



Regione Emilia-Romagna
Agenzia sanitaria regionale

FARMACI ANTIMICROBICI
IN ETÀ PEDIATRICA
CONSUMI IN EMILIA-ROMAGNA

rischio infettivo

ISSN 1591-223X

DOSSIER 71 – 2002



Regione Emilia-Romagna
Agenzia sanitaria regionale

FARMACI ANTIMICROBICI
IN ETÀ PEDIATRICA
CONSUMI IN EMILIA-ROMAGNA

rischio infettivo

ISSN 1591-223X

DOSSIER 71 – 2002

Il rapporto è stato redatto da:

Davide Resi
Michela Morri
Matilde Palazzi
Carlo Gagliotti
Licia Nardi
Maria Luisa Moro

Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Hanno partecipato al Gruppo di lavoro:

Mara Asciano	<i>Azienda USL di Rimini</i>
Paola Dalla Casa	<i>Azienda USL di Forlì</i>
Luisa Martelli	<i>Azienda USL di Rimini</i>
Milena Milandri	<i>Azienda USL Città di Bologna</i>
Maria Grazia Pascucci	<i>Azienda USL di Rimini</i>
Francesca Polli	<i>Azienda USL di Ravenna</i>
Lamberto Reggiani	<i>Azienda USL di Imola</i>
Ester Sapigni	<i>Assessorato alla sanità, Regione Emilia-Romagna</i>
Elisabetta Valenti	<i>Azienda USL di Imola</i>
Iole Venturi	<i>Azienda USL di Ravenna</i>

Redazione e impaginazione a cura di:

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa: *Regione Emilia-Romagna, Bologna, novembre 2002*

Copia del volume può essere richiesta a:

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Area formazione, documentazione, comunicazione

Viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@asr.regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/collidoss/index.htm>

INDICE

Sommario dei risultati principali	5
Esposizione ad antibiotici in età pediatrica	5
Tipo di farmaci utilizzati	6
Introduzione	7
Uso di antibiotici e antibiotico-resistenza	7
Antibiotici in età pediatrica	8
Materiali e metodi	9
Popolazione in studio	9
Dati relativi alla prescrizione di farmaci antimicrobici	9
Analisi dei soggetti trattati e dei trattamenti	10
Risultati	15
Prescrizioni di antibiotici nel primo anno di vita	15
Esposizione ad antibiotici dal primo al quattordicesimo anno	31
Discussione	45
Bibliografia	49
Appendice. Popolazioni di riferimento	51

SOMMARIO DEI RISULTATI PRINCIPALI

L'utilizzo di farmaci antimicrobici in comunità rappresenta uno dei problemi cruciali nel controllo della diffusione delle farmaco-resistenze in ambito umano: il singolo fattore più importante nella selezione di patogeni respiratori resistenti è, infatti, rappresentato dalla pressione selettiva esercitata dagli antibiotici.

La presente indagine, condotta sulle prescrizioni di antibiotici nel 2000 nella popolazione pediatrica della regione Emilia-Romagna, evidenzia l'esistenza di una esposizione diffusa agli antibiotici in età pediatrica, anche nel primo anno di vita, e una consistente variabilità tra le Aziende sanitarie della regione sia nella frequenza di uso di antibiotici, sia nella scelta delle molecole.

Esposizione ad antibiotici in età pediatrica

La frequenza di esposizione in età pediatrica appare elevata:

- nella fascia di età compresa fra 1 e 14 anni, più della metà dei bambini viene esposta almeno una volta durante l'anno a tali farmaci;
- nei bimbi più piccoli, al di sotto dell'anno di età, il rischio di esposizione è ancora più elevato (64,1 per 100 persone-anno);
- poiché nell'analisi sono stati inclusi solo gli antibiotici dispensati a carico del Servizio sanitario nazionale, l'esposizione rilevata è verosimilmente una sottostima di quella reale: un recente lavoro in pediatria ha sottolineato, infatti, come le spese a carico della famiglia per l'acquisto di farmaci antimicrobici rappresentino il 30% circa del totale della spesa per farmaci.

La frequenza di esposizione varia in maniera significativa tra le diverse Aziende sanitarie della regione, soprattutto nei bambini sotto l'anno di vita; la frequenza di prescrizione di farmaci topici varia molto da Azienda ad Azienda anche nei bambini più grandi:

- l'esposizione agli antibiotici nei bambini sotto 1 anno di vita è fino al 37% più elevata a Modena rispetto a Bologna (i tassi variano da 54,7 a 74,9/100 persone-anno); tale variabilità si riscontra sia per i farmaci sistemici (esposizione fino al 40% più elevata, tassi che variano da 50,2 di Bologna a 70,4 di Modena), sia per quelli topici (esposizione fino al 39,7% più elevata, tassi che variano da 5,8 di Piacenza a 23,0 di Cesena);

- l'esposizione a farmaci topici è molto variabile tra le Aziende anche nei bambini tra 1 e 14 anni: a Cesena l'esposizione dei bambini è più elevata del 250% rispetto a Piacenza (i tassi variano da 2,8 a 9,8/100 bambini residenti in quella fascia di età).

Tipo di farmaci utilizzati

Oltre alla frequenza di esposizione, anche la scelta del tipo di antibiotico influenza il rischio di selezione di ceppi antibiotico-resistenti: il ricorso frequente a molecole di ultima generazione, ove non necessario data l'epidemiologia locale, aumenta il rischio di selezione di batteri resistenti a farmaci che dovrebbero essere preservati.

L'indagine ha evidenziato un'ampia variabilità tra Aziende nella scelta di farmaci di ultima generazione, da considerare di seconda scelta; in particolare è stato evidenziato che:

- il rapporto tra penicilline naturali e ad ampio spettro e farmaci di seconda scelta (ad esempio, penicilline protette e cefalosporine) nei bambini sopra 1 anno di età è molto variabile: a Piacenza e a Parma vi è una sola prescrizione di farmaci di seconda scelta ogni 4 prescrizioni di penicilline naturali o ad ampio spettro; a Cesena il rapporto è invertito: per ogni prescrizione di penicilline naturali o ad ampio spettro, vi sono 4 prescrizioni di antibiotici di seconda scelta.
- il ricorso a molecole di seconda scelta non risulta correlato con il consumo globale di farmaci; esistono infatti Aziende con un elevato consumo di farmaci e un ricorso a farmaci di II scelta relativamente basso (Forlì, Ferrara, Reggio Emilia); Aziende con basso ricorso a farmaci di seconda scelta e consumo di farmaci relativamente basso (Bologna, Ravenna, Cesena); vi sono poi realtà in cui sono elevati sia il consumo di antimicrobici sia il ricorso a farmaci di II scelta (Piacenza, Parma e Modena).

Poiché è difficile immaginare che esistano differenze epidemiologiche importanti tra le Aziende della regione nella frequenza di infezioni in età pediatrica, nella loro eziologia e nella diffusione di ceppi resistenti, la variabilità osservata tra Aziende appare un fenomeno che richiede approfondimenti ulteriori.

Quanto emerso dall'indagine rende quanto mai opportuno l'avvio di specifici progetti volti alla riduzione sia del consumo globale di farmaci antimicrobici sia del ricorso a farmaci di nuova generazione ad ampio spettro.

INTRODUZIONE

L'importanza di un corretto utilizzo dei farmaci e, in particolare, di antimicrobici è testimoniata dai numerosi documenti che, ai diversi livelli, propongono tale obiettivo come centrale per la salute pubblica. Il Piano sanitario nazionale 1998-2001 prevedeva la promozione del corretto uso del farmaco anche in funzione del ruolo che esso riveste da un punto di vista epidemiologico, ecologico ed economico; tale obiettivo è conservato nella proposta di PSN 2002-2004 (Ministero della salute, 2002).

Uso di antibiotici e antibiotico-resistenza

L'Emilia-Romagna ha inserito tra i programmi per la qualità del PSR 1999-2001 la prevenzione dell'antibiotico-resistenza (Regione Emilia-Romagna, 1999). Nel 1999 il Consiglio dell'Unione europea ha incluso la resistenza agli antibiotici tra le priorità sanitarie da affrontare e nel 2001 ha emanato una risoluzione denominata "Una strategia contro la minaccia microbica" (Commissione della Comunità europea, 2002).

L'attenzione al fenomeno antibiotico-resistenza si fonda su alcune evidenze ormai comunemente accettate:

- i farmaci antimicrobici sono largamente prescritti: virtualmente ogni persona, in un qualche momento della propria vita, assumerà almeno una volta un antibiotico;
- le prescrizioni sono prevalentemente motivate da patologie delle vie respiratorie le quali, essendo per la maggior parte di origine virale, rappresentano un'indicazione spesso inappropriata (Belongia, Schwartz, 1998);
- le motivazioni che portano alla prescrizione non appropriata di antibiotici sono molteplici e complesse: pressione da parte dei pazienti, incertezza diagnostica, conoscenze non adeguate, desiderio da parte del medico di soddisfare e rassicurare il paziente (Barden *et al.*, 1998; Pichichero, 2002);
- la prescrizione di antibatterici è strettamente correlata all'emergenza di resistenze batteriche.

Le conseguenze di tutto ciò sono varie:

- aumento delle resistenze con conseguente spostamento delle prescrizioni su antibiotici di ultima generazione, selezione di ulteriori resistenze, continua necessità di sviluppare nuovi farmaci;
- incremento degli effetti collaterali e/o delle reazioni avverse, con conseguente necessità di trattamenti addizionali, allungamento del periodo di assenza dal lavoro e incremento della spesa sanitaria e dei costi sociali;
- difficoltà a trattare il paziente in maniera efficace.

Tutto ciò ha dunque un forte impatto sulla sfera sociale e sanitaria.

Alla luce di questa situazione e come suggerito dalla comunità scientifica internazionale è opportuno e urgente varare progetti specifici riguardanti il corretto uso di questi farmaci.

Antibiotici in età pediatrica

È nella popolazione pediatrica che, contrariamente a quanto avvenuto in passato, si dovrebbero concentrare gli sforzi miranti alla razionalizzazione dell'uso degli antibiotici, in quanto:

- i bambini vivono ormai in comunità fin dai primi mesi di vita (nido, scuola materna), il che favorisce il diffondersi delle malattie e delle resistenze;
- numerosi studi hanno riportato un elevato, e spesso ingiustificato, ricorso agli antibiotici in età pediatrica;
- per motivi di ordine etico e pratico sia gli studi clinici controllati sia gli studi di farmaco-economia e farmaco-epidemiologia che coinvolgono la popolazione pediatrica sono scarsi; pertanto sicurezza ed efficacia dei farmaci nei bambini sono poco documentate.

In questo contesto si inserisce il progetto mirato a promuovere un corretto uso di antibiotici in età pediatrica dell'Area Rischio infettivo dell'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna (<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan>).

Gli obiettivi della presente indagine erano:

- descrivere l'uso degli antibiotici attraverso l'analisi della prescrizione di antibiotici in età pediatrica nella regione;
- identificare aree di opportuno approfondimento, al fine di promuovere interventi formativi e informativi sul loro corretto uso.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

La popolazione in studio è rappresentata da tutti i soggetti con età compresa fra 0 e 14 anni nell'anno 2000 (466.522). I dati relativi ai soggetti assistiti dal Sistema sanitario regionale (SSR) sono stati estratti dall'anagrafica regionale che contiene le informazioni relative a codice anonimo di assistito, data di nascita, sesso, codice di avviamento postale (CAP) di residenza.

In base al CAP di residenza i soggetti in studio sono stati assegnati all'Azienda USL territorialmente competente. Gli abitanti della provincia di Bologna sono stati attribuiti a un'unica virtuale AUSL di Bologna.

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi: popolazione con età inferiore a 1 anno e popolazione con età compresa fra 1 e 14 anni.

Dati relativi alla prescrizione di farmaci antimicrobici

Sono state valutate tutte le prescrizioni di farmaci antimicrobici fra l'1/1/2000 e il 31/12/2000 dispensate a carico del SSR a soggetti nati fra l'1/1/1986 e il 31/12/2000, pari a 523.780 prescrizioni. Il *database* della farmaceutica territoriale contiene le informazioni sulle prescrizioni a carico del SSR relative a tipo di farmaco prescritto (specialità medicinale e quantità), data della prescrizione, codice anonimo di assistito.

La classificazione dei farmaci in base al sistema ATC (WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology, 2000) è effettuata grazie al codice ministeriale farmaci (Codice AIC) che permette anche di ricavare la via di somministrazione del farmaco. I farmaci antimicrobici dispensabili a carico del SSR e pertanto oggetto dello studio sono elencati in Appendice.

Gli unici farmaci dispensati dal SSR per uso topico che contengono principi attivi antimicrobici sono colliri e farmaci per il trattamento di infezioni gastrointestinali. D'ora in poi tali farmaci verranno chiamati "topici".

Analisi dei soggetti trattati e dei trattamenti

Popolazione inclusa

Popolazione di soggetti con età inferiore a 1 anno

Nell'analisi dell'esposizione ad antibiotici sotto il primo anno di vita, si è ritenuto necessario utilizzare al denominatore non i bambini nati nel 2000, ma i mesi di esposizione sulla base della effettiva durata di vita nell'anno. L'analisi è stata condotta per trimestre di osservazione (*Tabella 1*).

Tabella 1. Metodo utilizzato per suddividere il primo anno di vita in 4 periodi

Periodo	Trimestre	Giorni
0-2 mesi	I	dal giorno della nascita al 91° giorno di vita
3-5 mesi	II	dal 92° al 182° giorno di vita
6-8 mesi	III	dal 183° al 273° giorno di vita
9-11 mesi	IV	dal 274° al 365° giorno di vita

Oltre ai bambini nati nel corso del 2000, sono stati inclusi nell'analisi anche i soggetti nati tra l'1/4/1999 e il 31/12/1999 assistiti dal Sistema sanitario regionale dell'Emilia-Romagna durante l'anno 2000.

Tale scelta è stata motivata dalla considerazione che la probabilità di esposizione ad antibiotici non è costante nel corso dell'anno, ma è fortemente condizionata dalla stagionalità (massima nei mesi invernali e minima nei mesi estivi).

Disponendo dei dati di prescrizione del solo anno 2000, se la popolazione in studio fosse stata limitata ai soli nati durante il 2000 si sarebbe verificato quanto segue: solo i soggetti nati durante il I trimestre del 2000 sarebbero stati osservati durante il periodo che va dal 9° all'11° mese di vita (IV trimestre di vita). Tale periodo sarebbe coinciso con i mesi di ottobre, novembre e dicembre, notoriamente mesi ad alta prescrizione. Questo avrebbe comportato una sovrastima (vista la sottorappresentazione dei mesi a bassa prescrizione di antibiotici) dell'esposizione ad antibiotici dei bambini con età compresa fra 9 e 11 mesi. Parallelamente gli unici mesi in cui era possibile osservare i soggetti nati nel 2000 durante il loro II trimestre di vita erano i mesi da aprile a dicembre (si sarebbero esclusi gennaio, febbraio e marzo notoriamente mesi ad alta frequenza di prescrizioni di antibiotici) con la possibilità di sottostimare la reale esposizione ad antimicrobici nel corso del II trimestre di vita. Per evitare questi problemi sono stati inclusi anche tutti i bambini nati dopo il 31 marzo 1999 onde

rappresentare per tutti i quattro periodi di vita (I, II, III e IV trimestre) tutti i mesi dell'anno. La Figura 1 mostra i mesi di osservazione dei soggetti nati nel 2000 (in grigio) e dei soggetti nati dopo il 31 marzo del 1999 (in nero).

Globalmente, sono stati inclusi 59.741 soggetti, i quali sono stati osservati dall'1/1/2000 al 31/12/2000 per un totale di 12.036.891 giorni di *follow-up* (133.743 persone-trimestre) (vedi *Appendice*).

Figura 1. Rappresentazione dei mesi di osservazione dei soggetti inclusi nello studio

Mese (2000)	Periodo (trimestri di vita)			
	I	II	III	IV
gennaio	◆ ◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆
febbraio	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆
marzo	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
aprile	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
maggio	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
giugno	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
luglio	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
agosto	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
settembre	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
ottobre	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
novembre	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆
dicembre	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆	◆◆◆

- ◆ Mesi di osservazione di soggetti nati nel 2000.
- ◆ Mesi di osservazione di soggetti nati dall'1/4 al 31/12/1999.

Popolazione di soggetti di età 1-14 anni

Sono stati inclusi nello studio tutti i soggetti nati fra l'1/1/1986 e il 31/3/1999 assistiti dal SSR nell'anno 2000, per un totale di 406.781 soggetti (vedi *Appendice*).

Soggetti trattati

Per soggetto trattato si intende un soggetto che durante il periodo in studio abbia ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antimicrobici.

Trattamenti

Al fine di valutare la frequenza di esposizione ai farmaci per via sistemica (orali e parenterali) si è fatto ricorso, come misura di “trattamento”, all’aggregazione delle prescrizioni in cicli di terapia (Resi *et al.*, 2001; Thrane *et al.*, 1999a). Sono state considerate come parte di un unico trattamento tutte le prescrizioni a distanza inferiore agli 11 giorni rispetto a un’eventuale precedente prescrizione. Ad esempio, un soggetto con tre prescrizioni successive distanziate fra loro da un intervallo inferiore agli 11 giorni viene considerato esposto a un unico ciclo di terapia.

Il metodo utilizzato è sintetizzato nella Figura 2: vi si mostra il profilo prescrittivo relativo a 3 pazienti che hanno ricevuto 2 prescrizioni a differenti intervalli di tempo. I quadrati grigi rappresentano i giorni in cui è stata fatta una prescrizione, i quadrati bianchi i giorni in cui non sono state fatte prescrizioni.

La scelta degli 11 giorni come punto di distinzione fra due trattamenti è stata fatta sulla base di altri precedenti lavori (Resi *et al.*, 2001; Thrane *et al.*, 1999a), ma anche constatando che solo una piccola parte (l’1,5%) delle ricette relative a un singolo paziente sono distanziate fra loro da intervalli compresi fra 12 e 14 giorni.

Per i farmaci topici ogni prescrizione è stata considerata come un singolo trattamento.

Ogni trattamento è stato classificato sulla base dei farmaci utilizzati, e in particolare:

- orale (OS) se tutti i farmaci prescritti durante il ciclo erano orali;
- parenterale (P) se almeno un farmaco prevedeva la somministrazione per via parenterale;
- topico (TOP) quando i farmaci prescritti erano a uso topico.

Per ogni periodo sono stati conteggiati il numero dei soggetti trattati e il numero dei trattamenti, suddivisi per tipo (OS, P e TOP). L’assegnazione dei trattamenti e dei soggetti trattati alle diverse classi di età è stata fatta in base alla data di inizio del trattamento (data della prima prescrizione nell’ambito di un ciclo di trattamento) e non a quelle delle singole prescrizioni.

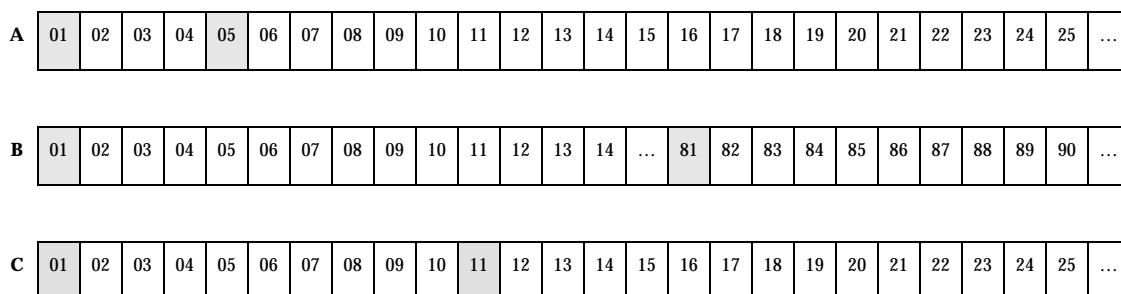
Il rischio di essere trattato è stato calcolato - per ogni periodo - dividendo il numero di trattati per il numero di persone-tempo nella stessa classe di età. I dati sono espressi in soggetti trattati per 100 persone-tempo (tasso di esposizione).

Il numero medio di trattamenti per periodo è stato calcolato dividendo il numero di trattamenti per il numero di trattati in quel periodo.

Per l'analisi del tipo di farmaci si è fatto ricorso alla classificazione ATC. Per ogni singolo trattamento sono stati valutati classe farmaceutica e principi attivi utilizzati.

Per valutare i farmaci più prescritti in ogni periodo di vita, sia in termini di principi attivi sia di classe, è stato calcolato il numero di trattamenti in cui venivano utilizzati i vari farmaci sul totale dei trattamenti.

Figura 2. Misurazione dei cicli di trattamento



Legenda

Tutti e tre i soggetti hanno 2 prescrizioni; se si utilizzasse come misura di trattamento la singola prescrizione, per tutti sarebbero calcolati due trattamenti. In realtà:

- il soggetto A ha ricevuto due prescrizioni in un breve intervallo di tempo e si può ipotizzare che tali prescrizioni siano riferibili a un singolo episodio di trattamento;
- il soggetto B ha ricevuto due prescrizioni, con un intervallo di 90 giorni fra la prima e la seconda prescrizione: si può quindi assumere che le prescrizioni siano riferibili a due trattamenti distinti;
- il soggetto C è paradigmatico delle limitazioni di questo approccio. Sono infatti conteggiati 2 cicli di trattamento mentre le due prescrizioni potrebbero far parte di un unico ciclo.

RISULTATI

I soggetti inclusi nello studio (466.522) hanno ricevuto, durante il 2000, 523.780 prescrizioni di farmaci antimicrobici (112 prescrizioni per 100 abitanti). Il numero di soggetti trattati è 230.075 (49,3 trattati per 100 abitanti). Ogni soggetto ha ricevuto in media 2,3 prescrizioni in un anno.

Prescrizioni di antibiotici nel primo anno di vita

Trattati

Il numero di soggetti trattati è 21.420 (36 trattati per 100 abitanti). Durante il 2000, i soggetti inclusi nello studio (59.741) hanno ricevuto 39.910 prescrizioni di farmaci antimicrobici (67 prescrizioni per 100 abitanti) pari a 1,87 ricette per soggetto trattato. Il rischio medio annuale di essere trattati con antibiotici è pari a 64,1 per 100 persone-anno (*Figura 3A*).

L'esposizione ai farmaci antimicrobici varia notevolmente nei diversi periodi del primo anno di vita. Il tasso trimestrale per 100 persone-trimestre varia da 11,1 per 100 persone-trimestre nel I, a 18,0, 28,1 e 30,2 per il II, III e IV trimestre rispettivamente. In generale si osserva un *trend* crescente dell'esposizione a farmaci antibatterici all'aumentare dell'età dei soggetti.

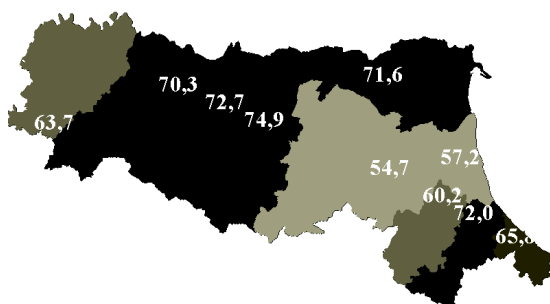
La Figura 4 mostra come il tasso di esposizione sia in tutti i periodi più elevato nei soggetti di sesso maschile.

La Figura 5 mostra i tassi di esposizione ad antimicrobici specifici per periodo di vita e mese di calendario. La prescrizione di antimicrobici subisce notevoli variazioni durante l'anno; si osservano picchi di esposizione in gennaio, febbraio, marzo e novembre. Tale fenomeno è meno evidente durante il I trimestre di vita.

La Figura 6 riassume il tasso di esposizione della popolazione nel corso dei diversi periodi di vita e mostra come l'andamento monotono crescente con l'età riguardi tutte le Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna.

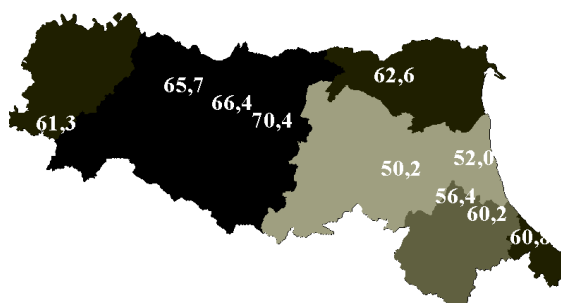
Figura 3. Tassi di esposizione (trattati/100 persone-anno) ad antibatterici

3A. Farmaci antibatterici



La Figura 3A mostra il rischio globale di essere trattati con antibiotici nel primo anno di vita nelle diverse Aziende sanitarie. L'esposizione varia da 54,6 (provincia di Bologna) a 74,9 trattati/100 persone-anno (Modena).

3B. Farmaci sistemici



Le Figure 3B e 3C mostrano il tasso di esposizione specifico per farmaci sistemici e farmaci topici rispettivamente. Le Figure mostrano come Modena e Reggio Emilia (70,4 e 66,4 trattati/100 persone-anno rispettivamente) sono anche per i farmaci sistemici le Aziende con il tasso più elevato. L'Azienda con il tasso più basso risulta anche in questo caso Bologna (50,2 trattati/100 persone-anno). Per quel che riguarda l'Azienda di Cesena, mentre in generale risulta la terza Azienda per esposizione ad antimicrobici, diventa settima quando si considerano i farmaci sistemici (60,2 trattati/100 persone-anno). La Figura 3C mostra il tasso di esposizione a farmaci ad uso topico. L'Azienda di Cesena risulta prima in assoluto per utilizzo di farmaci topici con un tasso di esposizione di 23,0 trattati/100 persone-anno; seguono Ferrara con 18,6 e Reggio Emilia con 15,3 trattati/100 persone-anno. L'Azienda con il tasso più basso di esposizione a farmaci topici è Piacenza (5,8 trattati/100 persone-anno).

3C. Farmaci topici

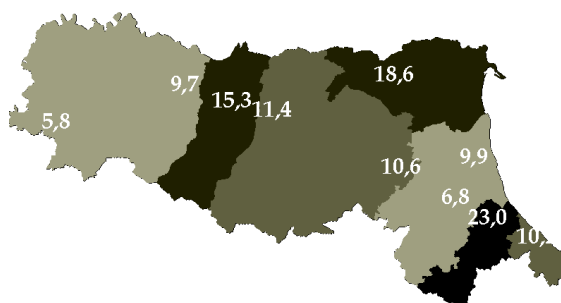


Figura 4. Tassi di esposizione ad antibatterici (soggetti trattati/100 persone-trimestre) specifici per classe di età e sesso

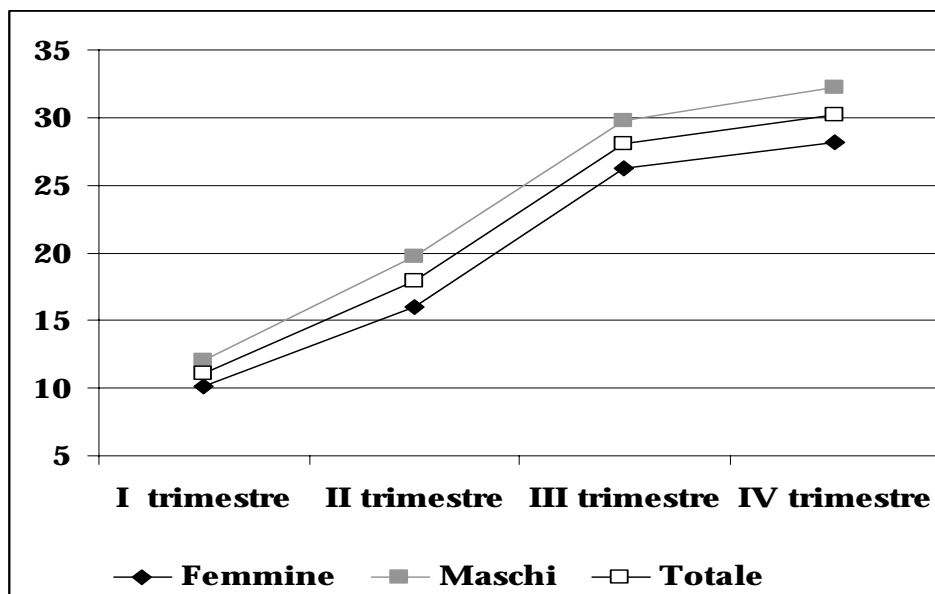


Figura 5. Tassi di esposizione ad antibatterici (trattati/100 persone-trimestre) specifici per classe di età e mese di calendario

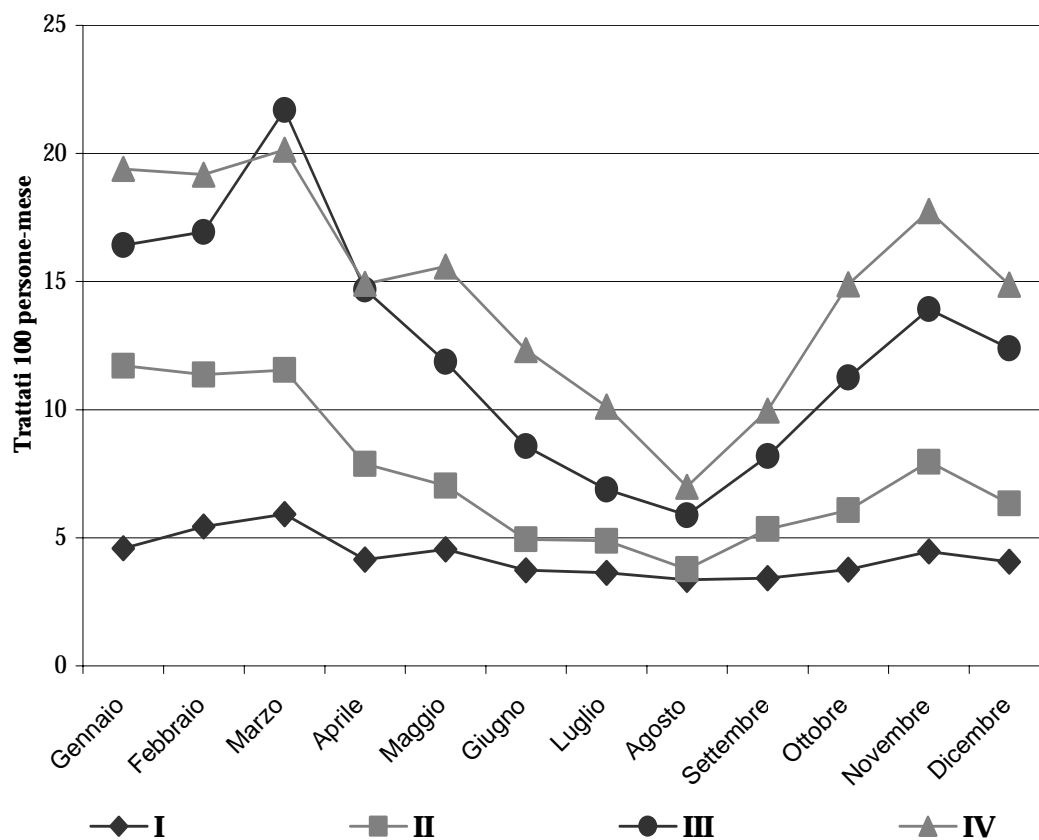
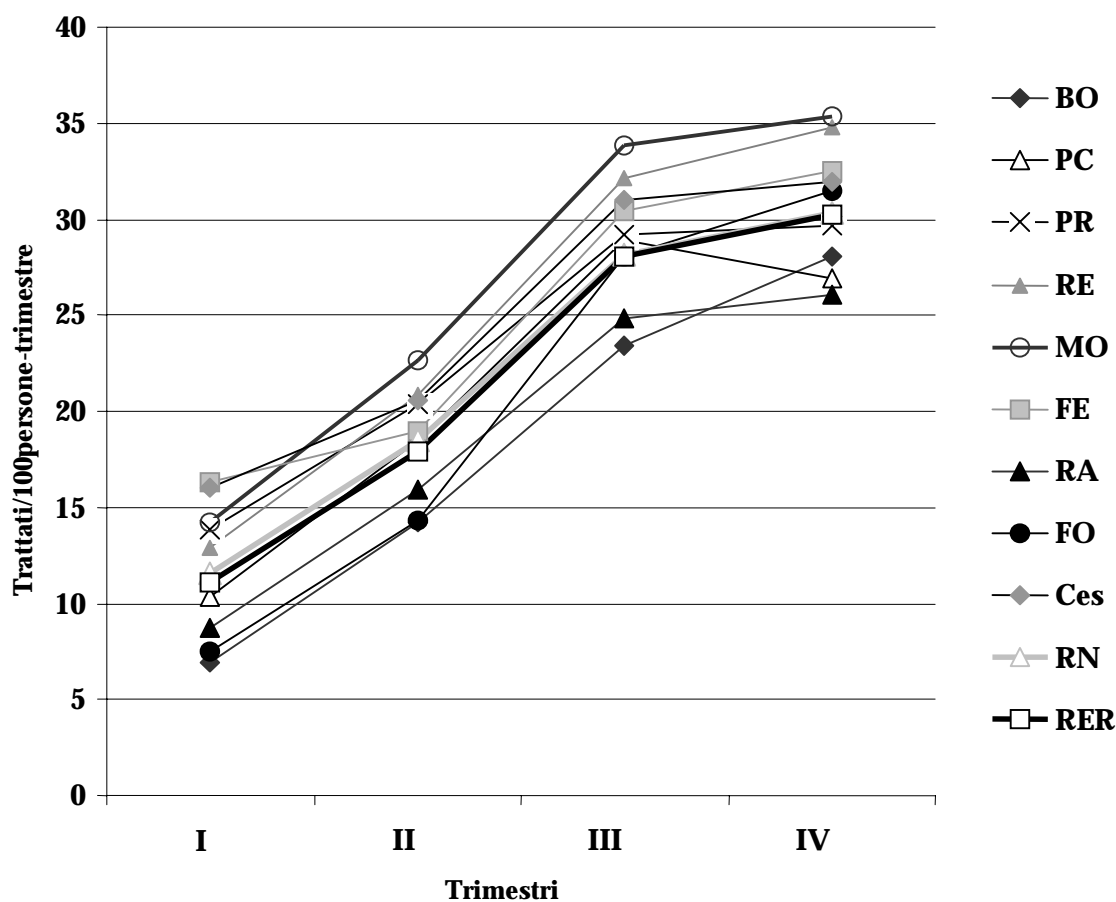


Figura 6. Tassi di esposizione ad antibatterici (trattati/100 persone-trimestre) specifici per classe di età e Azienda sanitaria



Esistono notevoli differenze per quel che riguarda l'esposizione ad antimicrobici. Il rischio globale mostrato nella Figura 1 non sempre riflette il rischio specifico per singolo trimestre. Durante il primo trimestre, infatti, le Aziende di Ferrara e di Cesena hanno tassi di esposizione più alti di Modena, che - come visto in precedenza - ha il rischio globale di esposizione più elevato della regione. Bologna, che in generale ha il rischio più basso della regione, durante il IV trimestre presenta un tasso più elevato di Ravenna e Piacenza (28,0 vs 26,1 e 26,9 soggetti trattati/100 persone-trimestre rispettivamente).

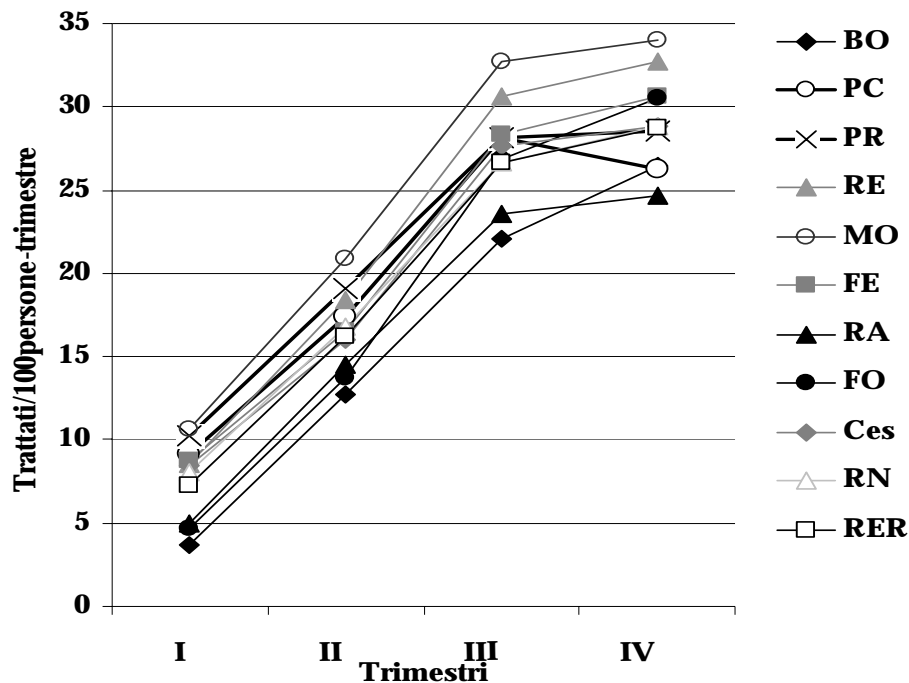
La Figura 7 mostra il tasso di esposizione specifico per farmaci sistemici e farmaci topici durante i quattro trimestri del primo anno di vita. Le Figure 7A e 7B mostrano chiaramente che le esposizioni a farmaci sistemici e topici hanno andamenti differenti rispetto all'età. Infatti, mentre l'esposizione a farmaci sistemici aumenta al crescere dell'età, l'esposizione a farmaci topici è massima durante il I trimestre, e dopo una diminuzione durante il II e III, risale leggermente durante il IV.

La Figura 7A mostra come il tasso di esposizione a farmaci sistemici durante il IV trimestre è circa tre volte superiore al rischio durante il I trimestre (11,1 vs 30,2 trattati/100 persone-trimestre).

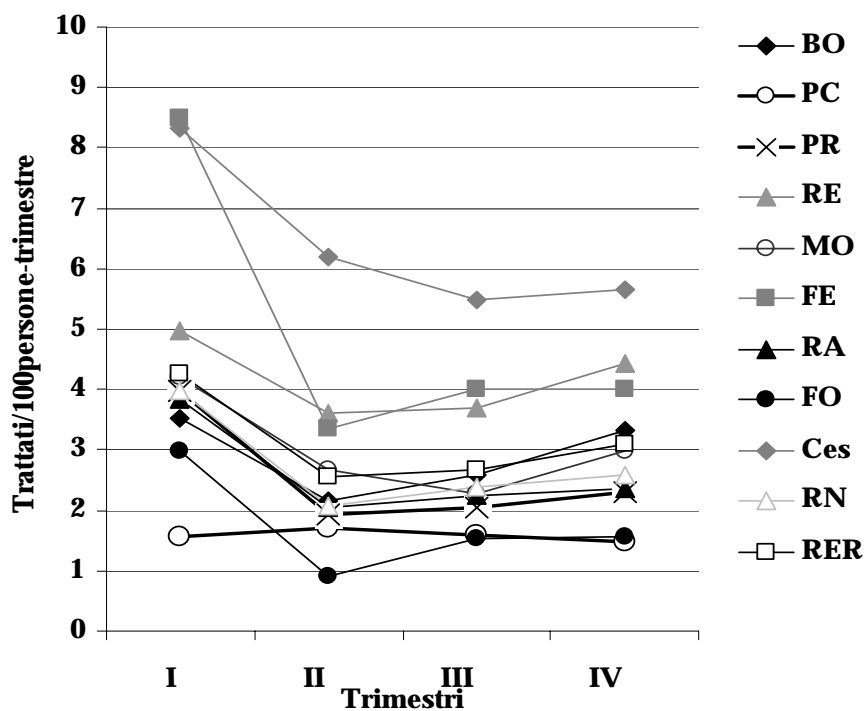
La Figura 7B riguardante i farmaci topici mette in evidenza 3 Aziende (Cesena, Ferrara e Reggio Emilia) che si discostano ampiamente dalle altre. Durante il I trimestre, Cesena e Ferrara (8,3 e 8,5) hanno tassi di esposizione due volte superiori alla media regionale e quasi otto volte superiori a Piacenza, che è la provincia con il tasso di esposizione più basso (1,5). L'Azienda di Cesena mantiene questa caratteristica anche durante i successivi periodi.

Figura 7. Tasso di esposizione (soggetti trattati/100 persone-trimestre) nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna

7A. Farmaci sistemici



7B. Farmaci topici



Trattamenti

Il numero di trattamenti prescritti nel corso del 2000 a soggetti con età inferiore a un anno è di 36.456 (61 trattamenti per 100 abitanti) e 1,70 trattamenti per soggetto trattato. La Tabella 2 mostra come l'intensità di trattamento (ovvero il numero di trattamenti per soggetto trattato) varia al variare del periodo di vita, con un massimo di 1,33 trattamenti per soggetto nel periodo 9-11 mesi.

Tabella 2. Trattamenti antibiotici e intensità terapeutica (trattamenti/trattati) nei vari periodi nel corso del primo anno di vita

Trimestre	Trattamenti	Trattamenti/trattati
I	4.465	1,15
II	7.574	1,22
III	12.213	1,27
IV	12.204	1,32
I anno	36.456	1,70

Via di somministrazione

La Tabella 3 mostra la tipologia dei trattamenti antibiotici nei vari periodi di vita. In generale nel primo anno si ricorre nel circa 2% dei casi a trattamenti che includono almeno un farmaco per via parenterale e nel 13% circa a trattamenti di tipo topico. La tabella mostra come, mentre il ricorso alla via parenterale è costante nei vari periodi, l'utilizzo di farmaci topici si riduce notevolmente con l'aumentare dell'età, passando da circa 37% dei trattamenti durante il I trimestre all'8% circa del III e IV trimestre.

Tabella 3. Tipi di trattamento: ricorso a trattamenti parenterali e topici nei vari periodi nel corso del primo anno di vita

Periodo	Sistemici			Topici		Totale
	Totale	Parenterali		n	% sul totale	
	n	n	%			
I trimestre	2.825	90	3,2	1.640	36,7	4.465
II trimestre	6.617	127	1,9	957	12,6	7.574
III trimestre	11.231	229	2,0	982	8,0	12.213
IV trimestre	11.186	253	2,3	1.018	8,3	12.204
I anno	31.859	699	2,2	4.597	12,6	36.456

La Tabella 4 mostra la distribuzione per periodo di vita e per Azienda delle percentuali di ricorso a trattamenti parenterali e topici. In ambedue le distribuzioni si nota un'ampia variabilità sia rispetto all'età sia rispetto all'Azienda. Per quel che riguarda il ricorso a trattamenti con farmaci parenterali, a Cesena e Ferrara essi corrispondono allo 0,5% e 0,7% sul totale dei trattamenti sistemici; a Bologna e Modena si ricorre a trattamenti parenterali nel 3,5% e 2,8% dei casi rispettivamente. Differenze ancora più marcate si osservano durante il I trimestre di vita: mentre a Forlì e Cesena non si ricorre mai a trattamenti parenterali, a Rimini, Modena e Bologna vi si ricorre nel 5,0%, 3,6% e 3,5% dei casi. La variabilità nel ricorso a trattamenti topici è notevole e riflette quanto descritto precedentemente per quel che riguarda i tassi di esposizione (Figura 3).

Tabella 4. Tipi di trattamento: ricorso a trattamenti parenterali e topici nei vari periodi nel corso del primo anno di vita nelle Aziende sanitarie.

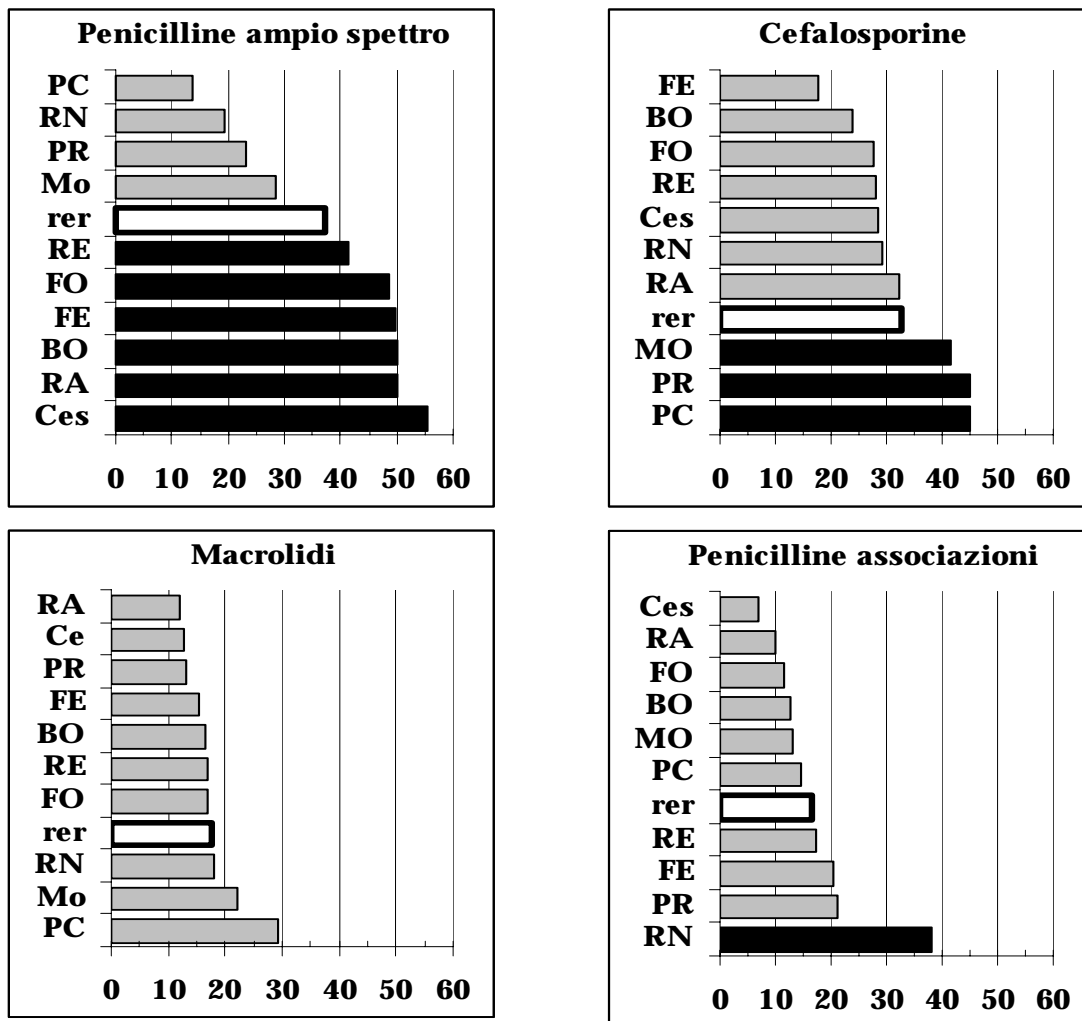
AUSL	% trattamenti P sui Sistemici					% trattamenti TOP sui totali				
	I	II	III	IV	totale	I	II	III	IV	totale
BO	3,5	2,3	3,0	2,8	2,8	49,4	14,2	9,7	9,6	14,0
PC	1,9	2,0	2,4	2,7	2,4	14,0	8,2	4,5	4,6	6,5
PR	1,5	1,9	1,5	2,3	1,9	27,8	8,1	6,0	6,5	9,6
RE	3,2	1,0	1,5	1,4	1,5	36,5	14,8	9,2	9,9	13,8
MO	5,6	3,2	3,2	3,4	3,5	28,5	10,5	5,6	6,6	9,9
FE	0,4	1,2	0,4	0,7	0,7	46,9	15,3	10,5	9,9	17,2
RA	2,6	0,9	1,3	2,2	1,6	42,4	11,7	7,7	7,8	12,4
FO	-	0,5	0,7	1,8	1,1	37,5	5,3	4,8	4,2	7,6
Cesena	-	0,9	0,2	0,7	0,5	51,9	27,0	15,0	15,3	23,4
RN	5,0	2,0	1,7	1,7	2,1	32,5	9,4	7,6	7,0	11,0

Tipo di antibiotici

Farmaci sistemici

La Figura 8 mostra le classi di farmaci più utilizzate durante il primo anno di vita per trattamenti di tipo sistemico. In nero è segnalata per ogni Azienda la classe di antibiotici più utilizzata. Come si nota, le penicilline ad ampio spettro (amoxicillina, ampicillina, ...) risultano le più utilizzate in regione (37,1 % sul totale dei trattamenti). La variabilità interaziendale è comunque notevole: nelle Aziende di Modena, Piacenza e Parma sono le cefalosporine i farmaci più utilizzati. In regione questi farmaci sono i secondi per utilizzo (32,6% sul totale dei trattamenti), seguiti da macrolidi (17,8%) e dalle penicilline in associazione a inibitori delle beta-lattamasi (16,4%).

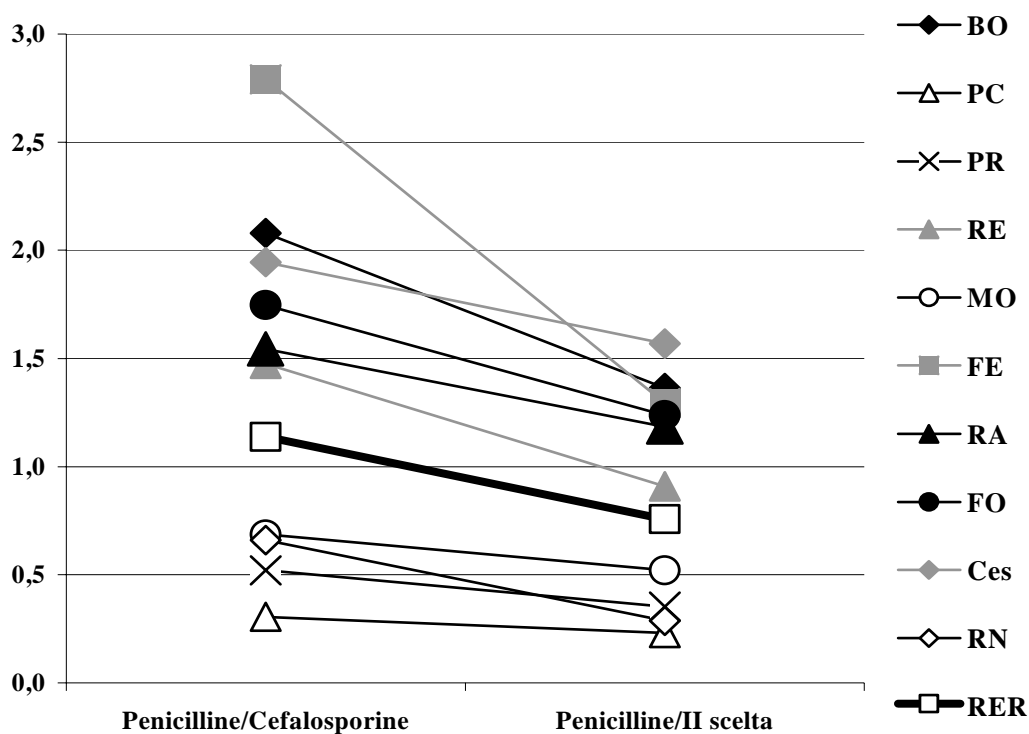
Figura 8. Antibiotici sistemici: classi di farmaci più utilizzate nelle Aziende sanitarie (% di trattamenti sul totale dei trattamenti)



La Figura 9 mostra la variabilità tra le Aziende rispetto a due indicatori sintetici. Il primo indicatore è rappresentato dal rapporto fra penicilline (penicilline ad ampio spettro + penicilline naturali) e utilizzo di cefalosporine. Tale rapporto vuole sintetizzare la tendenza all'utilizzo di farmaci a spettro allargato verso i batteri Gram positivi, rispetto a farmaci sempre ad ampio spettro ma più spostato verso i batteri Gram negativi. I Gram positivi costituiscono i patogeni prevalenti nelle affezioni di origine comunitaria più frequentemente trattate in pediatria (faringotonsilliti, otiti, sinusiti, ...). Il secondo indicatore investiga più in generale la tendenza all'utilizzo di farmaci di I scelta (penicilline ad ampio spettro + penicilline naturali) rispetto a farmaci di II scelta (cefalosporine + penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi).

Il rapporto fra ricorso a penicilline (penicilline ad ampio spettro e penicilline naturali) e ricorso a cefalosporine presenta un'ampia variabilità interaziendale con un valore minimo di 0,3 per Piacenza (nella quale, come visto nel paragrafo precedente, le cefalosporine costituiscono i farmaci più utilizzati) e un valore massimo di 2,8 per Ferrara. Anche il rapporto fra ricorso a penicilline e farmaci da considerarsi di II scelta nella maggior parte delle indicazioni (penicilline in associazione con gli inibitori delle beta-lattamasi + cefalosporine) evidenzia un'ampia variabilità, assumendo un valore minimo di 0,2 per Piacenza e un valore massimo di 1,6 per Cesena.

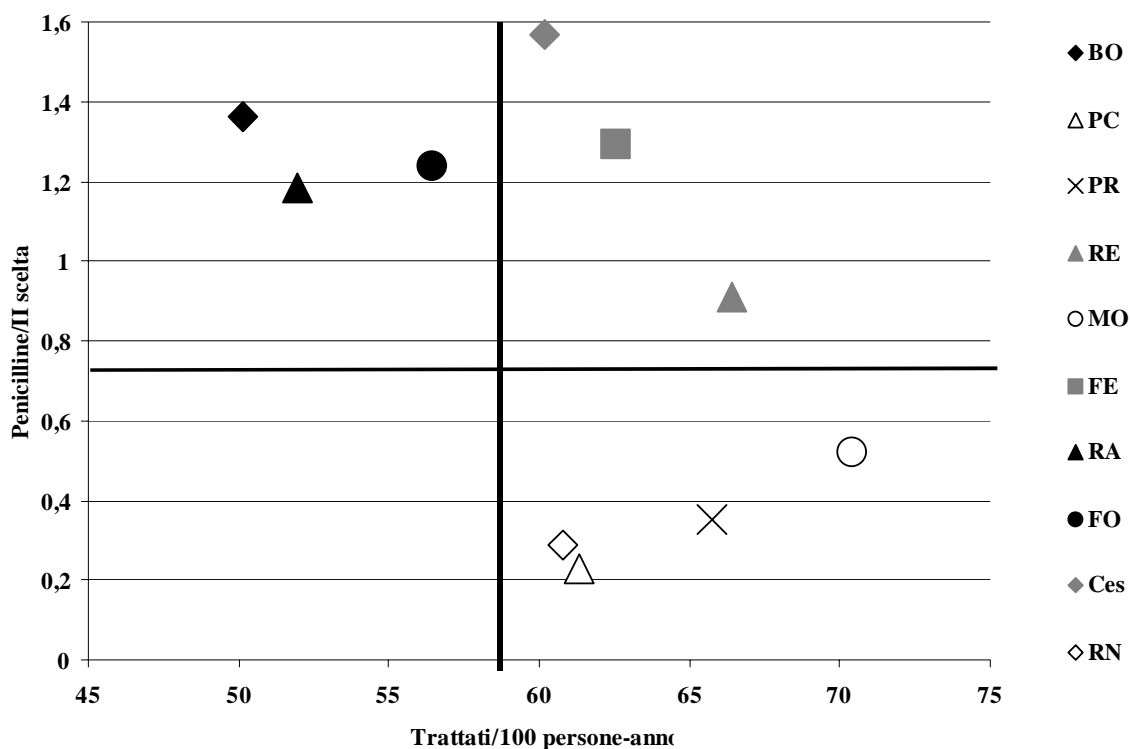
Figura 9. Indicatori sintetici di ricorso a farmaci antimicrobici: rapporto penicilline/cefalosporine e penicilline/farmaci di II scelta



La Figura 10 mostra la relazione fra tasso di esposizione a farmaci sistemici e rapporto fra utilizzo di penicilline (penicilline ad ampio spettro + penicilline naturali) e utilizzo di farmaci di II scelta (cefalosporine + penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi). Le due linee ortogonali in neretto rappresentano la media regionale per entrambi i fattori.

Sembrano individuabili tre tipologie di consumo di antibiotici. Nella prima si trovano le Aziende con ricorso a farmaci di II scelta più basso ma con un consumo di antibiotici più alto della media (I quadrante in alto a destra). Nella seconda tipologia si collocano le Aziende con alto consumo di farmaci di II scelta e alto consumo di antibiotici (II quadrante in basso a destra). Nella terza sono collocate le Aziende che mediamente hanno un consumo di farmaci di II scelta più basso e un tasso di esposizione a farmaci antimicrobici più basso della media regionale (IV quadrante in alto a sinistra).

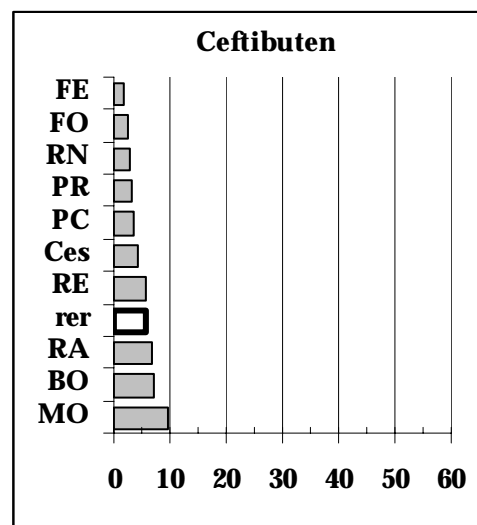
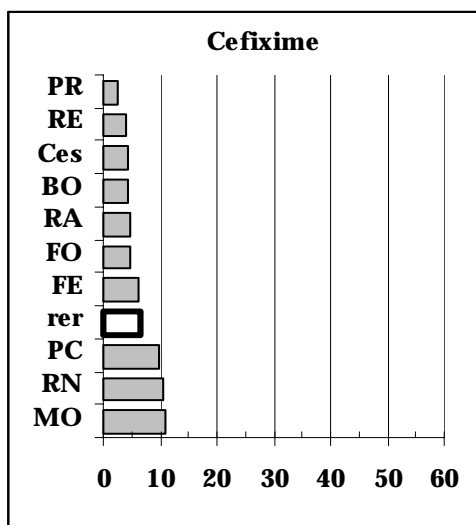
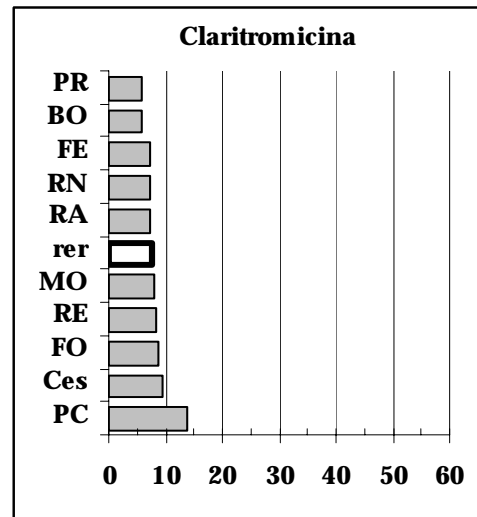
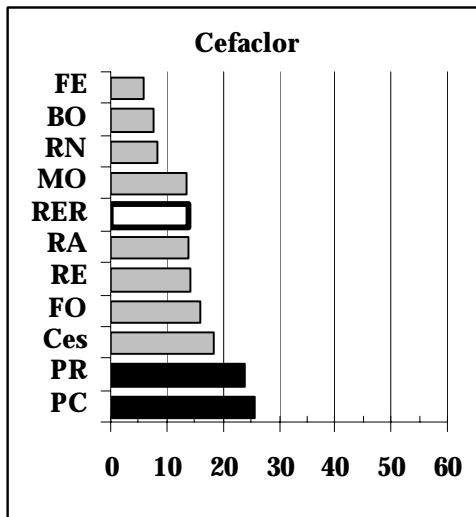
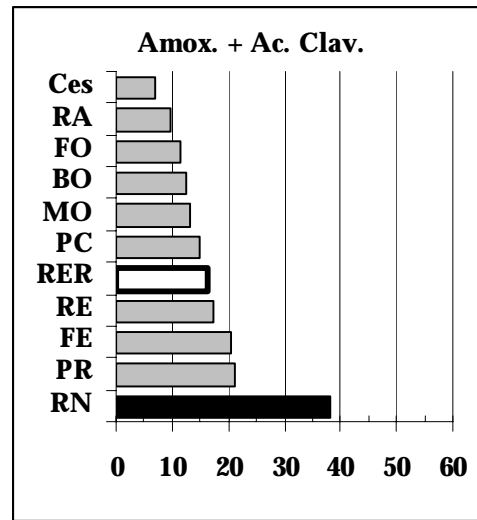
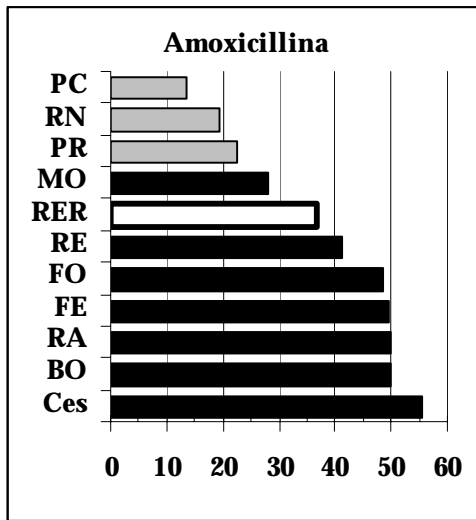
Figura 10. Matrice di posizionamento delle Aziende sanitarie rispetto a utilizzo di antibiotici (trattati/100 persone anno) e ricorso a farmaci di II scelta



Per quel che riguarda le singole molecole utilizzate, in generale amoxicillina e amoxicillina + acido clavulanico risultano i farmaci più prescritti in regione (36,9% e 16,4% rispettivamente). Anche in questo caso la variabilità è notevole fra le varie aree della regione. La Figura 11 sintetizza la variabilità interaziendale; in nero è evidenziato per ogni Azienda il farmaco più prescritto. L'amoxicillina risulta il farmaco più utilizzato in tutte le Aziende fatta eccezione per Rimini (amoxicillina + acido clavulanico), Piacenza e Parma (cefaclor). L'Azienda di Cesena è quella che più spesso utilizza amoxicillina (55,5% dei trattamenti); Modena è l'Azienda che prescrive più spesso cefixime (10,8%) e ceftibuten (9,7%); Parma nel 7,8% dei trattamenti utilizza cefuroxima.

Il ricorso a farmaci di provata efficacia come eritromicina e penicillina V risulta inferiore al 2% dei cicli di trattamento; nell'Azienda di Piacenza l'eritromicina rappresenta il sesto principio attivo più utilizzato (circa 7% dei trattamenti).

Figura 11. Antibiotici sistemici: farmaci più utilizzati nelle Aziende sanitarie (% di trattamenti sul totale dei trattamenti)



Farmaci topici

La Tabella 5 mostra, per ogni Azienda sanitaria, l'esposizione della popolazione pediatrica a colliri e ad antimicrobici intestinali. Durante il primo anno circa il 9% dei soggetti viene esposto a colliri. L'esposizione ad antimicrobici intestinali è pari a 1,7 trattati/100 persone anno. Vi è un'ampia variabilità tra le varie Aziende.

Tabella 5. Tassi di esposizione a colliri e antimicrobici intestinali specifici per Azienda sanitaria

AUSL	Colliri	Antibiotici intestinali	Totale
BO	8,2	2,5	10,6
Cesena	22,0	1,1	23,0
FE	12,2	7,3	18,6
FO	4,0	2,3	6,8
MO	10,3	1,1	11,4
PC	5,0	0,8	5,8
PR	8,6	1,2	9,7
RA	7,4	2,3	9,9
RE	14,6	0,7	15,3
RER	9,8	1,9	11,6
RN	8,6	1,7	10,2

Il tasso di esposizione a colliri è più elevato durante il primo trimestre in tutte le Aziende sanitarie (*Tabella 6*). Stesso andamento ha l'esposizione a farmaci antimicrobici intestinali (*Tabella 7*).

La Figura 12 mostra i farmaci oculari più prescritti: gentamicina e netilmicina sono i principi attivi più utilizzati.

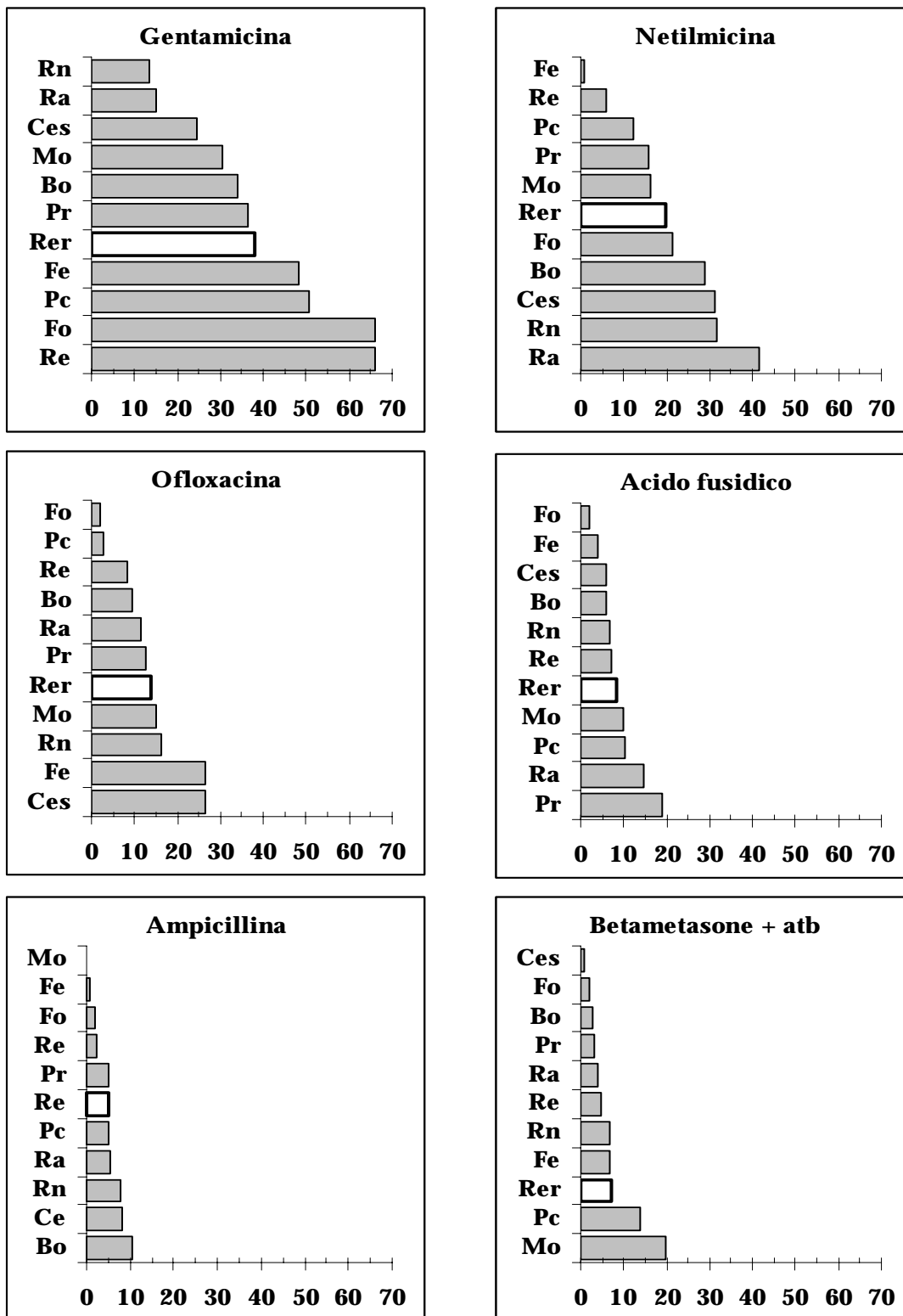
Tabella 6. Tassi di esposizione a colliri specifici per periodo di vita e Azienda sanitaria

Aziende	Trimestri			
	I	II	III	IV
BO	2,3	1,8	2,1	2,9
PC	1,3	1,5	1,3	1,4
PR	3,4	1,7	1,9	2,1
RE	4,7	3,5	3,6	4,3
MO	3,8	2,4	2,1	2,8
FE	4,6	2,4	2,9	3,2
RA	2,7	1,5	1,8	1,9
FO	1,3	0,5	1,2	1,2
Cesena	8,0	5,8	5,3	5,7
RN	3,2	1,8	2,1	2,2
RER	3,3	2,2	2,3	2,8

Tabella 7. Tassi di esposizione ad antibiotici intestinali specifici per periodo di vita e Azienda sanitaria

Aziende	Trimestri			
	I	II	III	IV
BO	1,3	0,4	0,4	0,4
PC	0,2	0,2	0,2	0,1
PR	0,6	0,2	0,2	0,2
RE	0,3	0,1	0,1	0,1
MO	0,4	0,3	0,2	0,2
FE	4,3	1,0	1,2	0,8
RA	1,0	0,4	0,4	0,4
FO	1,2	0,5	0,4	0,3
Cesena	0,5	0,4	0,2	-
RN	0,8	0,3	0,3	0,3
RER	0,9	0,3	0,3	0,3

Figura 12. Antibiotici oftalmici: farmaci più utilizzati nelle Aziende sanitarie (% di trattamenti sul totale dei trattamenti)



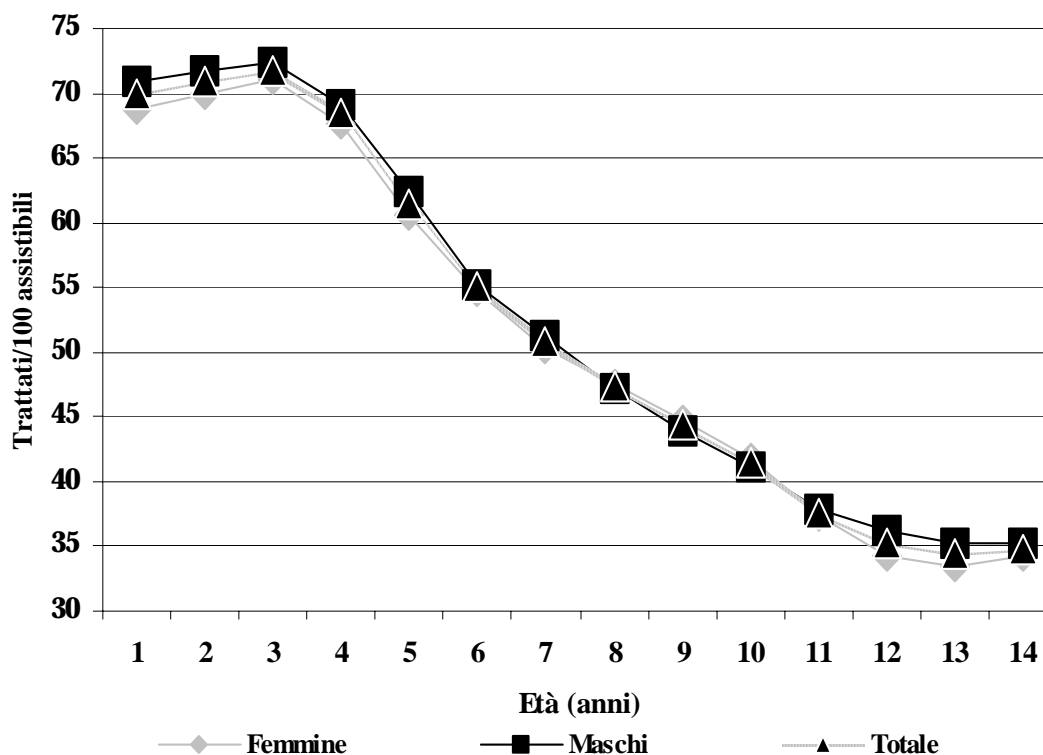
Esposizione ad antibiotici dal primo al quattordicesimo anno

Trattati

Il numero di soggetti trattati è 212.790 (52,3 trattati per 100 abitanti). I soggetti inclusi nello studio (406.781) hanno ricevuto, durante il 2000, 523.780 prescrizioni di farmaci antimicrobici (129 prescrizioni per 100 abitanti), pari a 2,46 prescrizioni per soggetto trattato.

La Figura 13 mostra i tassi di esposizione specifici per età della popolazione emiliano-romagnola. Il tasso di esposizione si riduce con l'età, ad eccezione del primo triennio di vita. Il terzo anno, infatti, corrisponde al picco massimo di esposizione (71,8 trattati/100 persone-anno), il rischio di un soggetto di 3 anni è circa il doppio rispetto a un soggetto di 14 anni (34,8 trattati/100 persone-anno). La Figura evidenzia che non vi sono differenze sostanziali fra maschi e femmine.

Figura 13. Tassi di esposizione (trattati/100 persone-anno) specifici per età e sesso. Emilia-Romagna



La Figura 14 mostra i tassi specifici per età e tipo di farmaci (sistemici e topici) ai quali sono esposti i soggetti in studio. L'andamento dei tassi rispetto all'età è simile a quello visto nella figura precedente. Il picco massimo di esposizione ai farmaci sistemici è al terzo anno con 70,7 trattati/100 persone-anno. Il picco massimo di esposizione a farmaci topici è al secondo anno con 11,2 trattati/100 persone-anno.

Figura 14. Tassi di esposizione (trattati/100 persone-anno) specifici per età e tipo di farmaci

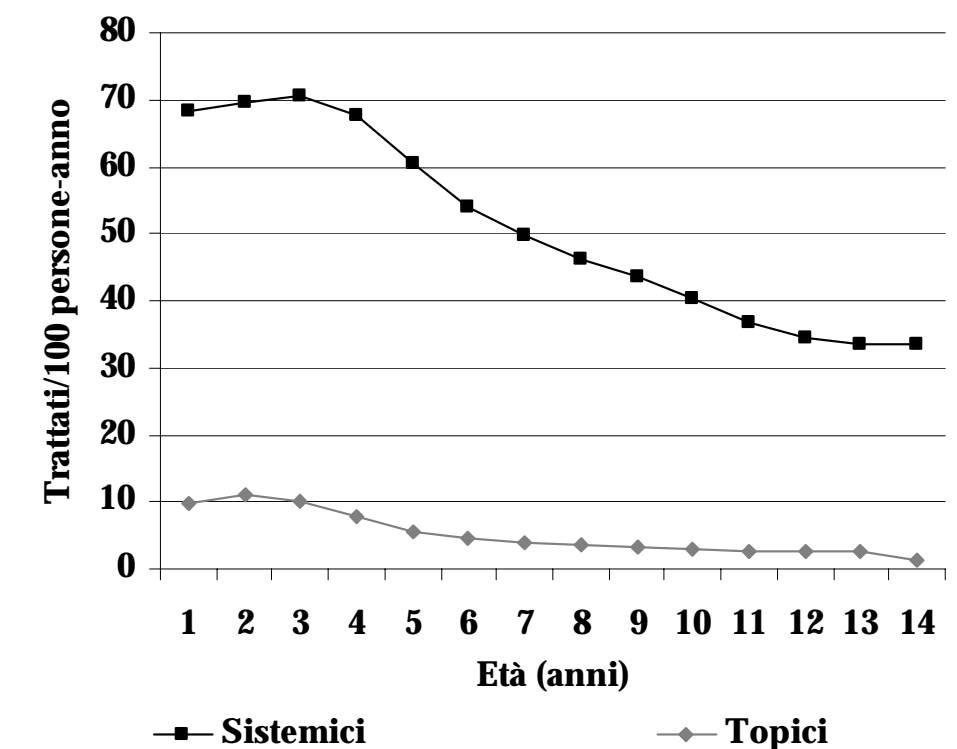


Figura 15. Tassi di esposizione standardizzati* per età (trattati/100 persone-anno). Emilia-Romagna

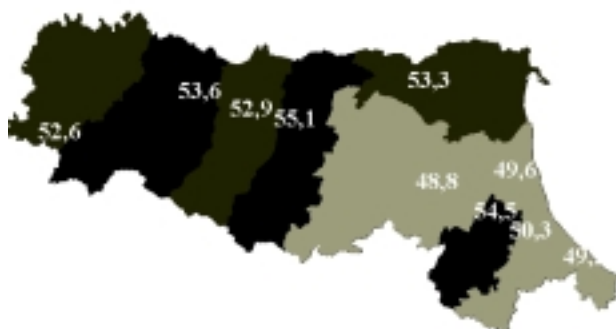
15A. Farmaci antibatterici



Esistono differenze tra le varie Aziende per quel che riguarda il tasso di esposizione a farmaci antimicrobici.

La Figura 15A mostra il tasso di esposizione a tutti i farmaci inclusi nello studio (sistemici e topici). L'Azienda con il tasso più basso è Bologna (49,7 trattati/100 persone-anno), quella con il tasso più elevato è Modena (56,0 trattati/100 persone-anno).

15B. Farmaci sistemici



La Figura 15B mostra i tassi di esposizione a farmaci sistemici: Modena e Forlì presentano i tassi più elevati (55,1 e 54,5 trattati/100 persone-anno rispettivamente). Bologna, Rimini, Ravenna e Cesena mostrano i tassi più bassi (48,8, 49,3, 49,6 e 50,3 trattati/100 persone-anno rispettivamente).

15C. Farmaci topici



La Figura 15C mostra i tassi di esposizione a farmaci a uso topico. L'Azienda di Cesena mostra il tasso più elevato (9,8 trattati/100 persone-anno). Forlì e Piacenza quello più basso (2,8 e 3,0 trattati/100 persone-anno rispettivamente).

* Standardizzazione diretta sulla popolazione dell'Emilia-Romagna. Vedi *Appendice*.

Trattamenti

Durante l'anno in studio sono stati osservati 426.428 trattamenti di cui 20.010 (4,7%) di tipo topico.

La Tabella 8 mostra l'esposizione a trattamenti antibiotici della popolazione in studio. La pressione terapeutica espressa come numero di trattamenti per 100 persone-anno ha un andamento analogo a quello osservato per il tasso di esposizione. La pressione terapeutica nei soggetti con età compresa tra 1 e 4 anni risulta circa 3 volte superiore rispetto ai soggetti con età superiore a 12 anni. Tale differenza è dovuta a tassi di esposizione più elevati (vedi *Figura 10*) e a un'intensità terapeutica (numero di trattamenti per soggetto trattato) maggiore (*Tabella 8*). Non sono state rilevate differenze sostanziali tra le varie Aziende.

Tabella 8. Esposizione della popolazione a trattamenti antibiotici (trattamenti/100 persone-trimestre) e intensità terapeutica (trattamenti/trattati) per anno di età

Età	Trattamenti/ 100 persone-anno	Trattamenti/trattati
1	174,7	2,5
2	171,9	2,4
3	178,2	2,5
4	164,8	2,4
5	129,4	2,1
6	104,3	1,9
7	90,6	1,8
8	79,7	1,7
9	72,7	1,6
10	64,8	1,6
11	56,9	1,5
12	51,9	1,5
13	51,3	1,5
14	51,7	1,5
Totale	104,8	2,0

Via di somministrazione

La Tabella 9 mostra la distribuzione di frequenza dei trattamenti rispetto alla via di somministrazione. I trattamenti parenterali (P) costituiscono il 2,9% di tutti i trattamenti sistemici (Sis). Il ricorso alla via parenterale ha un minimo all'età di 5 anni (2,5%) e un massimo all'età di 13 anni (3,5%).

Anche per quel che riguarda l'utilizzo di trattamenti topici non esiste una correlazione chiara con l'età. La frequenza di trattamenti topici sul totale dei trattamenti è di 4,7% e varia da 3,7% nei soggetti con età di 7 e 9 anni a 6,8% nei soggetti con 1 anno di età.

Tabella 9. Tipi di trattamenti: ricorso a trattamenti parenterali e topici per anno di età

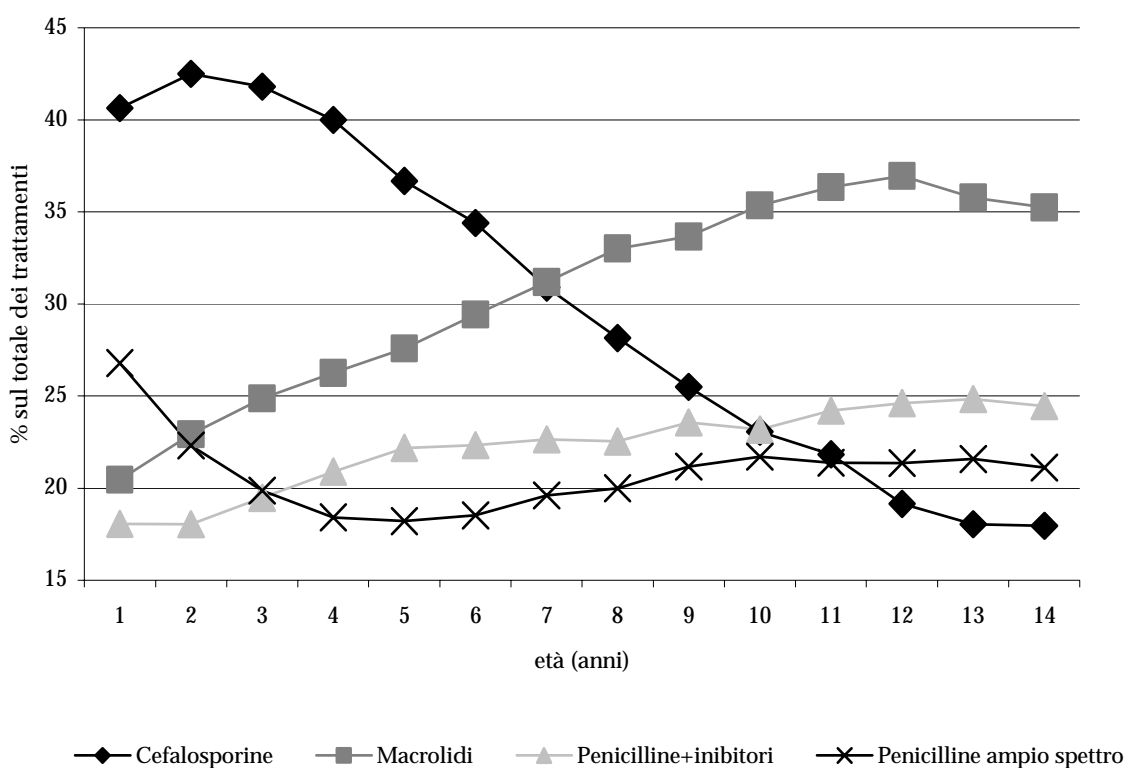
Età	Cicli sistemici (Sis)				Cicli topici		Totale
	OS	P	P sul totale Sis	Totale	Topici sul totale		
	n	n	%	n	n	%	
1	38.403	1.170	3,0	39.573	2.871	6,8	42.444
2	49.833	1.612	3,1	51.445	3.227	5,9	54.672
3	52.520	1.585	2,9	54.105	2.865	5,0	56.970
4	47.260	1.448	3,0	48.708	2.192	4,3	50.900
5	36.446	949	2,5	37.395	1.543	4,0	38.938
6	30.462	811	2,6	31.273	1.257	3,9	32.530
7	26.151	793	2,9	26.944	1.044	3,7	27.988
8	23.044	613	2,6	23.657	931	3,8	24.588
9	21.514	686	3,1	22.200	843	3,7	23.043
10	18.525	562	2,9	19.087	765	3,9	19.852
11	15.777	537	3,3	16.314	710	4,2	17.024
12	14.165	466	3,2	14.631	702	4,6	15.333
13	13.475	490	3,5	13.965	670	4,6	14.635
14	6.882	239	3,4	7.121	390	5,2	7.511
Totale	394.457	11.961	2,9	406.418	20.010	4,7	426.428

Tipo di antibiotici

Farmaci sistemici

Le cefalosporine sono, in generale, la classe di farmaci più frequentemente utilizzata (34,4% dei trattamenti). Come mostra la Figura 16, l'età dei soggetti condiziona notevolmente la scelta dell'antibiotico. Infatti, mentre nei primi anni di vita (fino a 6 anni) si osserva una preferenza per le cefalosporine, negli anni successivi vi è un largo utilizzo di macrolidi, e alle cefalosporine sono preferite anche le penicilline.

Figura 16. Antibiotici sistemici: classi di farmaci più utilizzate per anno di età (% di trattamenti sul totale dei trattamenti)



La Figura 17 mostra per ogni Azienda sanitaria le classi di farmaci più prescritte; in nero è evidenziata per ogni Azienda la classe più utilizzata. In regione le classi più prescritte sono le cefalosporine (34,4% dei trattamenti), seguite da macrolidi (28,3%) e da penicilline in associazione a inibitori delle beta-lattamasi (20,2%). Le cefalosporine risultano i farmaci più utilizzati a Reggio Emilia, Ravenna, Rimini, Modena, Piacenza e Parma; quest'ultima è l'Azienda che vi ricorre più spesso (47,1%). Ferrara è l'Azienda che ricorre meno frequentemente a cefalosporine (25,4%). In quest'ultima Azienda e a Bologna la classe di farmaci più utilizzata sono i macrolidi (30,9% e 29,6%

rispettivamente). Modena, Forlì e Piacenza fanno spesso ricorso a macrolidi pur non essendo questa la classe con il maggior utilizzo. Cesena è l'Azienda con il più basso ricorso a macrolidi (19,7%).

Per quanto riguarda le penicilline in associazione a inibitori delle beta-lattamasi, Rimini risulta l'Azienda con più alto ricorso a tale classe (29,1%) mentre Cesena quella con il più basso utilizzo (10,2%). In quest'ultima Azienda la classe di farmaci più utilizzata è rappresentata dalle penicilline ad ampio spettro (35,5%) e Cesena è l'Azienda che fa più spesso ricorso a tali farmaci. Piacenza risulta l'Azienda a più basso utilizzo di penicilline ad ampio spettro (7,2%). Trimetroprim - sulfonamidi e penicilline naturali, pur essendo quinta e sesta classe per frequenza, hanno un utilizzo complessivamente inferiore al 2%.

La variabilità che si osserva nella Figura 17 viene sintetizzata dai due indicatori rappresentati nella Figura 18. Il primo indicatore è rappresentato dal rapporto fra penicilline (penicilline ad ampio spettro + penicilline naturali) e utilizzo di cefalosporine. Tale rapporto vuole sintetizzare la tendenza all'utilizzo di farmaci a spettro allargato verso i batteri Gram positivi, rispetto a farmaci sempre ad ampio spettro ma più spostato verso i batteri Gram negativi (cefalosporine). I Gram positivi costituiscono i patogeni prevalenti nelle affezioni di origine comunitaria più frequentemente trattate in pediatria (faringotonsilliti, otiti, sinusiti, ...).

Il secondo indicatore investiga più in generale la tendenza all'utilizzo di farmaci di I scelta (penicilline ad ampio spettro + penicilline naturali) rispetto a farmaci di II scelta (cefalosporine + penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi).

Il rapporto penicilline/cefalosporine ha un'ampia variabilità tra le varie Aziende, andando da 0,7 circa di Parma e Piacenza a 1,8 e 1,6 di Ferrara e Bologna. Il rapporto I scelta/II scelta, pur avendo una variabilità minore rispetto al precedente, individua nette differenze tra le Aziende. Tale rapporto è risultato 0,4 per la regione (il che sottolinea una tendenza al ricorso di farmaci di II scelta) con minimi per Rimini, Piacenza e Parma (circa 0,2) e massimo per Cesena (circa 0,8).

Figura 17. Antibiotici sistemici: classi di farmaci più utilizzate nelle Aziende sanitarie (% di trattamenti sul totale dei trattamenti)

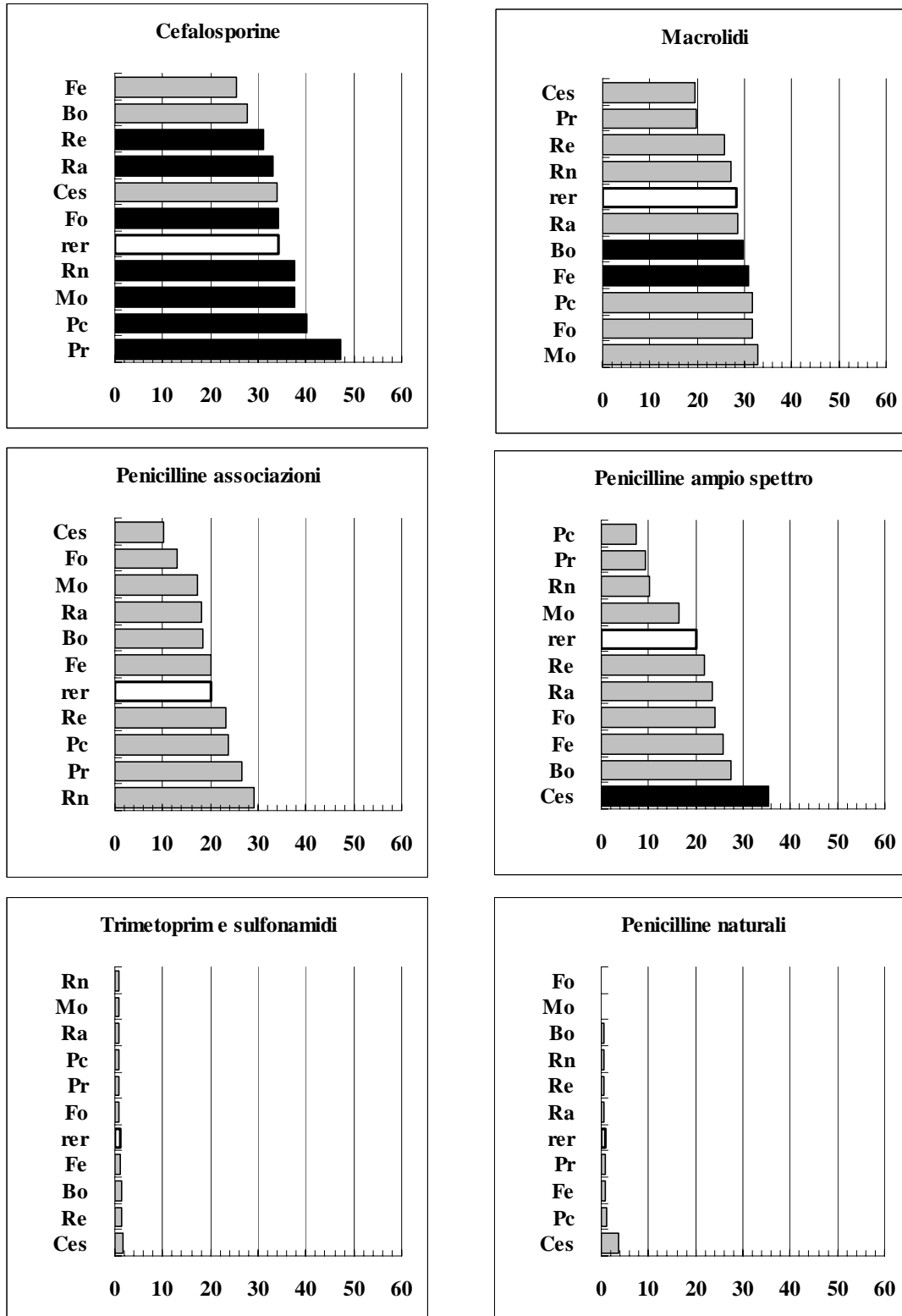
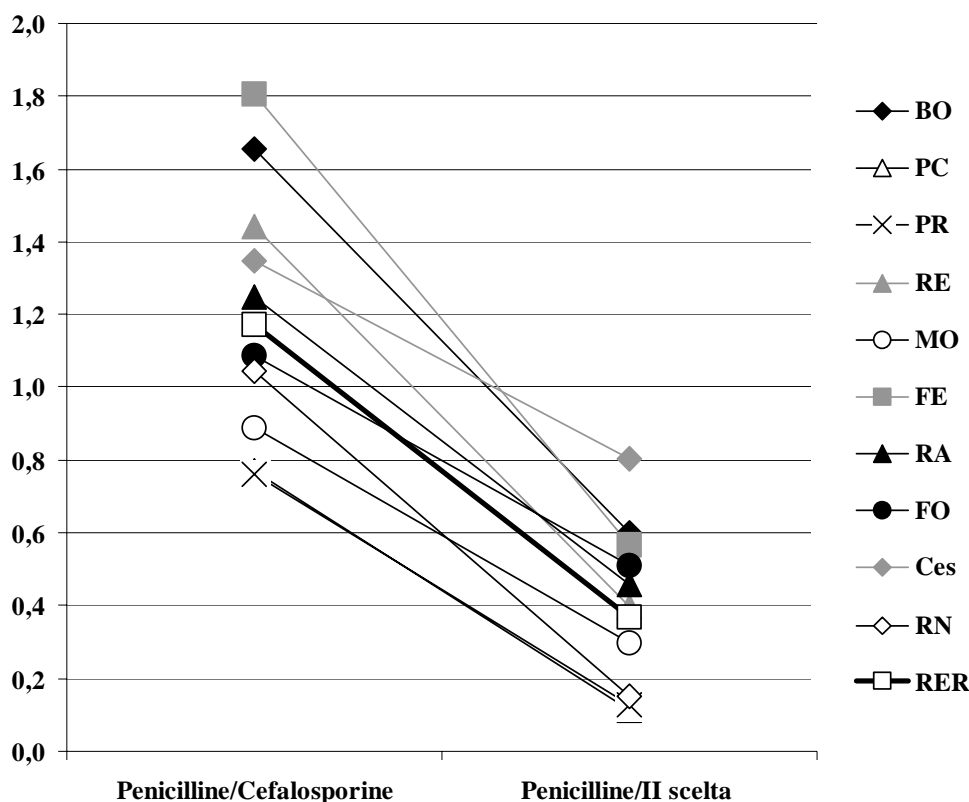


Figura 18. Indicatori sintetici di ricorso a farmaci antimicrobici: rapporto penicilline/cefalosporine e penicilline/farmaci di II scelta



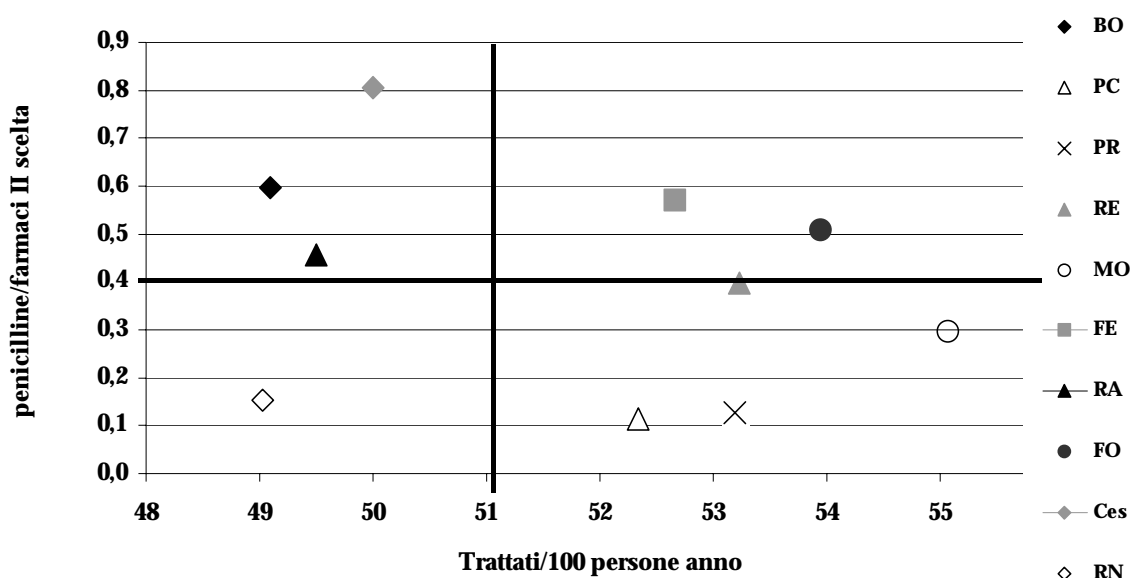
La Figura 19, come ulteriore tentativo di sintetizzare le caratteristiche di utilizzo dei farmaci antimicrobici, mostra la relazione fra tasso di esposizione a farmaci sistemici e rapporto fra utilizzo di penicilline (penicilline ad ampio spettro + penicilline naturali) e utilizzo di farmaci di II scelta (cefalosporine + penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi). Le due linee ortogonali in neretto rappresentano la media regionale per entrambi i fattori (circa 51 soggetti trattati per 100 persone-anno e un rapporto penicilline/II scelta di 0,4).

Le due linee suddividono le Aziende in quattro gruppi:

- nel I quadrante (in alto a destra), dove si posizionano Ferrara e Forlì, vi sono Aziende caratterizzate da un tasso di esposizione e da un rapporto I scelta/II scelta più alti della media regionale;
- nel II quadrante (in basso a destra), dove sono collocate Piacenza, Parma e Modena, vi sono Aziende con tasso di esposizione più alto e rapporto I/II scelta più basso della media; l'Azienda di Reggio Emilia si colloca fra questi due quadranti (tasso più alto e rapporto I/II scelta in media regionale);

- il III quadrante (in basso a sinistra), in cui si colloca la sola Azienda di Rimini, è caratterizzato da tassi di esposizione e rapporto I/II scelta più bassi della media;
- infine nel quadrante in alto a sinistra sono posizionate le Aziende di Bologna, Cesena e Ravenna, che hanno un rapporto I/II scelta più elevato della media regionale e tassi di esposizione più bassi della media.

Figura 19. Matrice di posizionamento delle Aziende sanitarie rispetto a utilizzo di antibiotici (trattati/100 persone anno) e ricorso a farmaci di II scelta



In Emilia-Romagna l'amoxicillina in associazione all'acido clavulanico è il farmaco in assoluto più utilizzato (nel 20,2% dei trattamenti), seguito da amoxicillina (19,8%), claritromicina (11,3%), cefaclor (11,0%), azitromicina (10,2%) e cefixima (8,5%). La Figura 20 mostra per ogni anno di età la frequenza con cui vengono utilizzati i vari antibiotici. L'amoxicillina risulta il principio attivo preferito nei primi tre anni di vita, poi la molecola in associazione all'acido clavulanico risulta l'antibiotico più utilizzato.

Come si nota dalla Figura 21, in tutte le Aziende le molecole più utilizzate sono amoxicillina - clavulanico (Rimini, Parma, Piacenza, Reggio Emilia e Modena) o amoxicillina (Cesena, Bologna, Ferrara, Forlì e Ravenna). Si evidenzia un'ampia variabilità nelle scelte tra le varie Aziende.

Eritromicina e penicillina V, due farmaci da considerarsi di I scelta almeno per quel che riguarda la faringotonsillite streptococcica, vengono utilizzate rispettivamente nello 0,8% e nello 0,4% dei trattamenti. Piacenza è l'Azienda che più frequentemente ricorre a trattamenti con eritromicina (1,8% dei trattamenti) e Cesena l'Azienda che più spesso utilizza penicillina V (3,4% dei trattamenti).

Figura 20. Antibiotici sistemici: principi attivi più utilizzati per anno di età (% sul totale dei trattamenti)

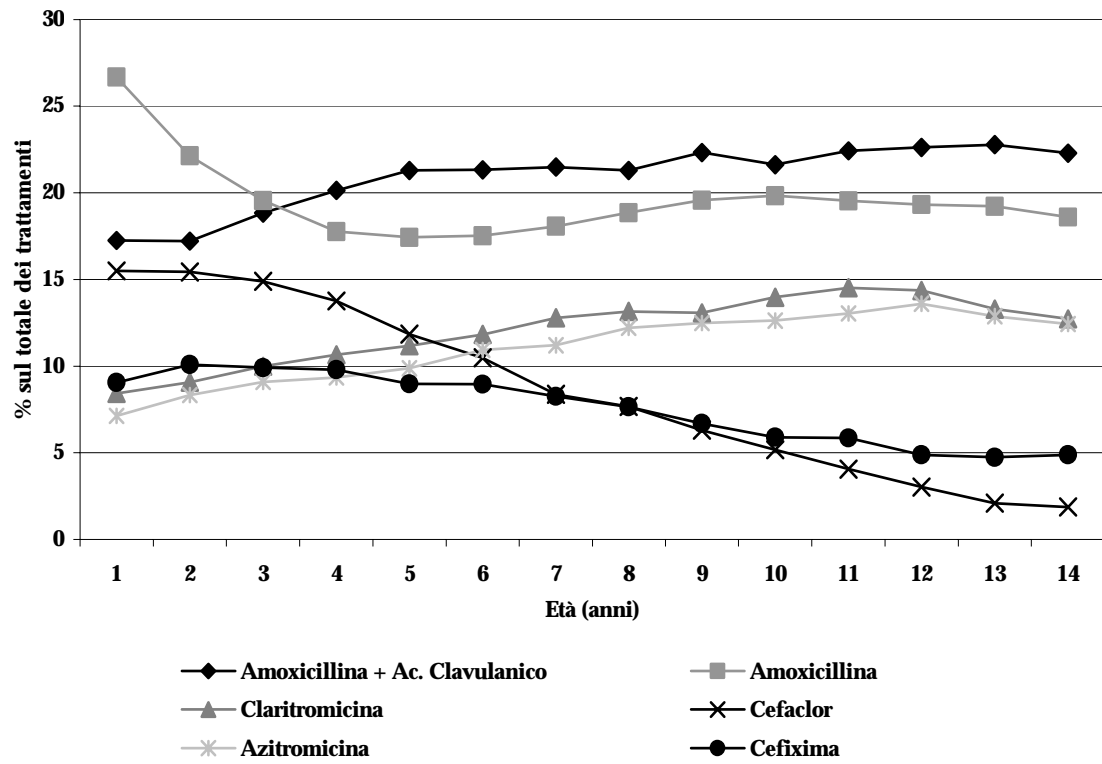
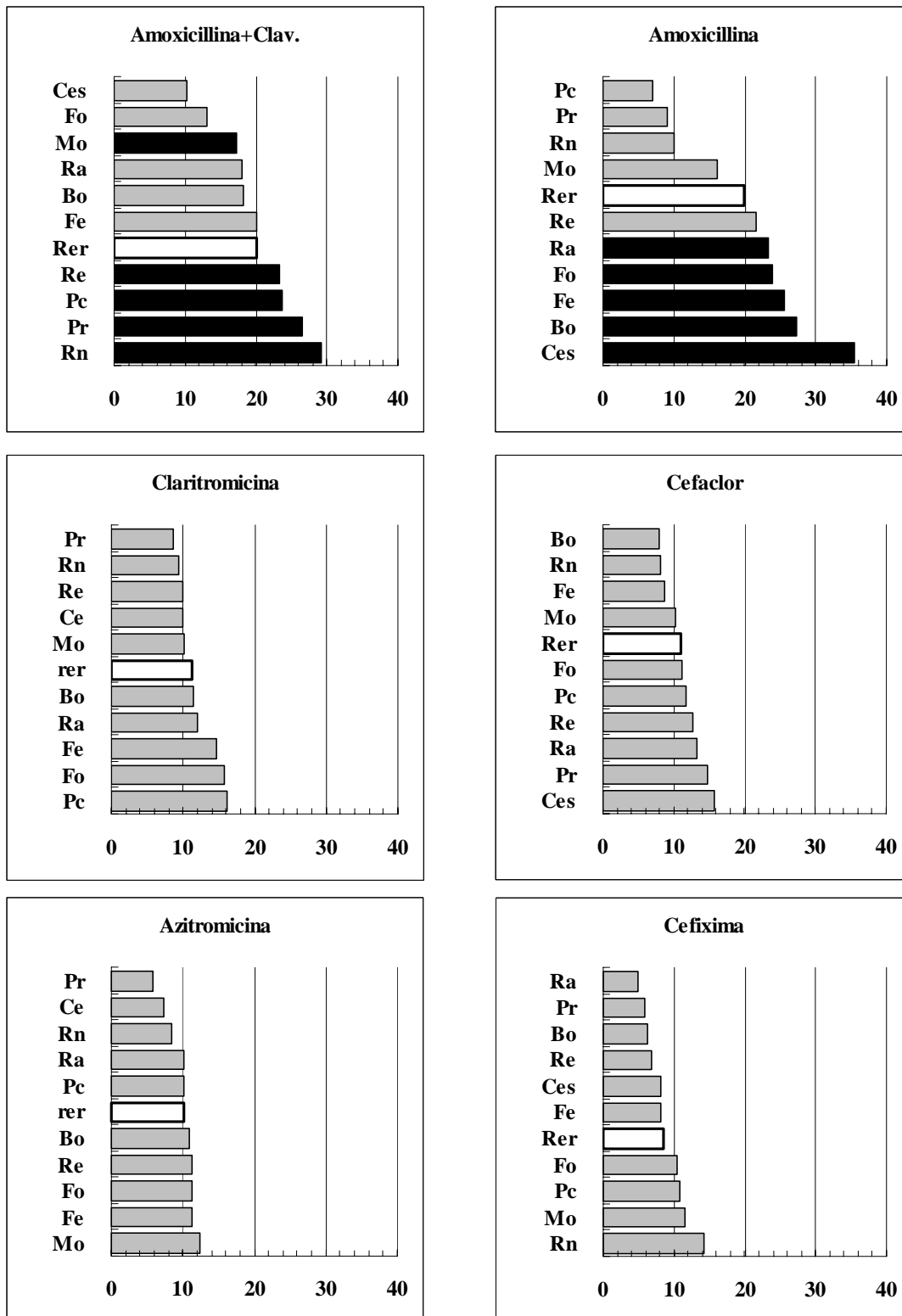


Figura 21. Antibiotici sistemici: principi attivi più utilizzati nelle Aziende sanitarie (% sul totale dei trattamenti)



Farmaci topici

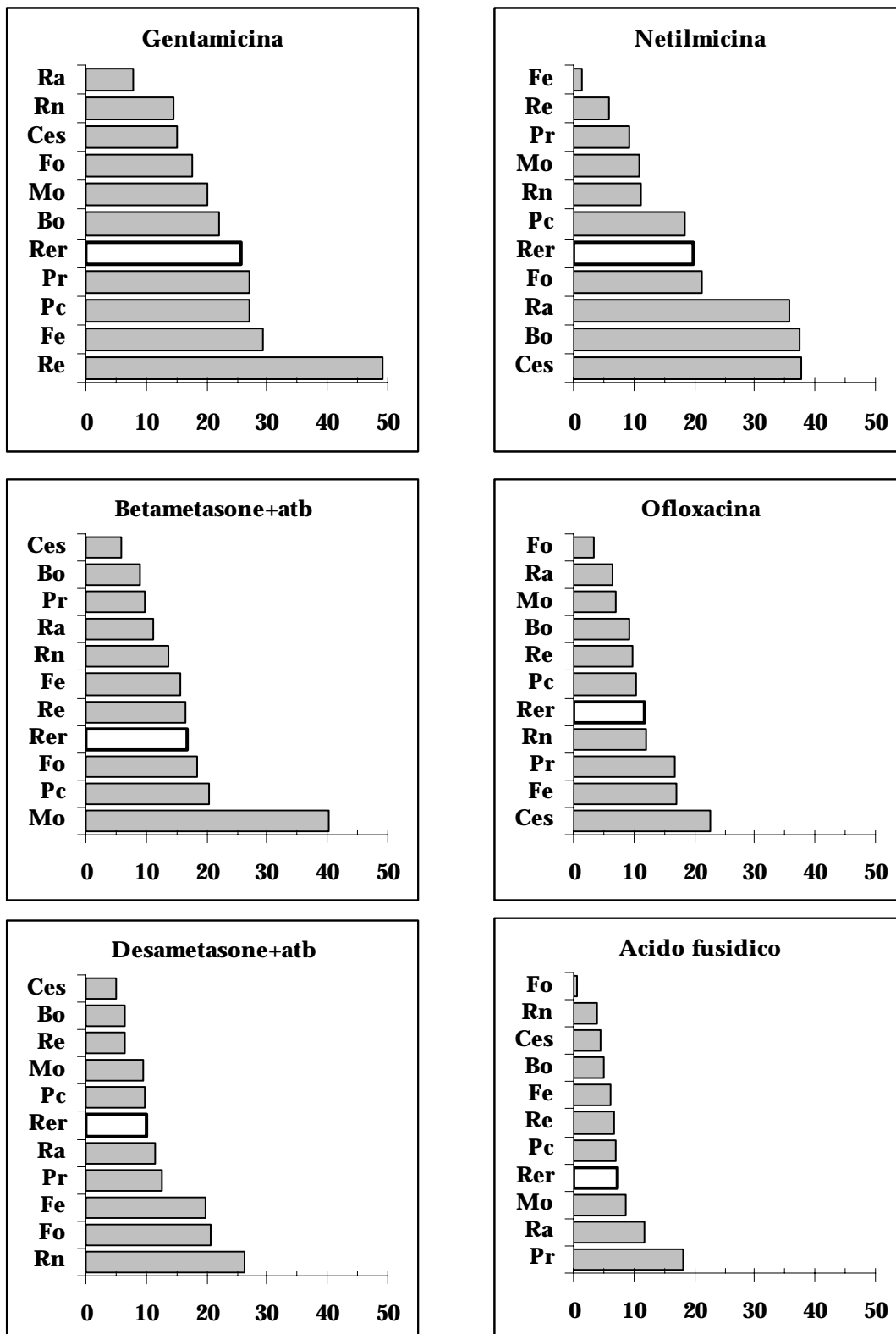
La Tabella 10 mostra, per ogni Azienda sanitaria, l'esposizione della popolazione pediatrica a colliri e ad antimicrobici intestinali. Come si vede, gli esposti a colliri sono circa il 4% dei soggetti; l'esposizione ad antimicrobici intestinali è pari a 0,5 trattati/100 persone anno.

La Figura 22 mostra i farmaci oculari più utilizzati: gentamicina e netilmicina sono i principi attivi cui si ricorre più frequentemente, seguiti dalle associazioni fra cortisonici e antibiotici.

Tabella 10. Tassi di esposizione a colliri e antimicrobici intestinali specifici per Azienda sanitaria

Azienda	Colliri	Antibiotici intestinali	Totale
BO	3,8	0,5	4,4
PC	1,9	0,5	2,4
PR	3,1	0,7	3,8
RE	5,4	0,3	5,8
MO	3,8	0,4	4,3
FE	4,2	0,9	5,1
RA	2,7	0,5	3,3
FO	1,8	0,4	2,3
CES	7,7	0,2	7,9
RN	2,9	0,4	3,3
RER	3,8	0,5	4,3

Figura 22. Antibiotici oftalmici: principi attivi più utilizzati nelle Aziende sanitarie (% sul totale dei trattamenti)



DISCUSSIONE

Questo studio si proponeva l'obiettivo di quantificare il consumo di antibiotici in età pediatrica e descriverne le principali caratteristiche, utilizzando come fonte informativa l'archivio regionale delle prescrizioni farmaceutiche. Tale fonte presenta alcuni limiti, in quanto consente di quantificare la frequenza di esposizione agli antibiotici e il tipo di principi attivi utilizzati, ma non fornisce alcuna informazione sulle motivazioni alla base di tale evento, in particolare sulla diagnosi formulata dal medico curante. Inoltre, non fornisce informazioni sui farmaci non a carico del Servizio sanitario nazionale e sugli eventuali antibiotici acquistati direttamente in farmacia. Nonostante gli antibiotici siano teoricamente farmaci sottoposti all'obbligo di prescrizione da parte del medico, alcuni studi pubblicati recentemente hanno dimostrato come in molti paesi europei siano nella pratica divenuti farmaci "da banco" (Borg, Scicluna, 2002; Campi *et al.*, 2001; McKee *et al.*, 1999).

Accanto a questi limiti, vi sono alcuni indubbi vantaggi nell'utilizzare una fonte informativa corrente come questa: innanzitutto, data la copertura regionale, è possibile operare confronti tra Aziende sanitarie della regione, distretti sanitari e singoli medici; a ciò si aggiunge la possibilità di monitorare il fenomeno nel tempo e valutare l'impatto di eventuali interventi mirati a razionalizzare le abitudini prescrittive (Perz *et al.*, 2002).

Queste considerazioni sottolineano come lo studio non consenta, né d'altronde si proponesse, di quantificare il grado di appropriatezza del ricorso agli antimicrobici, ma l'analisi critica dei risultati può rappresentare un utile punto di partenza per evidenziare aree che necessitano di analisi più approfondite.

Inoltre, la metodologia utilizzata può costituire uno schema di riferimento per l'analisi a livello locale dei dati di consumo degli antibiotici e la valutazione di differenze tra distretti sanitari, gruppi di medici e singoli medici, da utilizzare anche come strumento di educazione/informazione (Falasca *et al.*, 2001; Zwar *et al.*, 1999).

Lo studio evidenzia una frequenza di ricorso a farmaci antimicrobici in età pediatrica simile a quanto osservato in altre regioni del Nord Italia (CINECA, 2001): anche in Toscana, Veneto e Liguria, infatti, la metà circa dei bambini viene esposto almeno una volta in un anno ad antibiotici. Se il confronto viene invece effettuato con altri paesi europei, il consumo di antibiotici appare significativamente più elevato. Uno studio danese del 1997 (Thrane *et al.*, 1999b) rileva un tasso di esposizione della popolazione pediatrica pari al 28,9% contro il 50% della regione Emilia-Romagna, con differenze

importanti in tutte le classi di età, ma evidenti soprattutto tra i 3-6 anni e i 7-10 anni dove la frequenza di trattamento in Emilia-Romagna è da 1,7 a 2 volte maggiore rispetto alla Danimarca.

Si potrebbe argomentare che queste differenze siano motivate non da diversità nell'appropriatezza di uso degli antibiotici, ma piuttosto da differenze nel quadro epidemiologico delle infezioni in età pediatrica nelle due aree geografiche a confronto. Più difficile è, invece, spiegare la forte variabilità osservata nella frequenza di esposizione agli antibiotici tra le varie Aziende sanitarie della regione, che, teoricamente, presentano un quadro epidemiologico sovrapponibile e caratteristiche demografiche e stili di vita sostanzialmente uguali.

Da questo studio emerge, infatti, come la probabilità che un bambino, nel suo primo anno di vita, venga esposto a uno o più antibiotici varia dal 55% nelle 4 Aziende USL di Bologna al 75% a Modena, con una forte variabilità per quanto concerne sia gli antibiotici somministrati per via sistemica sia per quelli per via topica. Nei bambini tra 1 e 14 anni la variabilità è meno accentuata se si considerano i farmaci sistemici (si passa da 48,8% di Bologna a 55,1% di Modena), anche se persiste una forte variabilità quando si considerano i soli antibiotici somministrati per via topica (da 2,8% di Forlì a 9,8% di Cesena). Queste differenze meritano di essere ulteriormente approfondite con indagini *ad hoc*, per evidenziare dove è possibile intervenire per ridurre il rischio di esposizioni non necessarie a farmaci antimicrobici. Ciò rappresenta il singolo fattore più importante nella selezione di microrganismi resistenti agli antibiotici nelle infezioni delle vie respiratorie in età pediatrica (Pichichero, 2002).

Oltre alla frequenza di esposizione, un altro fattore rilevante nella selezione di microrganismi antibiotico-resistenti è rappresentato dal tipo di farmaco utilizzato. Lo studio evidenzia una tendenza generale a ricorrere più frequentemente ad antibiotici ad ampio spettro (cefalosporine e penicilline protette) piuttosto che a penicilline naturali o ad ampio spettro, che dovrebbero invece essere considerate come antibiotici di prima scelta per il trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie, che rappresentano il motivo più frequente di prescrizione di antibiotici in età pediatrica. Esiste, inoltre, un'ampia variabilità tra Aziende sia nel rapporto tra ricorso a farmaci di prima scelta (penicilline naturali e ad ampio spettro) e farmaci di seconda scelta (cefalosporine e penicilline protette), sia nell'uso di specifici antibiotici (ad esempio amoxicillina + acido clavulanico).

La scelta di ricorrere a cefalosporine o a penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi per il trattamento delle infezioni delle vie respiratorie non sembra giustificata da evidenze scientifiche. Negli ultimi anni sono state condotte revisioni sistematiche

della letteratura da parte di numerose istituzioni o singoli autori, che hanno evidenziato la non superiorità di questi antibiotici nei confronti di molecole a spettro più limitato.

Per quanto riguarda l'otite media acuta, non esistono evidenze circa alcun beneficio clinico degli antibiotici ad ampio spettro in confronto a ampicillina, amoxicillina o trimethoprim-sulfametoxazolo. Inoltre l'utilizzo di cefixime è associato più frequentemente all'insorgenza di diarrea rispetto all'utilizzo di ampicillina e amoxicillina (AHRQ, 2001). Stesso discorso può essere fatto per il trattamento della sinusite acuta, dove non esistono evidenze circa un vantaggio nel ricorso a farmaci ad ampio spettro rispetto all'amoxicillina (AHRQ, October 2000). Per quanto riguarda il trattamento della faringite streptococcica, le recenti linee guida dell'Infection Diseases Society of America sottolineano come le penicilline naturali (penicillina V per OS e benzatina penicillina G per IM) siano i farmaci di prima scelta nel trattamento di tale patologia. L'utilizzo di clindamicina e amoxicillina – acido clavulanico dovrebbe essere riservato a pazienti con episodi multipli e ricorrenti di faringite (Bisno *et al.*, 2002).

In conclusione, questo studio indica come sia opportuno approfondire, attraverso indagini specifiche, i motivi alla base della variabilità osservata tra Aziende sanitarie, sia nella frequenza di prescrizione degli antibiotici, sia nella scelta del tipo di antibiotico. Tali approfondimenti potranno essere utili a indirizzare opportune azioni di miglioramento con l'obiettivo di contenere il rischio di selezione di ceppi antibiotico-resistenti in regione.

Figura 23. Antibiotici sistemici: tassi di esposizione in Emilia-Romagna e in alcune regioni italiane (CINECA, 2001)

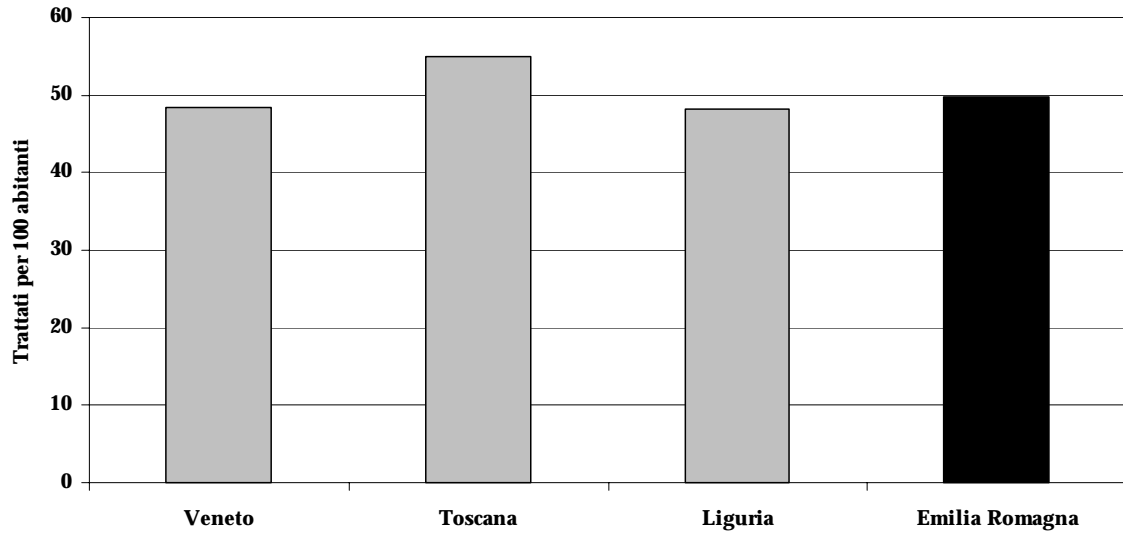
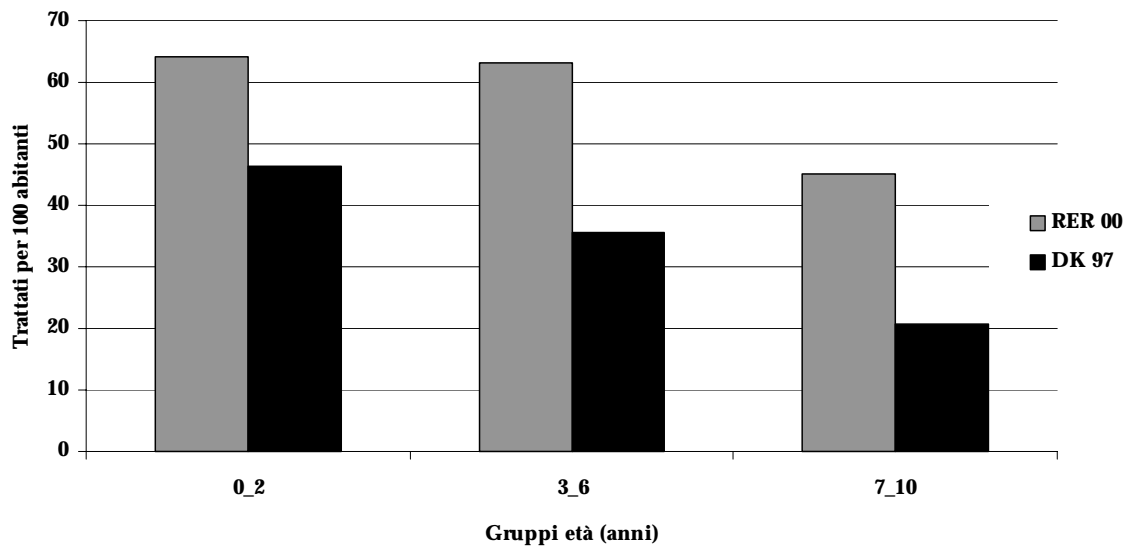


Figura 24. Antibiotici sistemici: tassi di esposizione specifici per età in Emilia-Romagna e North Jutland (Danimarca) (Thrane et al., 1999b)



BIBLIOGRAFIA

AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality, *Diagnosis and treatment of uncomplicated acute sinusitis in children*, AHRQ publication No. 01-E005, October 2000.

AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality, *Management of acute otitis media*, AHRQ publication No. 01-E010, May 2001.

Arnold S.R., Allen U.D., Al-Zahrani M., Tan D.H.S., Wang E.E.L., "Antibiotic prescribing by paediatricians for respiratory tract infections in children", *CID*, 29: 312-317, 1999.

Barden S.L., Dowell S.F., Schwartz B., Lackey C., "Current attitudes regarding use of antimicrobial agents: results from physician's and parents' focus group discussion", *Clin Pediatr*, 37 (11): 665-671, 1998.

Belongia E.A., Schwartz B., "Strategies for promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients", *BMJ*, 317 (7159): 668-671, Sept. 5, 1998.

Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. Jr, Kaplan E.L., Schwartz R.H., "Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 35 (2): 113-125, July 15, 2002.

Borg M.A., Scicluna E.A., "Over-the-counter acquisition of antibiotics in the Maltese general population", *Int J Antimicrob Agents*, 20 (4): 253.2, October 2002.

Campi R., Garattini L., Cazzato T., Capomolla D., Tediosi F., Addis A., Bonati M., "Analisi farmaco-economica delle prescrizioni pediatriche extra-ospedaliere in un contesto italiano", *Giornale italiano di farmacia clinica*, 15 (1): 30-35, 2001.

CINECA, *Progetto ARNO. Osservatorio sulla prescrizione farmaceutica pediatrica. Rapporto 2000*, CINECA, 2001.

Commissione della Comunità europea, "Raccomandazione del Consiglio del 15 novembre 2001 sull'uso prudente degli agenti antimicrobici nella medicina umana", *GUCE*, 5 febbraio 2002, L34/13.

Falasca P., Gianelli F., Novi M.V., Resi D., "Studi sul territorio: Valutazione dell'impatto di un corso relativo alla prescrizione di farmaci antimicrobici", *BEN - Notiziario ISS*, Vol. 14, n. 4, aprile 2001.

Holmes S.J., Solomon S.L., Morrow A.L., Schwartz B., Pickering L.K., "Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) in young children", *Pediatr Res*, 41: 122A, 1997.

McKee M.D., Mills L., Mainous A.G. 3rd, "Antibiotic use for the treatment of upper respiratory infections in a diverse community", *J Fam Pract*, 48 (12): 993-996, December 1999.

Ministero della salute, *Piano sanitario nazionale 2002-2004*, 2002

<http://www.ministerosalute.it/psn/psnhome.jsp>

Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali, *L'uso dei farmaci in Italia. I rapporto nazionale 2000, I semestre 2000*, Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, 2001.

Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali, *L'uso dei farmaci in Italia. II rapporto nazionale 2001*, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, 2002.

Pantosti A., D'Ambrosio F., Tarasi A., Recchia S., Orefici G., Mastrantonio P., "Antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Italy, 1997-1999", *Clin Infect Dis*, 31 (6): 1373-1379, Dec. 2000.

Perz J.F., Craig A.S., Coffey C.S., Jorgensen D.M., Mitchel E., Hall S., Schaffner W., Griffin M.R., "Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign", *JAMA*, 287 (23): 3103-3109, June 19, 2002.

Pichichero M.E., "Dynamics of antibiotic prescribing for children", *JAMA*, 287 (23): 3133-3135, June 19, 2002.

Regione Emilia-Romagna, Assessorato alla sanità, *Piano sanitario regionale 1999-2001*, 1999.

Resi D., Castelvetti C., Vaccheri A., Montanaro N., "The therapeutic course as a measure complementary to defined daily doses when studying exposure to antibacterial agents", *Eur J Clin Pharmacol*, 57 (2): 177-180, May 2001.

Thrane N., Olesen C., Schonheyder H.C., Sorensen H.T., "Multiple prescriptions of antibiotics for children aged 0 to 5 years in relation to type of antibiotic", *J Antimicrob Chemother*, 44 (6): 839-842, Dec 1999a.

Thrane N., Steffensen F.H., Mortensen J.T., Schonheyder H.T., "A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children", *Pediatr Infec Dis J*, 18: 333-337, 1999b.

WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology, *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*, 3rd edition, 2000.

Zwar N., Wolk J., Gordon J., Sanson-Fisher R., Kehoe L., "Influencing antibiotic prescribing in general practice: a trial of prescriber feedback and management guidelines", *Fam Pract*, 16 (5): 495-500, Oct. 1999.

APPENDICE. POPOLAZIONI DI RIFERIMENTO

Regione Emilia-Romagna, Anno 2000. Popolazione di età <1 anno: numero di assistibili

AUSL	I	II	III	IV	Totale
Extra-RER	1.647	1.442	1.232	893	2.085
BO*	8.908	9.212	9.004	7.263	12.643
PC	2.607	2.578	2.506	2.021	3.640
PR	3.598	3.764	3.795	3.101	5.238
RE	5.670	5.668	5.575	4.495	7.969
MO	7.314	7.426	7.131	5.727	10.222
FE	2.595	2.620	2.587	2.087	3.689
RA	3.357	3.370	3.234	2.626	4.660
FO	1.649	1.685	1.579	1.277	2.308
Cesena	2.038	2.026	1.987	1.575	2.822
RN	3.168	3.157	3.130	2.557	4.465
RER	42.551	42.948	41.760	33.622	59.741

* BO = Bologna Città, Bologna Sud, Bologna Nord, Imola.

Regione Emilia-Romagna, anno 2000. Popolazione di età <1 anno: numero di trimestri di follow-up

AUSL	I	II	III	IV	Totale
Extra-RER	1.342	1.148	980	797	4.268
BO*	7.304	7.359	7.396	6.611	28.670
PC	2.131	2.065	2.029	1.819	8.045
PR	2.922	3.019	3.109	2.821	11.871
RE	4.614	4.552	4.561	4.052	17.779
MO	5.990	5.956	5.852	5.209	23.007
FE	2.122	2.081	2.099	1.895	8.198
RA	2.733	2.681	2.667	2.362	10.442
FO	1.369	1.312	1.294	1.145	5.120
Cesena	1.668	1.647	1.605	1.413	6.333
RN	2.586	2.548	2.563	2.315	10.011
RER	34.782	34.367	34.155	30.440	133.743

* BO = Bologna Città, Bologna Sud, Bologna Nord, Imola.

Regione Emilia-Romagna, anno 2000. Popolazione di età compresa fra 1 e 14 anni per Azienda USL di residenza

Età (anni)	Extra- RER	BO*	PC	PR	RE	MO	FE	RA	FO	Cesena	RN	RER
1	976	4.918	1.535	2.095	3.231	4.106	1.605	1.916	959	1.212	1.741	24.294
2	1.109	6.566	1.947	2.974	4.157	5.423	2.008	2.496	1.226	1.529	2.369	31.804
3	1.057	6.690	2.020	2.931	4.098	5.368	2.066	2.589	1.245	1.561	2.352	31.977
4	926	6.359	1.975	2.890	3.933	5.300	2.012	2.502	1.195	1.503	2.282	30.877
5	952	6.249	1.859	2.742	3.896	5.053	2.007	2.363	1.150	1.512	2.299	30.082
6	866	6.451	1.994	2.884	3.984	5.335	2.098	2.452	1.226	1.565	2.321	31.176
7	922	6.282	1.976	2.901	3.982	5.288	2.157	2.382	1.221	1.474	2.322	30.907
8	833	6.281	1.962	2.960	3.877	5.365	2.131	2.457	1.243	1.494	2.243	30.846
9	777	6.321	2.128	3.035	3.813	5.527	2.263	2.516	1.300	1.536	2.465	31.681
10	812	6.064	1.962	2.992	3.858	5.237	2.207	2.366	1.252	1.572	2.314	30.636
11	738	5.901	1.976	2.912	3.749	5.075	2.126	2.391	1.276	1.509	2.285	29.938
12	744	5.890	1.869	2.880	3.699	4.894	2.133	2.372	1.218	1.527	2.291	29.517
13	798	5.513	1.900	2.729	3.488	4.798	2.031	2.365	1.286	1.539	2.082	28.529
14	345	2.767	943	1.399	1.760	2.405	1.126	1.242	616	807	1.107	14.517
Totale	11.855	82.252	34.147	46.426	59.628	77.278	36.079	40.519	24.524	28.452	38.586	406.781

* BO = Bologna Città, Bologna Sud, Bologna Nord, Imola.

COLLANA “DOSSIER” a cura della Regione Emilia-Romagna

1. *Centrale a carbone “Rete 2”: valutazione dei rischi*, Bologna, 1990.
2. *Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS)*, Bologna, 1990.
3. *Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica*, Bologna, 1990.
4. *Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990*, Bologna, 1990.
5. *Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL*, Bologna, 1990.
6. *Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro*, Bologna, 1991.
7. *Radioattività naturale nelle abitazioni*, Bologna, 1991.
8. *Educazione alimentare e tutela del consumatore “Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990”*, Bologna, 1991.
9. *Guida alle banche dati per la prevenzione*, Bologna, 1992.
10. *Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna*, Bologna, 1992.
11. *I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990)*, Bologna, 1992.
12. *Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo*, Bologna, 1992.
13. *Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia Romagna. 2a ed.*, Bologna, 1992.
14. *Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative*, Bologna, 1993.
15. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali. Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991*, Bologna, 1993.
16. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991*, Bologna, 1993.
17. *Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari*, Bologna, 1993.

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna;
sono anche scaricabili dal sito Internet
<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/index.htm>

18. *Venti anni di cultura per la prevenzione*, Bologna, 1994.
19. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992*, Bologna, 1994.
20. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992*, Bologna, 1994.
21. *Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991*. 2 volumi, Bologna, 1994.
22. *Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992*, Ravenna, 1994.
23. *5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994*, Bologna, 1994.
24. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993*, Bologna, 1995.
25. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993*, Bologna, 1995. (*)
26. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994*, Bologna, 1996.
27. *Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994*, Bologna, 1996. (*)
28. *Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza*, Ravenna, 1996. (*)
29. *La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP*, Ravenna, 1997.
30. *Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari*, Ravenna, 1997.
31. *Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina*, Ravenna, 1997. (*)
32. *Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella*, Ravenna, 1997.
33. *Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida*, Ravenna, 1997. (*)
34. *EPI INFO versione 6*. Ravenna, 1997.
35. *Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office*, Ravenna, 1998.
36. *Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office*, Ravenna, 1998.
37. *Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP*, Ravenna, 1998. (*)
38. *La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS*, Ravenna, 1998. (*)
39. *Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997*, Ravenna, 1998.

40. *Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997*, Ravenna, 1999. (*)
41. *Manuale di gestione e codifica delle cause di morte*, Ravenna, 2000. (*)
42. *Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999*, Ravenna, 2000. (*)
43. *Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione*, Ravenna, 2000.
44. *L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna*, Ravenna, 2000. (*)
45. *SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente*, Ravenna, 2000. (*)
46. *Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2000.
47. *Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
48. *Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
49. *Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2000.
50. *Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna*, Ravenna, 2000. (*)
51. *Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001.
52. *Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001.
53. *Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
54. *La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
55. *Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001.
56. *La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001.
57. *Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
58. *Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
59. *Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)

60. *AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche*, Bologna, 2002.
61. *Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)
62. *Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)
63. *Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)
64. *Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta*, Bologna, 2002. (*)
65. *Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti*, Bologna, 2002. (*)
66. *Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico*, Bologna, 2002. (*)
67. *Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001*, Bologna, 2002. (*)
68. *Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione*. Bologna, 2002. (*)
69. *Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000*. Bologna, 2002. (*)
70. *I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note preliminari per la programmazione sociale regionale*. Bologna, 2002. (*)
71. *Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna*. Bologna, 2002. (*)
72. *Linee guida per la chemioprolassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna*. Bologna, 2002. (*)
73. *Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta*. Bologna, 2002. (*)