treatment of COVID-19 has led to the use of repurposed existing drugs, such as azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir. While azithromycin and lopinavir/ritonavir are known to be associated with cardiac risks, little is known about remdesivir cardiotoxicity. Furthermore, pre-existing morbidities, particularly CV diseases, increase the severity of COVID-19.

Objective: To collect and provide preliminary assessment of safety data on cardiotoxicity of azithromycin, lopinavir/ritonavir and remdesivir in COVID-19 patients.

Methods: We investigated the European pharmacovigilance database (Eudravigilance, EV) and downloaded all Individual Case Safety Reports (ICSRs) containing at least one suspected drug among azithromycin, lopinavir/ritonavir or remdesivir. All of the collected ICSRs were received between January 1st to November 11th, 2020. We then selected only the ICSRs which included at least one cardiac adverse event and in which the therapeutic indication of our suspected drugs was "COVID-19" or a similar term.

Results: 276 ICSRs were retrieved from EV, of which, 145 ICSRs were related to remdesivir, 65 to azithromycin, 38 to lopinavir/ritonavir, 25 to the association azithromycin and lopinavir/ritonavir, and 3 to the association azithromycin and remdesivir. The median age of patients was 65 years. Most of the ICSRs were observed in male patients and were reported by Healthcare Professionals rather than by Non Healthcare Professionals. 269 out of 276 ICSRs were classified as serious. Azithromycin most reported cardiac adverse event was "Electrocardiogram QT prolonged" (18), while lopinavir/ritonavir and remdesivir most reported cardiac adverse events were "Sinus bradycardia" (12) and "Cardiac arrest" (48) respectively. The most reported outcome was "fatal" (105).

Conclusions: Given the potential seriousness of induced cardiac adverse drug reactions and considering the intrinsic methodological limitations of our study as well as the recent use of these medicines for the treatment of COVID-19, we believe that further clinical studies should be conducted on this topic to better estimate the impact of these therapies on cardiac safety in COVID-19 patients.

Keywords: Cardiotoxicity, COVID-19, Azithromycin, Lopinavir/Ritonavir, Remdesivir.

Management and assessment of the risk profile of biological products in pharmacovigilance

Eleonora Serrao, Gian Nicola Castiglione

Training held at
Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy

ABSTRACT

Background: Biological medicines are a rapidly growing area of interest to many large and small pharmaceutical companies. A biological medicinal product contains an active substance that is produced by or extracted from a biological source. Biologicals are high-risk products, due to their complex nature and their potential for variability of quality, safety and efficacy, as consequences of changes in the manufacturing process. Another key feature of these products is their potential immunogenicity that could result in adverse drug reactions (ADRs) and/or lack of efficacy cases. The European Medicines Agency (EMA) has released a guideline describing how to monitor the safety profile of biological medicines and how to build a proper risk management strategy to guarantee a favourable benefit-risk balance over time.

Objective: To describe how a Marketing Authorization Holder (MAH) can manage and characterize the risk profile of biological products, with the purpose of optimizing and ensuring a favourable benefit-risk balance.

We analysed the entire pharmacovigilance reporting process, from the first reporter to the pharmaceutical company, and we identified criticalities that may impact the management of biological products. We also discussed possible approaches to be implemented at MAH level.

Results: Our analyses showed that the main criticalities related to biological products are: lack and/or poor quality of data collected in case reports, showing that the missing information are exactly those needed for an accurate causality assessment; limitations of the spontaneous reporting system, with particular difficulties for MAHs in charge of assessing the incidence of ADRs; differences among classes of biological drugs resulted in substantial differences also in the occurrence of immunogenicity related ADRs; difficulties for MAHs in complying with all the Good Vigilance Practice (GVP) requirements; issues in obtaining drug utilization data from healthcare databases (e.g. patients registers); issues in the batch-specific analyses in signal detection; manufactural changes that could have significant impact on the efficacy and safety of the final product; lack of communication between pharmacovigilance and all the stakeholders involved in the management process.

Conclusion: Given the great variability of biological products, we can affirm that the risk assessment and management of biological products must be product-specific, tailored to the product, in order to ensure a favourable benefit-risk profile.

Keywords: Biological Medicines, Adverse Drug Reaction, Marketing Authorization Holder, Benefit-Risk Profile, Risk Management.

Safety of adalimumab-biosimilar drugs following therapeutic switch from originator

Aurora Sforza, Susanna Bordignon, Maria Margherita Dragonetti

Training held at
IRCCS Policlinico San Donato, Milano, Italy

ABSTRACT

Introduction: Adalimumab is a fully human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody, indicated for the treatment of multiple inflammatory disorders, including rheumatoid arthritis, psoriasis, and inflammatory bowel diseases. The launch of adalimumab biosimilars introduced the possibility of switching between originator medicine and its biosimilars.

Aim: To analyse adverse drug reactions (ADRs) following therapeutic switch from adalimumab reference product (RP) to its biosimilars; to identify studies on RP-biosimilar switching in scientific literature; to analyse adalimumab biosimilars reports in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (US FAERS).

Methods: We collected and analysed ADRs reports in patients switched from adalimumab RP to its biosimilars. Secondly, we performed a systematic literature search in PubMed database to identify studies on RP-biosimilar switching. Lastly, we investigated the US FAERS records between the fourth quarter of 2018 and the fourth quarter of 2020. Adalimumab case reports, focusing on biosimilar products, were selected and analysed.

Results: 175 patients switched from adalimumab RP to its biosimilars (83.3%), and ADRs occurred in 17.1% of cases. The most reported Preferred Terms were 'Arthralgia' (12.7%), 'Psoriasis' (11.1%) and 'Injection site reaction' (7.9%). Phase III clinical trials on switching from adalimumab originator to biosimilars did not reveal efficacy or safety profile variations. In real-life studies, the switch from adalimumab originator to biosimilars was associated with adverse events and lower drug efficacy, with subsequent switch-back to the originator product. In the US FAERS, the most represented Preferred Terms for case reports describing both originator and biosimilar products were 'Product substitution issues' (6.1%), 'Drug ineffective' (2.5%) and 'Injection site pain' (2,5%).

Conclusions: From the available data, it is not clear whether the switch from originator can lead to increased adverse events or loss of therapeutic effect. This is a topic worthy of further investigation, due to the short period since marketing authorisation of adalimumab biosimilar drugs, and the lack of real-life studies about switching.

Keywords: Adalimumab, Biosimilars, Switch, ADR.

The new medical devices regulation UE 2017/745 (MDR): towards a new successful operational company mindset

Silvia Valle, Giorgia Bigioni, Monica Rieppi

Training held at
1MED SA, Contract Research Organization for clinical and regulatory, Agno, Switzerland

ABSTRACT

Background: In May 2021 the New Regulation (EU) 2017/745 MDR will be introduced together with the commissioning of EUDAMED, the first European Databank on Medical Devices. These changes will require compliance with new requirements. Our aim was to analyse the obligations regarding the surveillance system for clinical investigations according to MDR, studying in deep how promoter/investigator should behave in pre-market clinical investigations and post market clinical follow-up (PMCF). Another aim was to discuss the method of reporting and managing device deficiency and incidents through the analysis of specific case studies on medical devices. The final objective purpose was to outline the basis for the review and creation of new corporate Standard Operating Procedures and “working instructions”.

Methods: We considered all available sources: Italian legislation, Standard ISO 14155: 2020 Third Edition, MEDDEV and Medical Device Coordination Group guidelines, essential to outline the new legal framework in the field of Medical Devices and to consolidate knowledge of current standards. Two case studies, one pre- and one post-market, were used to define how to operationally manage the reporting of adverse events: who must report, what should be reported and to whom, and the timelines in pre-market and post-market clinical investigations. An active exchange with the Italian Ministero della Salute, General Directorate of Medical Devices and Pharmaceutical Service Office VI - Clinical Trials made it possible to carefully analyse every possible scenario.

Results: Starting from the analysis of the two clinical studies mentioned above, an active exchange with the Ministero della Salute bring to understand each vigilance report in detail. The role of all actors involved in the reports of serious adverse events (expected or not), device deficiency (malfunctions), and incidents related to the use of medical equipment and devices was highlighted. As highlighted through the discussion, the New MDR 2017/745 regulation reflects the need to move towards a more careful and concrete regulation in the context of medical devices, with the main objective of increasing the health and safety protection of patients and users, reducing the likelihood that the same type of harmful incident will occur several times thereafter.

Conclusions: New Regulation (EU) 2017/745 MDR will aim to ensure the proper functioning of the internal market for medical devices, based on a high level of protection of the health of patients and users. This will involve the need to create specific Standard Operating Procedures and “working instructions” through working groups specialized in the management of the most relevant issues in the field of medical devices. An increase in the traceability of the device throughout its life and an increase in the control of technical documentation will have a significant impact on quality standards contributing to the creation and to the continuous updating of a solid Quality Management System. The real effects of the application of the MDR can only be measured after a reasonable period of time and only in the near future we could have an effective assessment of the efforts made by all the actors involved in the sector.

Keywords: Medical Device, MDR 2017/745, Device Deficiency, Incident, Serious Adverse Events (SAE, SADE, US-ADE, ASADE).

Signal validation: review of a case analysis with focus on data integration through EVDAS tool

Hayley Vergani, Andrea Ratti

Training held at
Pharmacovigilance department - ACS Dobfar SpA

ABSTRACT

Background: The EudraVigilance data analysis system (EVDAS) is a tool developed to provide safety relevant information from EudraVigilance (EV). Although EVDAS has been available for Marketing Authorisation Holders (MAHs) since November 2017, at present we are still in a trial period and MAHs, whose medicinal products are not on the “pilot list”, do not have any obligation to use EVDAS in their safety monitoring activities. Still, this obligation will soon be extended to all products and, in any case, it is recommended that MAHs extend their safety monitoring activities using EVDAS.

Objectives: To gain experience with this tool and define its role in the signal management process and Individual Case Safety Reports (ICSRs) evaluation.

Methods: The analysis of a potential drug-event combination (DEC) between Ceftriaxone and Kounis Syndrome (KS) was performed. ICSRs were collected from the company database and from EV through EVDAS. A qualitative assessment (case by case analysis) was performed by the medical consultant. The assessment concerned the seriousness and expectedness of the ADR and its causality strength of relation to drug administration (through the WHO-UMC Causality Categories). After the qualitative assessment, a quantitative assessment was carried out through a disproportionality analysis using the disproportionality measure ROR (reporting odds ratio), defining a Signal of Disproportionate Reporting (SDR) when the 95% confidence interval lower bound of the ROR was > 1 . Finally, a broader search in literature relative to KS was performed. Starting from the analysis of this sole previous experience we trace the path, with the purpose of extrapolating a simple working scheme and discuss how data retrieved through EVDAS can integrate our analysis.

Results: In the company database a total of 6 KS ICSRs related to ceftriaxone were retrieved from the company database. The ROR based on the company database did not show a clear Signal of Disproportionate Reporting (SDR) (ROR=2.68; [0.99;7.27]). Ten cases were retrieved through EVDAS. The Ceftriaxone-KS DEC was reported as having a SDR, as the 95% confidence interval lower bound of the ROR for the concerned DEC, using all the other DECs available in the database as reference, was 2.82.

Conclusion: Considering the collected data, the association between ceftriaxone administration and Kounis Syndrome could not be excluded. Because of the potential life-threatening course of KS, it was decided to keep this DEC monitored and to review the relevant data in the PV database, EVDAS, and literature at least on a yearly basis.

Keywords: EVDAS, Safety Monitoring, Signal Validation, Kounis Syndrome, Ceftriaxone.