

## ACE-inibitori e sartani: linee guida per un migliore collocamento delle risorse nell'ASP di Siracusa

In periodi di vincoli di bilancio l'attenzione si focalizza sulla dinamica della spesa pubblica sanitaria e la spesa farmaceutica ne è il principale bersaglio. La ricerca dell'appropriatezza prescrittiva, organizzativa ed economica è l'unica risposta alle diseconomie del sistema sanitario. Le linee guida sull'uso appropriato dei farmaci sono anche uno strumento di governo della spesa farmaceutica. Si tratta di realizzare un utilizzo del farmaco che vede orientata la prescrizione del medico verso interventi operativi che consentono economicità delle scelte garantendo la sicurezza e l'efficacia terapeutica. Il Sistema Renina Angiotensina (SRA) presiede a una molteplicità di funzioni e la sua inibizione da parte di diverse classi di farmaci (ACE-inibitori, sartani, inibitori della renina) è efficace nella prevenzione e nel trattamento di svariate patologie cardiovascolari e renali.

### LINEE GUIDA

#### Scelta fra le classi

In tutti gli scenari clinici in cui è richiesta un'inibizione del SRA gli ACE-inibitori (ACE-I) sono i farmaci da preferire come trattamento iniziale poiché:

- nessuna differenza tra sartani e ACE-I è stata dimostrata per quanto riguarda l'impatto sulla funzione renale, sul metabolismo epatico e sulle interazioni fra farmaci;



- non esistono dati che dimostrino la superiorità dei sartani rispetto agli ACE-I;
- nei confronti diretti, i sartani sono stati valutati principalmente in studi di non inferiorità;
- le evidenze di efficacia nel complesso sono maggiori per gli ACE-I.

#### Scelta all'interno della classe

Non esistono studi di confronto diretto all'interno della stessa classe fra i singoli ACE-I e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro.

#### Associazione ACE-I e sartani

Da riservare agli specialisti e da limitare a poche situazioni cliniche particolari facendo un attento bilancio fra i rischi e i benefici e un costante monitoraggio degli eventi avversi.

### VALUTAZIONI IN SPECIFICI CONTESTI

**Iperensione arteriosa non complicata** senza danno d'organo o con ipertrofia ventricolare sinistra o con microalbuminuria o con diabete senza nefropatia qualora si voglia somministrare un inibitore del SRA: è preferibile iniziare il trattamento con un ACE-I.

L'associazione di un ACE-I e un sartano è sempre controindicata per l'assenza di dimostrati benefici a fronte di un aumento degli eventi avversi.

**Scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta:** gli ACE-I sono preferibili in prima linea. I sartani sono farmaci di seconda scelta in caso di intolleranza all'ACE-I.

L'associazione di un ACE-I e un sartano può essere utilizzata, in ambito specialistico, in pazienti ancora sintomatici nonostante la terapia con ACE-I, betabloccante e diuretico a dosi ottimizzate eseguendo un costante monitoraggio della funzione renale e degli elettroliti sierici.

È sconsigliata l'associazione ACE-I + sartano + antialdosteronico a causa dell'aumentato rischio di eventi avversi (ipercaliemia in particolare).

**Malattia renale cronica senza diabete:** in assenza di macroalbuminuria i vari farmaci antipertensivi sono equivalenti; in presenza di macroalbuminuria (>0,3 g/die) gli ACE-I sono i farmaci di prima scelta sia in presenza sia in assenza di ipertensione arteriosa. Il ramipril è l'unico ACE-I con l'indicazione registrata.

**Malattia renale cronica con diabete:** gli ACE-I sono di pri-

ma scelta nel diabete tipo I con malattia renale cronica e micro o macroalbuminuria. ACE-I o sartani sono i farmaci di scelta nel diabete tipo II con malattia renale cronica e micro o macroalbuminuria.

Né i sartani né gli ACE-I hanno l'indicazione registrata nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica; esistono dati promettenti per gli ACE-I.

L'associazione tra ACE-I e sartani può essere utilizzata, in ambito specialistico, in caso di malattia renale cronica con macroproteinuria in incremento e con insufficiente risposta alla monoterapia, avendo cura di monitorare attentamente i valori pressori, la funzione renale e i livelli di potassiemia.

### Prevenzione cardiocerebrovascolare

**Post IMA:** non esistono dati che dimostrano la superiorità dei sartani sugli ACE-I.

**Fibrillazione atriale (FA):** contrariamente ai risultati di precedenti studi osservazionali, gli RCT disponibili, recentemente analizzati in due metanalisi<sup>1,52</sup> non giungono a conclusioni sicure a favore degli inibitori del SRA nella prevenzione delle recidive di FA.

**Post ICTUS:** un ACE-I o un sartano sono i farmaci di scelta. Fra gli ACE-I solo il ramipril, fra i sartani solo il telmisartan, hanno l'indicazione registrata.

L'associazione non è raccomandata in entrambi gli scenari clinici.

### EVENTI AVVERSI

Fra gli altri eventi avversi (EA) segnalati si riscontrano: la tosse, l'angioedema, molto raro (2-4/1000) con entrambe le classi di farmaci, l'ipercaliemia, l'ipotensione, l'aumento della creatinina, per i quali non vi sono differenze di incidenza tra ACE-I e sartani usati singolarmente; la frequenza di tali EA aumenta invece significativamente associando le due classi di farmaci<sup>2</sup>. Infine non sono note differenze certe tra ACE-I e sartani nell'interazione con altri farmaci.

### Tosse

È l'evento avverso che più frequentemente determina intolleranza agli ACE-I: negli RCT la sua frequenza è estremamente variabile, dal 4% al 37%. Tale evento avverso non è del tutto assente nei pazienti che assumono sartani; esiste una limitata quota di pazienti che sospende questi farmaci a causa della tosse. Una metanalisi del 2010 ha analizzato 125 RCT che avessero studiato almeno 100 pazienti per almeno 3 mesi trattati con un ACE-I<sup>4</sup>, e ha evidenziato il 7% in più di tosse con ACE-I rispetto ai sartani (10,6% vs 3,5%) e il 2% in più di sospensione della terapia a causa di tosse (2,5% vs 0,4%).

È importante sottolineare che tali dati potrebbero essere sotto-stimati rispetto alla pratica clinica poiché nella fase di 'run-in' di molti studi sono stati esclusi i pazienti intolleranti agli ACE-I.

La tosse può anche rappresentare un sintomo tipico della patologia sottostante<sup>5</sup>.

### BILANCIO BENEFICI/RISCHI

Il bilancio beneficio-rischi tra queste due categorie di farmaci è in larga misura sovrapponibile per questi motivi:

- pochi studi di confronto diretto fra le due classi di farmaci;
- assenza di dati di superiorità dei sartani rispetto agli ACE-I su esiti clinicamente rilevanti;
- assenza di differenze nella frequenza di EA gravi (insufficienza renale, ipercaliemia, angioedema).

### BILANCIO COSTI/BENEFICI

A parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica.

Le linee guida non indicano più efficaci i sartani rispetto agli ACE-I e, all'interno di ciascuna delle due classi, nessun farmaco ha dimostrato superiorità di efficacia; quindi il bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica: gli ACE-I devono essere preferiti come trattamento iniziale negli scenari clinici in cui si rende necessaria un'inibizione del SRA.

### CONTESTO ASP SIRACUSA: DATI DI CONSUMO E SPESA

Si illustra il contesto prescrittivo dei farmaci inibitori del SRA nell'ASP di Siracusa. Vengono riportati i dati di prescrizione relativi al primo semestre 2012.

Nei grafici di seguito riportati le classi terapeutiche sono indicate secondo l'ATC: C09AA (ACE-I non associato al diuretico), C09BA (ACE-I associato al diuretico), C09CA (sartani non associati al diuretico), C09DA (sartani associati al diuretico).

La figura 1 mostra un maggiore utilizzo di sartani non associati, rispetto agli ACE-I, con un rapporto quasi 1:1 (425,72 vs 397,20

Figura 1

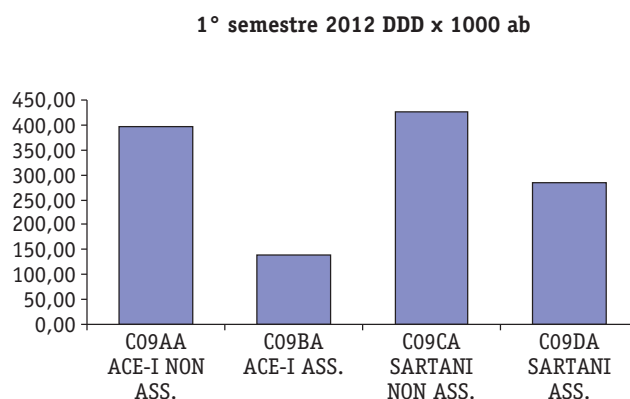


Figura 2

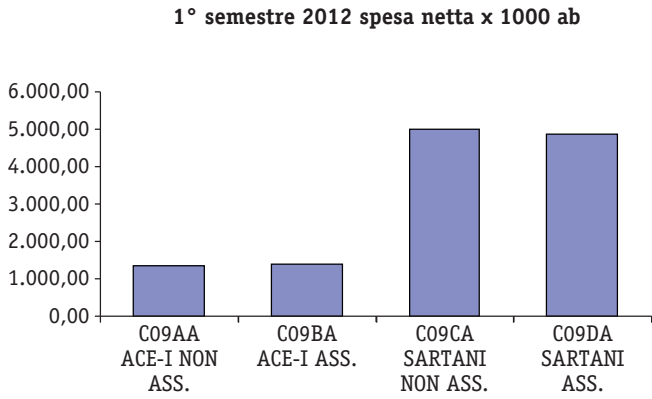


Figura 3

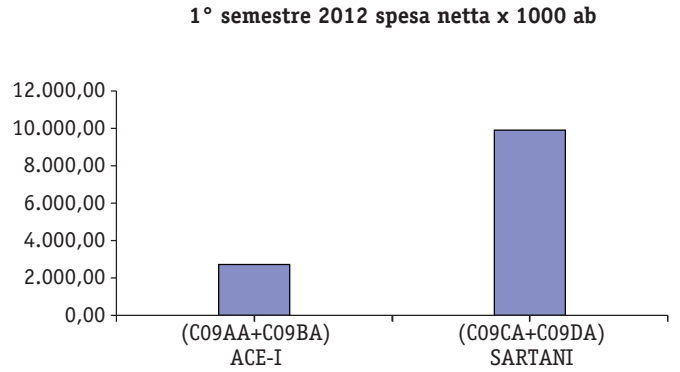


Figura 4

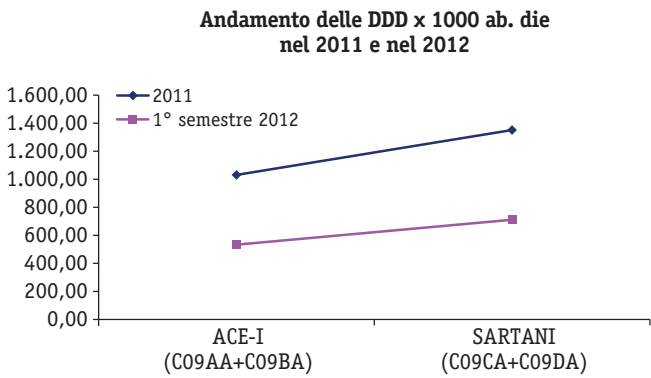


Figura 5

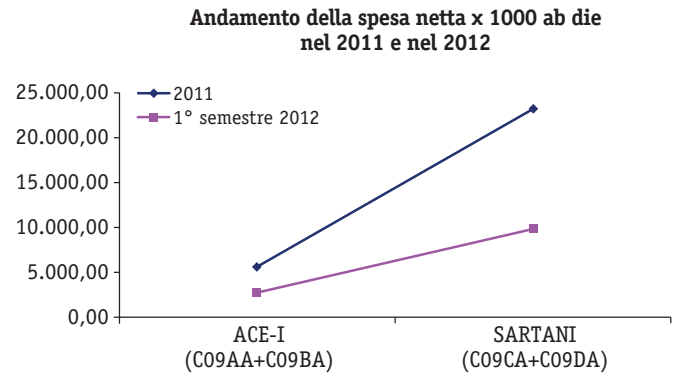


Figura 6

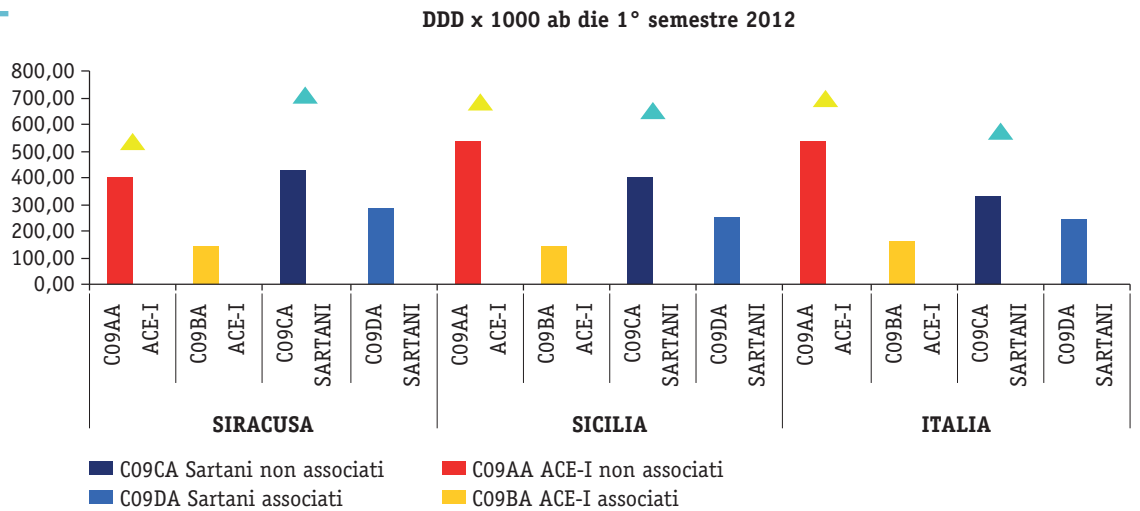
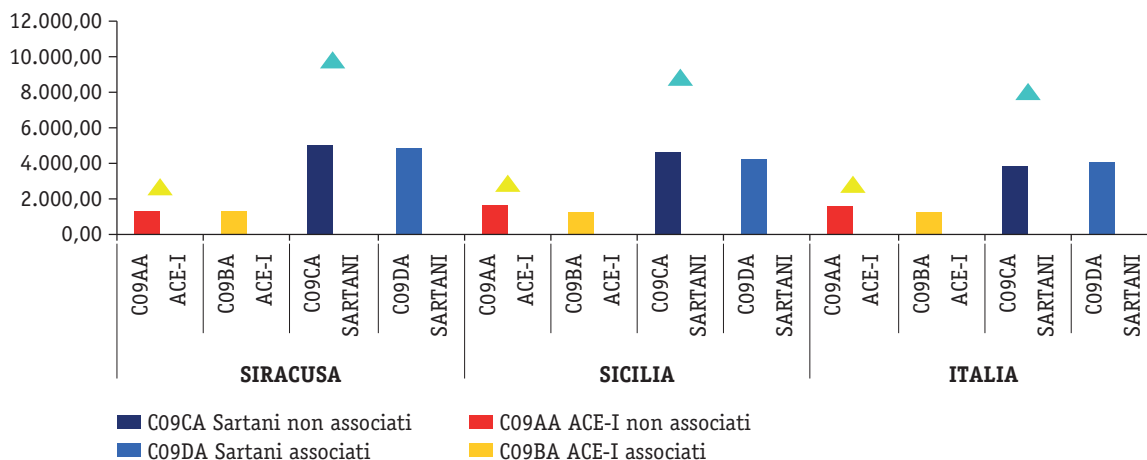


Figura 7

Spesa netta x 1000 ab 1° semestre 2012



DDD/1000 ab die), a fronte di una spesa quasi quattro volte maggiore per i sartani illustrata nella figura 2 (5018,37 euro vs 1341,15 euro spesa netta x 1000 ab.)<sup>6</sup>. I dati mostrano inoltre che i sartani sono più spesso utilizzati in associazione al diuretico rispetto a quanto avviene per gli ACE-I (C09BA costituiscono il 26% di tutti gli ACE-I e C09DA il 40% di tutti i sartani).

La spesa netta x 1000 ab nel complesso è 3,6 volte maggiore per i sartani rispetto agli ACE-I (figura 3).

Analizzando l'andamento di utilizzo degli ACE-I e dei sartani nel 2011 e nel primo semestre 2012 (figura 4), si può notare che nel 2011 il 56,6% delle DDD x 1000 ab die totali era costituito dai sartani e nel primo semestre 2012 questo valore è rimasto quasi costante (56,9%)<sup>7</sup>.

In termini di spesa x 1000 ab (figura 5), nel 2011 i sartani costituivano l'80,45% del totale, nel primo semestre 2012 il 78,3% del totale<sup>7</sup>. Questa riduzione di spesa, nonostante l'aumentato utilizzo dei farmaci, può essere spiegata dall'entrata in commercio dei farmaci generici che hanno consentito di apportare una riduzione dei prezzi.

Infine i grafici delle figure 6 e 7 mostrano un confronto tra le DDD x 1000 ab die e tra la spesa netta x 1000 ab nel primo semestre 2012 dell'ASP di Siracusa, della Sicilia e dell'Italia.

I triangoli indicano il totale di ACE-I e sartani (associati e non associati al diuretico)<sup>6</sup>.

Si può osservare che, nel contesto regionale e nazionale, vi è un maggiore utilizzo degli ACE-I sui sartani, a fronte di una spesa sempre maggiore per i sartani (consumi e spesa rispettivamente per ACE-I e sartani non associati: 535,71 vs 399,99 DDD/1000 ab die in Sicilia, 535,99 vs 328,98 DDD/1000 ab die in Italia e 1574,55 vs 4625,15 euro spesa netta per 1000 ab in Sicilia, 1616,02 vs 3917,11 euro spesa netta per 1000 ab in Italia)<sup>6</sup>.

I dati dimostrano che nell'ASP di Siracusa i sartani vengono prescritti con maggiore frequenza rispetto agli ACE-I, probabilmente

a causa di una errata convinzione secondo cui i sartani raggiungono un migliore risultato terapeutico, in contrasto con le linee guida e con il dato regionale e nazionale. Questo comporta una spesa farmaceutica maggiore: se le prescrizioni del primo semestre 2012 fossero state tutte di ACE-I, il risparmio sarebbe stato di 3580,93 euro per 1000 ab o di 1790,45 euro per 1000 ab se il 50% delle prescrizioni dei sartani fosse stato di ACE-I, permettendo di liberare risorse e riallocarle in altre aree ad alta innovazione e/o prioritarie per l'ASP stessa.

**Emanuela Alfonso<sup>1</sup>, Concetta Catalano<sup>2</sup>,  
Maria Rosy Letizia Tarantello<sup>3</sup>, Nicoletta Avola<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>UOC Farmacie Convenzionate ASP Siracusa, <sup>2</sup>Farmacista dirigente, UOC Farmacie convenzionate ASP Siracusa, <sup>3</sup>Responsabile UOS Procedimenti Amministrativi, UOC Farmacie convenzionate ASP Siracusa,

<sup>4</sup>Specializzanda Farmacia ospedaliera, Università degli Studi di Catania

BIBLIOGRAFIA

1. Zang Y et al: The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controller trials. Clin Pharmac Ther 2010; 88: 521-531.
2. The Ontarget investigators: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. NEJM 2008; 358: 1547-1559.
3. Huang G et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. Eur J Clin Invest 2011; 41 (7): 719-733.
4. Bangalore S et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the physicians' desk reference. Am J Med 2010; 123: 1016-1030.
5. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. NEJM 1991; 325: 293-302.
6. Dati estrapolati dalla banca dati del "progetto SFERA" (Spesa Farmaceutica elaborazioni regioni ASL).
7. Dati estrapolati dal portale dell'analisi e della spesa farmaceutica dell'ASP di Siracusa www.farmanalisi.it.