

## Uso cronico dell'associazione estemporanea ACE-inibitori e beta-bloccanti in Italia dal 2013 al 2019 attraverso i dati amministrativi sanitari

SILVIA CALABRIA<sup>1</sup>, CARLO PICCINNI<sup>1</sup>, GIULIA RONCONI<sup>1</sup>, LETIZIA DONDI<sup>1</sup>, ENRICO CINCONZE<sup>1</sup>, IMMACOLATA ESPOSITO<sup>2</sup>, ALICE ADDESI<sup>2</sup>, ANTONELLA PEDRINI<sup>1</sup>, ALDO P. MAGGIONI<sup>1,3</sup>, NELLO MARTINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Casalecchio di Reno (Bologna); <sup>2</sup>Drugs & Health, Roma; <sup>3</sup>ANMCO Research Center, Fondazione per il Tuo cuore, Firenze.

*Pervenuto il 16 settembre 2021. Accettato il 20 settembre 2021.*

**Riassunto. Introduzione.** La terapia di combinazione ACE-inibitore/beta-bloccante è raccomandata in caso di ipertensione complicata e di insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione. Questo studio di farmacoutilizzazione retrospettivo ne ha descritto l'uso cronico dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale. **Metodi.** Dal database ReS (Ricerca e Salute), sono stati individuati i pazienti che dal 2013 al 2019 avevano ricevuto un ACE-inibitore o un beta-bloccante. Le due coorti in terapia con i singoli principi attivi sono state caratterizzate per prevalenza d'uso (trattati/mille abitanti/anno) e di trattamento continuativo (trattati con  $\geq 80\%$  copertura in unità posologiche dalla dispensazione alla fine dello stesso anno, ogni mille abitanti). Tra i pazienti in terapia continuativa con ACE-inibitori/beta-bloccanti sono stati individuati coloro in terapia con un principio attivo di entrambe le classi ed è stata fornita la prevalenza di continuità. I pazienti in trattamento con l'associazione estemporanea ramipril-bisoprololo sono stati caratterizzati per genere ed età per il 2019. **Risultati.** La prevalenza d'uso degli ACE-inibitori è passata da 49,7/mille abitanti nel 2013 a 50,2 nel 2019: ramipril il più erogato in tutti gli anni (da 28,9 a 31,6/mille ab.). La prevalenza di trattamento continuativo è cresciuta da 27,4 a 28,3/mille ab.: ramipril il più dispensato in modo continuativo (da 16 a 18/mille ab.). La prevalenza d'uso dei beta-bloccanti è passata da 61,0 a 90,4/mille ab.: bisoprololo il più prescritto e con crescita maggiore (27,1 a 52,2/mille ab.). La prevalenza di trattamento continuativo è cresciuta da 33,1 a 55,8/mille ab.: bisoprololo il più erogato in modo continuativo (da 18 a 37/mille ab.). Tra i pazienti in terapia continuativa, da 49.843 a 51.496 erano continuativi all'associazione ACE-inibitore/beta-bloccante, per la metà in trattamento con l'associazione estemporanea ramipril-bisoprololo (da 4,3 a 4,8/mille ab.). Nel 2019, i pazienti in terapia continuativa con ramipril-bisoprololo erano per il 63,4% uomini, di età media  $71 \pm 12$  e con prevalenza d'uso in crescita con l'età. **Conclusioni.** Questi risultati e le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali incoraggiano a rendere disponibile anche l'associazione fissa ramipril-bisoprololo, al fine di semplificare l'assunzione della terapia e migliorare l'aderenza al trattamento, soprattutto tra i pazienti anziani e poli-trattati.

**Parole chiave.** Beta-antagonisti adrenergici, database, inibitori dell'enzima convertitore di angiotensina, utilizzazione di farmaci.

*Chronic use of the unfixed combination of ACE-inhibitors and beta-blockers in Italy from 2013 to 2019 through the healthcare administrative data.*

**Summary. Introduction.** The association between an ACE-inhibitor and a beta-blocker is recommended in case of complicated arterial hypertension and heart failure with reduced ejection fraction. This retrospective drug-utilization study has described its chronic use from the Italian National Healthcare Service perspective. **Methods.** From the ReS (Ricerca e Salute) database, collecting Italian healthcare administrative data, patients receiving an ACE-inhibitor or a beta-blocker from 2013 to 2019 were selected. The prevalence of use (patients treated/1000 inhabitants) and of continuous treatment (patients treated for  $\geq 80\%$  period from the supply to the end of the same year – by means of dosage units – per 1000 inhabitants) of each single active substance were assessed. Among patients continuously treated, those supplied with an ACE-inhibitor and a beta-blocker (unfixed and fixed combinations) were analyzed in terms of prevalence of continuous treatment. Subjects treated with the unfixed combination ramipril-bisoprolol in 2019 were characterized by gender and age. **Results.** The prevalence of ACE-inhibitors' use increased from 49.7/1000 inhab. in 2013 to 50.2 in 2019: ramipril was the most supplied each year (28.9 to 31.6/1000 inhab.). The prevalence of continuous treatment increased from 27.4 to 28.3/1000 inhab.: ramipril the most continuously dispensed (16 to 18/1000 inhab.). The prevalence of beta-blockers' use increased from 61.0 to 90.4/1000 inhab.: bisoprolol the most supplied and with the highest increase (27.1 to 52.2/1000 inhab.). The prevalence of continuous treatment increased from 33.1 to 55.8/1000 inhab.: bisoprolol the most continuously dispensed (18 to 37/1000 inhab.). Among patients with continuous supplies, from 49,843 a 51,496 were treated with associations between an ACE-inhibitor and a beta-blocker on an ongoing basis. Half of them were continuously treated with the unfixed combination ramipril-bisoprolol (4.3 to 4.8/1000 inhab.). In 2019, subjects with continuous supplies of ramipril-bisoprolol were mainly males (63.4%) and elderly (mean age  $71 \pm 12$ ), and the prevalence of use increased with age. **Conclusions.** These findings, together with recommendations from the main international guidelines encourage to make available also ramipril and bisoprolol as fixed dose combination, in order to simplify the therapy administration and improve the adherence, especially among elderly and patients with multimorbidity.

**Key words.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors, adrenergic beta-antagonists, database, drug utilization.

## Introduzione

L'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore) e il bloccante dei recettori beta-adrenergici (beta-bloccante) sono importanti opzioni terapeutiche per l'ipertensione e le sue complicanze. Gli ACE-inibitori riducono l'albuminuria, rallentano la progressione della malattia cronica renale, riducono il rischio di evoluzione della malattia renale all'ultimo stadio, prevengono o regrediscono il danno d'organo mediato dall'ipertensione, riducono l'incidenza di fibrillazione atriale e sono indicati a seguito di infarto miocardico e in presenza di insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione (heart failure reduced ejection fraction - HFrEF)<sup>1</sup>. I beta-bloccanti hanno mostrato di ridurre significativamente il rischio di ictus, insufficienza cardiaca ed eventi cardiovascolari (CV) maggiori, quindi risultano particolarmente utili in caso di angina, aritmie, precedente infarto miocardico, HFrEF e come alternativa agli inibitori del sistema renina-angiotensina nelle pazienti che stanno pianificando una gravidanza o sono presumibilmente incinte<sup>1</sup>. Le attuali linee guida prevedono l'aggiunta del beta-bloccante alla terapia antipertensiva già impostata con ACE-inibitore ogni qualvolta insorga l'indicazione al suo uso (insufficienza cardiaca, angina, precedente infarto miocardico, fibrillazione atriale o gravidanza in essere o pianificata)<sup>1</sup>. Esse raccomandano, inoltre, tale combinazione come terapia iniziale in presenza di coronaropatia, malattia renale, fibrillazione atriale e soprattutto HFrEF<sup>1-3</sup>.

Tra le strategie a maggiore efficacia nell'ipertensione arteriosa, in particolare in presenza di HFrEF, la combinazione di più molecole è altamente raccomandata, in particolare se semplificata da una somministrazione unica<sup>1,2</sup>. A oggi, in Italia, la combinazione tra ACE-inibitori e beta-bloccanti è possibile somministrando i singoli principi attivi attraverso compresse separate (associazione estemporanea), tranne per perindopril e bisoprololo, la cui associazione fissa è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) da agosto 2017<sup>4</sup>.

È stato condotto uno studio di farmacoutilizzazione retrospettivo, impiegando dati amministrativi sanitari, con l'obiettivo di descrivere l'uso cronico nella reale pratica clinica delle combinazioni tra ACE-inibitori e beta-bloccanti a carico del SSN, dal 2013 al 2019. Considerato l'ampio utilizzo di ramipril e di bisoprololo per tutti gli anni osservati<sup>5,6</sup>, è stata condotta un'analisi più approfondita sulla loro associazione estemporanea.

## Materiali e metodi

### IL DATABASE ReS

Ricerca e Salute (ReS) è una Fondazione no profit il cui principale obiettivo è creare strumenti utili alla politica sanitaria ai fini della pianificazione e del mo-

nitoraggio, a diversi livelli e per differenti stakeholder, a partire dai real-world data sanitari. Il database ReS si compone degli stessi dati amministrativi sanitari che le Autorità Sanitarie locali o regionali inviano periodicamente al Ministero della Salute e che, a partire da uno specifico accordo con alcune di esse e secondo le finalità istituzionali di ReS e la normativa sulla privacy, sono stati anonimizzati alla fonte e resi disponibili a ReS che li analizza in forma aggregata. Per questi motivi, non è richiesta l'approvazione etica. Inoltre, la collaborazione con Cineca (Consorzio Interuniversitario) per la conservazione e i controlli dei dati ne garantisce il rispetto degli standard internazionali di qualità e sicurezza.

Il database ReS è composto da: tutti i farmaci rimborsati dal SSN ed erogati alla popolazione da parte delle farmacie territoriali e ospedaliere (attraverso i codici ATC - Anatomical Therapeutic Classification - dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>7</sup>, i codici di autorizzazione all'immissione in commercio, le dosi o le DDD (defined daily dose)<sup>7</sup>, le confezioni e la data di spedizione delle ricette); le ospedalizzazioni in strutture pubbliche o convenzionate in regime ordinario e giornaliero (attraverso i codici ICD9-CM - International Classification of Diseases 9th version<sup>8</sup> - e i codici DRG - Diagnoses Related Group<sup>9</sup> - presenti nella scheda di dimissione ospedaliera); le prestazioni specialistiche ambulatoriali (procedure diagnostiche/test invasivi e non) offerte in strutture pubbliche o convenzionate, secondo il Nomenclatore nazionale in vigore<sup>10</sup>; codici di esenzione per patologie croniche; dati demografici. Inoltre, è possibile determinare il costo diretto sostenuto dal SSN per l'assistenza sanitaria, tramite la spesa farmaceutica (spesa lorda territoriale e spesa valorizzata al prezzo ospedaliero reale comprensivo di IVA per distribuzione diretta e per conto), ospedaliera (tariffario DRG), della specialistica ambulatoriale (tariffario nazionale) e la loro integrazione.

### SELEZIONE DELLA COORTE

Tramite il cross linkage del codice univoco anonimizzato, i flussi amministrativi sanitari presenti nel database ReS dal 1° gennaio 2013 al 31 dicembre 2019, sono stati selezionati i pazienti che hanno ricevuto almeno una volta un ACE-inibitore e/o un beta-bloccante (per i codici di selezione, si veda la tabella 1 supplementare). Per motivi strettamente legati alla tipologia di raccolta e di analisi dei dati amministrativi sanitari, la popolazione ReS analizzabile può subire leggere variazioni a seconda dell'anno considerato. Al momento dello sviluppo di questo studio, la popolazione è passata da circa 5,6 milioni nel 2013 a 5,3 nel 2019 (figura 1 supplementare).

### ANALISI DEI SINGOLI PRINCIPI ATTIVI

Per ogni anno in analisi e per ogni principio attivo delle due classi, sono state definite la prevalenza d'u-

so (pazienti trattati ogni mille abitanti) e la continuità terapeutica. Definita per tutte le molecole e i relativi dosaggi rimborsabili la dose giornaliera minima di una unità posologica (compressa), un paziente è stato considerato in trattamento continuativo se il totale delle unità posologiche era pari o superiore all'80% del periodo compreso tra la minima data di erogazione nell'anno di valutazione e il 31 dicembre dello stesso anno (con un periodo di osservazione minimo di 90 giorni).

### ANALISI DELLE ASSOCIAZIONI TRA ACE-INIBITORE E BETA-BLOCCANTE

Al fine di quantificare solo i pazienti potenzialmente trattati in maniera cronica con associazioni tra un ACE-inibitore e un beta-bloccante, all'interno della popolazione in terapia continuativa con almeno un ACE-inibitore o un beta-bloccante, sono stati individuati solo coloro che avevano ricevuto principi attivi appartenenti a entrambe le classi terapeutiche e che rispondevano al seguente criterio di continuità terapeutica: copertura in unità posologiche (una compressa giornaliera) di almeno l'80% del periodo compreso tra la data più recente della prima dispensazione dell'ACE-inibitore e della prima dispensazione del beta-bloccante e il 31 dicembre dello stesso anno di erogazione.

Su questa coorte, è stata fornita la prevalenza di trattamento continuativo con le associazioni di interesse (trattati ogni mille abitanti).

Nell'agosto 2017 è stata autorizzata la rimborsabilità in classe A-SSN dell'associazione fissa perindopril-bisoprololo (codice ATC C09BX02). Per il periodo disponi-

bile, sono state effettuate la selezione dei pazienti che hanno ricevuto tale associazione e la loro valutazione in termini di prevalenza di erogazione e di continuità terapeutica, come fosse un singolo principio attivo.

### ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE RAMIPRIL-BISOPROLOLO

L'associazione estemporanea ramipril-bisoprololo è stata valutata per il solo 2019. I pazienti che nel 2019 avevano ricevuto tale associazione sono stati analizzati in termini di distribuzione per fascia di età e genere, di età media ( $\pm$ deviazione standard - DS) e mediana (range interquartile).

## Risultati

### ANALISI DEI SINGOLI PRINCIPI ATTIVI

La prevalenza d'uso degli ACE-inibitori ha mostrato un andamento crescente da 49,7 per mille abitanti nel 2013 a 50,2 nel 2019 (figura 1 supplementare). L'analisi ha mostrato che il trend di prevalenza d'uso di ramipril e zofenopril era crescente negli anni (da 28,9 a 31,6 e da 7,4 a 9,1 ogni mille abitanti, rispettivamente), mentre per tutti gli altri principi attivi era in diminuzione. La prevalenza di trattamento continuativo ha mostrato anch'essa un andamento crescente, da 27,4 per mille abitanti nel 2013 a 28,3 nel 2019 (figura 1 supplementare). In particolare, dai risultati relativi all'anno più recente, il 57% dei pazienti con almeno una dispensazione di ramipril è risultato continuativo alla terapia. La figura 1 mostra che ramipril era dispensato in modo continuativo da 16 a 18 pazienti

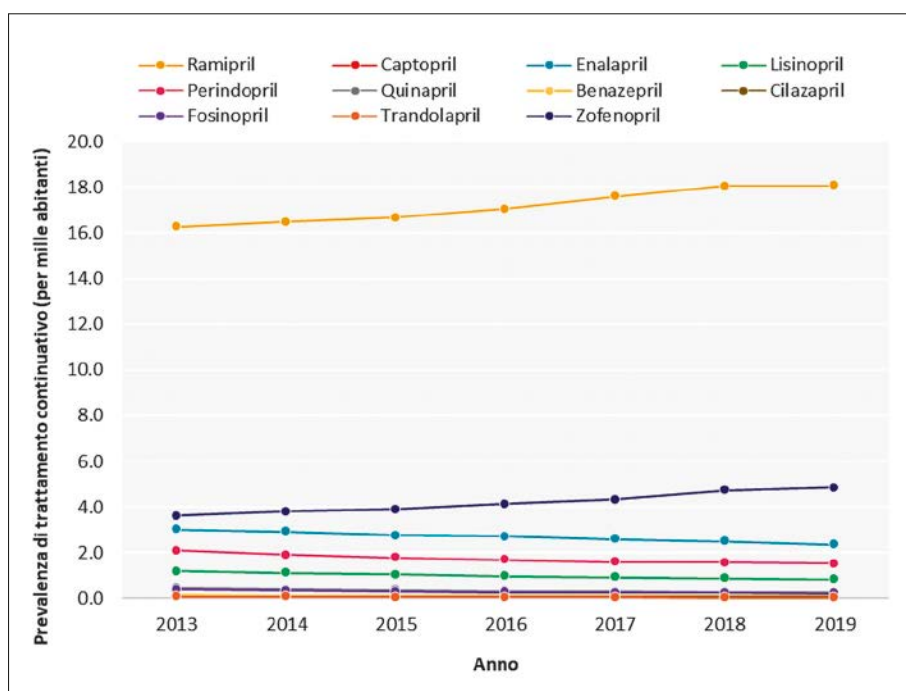


Figura 1. Trend di prevalenza (per mille abitanti) di trattamento continuativo, per singolo ACE inibitore e anno di analisi.

su mille abitanti, mentre tutti gli altri farmaci non superavano i 5 casi su mille, in tutti gli anni.

La prevalenza d'uso dei beta-bloccanti ha mostrato un andamento crescente da 61,0 per mille abitanti nel 2013 a 90,4 nel 2019 (figura 1 supplementare). Il trend di prevalenza d'uso di bisoprololo, nebivololo e metoprololo era crescente (da 27,1 a 52,2; da 21,8 a 28,1; da 3,8 a 4,5 per mille abitanti, rispettivamente) rispetto a quella degli altri beta-bloccanti, che invece era calante. La prevalenza di trattamento continuativo ha mostrato anch'essa un andamento crescente da 33,1 per mille nel 2013 a 55,8 nel 2019 (figura 1 supplementare). In particolare, nell'anno più recente, il 71% dei soggetti che hanno ricevuto almeno una dispensazione di bisoprololo è risultato continuativo alla terapia. La figura 2 mostra che la maggiore erogazione continuativa per tutti gli anni si è registrata per bisoprololo, il cui andamento cresceva da 18 casi ogni mille abitanti nel 2013 a 37 nel 2019.

#### ANALISI DELLE ASSOCIAZIONI TRA ACE-INIBITORE E BETA-BLOCCANTE

A partire dalla popolazione in terapia continuativa con ACE-inibitore o beta-bloccante in un periodo non inferiore a 90 giorni per gli anni dal 2013 al 2019, da 49.843 a 51.496 pazienti sono risultati continuativi all'associazione tra le due classi (figura 1 supplementare). Circa la metà di questi erano in terapia con ramipril-bisoprololo in tutti gli anni in analisi (da 23.886 nel 2013 a 26.026 nel 2019). La relativa prevalenza di trattamento continuativo cresceva da 4,3 a 4,8 per mille abitanti (figura 3), anche di fronte alla rimborsabilità (da agosto 2017) della combinazio-

ne fissa perindopril-bisoprololo. Tra le associazioni estemporanee più frequenti, ramipril-nebivololo è stata erogata in modo continuativo a circa l'1 per mille abitanti in tutti gli anni, zofenopril-bisoprololo a circa lo 0,8 per mille e ramipril-metoprololo a circa lo 0,6 per mille.

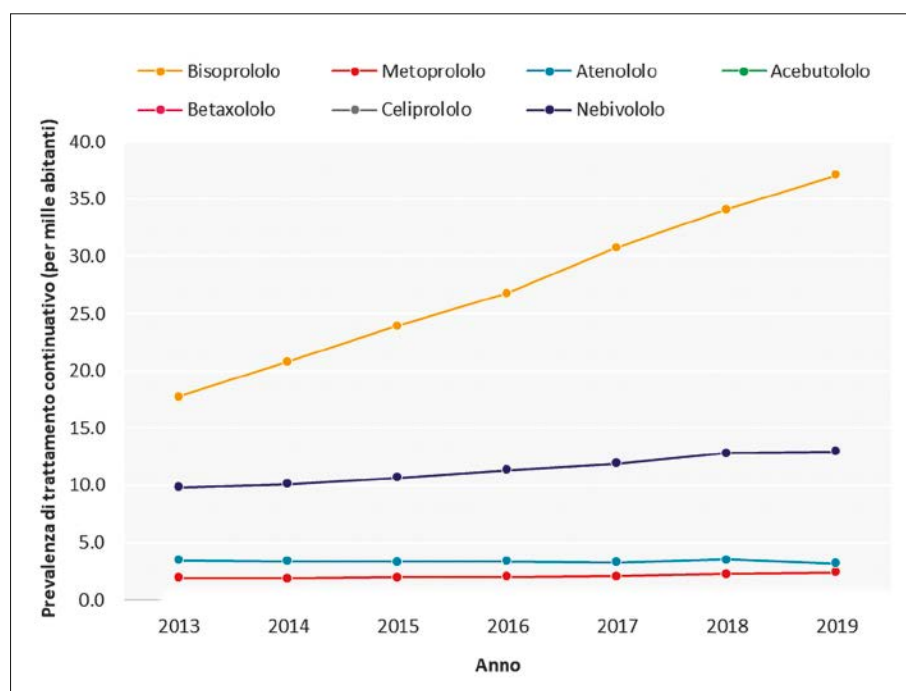
L'associazione fissa perindopril-bisoprololo ha mostrato un andamento crescente, dall'agosto 2017 alla fine del 2019, della prevalenza d'uso (da 0,3 a 1,5 per mille) e di trattamento continuativo (da 0,02 a 0,7 per mille).

#### ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE RAMIPRIL - BISOPROLOLO

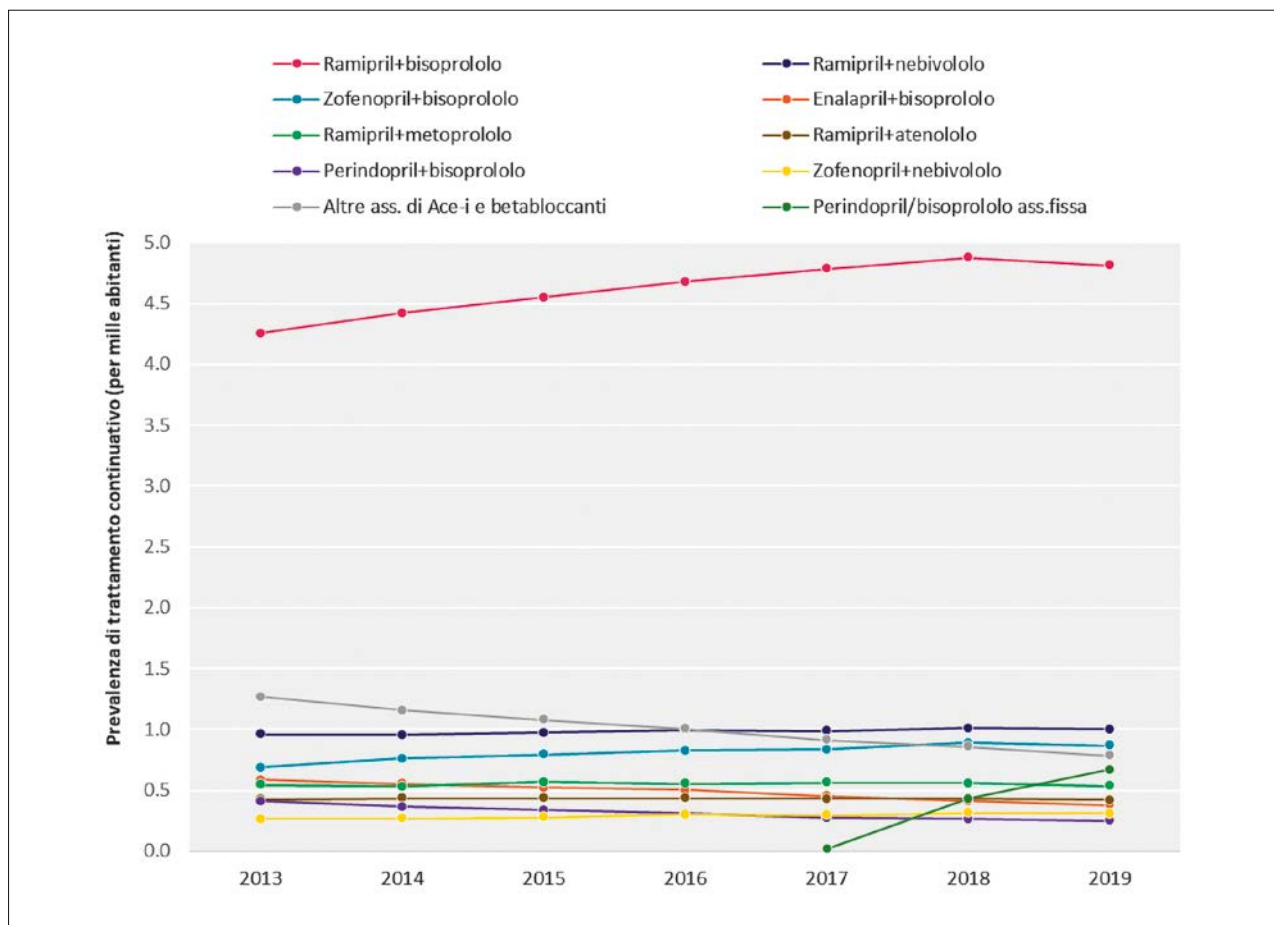
Nel 2019 sono stati individuati 26.026 pazienti in terapia continuativa con l'associazione estemporanea ramipril-bisoprololo (4,9 per mille abitanti) (tabella 1). La coorte era in prevalenza maschile (63,4%) e con età media  $71 \pm 12$  anni e mediana 72 (62; 83). In particolare, gli uomini sono risultati più giovani delle donne ( $69 \pm 12$  rispetto a  $75 \pm 11$ ). La distribuzione per fascia d'età ha mostrato un trend in aumento fino a 17,5 pazienti per mille abitanti di età  $\geq 80$ .

#### Discussione

Lo studio ha permesso una valutazione accurata dell'impiego cronico in regime SSN degli ACE-inibitori e dei beta-bloccanti, fornendo sia la prevalenza d'uso, sia la continuità di terapia per un periodo non inferiore a 90 giorni, quale proxy di uso cronico, come dimostrato in precedenti studi<sup>11</sup>. Considerata l'eleva-



**Figura 2.** Trend di prevalenza (per mille abitanti) di trattamento continuativo, per singolo beta bloccante e anno di analisi.



**Figura 3.** Trend di prevalenza (per 1000 abitanti) di trattamento continuativo, per associazione estemporanea ACE inibitore-beta bloccante e anno di analisi.

**Tabella 1.** Caratterizzazione della sotto-coorte di pazienti in trattamento continuativo con l'associazione estemporanea ramipril-bisoprololo nel 2019 (popolazione database ReS: 5.310.563).

Caratteristiche demografiche	Pazienti in terapia continuativa con ramipril-bisoprololo nel 2019 (n=26.026; 4,9‰)
Genere maschile (n; %)	16.501; 63,4
Età media (±deviazione standard)	71±12
Età mediana (Q1; Q3)	72 (62; 83)
<b>Distribuzione per fascia d'età (prevalenza x 1.000 abitanti nel database ReS)</b>	
<30	0,0
30-39	0,2
40-49	1,1
50-59	3,8
60-69	9,3
70-79	15,8
≥80	17,5
<b>Totale</b>	<b>4,9</b>

ta sovrapposizione delle distribuzioni percentuali per fascia d'età della popolazione ReS con quella dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT)<sup>12</sup>, è possibile considerare i risultati ottenuti come rappresentativi della popolazione italiana.

Ramipril e bisoprololo sono i singoli principi attivi più utilizzati all'interno delle rispettive classi terapeutiche dal 2013 al 2019 (da 28,9 pazienti a 31,6 e da 27,1 a 52,2 per mille abitanti, rispettivamente), in linea con quanto affermato dal Rapporto Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) 2013<sup>5</sup> e poi da quello del 2019<sup>6</sup> relativamente all'andamento dei consumi e della spesa in regime di rimborsabilità dal 2014. È importante ricordare che ramipril e bisoprololo rientrano tra i primi principi attivi a brevetto scaduto per tutti gli anni in analisi<sup>6</sup>. Inoltre, per entrambe le molecole si è registrata la più alta prevalenza di trattamento continuativo per tutti gli anni in analisi (da 16 pazienti a 18 e da 18 a 37 per mille abitanti, rispettivamente per ramipril e bisoprololo) rispetto alle altre molecole delle relative classi terapeutiche.

Le associazioni tra un ACE-inibitore e un beta-bloccante sono state individuate all'interno delle coorti di pazienti in terapia continuativa con un principio attivo delle due classi di interesse, al fine di realizzare un algoritmo di identificazione delle combinazioni estemporanee il più accurato possibile. Inoltre, il proxy di continuità terapeutica ha permesso la selezione dei soli pazienti in terapia cronica con l'associazione. Tuttavia, l'utilizzo di una unità posologica giornaliera (dose minima) per il calcolo della copertura per tutti i principi attivi e per la combinazione fissa perindopril-bisoprololo da un lato ha permesso la standardizzazione dell'analisi, dall'altro potrebbe aver determinato una leggera sovrastima della continuità terapeutica.

L'associazione estemporanea tra ramipril e bisoprololo è risultata quella a maggiore prevalenza di impiego, ma anche di continuità nell'anno successivo alla data indice di dispensazione. L'andamento crescente negli anni in analisi ha subito una leggera deflezione verso il basso a partire dal 2018, probabilmente a seguito dell'introduzione della rimborsabilità in classe A-SSN dell'associazione fissa perindopril-bisoprololo, prescrivibile dai medici di medicina generale (MMG), oltre che dagli specialisti.

La popolazione che fa uso continuativo nell'anno 2019 dell'associazione ramipril-bisoprololo è risultata prevalentemente di genere maschile e anziana. Infatti, il trend di erogazione per fascia d'età ha mostrato il valore massimo tra i grandi anziani.

Sebbene questo studio non si fosse posto come obiettivo la valutazione dell'aderenza alle associazioni tra ACE-inibitori e beta-bloccanti nell'ambito di specifiche patologie trattate, è necessario rimarcare quanto già ampiamente raccomandato dalle stesse più recenti linee guida su ipertensione arteriosa e insufficienza cardiaca di fronte alla purtroppo ancora non ottimale aderenza alla terapia antiipertensiva e per HFrEF<sup>1,3,13,14</sup>. Per queste condizioni cliniche è fondamentale favorire l'engagement e

l'empowerment del paziente, soprattutto anziano, agevolando quanto più possibile la semplificazione dell'assunzione della terapia combinata, laddove indicata, attraverso l'uso di associazioni a dosi fisse in un'unica unità posologica. In questo modo, si migliorerebbe l'aderenza e di conseguenza gli esiti clinici, compresa la diminuzione delle ospedalizzazioni per eventi evitati e quindi una riduzione dei costi a carico del SSN<sup>2,14</sup>.

---

## Limiti

Il punto di vista dello studio è esclusivamente quello del SSN. L'assenza dell'acquisto privato all'interno dei database amministrativi sanitari ha reso inevitabili una leggera sottostima della prevalenza d'uso e una lieve distorsione dell'individuazione dei pazienti in continuità terapeutica. Secondo i rapporti OsMed relativi agli anni in analisi<sup>5,6</sup>, dal 4% al 5% della spesa farmaceutica totale, pubblica e privata, era imputabile all'acquisto a carico del cittadino di farmaci di classe A. Tuttavia, nessun ACE-inibitore o beta-bloccante risulta annoverato tra quelli a più frequente acquisto privato. Un altro importante limite è legato al fatto che gli studi sui dati amministrativi analizzano l'erogazione del farmaco da parte della farmacia e quindi non è possibile affermare con certezza l'avvenuta assunzione da parte del paziente con possibili risvolti sulla misurazione dell'aderenza. In ogni caso, il proxy algoritmico utilizzato per la definizione di continuità terapeutica prende già in considerazione questo aspetto e, difatti, è stato validato tra le misurazioni indirette di aderenza alla terapia<sup>11</sup>.

---

## Conclusioni

A partire dal database ReS, l'analisi dei dati amministrativi sanitari prodotti dall'assistenza a carico del SSN dal 2013 al 2019 ha fornito la prevalenza di impiego degli ACE-inibitori, dei beta-bloccanti e delle loro associazioni estemporanee e dell'unica associazione fissa rimborsata. La popolazione trattata cronicamente con l'associazione estemporanea ramipril-bisoprololo è stata descritta nel dettaglio. Questi dati si collocano a integrazione delle scarse evidenze real-world sull'uso cronico combinato di ACE-inibitori e beta-bloccanti, la cui prescrizione è raccomandata in caso di ipertensione arteriosa complicata e di HFrEF. In particolare, alla luce dell'ampio utilizzo dell'associazione estemporanea di ramipril e bisoprololo, delle caratteristiche demografiche della popolazione trattata con questa combinazione di farmaci e delle raccomandazioni delle principali linee guida internazionali, si sottolinea l'importanza di poter disporre di un'associazione a rapporto fisso di dose di questi due principi attivi, al fine di semplificare la terapia, specie nei pazienti anziani poli-trattati, nonché per migliorare l'aderenza al trattamento.

### Take home messages.

- La terapia di combinazione ACE-inibitore/beta-bloccante è raccomandata in caso di ipertensione complicata e di insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione. A oggi i dati sull'uso delle associazioni ACE-inibitore/beta-bloccante nella reale pratica clinica in Italia sono scarsi. Lo studio di farmacoutilizzazione di Fondazione ReS ha descritto l'impiego di queste terapie nell'ottica del SSN dal 2013 al 2019.
- Sia la prevalenza d'uso, sia la continuità di trattamento dei singoli ACE-inibitori e dei beta-bloccanti sono cresciute dal 2013 al 2019: ramipril e bisoprololo sono risultati i più erogati per tutti gli anni.
- Per le associazioni ACE-inibitore/beta-bloccante si è registrato in generale un andamento crescente della continuità di trattamento.
- La combinazione estemporanea ramipril-bisoprololo è stata quella maggiormente impiegata. L'analisi dettagliata per il 2019 ha mostrato una popolazione in trattamento con tale associazione prevalentemente maschile e anziana.
- Dati l'ampio utilizzo dell'associazione estemporanea ramipril-bisoprololo, le caratteristiche demografiche della popolazione trattata con tale combinazione e le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali, sarebbe importante disporre anche della relativa associazione fissa, per semplificare la terapia, soprattutto nei pazienti anziani poli-trattati, e migliorare l'aderenza al trattamento.

*Conflitto di interessi:* APM dichiara di ricevere contributi a titolo personale da parte di Bayer, Fresenius e Novartis per la partecipazione in studi estranei al presente lavoro. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

*Funding:* questo studio è stato condotto con il sostegno non condizionante di Mediolanum Farmaceutici.

### Bibliografia

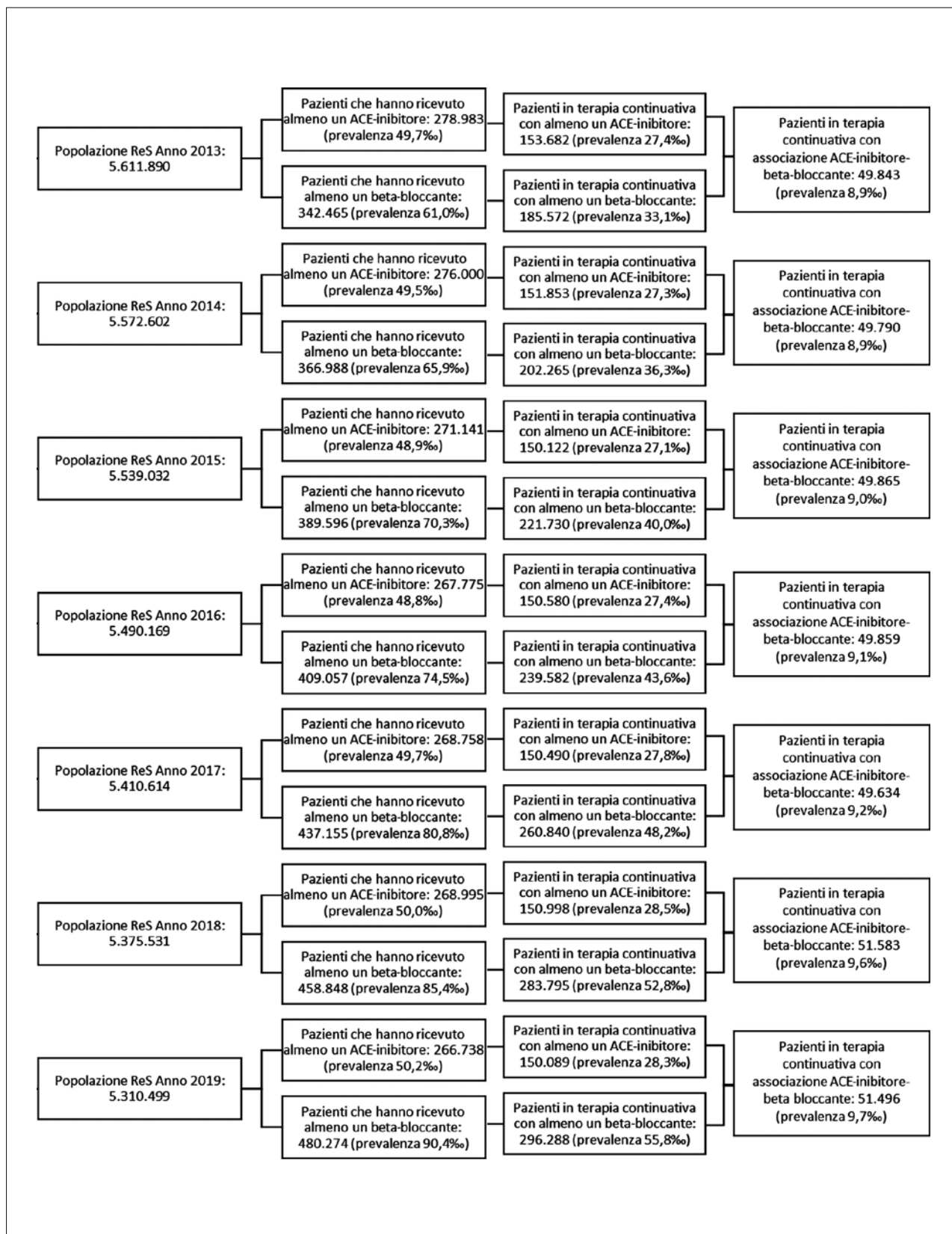
1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
2. Smith DK, Lennon RP, Carlsgaard PB. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician* 2020; 101: 341-9.
3. Cifu AS, Davis AM. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2017; 318: 2132-4.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Determina n.1424/2017 del 31 luglio 2017.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2013. 2014.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. 2020.
7. WHO. ATC/DDD Index 2020, [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (2020).
8. Ministero del Lavoro and della Salute e delle Politiche Sociali. Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD9-CM. 2007.
9. Ministero della Salute. Ricoveri ospedalieri. Principali caratteristiche Diagnosis Related Groups (DRG). Disponibile su: <https://bit.ly/3Ergeuk> [ultimo accesso 16 settembre 2021].
10. Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali. Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Allegato 4. DPCM 12 gennaio 2017. 2017.
11. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, et al. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013; 51: S11-21.
12. Istituto Nazionale di Statistica and ISTAT. Resident population by age, sex and marital status. Disponibile su: <https://bit.ly/3nBmxFJ> [ultimo accesso 16 settembre 2021].
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; ehab368.
14. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 772-810.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dott.ssa Silvia Calabria  
Via Magnanelli 6/3  
40033 Casalecchio di Reno (Bologna)  
E-mail: [calabria@fondazioneres.it](mailto:calabria@fondazioneres.it)

**MATERIALE SUPPLEMENTARE****Tabella 1 supplementare.** Codici ATC (anatomical therapeutic chemical classification) per la selezione dei pazienti che hanno ricevuto almeno un ACE-inibitore o un beta-bloccante.

ACE inibitori	
Database amministrativo	Descrizione
Farmaceutica (territoriale, distribuzione diretta/per conto)	C09AA01 - Captopril C09AA02 - Enalapril C09AA03 - Lisinopril C09AA04 - Perindopril C09AA05 - Ramipril C09AA06 - Quinapril C09AA07 - Benazepril C09AA08 - Cilazapril C09AA09 - Fosinopril C09AA10 - Trandolapril C09AA15 - Zofenpril C09BX02 - Perindopril e bisoprololo
Beta bloccanti	
Database amministrativo	Descrizione
Farmaceutica (territoriale, distribuzione diretta/per conto)	C07AB02 - Metoprololo C07AB03 - Atenololo C07AB04 - Acebutololo C07AB05 - Betaxololo C07AB07 - Bisoprololo C07AB08 - Celiprololo C07AB09 - Esmololo C07AB12 - Nebivololo





**Figura 1 supplementare.** La flowchart mostra la selezione delle coorti che hanno ricevuto almeno un ACE-inibitore o un beta-bloccante e in terapia continuativa con almeno un ACE-inibitore o un beta-bloccante e almeno una delle possibili associazioni (dal 2017 è compresa l'associazione fissa perindopril-bisoprololo), per anno di analisi dal 2013 al 2019 (prevalenza d'uso: pazienti che hanno ricevuto il/i farmaco/i ogni mille abitanti del database ReS; prevalenza d'uso continuativo: pazienti che hanno ricevuto in modo continuativo il/i farmaco/i ogni mille abitanti del database ReS).