

Gli strumenti: il metodo di classificazione secondo **il sistema ATC/DDD**

► INTRODUZIONE

In Italia, la rilevazione dei dati di prescrizione farmaceutica in medicina generale è una realtà ormai consolidata da alcuni anni. I primi sistemi di monitoraggio delle prescrizioni sono stati organizzati negli anni '80 in Umbria ed Emilia-Romagna, poi l'esperienza si è estesa nel corso degli anni '90 ad altre Regioni o a singole Aziende Sanitarie Locali (ASL) su tutto il territorio nazionale, fino alla costituzione, presso il Ministero della Salute, dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) che permette l'acquisizione di diversi flussi informativi (Federfarma, IMS Health) relativi alla prescrizione di farmaci a livello nazionale e regionale. I dati dell'OsMed, relativi al consumo dei farmaci in Italia, si riferiscono all'uso territoriale dei medicinali prescritti a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) (raccolta dati a cura di Federfarma) e all'acquisto privato da parte dei cittadini, con o senza ricetta medica (raccolta dati a cura di IMS Health).

Parallelamente allo sviluppo dei sistemi di raccolta dei dati, in Italia si è assistito allo sviluppo di una disciplina, la farmacoutilizzazione, nata all'inizio degli anni '60 nei paesi del Nord Europa (Svezia, Norvegia, Danimarca, Finlandia). Utilizzando una schematizzazione molto semplificata, gli studi di farmacoutilizzazione possono essere suddivisi in due grandi categorie: le statistiche sull'uso dei farmaci e gli studi sull'appropriatezza d'uso di specifici gruppi di farmaci. La differenza fondamentale tra le due tipologie di studio è nel grado di dettaglio e di approfondimento che può essere raggiunto dai loro risultati.

Le statistiche sull'uso dei farmaci sono analisi relativamente semplici e consentono di elaborare graduatorie dei farmaci più prescritti e venduti, trend dei consumi di farmaci in funzione del tempo (mesi, anni) o studiare la variabilità prescrittiva tra aree geografiche o amministrative (Stati, Regioni, Aziende Sanitarie). Analogamente, si possono analizzare le modificazioni nel tempo o la variabilità della spesa farmaceutica.

Negli studi di appropriatezza i dati vengono analizzati in maggior dettaglio, valutando per esempio la distribuzione per età e sesso dei soggetti trattati con un determinato gruppo di farmaci o la

quantità di farmaco (dose media) ricevuta nell'arco di un determinato periodo. Per i farmaci che normalmente vengono assunti cronicamente (per es. farmaci antiipertensivi, antidiabetici), si può valutare la continuità della prescrizione nel tempo, l'assunzione contemporanea di farmaci di più classi terapeutiche o le sostituzioni di terapia. I risultati di tali studi possono essere confrontati con le evidenze e le raccomandazioni della letteratura. Gli studi di appropriatezza non utilizzano una metodologia standard, poiché il metodo e gli strumenti utilizzati possono variare in funzione del tipo di farmaci studiati e delle finalità dello studio. Alcuni esempi di studi di appropriatezza sono elencati nella bibliografia di riferimento. Al contrario degli studi di appropriatezza, le statistiche sull'uso dei farmaci si avvalgono di una metodologia ormai consolidata da tempo e diffusa a livello internazionale, che verrà brevemente descritta di seguito.

Il sistema ATC/DDD

La principale fonte di dati per gli studi di farmacoutilizzazione, siano essi statistiche sull'uso o studi di appropriatezza, è rappresentata dalle cosiddette banche dati amministrative, in cui vengono registrate tutte le ricette per farmaci erogati a carico del SSN. Sebbene lo scopo di tali banche dati sia fondamentalmente contabile (rimborso alle farmacie al pubblico), esse si sono rivelate la migliore fonte attualmente disponibile di dati di prescrizione farmaceutica, anche grazie alla loro accessibilità e completezza.

I principali dati presenti nelle banche dati amministrative sono il codice di identificazione del farmaco (codice AIC), il numero di confezioni prescritte, il codice di identificazione del medico prescrittore, il codice di identificazione del paziente e la data della prescrizione. È evidente che l'analisi di questi soli dati porterebbe a conclusioni scarsamente informative, in quanto consentirebbe al massimo di compilare graduatorie del numero di pezzi o di ricette per tipo di confezione farmaceutica, con il problema di non poter confrontare confezioni diverse dello stesso

farmaco contenenti un diverso numero di unità posologiche o, ancor meno, farmaci aventi diversa potenza o diversa durata del ciclo terapeutico. Il principale problema degli studi di farmacoutilizzazione è quindi l'adozione di una metodologia che consenta di produrre stime affidabili dell'esposizione della popolazione ai farmaci, di porre a confronto i consumi di farmaci o classi di farmaci diversi e, infine, di confrontare l'uso di farmaci in aree diverse (Province, Regioni, confronti internazionali).

La metodologia adottata a livello internazionale è denominata ATC/DDD, dalle sigle che individuano i due strumenti di cui essa si serve: l'*Anatomical Therapeutic Chemical classification system* (classificazione Anatomica Terapeutica Chimica, ATC) e la *Defined Daily Dose* (Dose Definita Giornaliera, DDD).

La classificazione ATC

Nel sistema di classificazione ATC, i farmaci sono suddivisi in gruppi sulla base degli organi o apparati su cui agiscono e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche. La classificazione è articolata in cinque livelli gerarchici. Al primo livello, i farmaci sono divisi in quattordici gruppi anatomici principali e, all'interno di questi, in gruppi terapeutici principali (II livello). I livelli III e IV sono sottogruppi chimici/farmacologici/terapeutici, mentre al V e ultimo livello sono classificati i singoli principi attivi. Per fare un esempio, le preparazioni a base di nifedipina vengono classificate con il codice C08CA05, dove:

C	Sistema cardiovascolare (I livello)
C08	Calcioantagonisti (II livello)
C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare (III livello)
C08CA	Derivati diidropiridinici (IV livello)
C08CA05	Nifedipina (V livello)

I prodotti farmaceutici sono classificati sulla base dell'uso terapeutico (indicazione) principale, seguendo il principio che tutti i prodotti con formulazione analoga, cioè paragonabili per ingredienti, dose unitaria e via di somministrazione, possono avere un solo codice ATC. Tuttavia, uno stesso principio attivo può ricevere più di un codice ATC nel caso siano presenti prodotti chiaramente

diversi per indicazione terapeutica, dosaggio e via di somministrazione: per esempio, le preparazioni di etinilestradiolo a dosaggio più basso utilizzate nella terapia ormonale sostitutiva sono classificate nel gruppo G03 (apparato genito-urinario - ormoni sessuali), mentre le preparazioni a dosaggio più alto si trovano nel gruppo L02 (antineoplastici - terapia endocrina); vari farmaci, come antibiotici, antistaminici o corticosteroidi, sono classificati in gruppi diversi a seconda che le preparazioni siano per uso sistemico, dermatologico, oftalmico, ecc.

La dose definita giornaliera (DDD)

Il modo apparentemente più semplice per misurare i volumi di prescrizione dei farmaci è di contare il numero di confezioni prescritte e, eventualmente, di raggrupparle per principio attivo o per gruppo terapeutico. Tuttavia, questo metodo ha grossi limiti che ne sconsigliano l'uso. Per uno stesso principio attivo, le varie preparazioni in commercio possono differire per il numero di unità posologiche contenute: confezioni dello stesso farmaco con numero diverso di compresse saranno conteggiate sempre come un pezzo, sebbene il numero di dosi unitarie fornite al paziente sia diverso. Anche nel confronto di molecole diverse all'interno di un gruppo terapeutico, il conteggio dei pezzi può offrire una misura distorta dell'esposizione ai farmaci. Un tipico esempio è offerto dal confronto di un antibiotico orale come l'amoxicillina con uno iniettabile come la piperacillina. Nel primo caso una confezione assicura alcuni giorni di terapia, nel secondo caso potrebbero essere necessarie più confezioni (normalmente contenenti una sola fiala) per un solo giorno di terapia. Per ovviare a questi inconvenienti si usa misurare i consumi di farmaci attraverso la DDD, che è diventata l'unità di misura standard internazionale della prescrizione farmaceutica. Tramite la DDD, i dati si esprimono come numero di giornate "convenzionali" di terapia prescritte e, quindi, sono direttamente confrontabili farmaci che vengono utilizzati a dosi diverse (diversa potenza farmacologica) o anche farmaci con differenti indicazioni.

La DDD è definita come la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. La DDD quindi rappresenta la dose di mantenimento della terapia e non la dose iniziale. È importante non attribuire alla DDD un significato improprio, né


di dose raccomandata, né prescritta: essa va considerata unicamente come strumento tecnico per misurare le prescrizioni dei farmaci. Va infatti evidenziato che la dose giornaliera effettivamente usata nel trattamento di pazienti, sia ospedalieri che extraospedalieri, può essere diversa dalla DDD. Per esempio, la DDD attribuita all'antibiotico amoxicillina è 1 grammo, mentre la dose giornaliera realmente impiegata può variare da 1 a 3 grammi o più in funzione del tipo di infezione trattata e della sua gravità.

Uso del sistema ATC/DDD

Nelle statistiche sull'uso dei farmaci, la classificazione ATC e la DDD vengono utilizzate in modo combinato per ottenere prospetti sintetici degli andamenti della prescrizione. Normalmente i dati vengono espressi in numero di DDD per 1000 abitanti al giorno (DDD/1000abitanti/die): ciò consente di confrontare i volumi di prescrizioni relativi a popolazioni diverse (Regioni, paesi), ma anche di ottenere una stima approssimativa dell'esposizione ad un determinato farmaco o gruppi di farmaci in una popolazione. Infatti, se in una determinata popolazione sono state prescritte 50 DDD di un farmaco ogni mille abitanti al giorno, si può considerare che 50 persone su 1000, cioè il 5%, hanno ricevuto in media ogni giorno una DDD di quel farmaco. In realtà, questa lettura "epidemiologica" dei dati di prescrizione è credibile solo per i farmaci che vengono usati continuativamente e a lungo termine (p. es. contraccettivi orali, antiipertensivi, insulina). Per i trattamenti relativamente brevi e occasionali (p. es. antibiotici), le DDD non hanno invece significato clinico e rappresentano unicamente un sistema razionale di confronto dei consumi.

Attualmente, la metodologia ATC/DDD è ampiamente utilizzata sia in Italia che in vari paesi esteri, come Svezia e Norvegia, che producono da anni rapporti nazionali sull'uso dei farmaci. In Italia, Il Ministero della Salute produce ogni anno, tramite l'OsMed, il rapporto "L'uso dei farmaci in Italia" che presenta i dati d'insieme del consumo e della spesa per farmaci a livello nazionale, e il confronto della prescrizione dei principali gruppi di farmaci tra le Regioni italiane. La stessa metodologia di analisi dei dati di prescrizione viene utilizzata anche a livelli territoriali più ristretti, dalle Regioni alle singole ASL, dove possono essere prodotti report sulla prescrizione dei singoli medici

o di gruppi di medici finalizzati, per esempio, a iniziative di aggiornamento o di autovalutazione. In ogni caso, la conoscenza degli andamenti della prescrizione farmaceutica è oggi uno strumento indispensabile per la programmazione e la gestione delle risorse sanitarie. L'analisi delle prescrizioni può essere un supporto alle decisioni sulla politica del farmaco degli organi regolatori nazionali (Commissione Unica del Farmaco) o delle autorità sanitarie regionali, mentre a livello delle ASL viene spesso usata nell'ambito di progetti per la qualificazione e il contenimento della spesa farmaceutica che coinvolgono i medici di medicina generale. A questo scopo, il sistema ATC/DDD descritto rappresenta il metodo standard che consente di confrontare agevolmente i dati locali con quelli regionali o nazionali o, addirittura, di eseguire confronti internazionali laddove siano disponibili i dati di altri paesi.

La classificazione ATC e le DDD vengono assegnate e mantenute, a livello internazionale, dal Centro Collaborativo OMS per le Statistiche sui Farmaci di Oslo, che pubblica annualmente la lista ufficiale dei farmaci classificati secondo l'ATC con le DDD. In Italia, il centro di riferimento per il sistema ATC/DDD è il DURG-Italia, un'associazione scientifica affiliata all'EURO DURG (European Drug Utilization Research Group) che dal 1995 mantiene e distribuisce un archivio dei farmaci in commercio in Italia con ATC e DDD. 

Bibliografia essenziale

- Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 5th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2002.
- Caffari B, Di Giovanbattista G, Cattaruzzi C, Mazzolani M, Vaccheri A. La lista italiana delle DDD. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1995; 9: 83-155.

Alcuni rapporti sull'uso dei farmaci:

- L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale, Anno 2001. Ministero della Salute, Roma, 2002.
- Rapporto sulla prescrizione di farmaci in Emilia-Romagna 2000-2001. Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CReVIF), Bologna, 2002.
- Progetto ARNO Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica, Rapporto 2000, CINECA, Bologna, 2000.
- PROMETEO Atlante della sanità italiana 2001. Indagine sulle realtà territoriali delle Aziende Usl: stato di salute della popolazione, servizi sanitari, contesto demografico ed economico. Università Tor Vergata, ISTAT, Ilesis, Nebo Ricerche PA, Farmindustria, 2001.
- Ronning M (ed). *Legemiddelforbruket i Norge (Drug Consumption in Norway) 1997-2001*, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, 2002.
- Commonwealth Department of Health and Aged Care. *Australian Statistics on Medicines 1998*. Commonwealth, Canberra, 1999.

Alcuni studi italiani di farmacoutilizzazione:

Gli articoli sotto elencati sono stati selezionati tramite una ricerca bibliografica effettuata su Medline ed EMBASE (dal 1996 al 2003), utilizzando come parola chiave "drug utilization" nell'ambito degli studi italiani.

- Magrini N, Vaccheri A, Parma E, et al. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:19-25.
- Magrini N, Einarson T, Vaccheri A, McManus P, Montanaro N, Bergman U. Use of lipid-lowering drugs from 1990 to 1994: an International comparison among Australia, Finland, Italy (Emilia-Romagna Region), Norway and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:185-9.
- Ferrarese A, Monesi G, De Rosa M, Busca P, Tognoni G. Farmacoepidemiologia clinica del diabete: lettura collaborativa dei dati di prescrizione. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 1998;12:138-45.
- Tognoni G. Pharmacoepidemiology of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. Italian Collaborative Study Group on the Outcome of Severe Mental Disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:685-90.
- Larsen J, Vaccheri A, Andersen M, Montanaro N, Bergman U. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilisation patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:463-71.
- Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bjerrum L, Wettermark B, Montanaro N. Deviation from evidence-based prescribing on non-steroidal anti-inflammatory drugs in three European regions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:269-72.
- Vaccheri A, Castelvetti C, Esaka E, Del Favero A, Montanaro N. Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:417-25.
- Bassetti M, Di Biagio A, Rebesco B, Cenderello G, Amalfitano

ME, Bassetti D. Impact of an antimicrobial formulary and restriction policy in the largest hospital in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:295-9.

- Crucitti A, Cecchi E, Gensini GF, et al. Gruppo Italiano di Farmacoepidemiologia nell'Anziano. Use of antihypertensive drugs in the Italian hospitals. *Pharmacol Res* 2000;41:249-53.
- Resi D, Poluzzi E, Vaccheri A, De Ponti F, Montanaro N. Utilizzo del database delle prescrizioni per l'analisi del trattamento dell'asma bronchiale: possibili fattori di confondimento. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2001;15:69-73.
- Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M. Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:611-6.
- Poluzzi E, Resi D, Zuccheri P, et al. Use of antiasthmatic drugs in Italy: analysis of prescriptions in general practice in the light of guidelines for asthma treatment. *Eur J Clin Pharm* 2002;58:55-9.
- Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemotherapy* 2002;50:989-97.
- Campi R, Garattini L, Tediosi F, Bonati M. Pharmacoeconomic analysis of prescriptions in Italian pediatric general practice. *Eur J Health Economics* 2002;3:261-6.

Per saperne di più su Internet:

- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology <http://www.whocc.no/>
- Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) <http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/osmed.jsp>
- Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CReVIF). <http://biocfarm.unibo.it/crevif/index.html>
- Drug Utilization Sub-Committee (Australia) <http://www.health.gov.au/haf/docs/asm.htm>

a proposito di...**Vaccini esavalenti**

L'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) e il suo comitato scientifico (CPMP) hanno rivalutato la sicurezza dei vaccini esavalenti autorizzati con procedura centralizzata (Hexavac ed Infanrix Hexa), a seguito di cinque segnalazioni di morte occorsa in bambini entro 24 ore dalla vaccinazione con un vaccino esavalente.

In realtà, non è ancora possibile stabilire alcuna associazione di causa ed effetto tra le morti verificatesi e l'utilizzo di vaccini esavalenti. Infatti, il CPMP ha concluso che per il momento il profilo beneficio/rischio di questi vaccini non cambia e non raccomanda alcuna modifica alle attuali condizioni d'uso. Del resto le cinque segnalazioni sono pervenute in un arco di tempo di due anni e mezzo, nel corso del quale sarebbero state usate nel mondo 8,7 milioni di dosi dei vaccini, corrispondenti alla vaccinazione di circa 3 milioni di bambini.

Attualmente, Hexavac ed Infanrix Hexa rimangono i soli vaccini esavalenti autorizzati nell'Unione Europea capaci di esercitare protezione nei confronti di difterite, tetano, poliomielite, pertosse, epatite B e malattia invasiva da Haemophilus influenzae b e i cui benefici, sia per i bambini sia per la popolazione generale, sono di gran lunga superiori ai possibili rischi legati all'uso di questi vaccini.

Il CPMP continuerà, comunque, a monitorare attentamente questi prodotti alla luce di qualsiasi nuova informazione dovesse rendersi disponibile.

Per un maggiore approfondimento in merito a questo argomento si consiglia di consultare le FAQ disponibili sul sito Internet di questo Ministero all'indirizzo:

http://www.ministerosalute.it/medicinali/resources/documenti/note_informative/faq_vaccini.doc