

ISSN 1591-223X
DOSSIER
176-2009



Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna

Rapporto 2007

Rischio infettivo

ISSN 1591-223X
DOSSIER
176-2009



Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna

Rapporto 2007

Rischio infettivo

L'elaborazione dei dati e la stesura del Rapporto sono a cura di

- Ilaria Mazzetti** Servizio Politica del farmaco, Regione Emilia-Romagna
Carlo Gagliotti Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Maria Chiara Silvani Centro regionale di valutazione e informazione sui farmaci (CReVIF)
Monica Lanzoni Servizio Politica del farmaco, Regione Emilia-Romagna
Maria Luisa Moro Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Hanno partecipato al Gruppo di lavoro

- Francesco Alberici** Azienda USL di Piacenza
Massimo Arlotti Azienda USL di Rimini
Florio Ghinelli Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Giacomo Magnani Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Anna Maria Marata Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS), Azienda USL di Modena
Elisabetta Pasi Azienda USL di Bologna

La collana Dossier è curata dal Sistema comunicazione, documentazione, formazione dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

responsabile Marco Biocca

redazione e impaginazione Federica Sarti

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, marzo 2009

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna - Sistema CDF

viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

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

oppure può essere scaricata dal sito Internet

http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss176.htm

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Indice

Sommario	7
<i>Abstract</i>	8
Introduzione generale	9
Limiti delle analisi	10
Metodi	11
Antibatterici sistemici	13
Andamento dei consumi nel periodo 2004-2007	13
Variabilità per Azienda, stabilimento e reparto	14
Analisi per classi di antibatterici	17
Rapporto iniettabili/orali	25
Antimicotici sistemici	27
Analisi per classi di antimicotici	29
Bibliografia	33

Legenda delle Aziende

PC	Azienda USL di Piacenza
PR	Azienda USL di Parma
RE	Azienda USL di Reggio-Emilia
MO	Azienda USL di Modena
BO	Azienda USL di Bologna
IM	Azienda USL di Imola
FE	Azienda USL di Ferrara
RA	Azienda USL di Ravenna
FO	Azienda USL di Forlì
CS	Azienda USL di Cesena
RN	Azienda USL di Rimini
PRH	Azienda ospedaliero-universitaria di Parma
REH	Azienda ospedaliera di Reggio-Emilia
MOH	Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
BOH	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
FEH	Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
IOR	Istituti ortopedici Rizzoli
RER	Regione Emilia-Romagna

Sommario

- Nel periodo 2004-2007 in Emilia-Romagna si osserva un progressivo aumento dei consumi ospedalieri di farmaci antibatterici per uso sistemico: il tasso di consumo espresso in DDD per 100 giornate di degenza aumenta del 16%, il tasso in DDD per 100 ricoveri aumenta del 18%.
- Nel 2007 il consumo totale di antibatterici è di 82 DDD/100 giornate di degenza a livello regionale, con una variabilità a livello aziendale compresa nell'intervallo tra 58 e 95 DDD/100 giornate di degenza. La variabilità osservata non viene completamente spiegata dalle differenze presenti nei diversi stabilimenti in termini di reparti e pazienti ricoverati.
- Si osserva un ricorso preferenziale ad antibatterici a spettro allargato che hanno un maggiore impatto sull'aumento delle antibioticoresistenze. Le classi di antibatterici sistemici più utilizzate sono: penicilline associate ad inibitori delle beta lattamasi (34% sul totale), seguite da fluorochinoloni (19%) e cefalosporine di III generazione (13%).
- Tra le penicilline associate agli inibitori delle beta lattamasi, l'associazione amoxicillina e acido clavulanico è la più utilizzata (59% sul totale della classe); tra i fluorochinoloni, il 57% del consumo si riferisce alla ciprofloxacina; tra le cefalosporine di III generazione, il ceftriaxone rappresenta il 67% del totale della classe.
- Considerando i consumi di antibatterici relativi a tre discipline (medicina, geriatria e lungodegenza) che risultano di particolare interesse epidemiologico per la loro frequenza e tipologia, si registra una maggiore omogeneità di comportamenti prescrittivi fra le geriatriche, mentre le lungodegenze usano meno antibatterici rispetto ai reparti delle altre due discipline.
- I consumi ospedalieri di antimicotici sistemici si concentrano in 4 discipline di ricovero (ematologia, oncologia, terapia intensiva e malattie infettive) e mostrano rispetto agli antibatterici una minore variabilità nei diversi contesti considerati. Nel 2007, il consumo totale di antimicotici è di 4,5 DDD/100 giornate di degenza a livello regionale e i farmaci prescritti appartengono, nella quasi totalità dei casi, a due classi: derivati triazolici (86% del totale) e amfotericina B (12%).

Abstract

Use of antibacterials and antimycotics in Emilia-Romagna hospitals. Report 2007

- *In Emilia-Romagna region a progressive increase of hospital systemic antibacterial consumption is observed in the period 2004 through 2007: the rate measured by DDD per 100 patient days shows a 16% increase, the rate per 100 admissions increases by 18%.*
- *During 2007, the overall hospital use of systemic antibacterials in the region was 82 DDD/100 patient days, ranging between 58 e 95 according with the considered Local Health Authority. The observed variability among hospital trusts is not completely explained by differences in typology of wards and patients case-mix.*
- *A preferential use of broad-spectrum antibacterials with a bigger impact on the spread of antimicrobial resistance is observed. The most prescribed groups are: penicillins associated to beta-lactamase inhibitors (34% of total consumption), fluoroquinolones (19%) and third-generation cephalosporins (13%).*
- *Amoxicillin/clavulanate is the most prescribed among penicillins associated to beta-lactamase inhibitors (59% of the total intra-class consumption); ciprofloxacin accounts for 57% of fluoroquinolones use; ceftriaxone represents the 67% of third-generation cephalosporins consumption.*
- *Considering the antibacterial consumption referred to three typologies of wards (general medicine, geriatric and long-term care units) which result of leading interest from an epidemiologic point of view, the geriatric units show the most homogeneous pattern of prescription while the long-term care units have the lowest consumption rates.*
- *The hospital use of systemic antimycotics mainly involves four typology of wards (haematology, oncology, intensive care and infectious disease units) and shows a lower degree of variability than antibacterials. The overall systemic antimycotic consumption observed in the region during 2007 is 4,5 DDD/100 patient days and the prescribed agents belong, in most case, to two different groups: triazole derivatives (86% of total consumption) and amphotericin B (12%).*

Introduzione generale

La circolazione di microrganismi antibioticoresistenti nell'ambito delle strutture assistenziali del territorio regionale è in costante aumento. Come noto, tale fenomeno trova le sue origini nella continua pressione selettiva esercitata dagli antibiotici, nella trasferibilità dei geni che codificano le mutazioni di resistenza anche all'interno di popolazioni batteriche diverse e nella diffusione dei microrganismi resistenti all'interno delle strutture assistenziali, legata in larga misura alle stesse pratiche assistenziali. Un approccio complessivo a questo problema deve pertanto prevedere interventi tesi alla riduzione della pressione di selezione - quindi il controllo del consumo di antibiotici - ma anche alla riduzione della diffusione - quindi l'implementazione delle buone pratiche assistenziali. Negli ultimi anni inoltre, nell'ambito dei farmaci antibatterici si è evidenziato un approccio terapeutico incentrato sull'utilizzo di farmaci ad ampio spettro, che rappresenta un impiego delle risorse disponibili indiscriminato e non selettivo. Infine, la crescente incidenza delle micosi sistemiche in relazione all'ampio incremento di pazienti immunocompromessi pone la necessità di considerare attentamente il fenomeno della resistenza anche nei confronti dei farmaci antimicotici. Per questi motivi, è necessario mettere a punto strumenti per valutare la qualità del trattamento antimicrobico prescritto, soprattutto in ambito ospedaliero dove il fenomeno delle resistenze è più importante.

Gli studi di farmacoutilizzazione si avvalgono del sistema ATC,¹ sviluppato dall'Organizzazione mondiale della sanità per la classificazione dei farmaci, e della DDD,² quale unità di misura per il consumo dei farmaci.

In ambiente ospedaliero, per confrontare i consumi di reparti o ospedali diversi, o di periodi diversi, viene raccomandato l'utilizzo del numero di DDD per 100 giornate di degenza. A volte però la complessità delle strutture oggetto delle analisi e la variabilità nel tempo dei periodi di degenza rendono difficile un'interpretazione corretta dei dati. Dal momento che non è possibile risalire all'effettiva percentuale di pazienti esposti al farmaco, si può abbinare al numero di DDD per 100 giornate di degenza, come strumento aggiuntivo, il numero di DDD per 100 ricoveri (Filius *et al.*, 2005).

¹ Nel sistema di classificazione ATC (anatomica terapeutica chimica), i farmaci sono suddivisi in gruppi sulla base degli organi o apparati su cui agiscono e delle loro proprietà terapeutiche, farmacologiche e chimiche. La classificazione è articolata in cinque livelli gerarchici. Al I 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.

² La DDD (dose definita giornaliera) è la dose media giornaliera di mantenimento di un farmaco utilizzato negli adulti con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. La DDD è solo uno strumento tecnico per misurare le prescrizioni di farmaci e, quindi, non le si deve attribuire il significato di dose consigliata (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2007).

In varie realtà, anche internazionali, nell'ambito della medicina generale sono stati utilizzati indicatori di appropriatezza, intesi come strumenti che, applicati ai dati di prescrizione, sono in grado di indicare eventuali aree critiche, di valutare la qualità delle cure sanitarie o suggerire la necessità di interventi *ad hoc*.

Ad oggi, l'impiego di tali indicatori in ambito ospedaliero è limitato e si è quindi deciso di considerare come esempio il rapporto tra le formulazioni iniettabili e quelle orali applicato ai dati di consumo di antibatterici in alcuni reparti (medicina, geriatria, lungodegenza), per valutare l'eventuale presenza di una variabilità significativa. Quando il rapporto tra formulazioni iniettabili e orali è superiore a 1 significa che la terapia antibiotica viene somministrata prevalentemente per via parenterale.

La via parenterale è obbligatoria nei pazienti critici, nei pazienti che non riescono a deglutire o ad alimentarsi, nella terapia di attacco di infezioni batteriche gravi o nel caso in cui il farmaco scelto non abbia una corrispettiva formulazione per via orale. Quest'ultima evenienza pare poco probabile in Emilia-Romagna, dal momento che i consumi più elevati riguardano l'associazione amoxicillina/acido clavulanico e i fluorochinoloni. L'uso prolungato della via parenterale appare quindi più collegato alla mancanza di un passaggio (*switch*) alla terapia orale, che sottolinea una scarsa tendenza alla revisione critica della terapia, delle sue indicazioni e della sua durata.

Limiti delle analisi

Le analisi effettuate presentano alcune limitazioni di cui si deve tenere conto per una corretta interpretazione dei risultati. I dati di consumo ospedaliero sono aggregati per reparto e quindi non è possibile identificare il soggetto che ha assunto il farmaco, né conoscere la diagnosi. Inoltre la DDD, come già definito in precedenza, è parametro teorico di dose giornaliera che non rappresenta la dose consigliata o effettivamente prescritta in terapia.

Il presente rapporto sull'utilizzo di antibatterici e antimicotici sistemici in ospedale ha lo scopo di valutare e confrontare il consumo di questi farmaci nel tempo e nelle varie realtà aziendali della regione, al fine di individuare differenze significative che possono essere in seguito oggetto di un approfondimento a livello locale, con interventi *ad hoc* per migliorare la qualità della prescrizione.

Metodi

I dati sui consumi ospedalieri di farmaci antibatterici e antimicotici sistemici nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna negli anni 2004-2007 sono stati ricavati dal flusso informativo regionale dell'Assistenza farmaceutica ospedaliera (AFO). Per le analisi sono stati considerati solo i consumi di farmaci avvenuti in regime di attività di ricovero ordinario nelle strutture ospedaliere.³ I consumi negativi, dovuti principalmente a scarico di farmaci non utilizzati e resi, sono stati conteggiati.

Per l'analisi, i dati sono stati aggregati a livello annuale. A ciascun farmaco è stato attribuito il codice della classificazione anatomica terapeutica chimica (ATC) e la dose definita giornaliera (DDD), secondo la classificazione internazionale del WHO Collaborating Centre di Oslo, edizione 2007.

I valori relativi alle giornate di degenza e al numero di ricoveri negli anni 2004-2007 sono stati ricavati dal flusso informativo regionale Scheda di dimissione ospedaliera (SDO).⁴ Sono stati calcolati i tassi di prescrizione per giornate di degenza (DDD/100 giornate di degenza) e ricoveri (DDD/100 ricoveri) per il periodo 2004-2007 per i farmaci antibatterici e antimicotici sistemici. Per il 2007, per la classe dei farmaci antibatterici sono state eseguite analisi sia per Azienda che per singolo stabilimento, focalizzando l'attenzione su alcuni reparti (medicina, geriatria e lungodegenza) e gruppi di farmaci di particolare interesse: penicilline associate a inibitori delle beta lattamasi (J01CR), fluorochinoloni (J01MA), cefalosporine di III generazione (J01DD), cefalosporine di IV generazione (J01DE), carbapenemi (J01DH), glicopeptidi (J01XA) e linezolid (J01XX08).

Per il gruppo degli antimicotici, oltre ad analisi per Azienda e stabilimento, sono state esaminate le discipline di ematologia, oncologia, terapia intensiva e malattie infettive che - a causa della tipologia dei pazienti ricoverati - consumano la gran parte di antimicotici

³ Ricovero ordinario (codice 001) e non disponibile (codice 006). Il regime di attività non disponibile, normalmente residuale, è stato selezionato perché in due realtà aziendali era invece riferito a una quota cospicua dei consumi, verosimilmente per un errato impiego della codifica. Considerato il tipo di stabilimento in cui il consumo interno risultava classificato esclusivamente o parzialmente non disponibile, è altresì verosimile che tale consumo fosse riferibile per la maggior parte all'uso in regime di ricovero ordinario.

⁴ Sono state selezionate le SDO relative ai ricoveri in regime ordinario avvenuti presso gli ospedali pubblici dell'Emilia-Romagna, escluse le schede neo-natologiche e neonati sani. I dati aggregati per Azienda e stabilimento sono stati calcolati mediante la reportistica dinamica. I dati sulle singole discipline e reparti sono stati invece ottenuti a partire dalle informazioni contenute nella tabella collegata alle SDO relativa ai reparti, in quanto lo strumento della reportistica dinamica, tenendo conto solo della disciplina/reparto di ammissione/dimissione, non consente una valutazione corretta di giornate di degenza e numero ricoveri quando si eseguono analisi di dettaglio.

sistemici prescritti in ospedale. Le analisi per disciplina e reparto sono state effettuate selezionando, nei flussi informativi regionali AFO e SDO, i codici identificativi delle discipline e reparti di interesse stabiliti nell'ambito dei flussi informativi ministeriali.

Antibatterici sistemici

Andamento dei consumi nel periodo 2004-2007

Nel periodo 2004-2007 si rileva un aumento del consumo di antibatterici sistemici (classe ATC J01) nelle varie realtà ospedaliere della regione. L'incremento complessivo dei consumi è osservabile sia con i tassi per 100 giornate di degenza sia con quelli per 100 ricoveri (Figure 1 e 2). Valutando singolarmente le diverse Aziende, pur in presenza di un generale incremento dei consumi, si osserva in alcuni casi una riduzione delle DDD/100 giornate di degenza tra il 2005 e il 2006 e per le Aziende di Reggio Emilia (USL e ospedaliera) si osserva un calo tra il 2006 e il 2007.

Figura 1. Consumo di antibatterici in regime di ricovero ordinario (Emilia-Romagna 2004-2007)

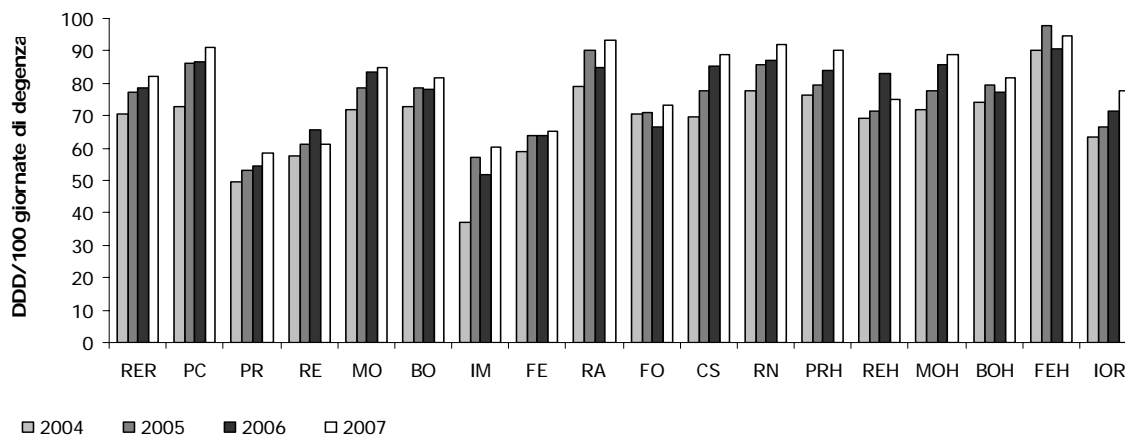
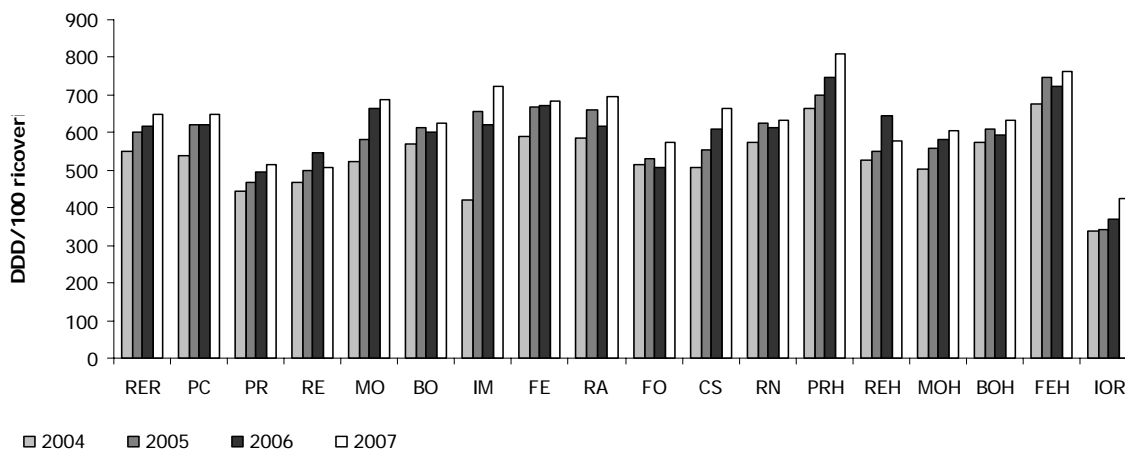


Figura 2. Consumo di antibatterici in regime di ricovero ordinario (Emilia-Romagna 2004-2007)

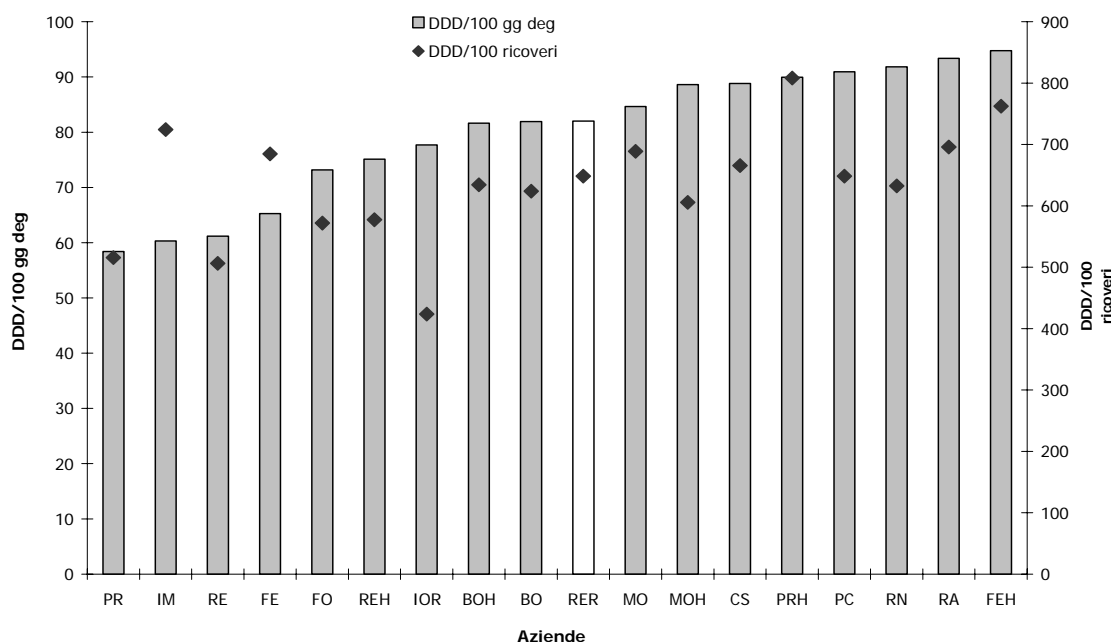


Variabilità per Azienda, stabilimento e reparto

Nel 2007 si osserva una ampia variabilità del consumo di antibatterici sistemici nelle diverse Aziende della regione (*Figura 3*). Il tasso regionale è pari a 82 DDD/100 giornate di degenza, con un intervallo compreso tra 58 (Azienda USL di Parma) a 95 DDD/100 giornate di degenza (Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara).

Considerando al denominatore il numero di ricoveri, il tasso regionale è pari a 648 DDD/100 ricoveri, con un intervallo compreso tra 424 (Istituti ortopedici Rizzoli) e 808 DDD/100 ricoveri (Azienda ospedaliero-universitaria di Parma). Tale variabilità si accentua considerando i singoli stabilimenti (*Figura 4*). Valutando insieme i due diversi tassi di consumo (DDD/100 giornate di degenza vs DDD/100 ricoveri), si notano rilevanti discrepanze nelle singole Aziende e nei singoli stabilimenti.

Figura 3. Consumo di antibatterici sistemici in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)



Commento su variabilità del consumo di antibatterici sistemici tra diversi contesti

Nelle Aziende USL di Imola e Ferrara i tassi di consumo per giornate di degenza appaiono notevolmente inferiori alla media regionale, mentre i tassi per ricoveri sono superiori; ciò indica che in queste due Aziende la degenza media è superiore a quella regionale. Al contrario, nello IOR si osserva un consumo per giornate di degenza solo lievemente inferiore a quello medio regionale, mentre il consumo per numero di ricoveri è il più basso rilevato in tutte le Aziende; in questo caso la degenza media è inferiore a quella regionale. Sono inoltre da notare gli elevati tassi di consumo di molti stabilimenti di piccole dimensioni che si pongono al di sopra della media regionale, e degli ospedali universitari.

Figura 4. Consumo di antibiotici sistemici in ricovero ordinario per stabilimento (Emilia-Romagna 2007)

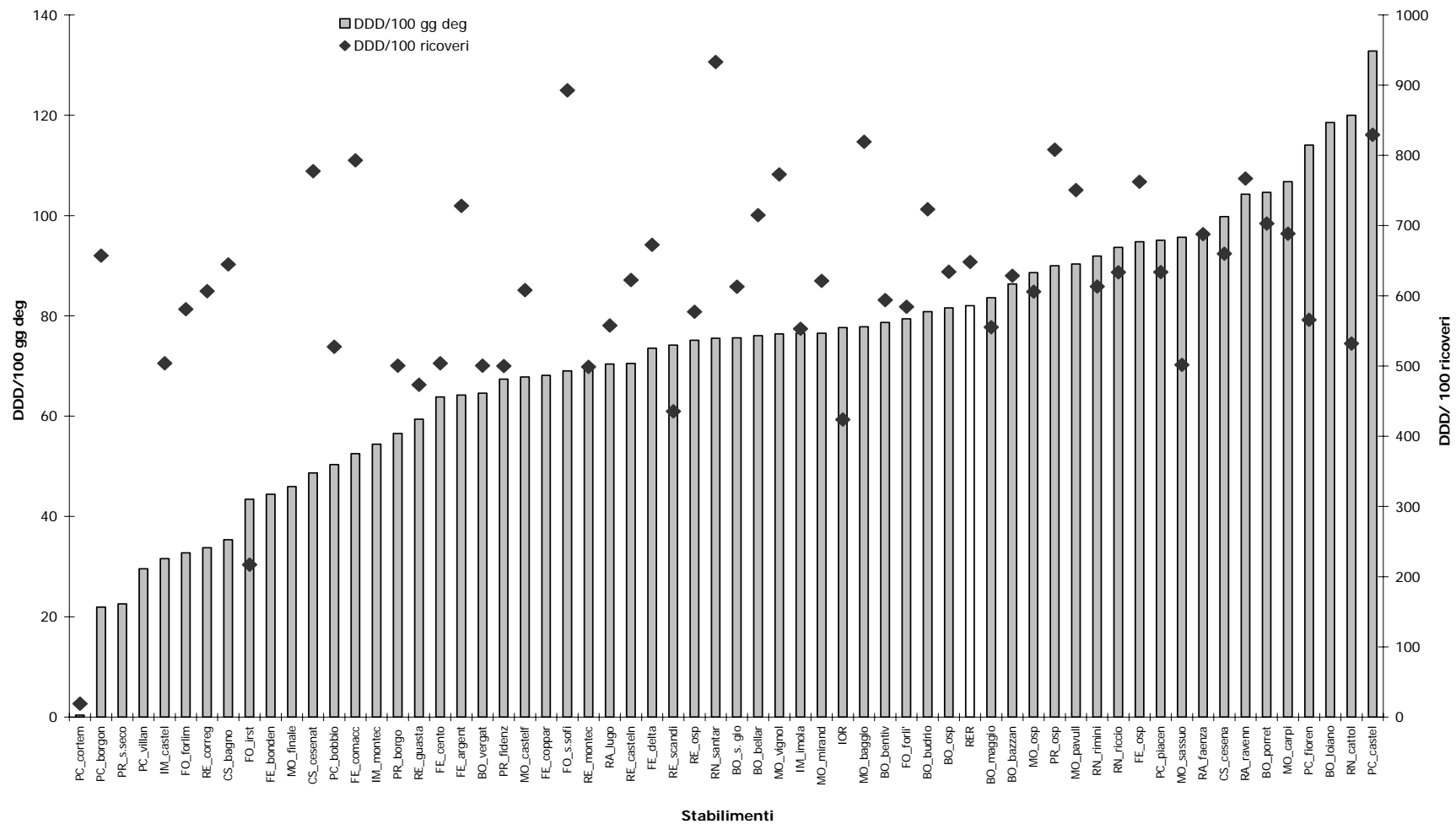
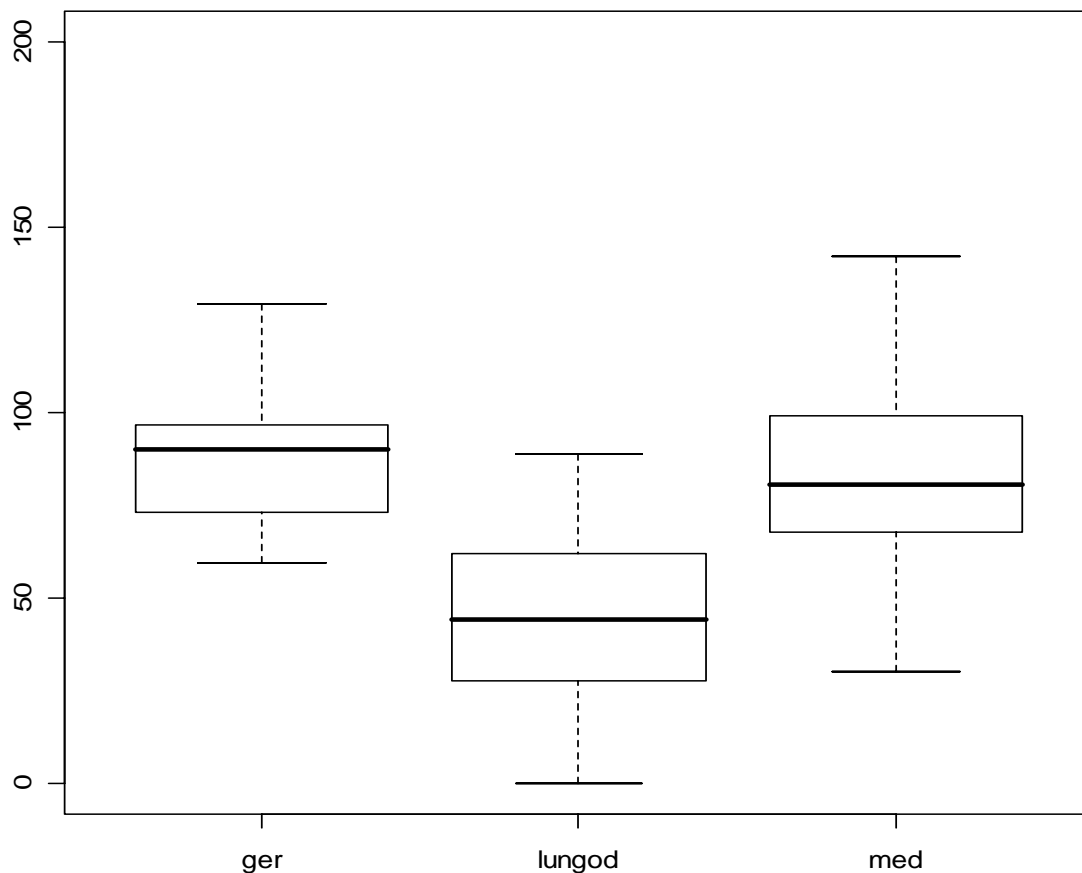


Figura 5. Consumo di antibatterici sistemici (J01): *boxplot* relativi ai reparti di tre discipline cliniche (geriatria, lungodegenza e medicina). In ordinata è riportato il tasso di consumo espresso in DDD/100 gg degenza rilevato per l'anno 2007



Commento su variabilità dei consumi nell'ambito di tre discipline cliniche

I *boxplot* illustrano la variabilità dei consumi dei diversi reparti della regione relativi alle discipline geriatria, lungodegenza e medicina. Il rettangolo include il 75% dei reparti della specifica disciplina (*range* interquartile), mentre la linea in neretto all'interno del rettangolo indica il reparto/reparti con il tasso di consumo mediano. Gli intervalli tratteggiati includono la maggior parte dei reparti, ad eccezione di alcuni che presentano tassi di consumo con valori estremi (detti *outliers*) non riportati nella figura per convenienza di rappresentazione grafica.

In sintesi, si può dire che i reparti di geriatria mostrano una maggiore omogeneità dei consumi, mentre le lungodegenze usano tendenzialmente meno antibatterici (per giornate di degenza) delle altre due discipline considerate.

Analisi per classi di antibatterici

L'incremento dei consumi nel periodo 2004-2007 è quasi interamente determinato dal maggior uso di penicilline associate ad inibitori delle beta lattamasi e fluorochinoloni. Anche per cefalosporine di III generazione, glicopeptidi e carbapenemi si osserva un aumento, sebbene meno accentuato. Per le cefalosporine di IV generazione vi è invece una riduzione dell'uso nel periodo considerato (da 0,51 a 0,20 DDD/100 giornate di degenza).

In Figura 6 è riportato l'andamento temporale dei consumi delle classi di antibatterici, che verranno poi esplorate nel dettaglio nelle Figure 7-13; la Tabella 1 presenta invece, per il solo anno 2007, il dettaglio dei consumi per classe di antibiotico e per principio attivo.

Figura 6. Consumo per classe di antibatterici in regime di ricovero ordinario (Emilia-Romagna 2004-2007)

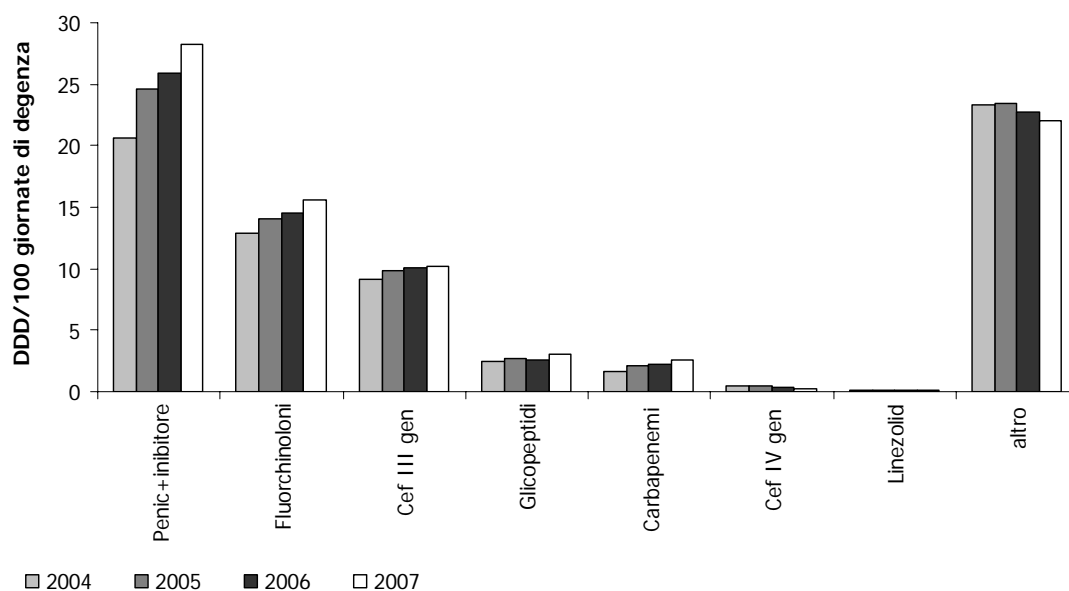


Tabella 1. Consumo ospedaliero di antibatterici sistemici per classi e principi attivi, in ordine di frequenza (Emilia-Romagna 2007)

ATC	DESCRIZIONE ATC	DDD/100 gg deg	% (su tot J01)	% (nella classe)
J01	Antibatterici sistemici	82,02	100,0%	
J01CR	Penicilline+inibitori beta lattamasi	28,19	34,4%	
J01CR02	amoxicillina+acido clavulanico	16,65		59,1%
J01CR01	ampicillina+sulbactam	9,24		32,8%
J01CR05	piperacillina+tazobactam	2,29		8,1%
J01CR03	ticarcillina+acido clavulanico	0,004		0,01%
J01MA	Fluorochinoloni	15,61	19,0%	
J01MA02	ciprofloxacina	8,88		56,9%
J01MA12	levofloxacina	4,72		30,2%
J01MA14	moxifloxacina	1,81		11,6%
	altri fluorochinoloni	0,19		1,2%
J01DD	Cefalosporine III generazione	10,24	12,5%	
J01DD04	ceftriaxone	6,89		67,2%
J01DD02	ceftazidima	1,43		13,9%
J01DD01	cefotaxima	1,39		13,5%
	altre cefalosporine III generazione	0,54		5,3%
J01FA	Macrolidi	5,01	6,1%	
J01FA10	azitromicina	2,51		50,1%
J01FA09	claritromicina	2,34		46,7%
	altri macrolidi	0,16		3,2%
J01DB - J01DC	Cefalosporine I-II generazione	4,79	5,8%	
J01CA	Penicilline ad ampio spettro	4,00	4,9%	
J01XA	Glicopeptidi	3,00	3,7%	
J01XA02	teicoplanina	2,05		68,4%
J01XA01	vancomicina	0,95		31,6%
J01G	Aminoglicosidi	2,81	3,4%	
J01DH	Carbapenemi	2,61	3,2%	
J01DH02	meropenem	2,37		90,9%
J01DH51	imipenem	0,23		9,0%
J01DH03	ertapenem	0,002		0,1%
J01DE	Cefalosporine IV generazione	0,20	0,2%	
J01XX08	linezolid	0,13		0,2%
	altro	5,42		6,6%

Le penicilline associate a inibitori delle beta lattamasi sono gli antibiotici più utilizzati in ospedale (34%). La maggior parte dei consumi all'interno di questa classe è costituito dall'associazione di amoxicillina e acido clavulanico (59%), seguita a distanza da ampicillina-sulbactam (33%) e piperacillina-tazobactam (8%).

Commento su penicilline associate ad inibitori delle beta lattamasi

Il largo consumo di questi antibiotici (osservato anche in ambito comunitario) è facilmente spiegabile se si tiene conto del loro ampio spettro di azione e della facilità di somministrazione; per amoxicillina/acido clavulanico è infatti disponibile la formulazione orale che ne promuove l'impiego in comunità e consente la *switch therapy* in trattamenti iniziati per via parenterale. È però importante notare l'elevata prevalenza di resistenza e sensibilità intermedia degli enterobatteri (es. *Escherichia coli*) a questo farmaco osservata in Emilia-Romagna (Gagliotti *et al.*, 2008) e anche in contesti, quali l'Olanda e la Svezia, con politiche di uso di antibiotici più restrittive (SWAB, 2008; SWEDRES, 2007). Per i ceppi che presentano elevati livelli di minima concentrazione inibente (MIC), pur non essendo francamente resistenti, l'efficacia clinica e batteriologica di amoxicillina-acido clavulanico deve essere considerata sub-ottimale, soprattutto in caso di somministrazione per via orale (SWAB, 2006). Questi microrganismi con sensibilità intermedia ad amoxicillina-acido clavulanico, che sono spesso produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL), potrebbero quindi resistere a una terapia antibiotica non completamente efficace, promuovendo la diffusione di fenomeni di resistenza e multiresistenza a penicilline, cefalosporine e altre classi di antibiotici quali fluorochinoloni e aminoglicosidi. È infine da segnalare come i metodi automatizzati per testare la sensibilità agli antibiotici, che sono estesamente utilizzati in ambito regionale, abbiano limiti documentati nel rilevare le resistenze di *Pseudomonas aeruginosa* a piperacillina-tazobactam, che sono probabilmente sottostimate e quindi ancora più frequenti di quanto finora osservato (Juretschko, 2007; Sader, 2006).

I fluorochinoloni sono la seconda classe di antibatterici con elevato consumo ospedaliero (19% del totale nel 2007). La ciprofloxacina è la prima molecola all'interno di questa classe (57%), seguita da levofloxacina (30%) e moxifloxacina (12%).

Commento su fluorochinoloni

L'uso frequente di questi antibatterici in ambito ospedaliero e comunitario pone un serio problema di incremento delle resistenze, come già rilevato dal sistema di sorveglianza regionale (Gagliotti *et al.*, 2008). Le resistenze ai fluorochinoloni degli enterobatteri (in particolare di *Escherichia coli*) sono spesso veicolate da plasmidi (materiale genico extracromosomico trasferibile da un microrganismo a un altro) che contengono anche geni di resistenza a cefalosporine e aminoglicosidi (EARSS, 2008; Paterson, 2006; Pitout, 2008). L'uso inappropriato dei fluorochinoloni costituisce quindi, con ogni probabilità, un importante fattore di promozione dei fenomeni di resistenza e multiresistenza osservati in ambito regionale, che rendono sempre più difficile la terapia empirica e mirata delle infezioni.

È infine utile segnalare la recente presa di posizione della Food and Drug Administration statunitense che ha introdotto una etichetta di allerta (*black box*) nelle indicazioni di uso dei fluorochinoloni, con particolare riferimento ai pazienti anziani, trapiantati o in terapia steroidea che sono a maggior rischio di tendinite e rottura tendinea associate a questi farmaci. Lo stesso ente ha inoltre raccomandato l'immediata sospensione dei fluorochinoloni in caso di dolori muscolo-tendinei e ha evidenziato gli altri possibili effetti collaterali associati al loro uso: convulsioni, allucinazioni, aritmie (allungamento dell'intervallo QT e torsione di punta) e diarrea da *Clostridium difficile* (Tanne, 2008).

Le cefalosporine di III generazione (in particolare ceftriaxone, cefotaxima e ceftazidima) sono antibiotici molto utilizzati in ospedale e costituiscono circa il 13% dei consumi totali (la terza classe in ordine di frequenza).

Commento su cefalosporine di III generazione

Anche per questi farmaci sono in aumento le resistenze in ambito regionale e internazionale (EARSS, 2008; Gagliotti *et al.*, 2008); particolarmente preoccupante è la diffusione (mediata da plasmidi) delle ESBL di tipo CTX-M (Pitout, 2008).

Le cefalosporine di IV generazione, pur rimanendo nel loro complesso al di sotto dell'1% dei consumi totali regionali, in alcuni reparti di medicina, geriatria e lungodegenza sono utilizzate più frequentemente (dati di dettaglio forniti alle singole Aziende).

I glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina) costituiscono circa il 4% dei consumi di antibatterici sistemici in ospedale. Il principio attivo largamente più utilizzato è la teicoplanina (68% del totale). Si osserva una notevole variabilità tra Aziende, stabilimenti e singoli reparti per quanto riguarda sia l'uso complessivo dei glicopeptidi sia la quota relativa alla vancomicina, che in alcuni contesti è addirittura nulla (dati di dettaglio forniti alle singole Aziende).

I carbapenemi costituiscono circa il 3% dei consumi di antibatterici ospedalieri. Si osserva anche in questo caso una notevole variabilità tra Aziende, stabilimenti e singoli reparti.

Il linezolid è un antibiotico di recente introduzione e ancora scarso utilizzo (0,2% del totale); ciò nonostante, visti i costi e la particolare nicchia prescrittiva (specifiche infezioni da batteri Gram positivi multiresistenti), è importante valutarne l'impiego nelle diverse realtà e l'andamento temporale della prescrizione.

Nelle Figure 7-13 le Aziende sono riportate in ordine crescente rispetto al tasso di consumo complessivo per giornate di degenza, come in Figura 4.

Si evidenzia come Aziende che hanno un consumo globale di antibatterici inferiore alla media regionale presentino però consumi di specifiche classi di antibiotico in alcuni casi molto superiori alla media regionale (ad esempio l'Azienda USL di Forlì per le cefalosporine di III generazione - *Figura 9*; gli Istituti ortopedici Rizzoli per i glicopeptidi - *Figura 11*; l'Azienda USL di Imola per i carbapenemi - *Figura 12*).

Figura 7. Consumo di penicilline associate ad inibitori delle beta lattamasi (J01CR) in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

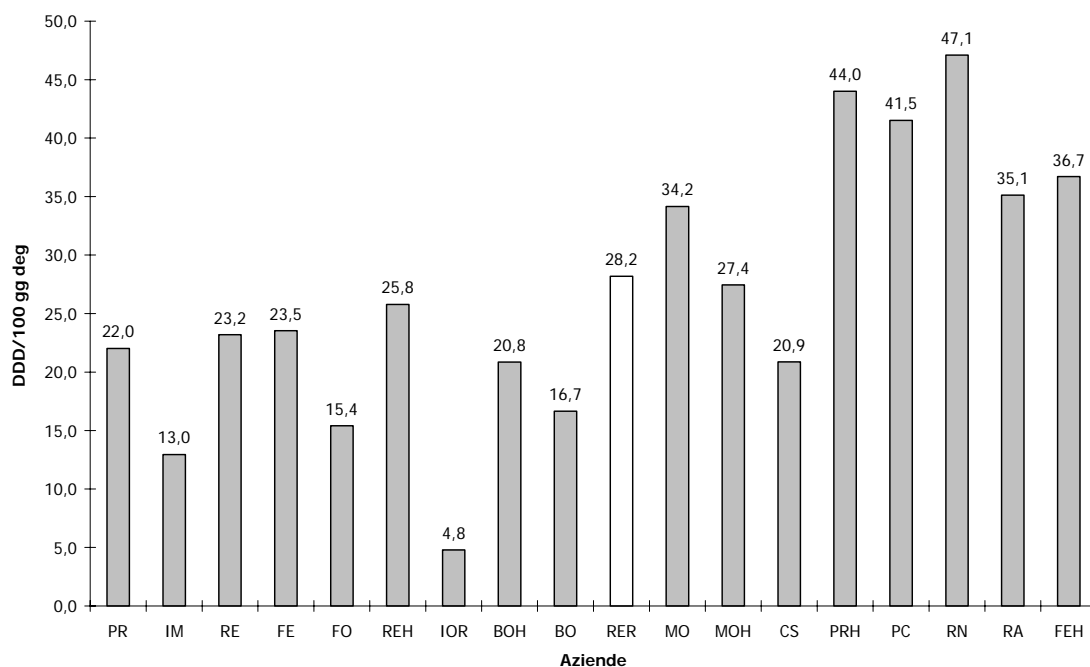


Figura 8. Consumo di fluorochinoloni (J01MA) in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

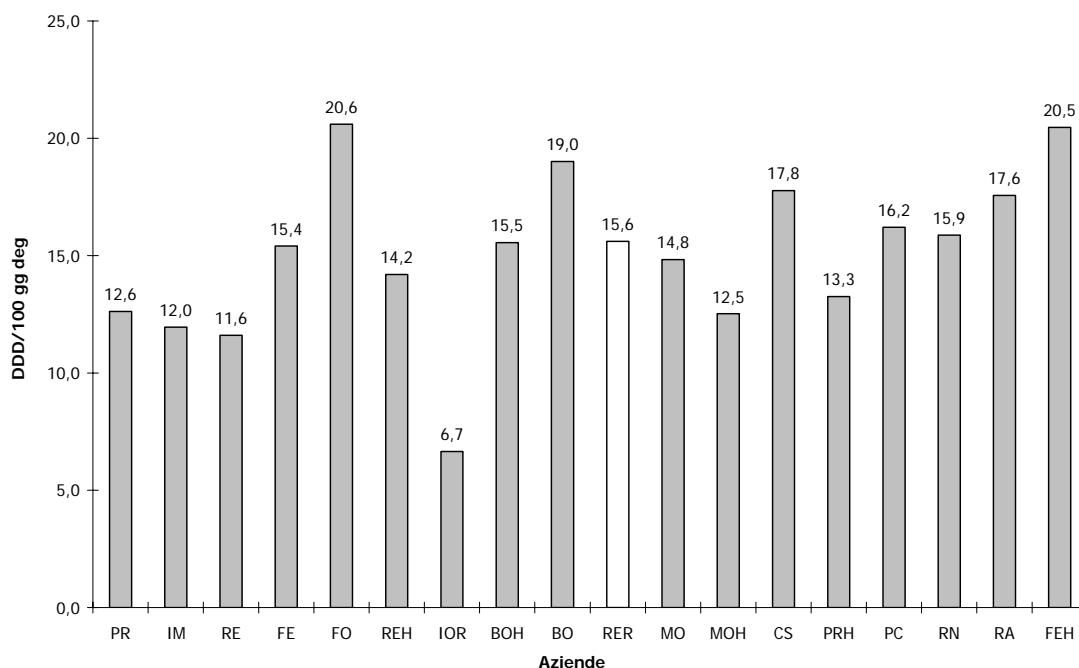


Figura 9. Consumo di cefalosporine di III generazione (J01DD) in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

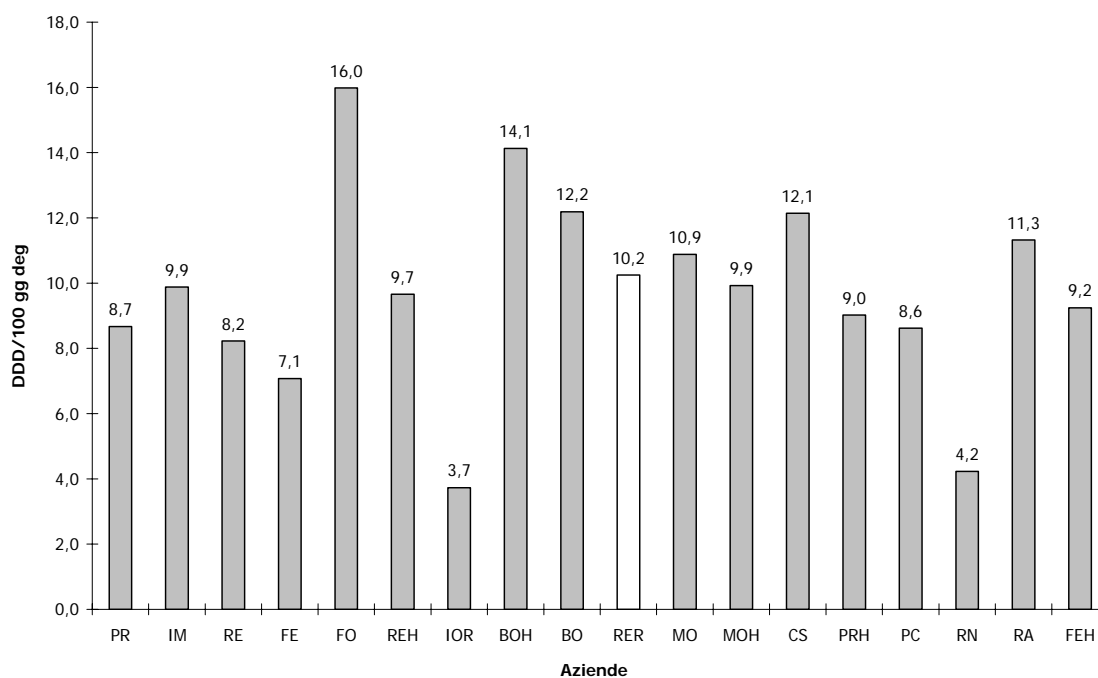


Figura 10. Consumo di cefalosporine di IV generazione (J01DE) in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

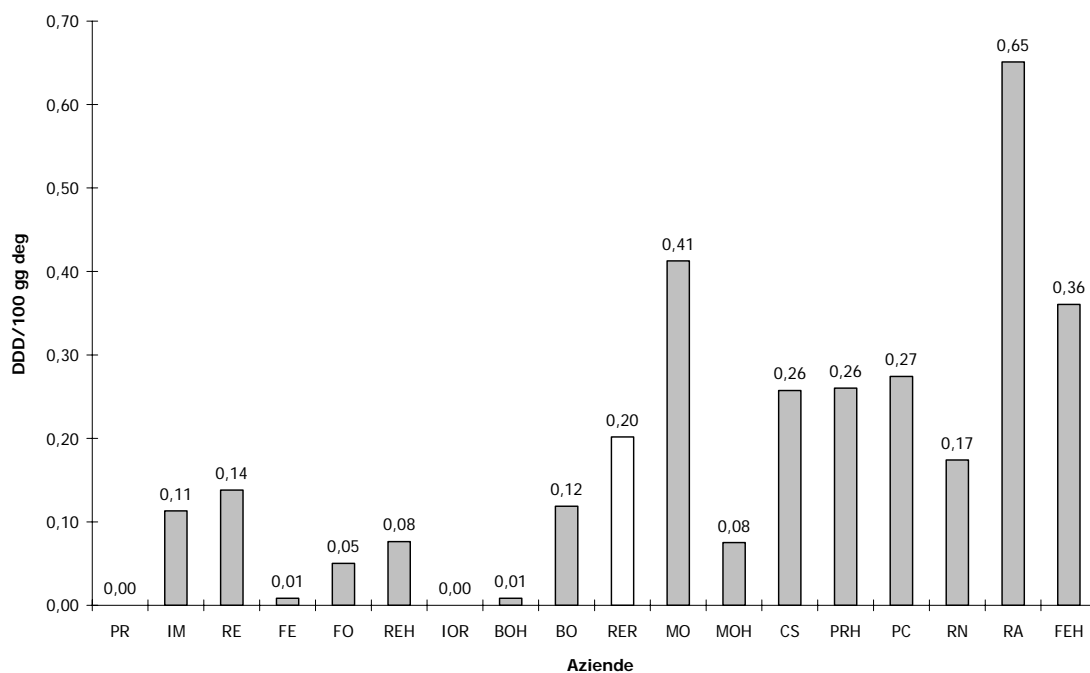


Figura 11. Consumo di glicopeptidi (J01XA) in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

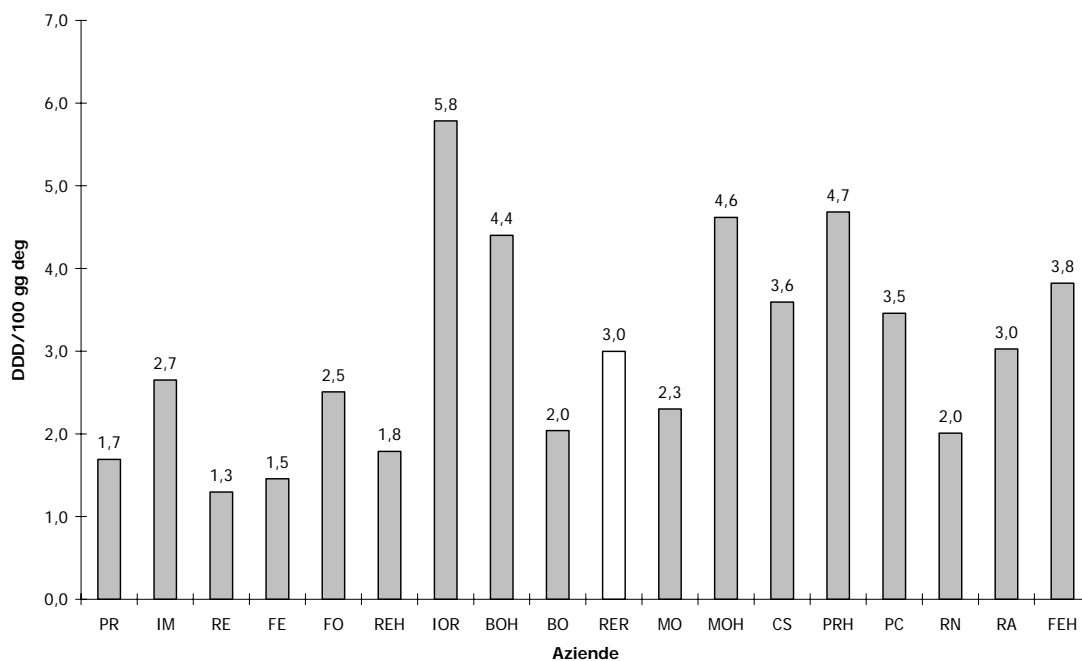


Figura 12. Consumo di carbapenemi (J01DH) in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

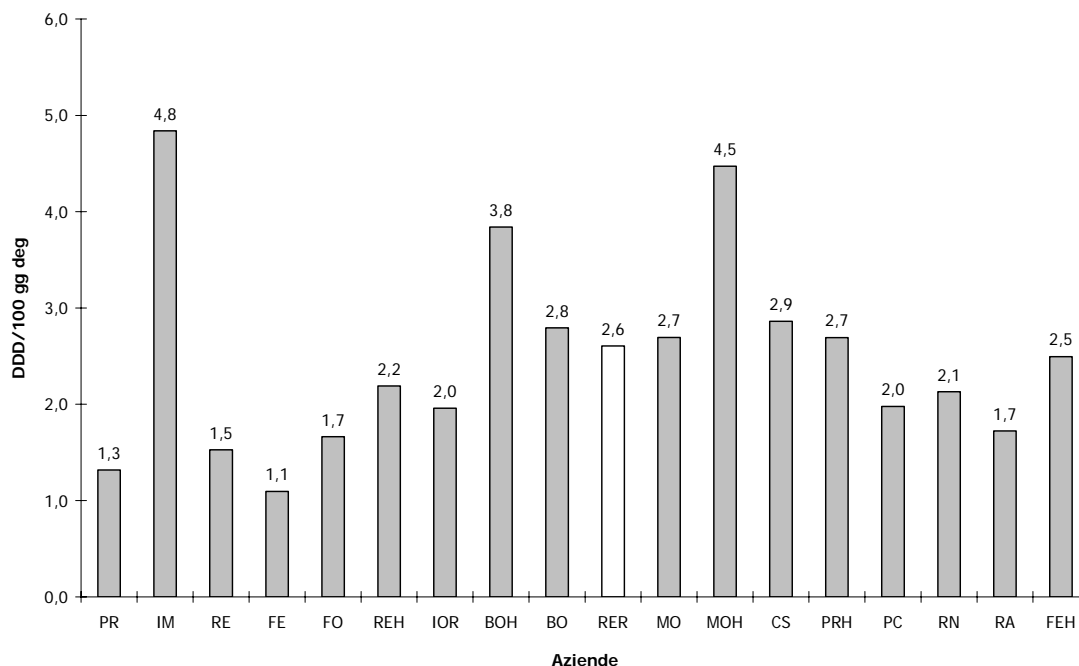
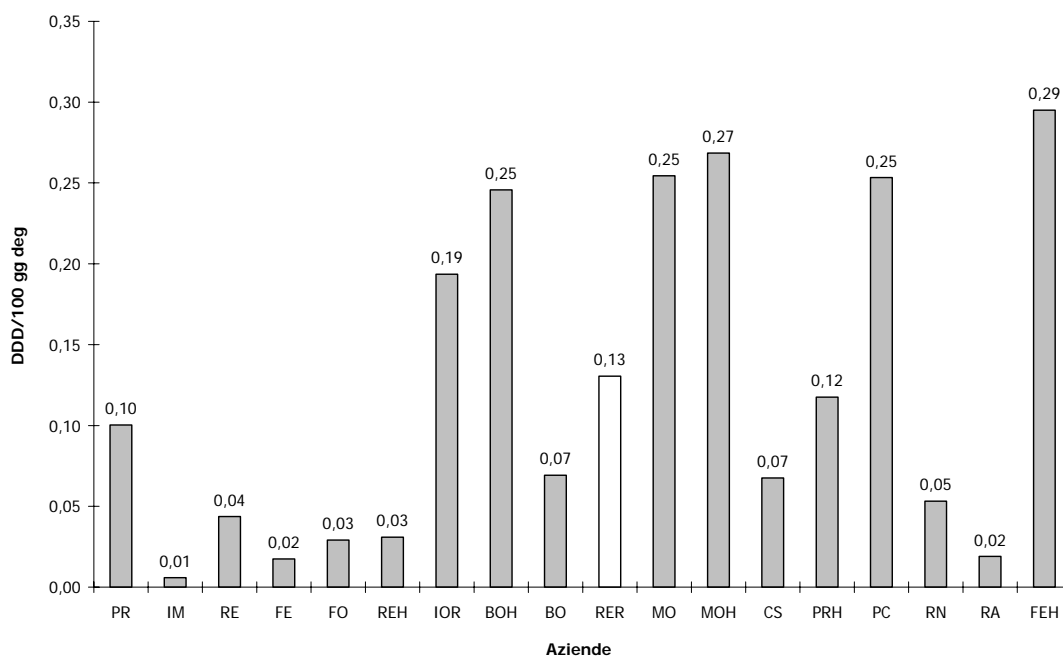


Figura 13. Consumo di linezolid (J01XX08) in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

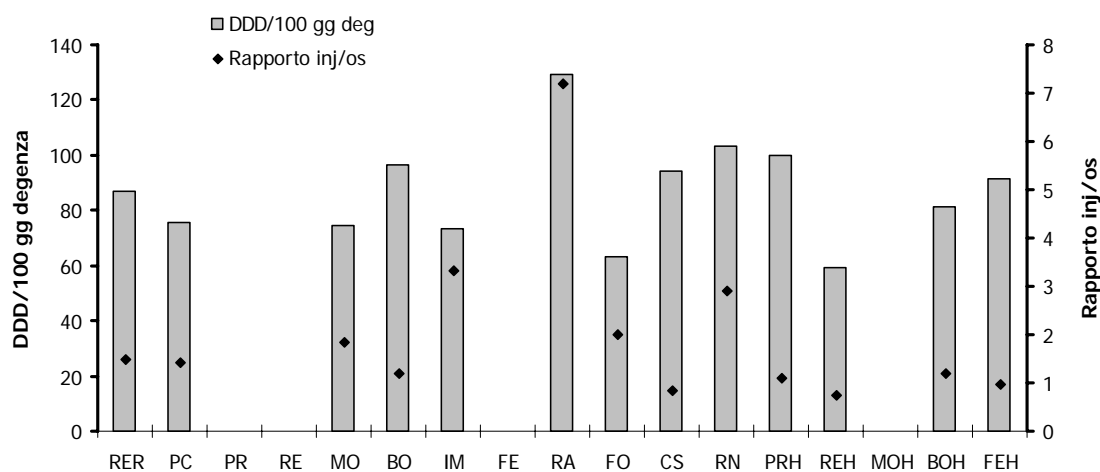


Rapporto iniettabili/orali

Nelle medicine è stata rilevata la tendenza a un maggiore utilizzo delle formulazioni parenterali rispetto a quelle orali (rapporto inj/os) (valore regionale = 1,3; *range* 0,6 - 2,2), come anche nelle geriatrie (valore regionale = 1,5; *range* 0,7 - 7,2); tale rapporto è risultato più frequentemente inferiore a 1 per i reparti di lungodegenza (valore regionale = 1,0; *range* 0,4 - 1,6).

Nelle geriatrie, dove il rapporto formulazioni iniettabili e orali risulta più elevato, non esiste tuttavia una relazione con il consumo di farmaci antibatterici (*Figura 14*). Solo nella realtà di Ravenna un elevato rapporto si accompagna a un uso di antibiotici superiore alla media regionale.

Figura 14. Confronto tra DDD/100 giornate di degenza e rapporto formulazioni iniettabili/orali per le geriatrie di ciascuna Azienda



NB Alcune Aziende (PR, RE, FE e MOH) non hanno reparti di geriatria.

Antimicotici sistemici

I consumi ospedalieri di antimicotici sistemici (classe ATC J02) mostrano una minore variabilità rispetto agli antibatterici in ambito regionale se si considerano sia le diverse Aziende che i diversi stabilimenti. Fanno eccezione gli ospedali universitari (*Figure 15-17*) dove si concentrano i reparti con più elevati consumi di antimicotici (es. oncologia, ematologia, terapia intensiva e malattie infettive). Particolarmente elevati appaiono i tassi di consumo nell'Azienda ospedaliero-universitaria di Modena.

Figura 15. Consumo di antimicotici in regime di ricovero ordinario (Emilia-Romagna 2004-2007)

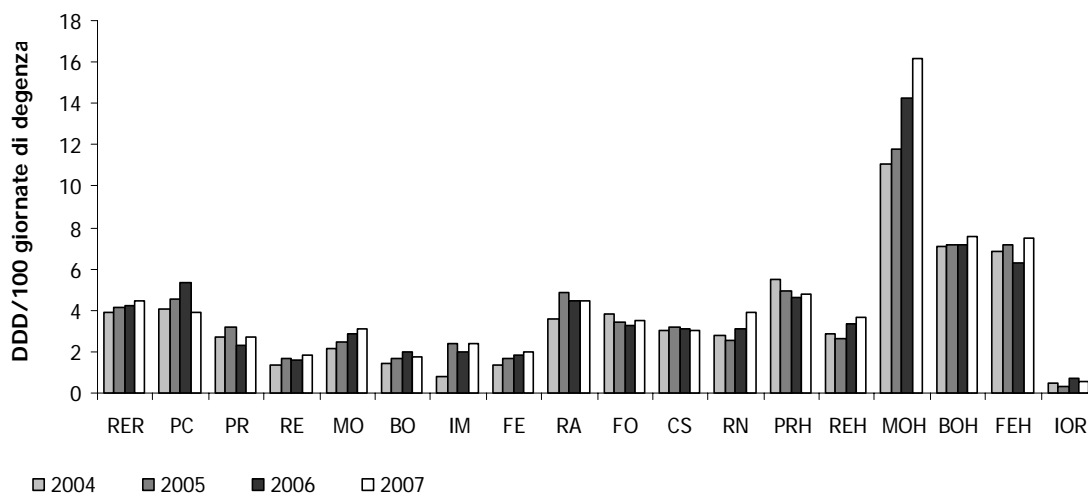
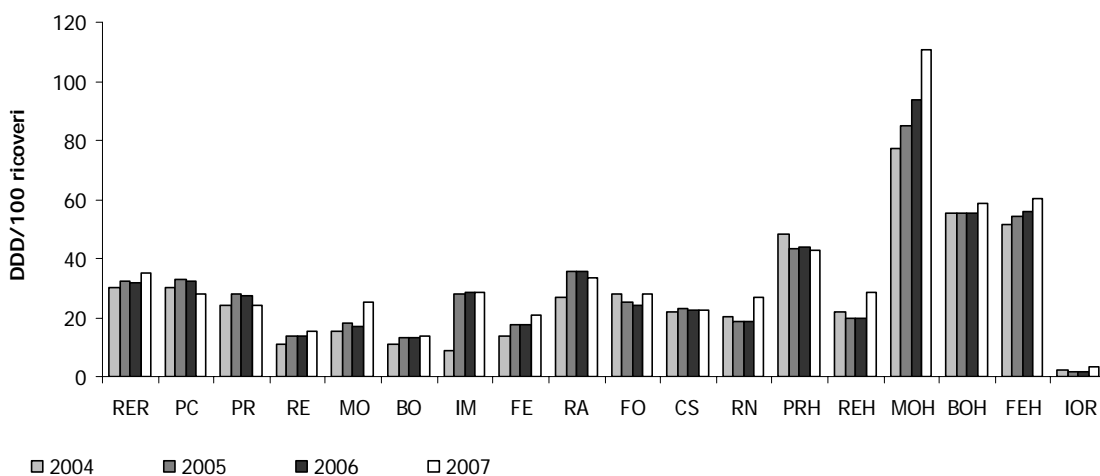


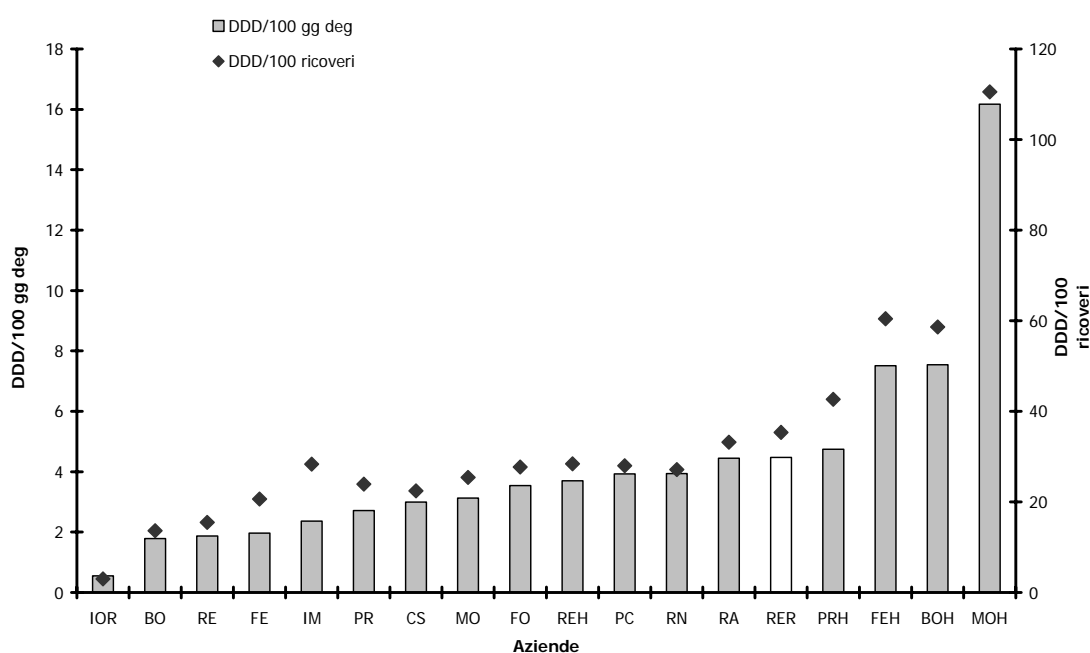
Figura 16. Consumo di antimicotici in regime di ricovero ordinario (Emilia-Romagna 2004-2007)



Commento sui consumi di antimicotici sistemici

Le differenze tra i due diversi tassi di consumo (DDD/100 giornate di degenza e DDD/100 ricoveri), osservate per i consumi di antibatterici sistemici, sono molto meno accentuate per gli antimicotici. Ciò è verosimilmente dovuto alla tipologia di pazienti a cui vengono prescritti questi farmaci; tali pazienti hanno infatti caratteristiche omogenee nei diversi stabilimenti considerati e sono ricoverati in un numero limitato di reparti con degenze medie non molto diverse.

Figura 17. Consumo di antimicotici sistemici in ricovero ordinario per Azienda (Emilia-Romagna 2007)



Analisi per classi di antimicotici

I derivati triazolici sono gli antimicotici maggiormente impiegati in ospedale (86%). All'interno della classe, il fluconazolo rappresenta l'80% dei consumi, seguito da itraconazolo (17%) e voriconazolo (3%). L'amfotericina B rappresenta il 12% del consumo complessivo di antimicotici, con un più largo utilizzo delle due formulazioni lipidiche rispetto al desossicolato (89% vs 11%). Le rimanenti molecole, caspofungin, ketoconazolo e flucitosina, rappresentano complessivamente circa il 2% del consumo totale di antimicotici (*Tabella 2*).

Le Figure 18-22 riportano con maggiore dettaglio i tassi di consumo per le discipline esaminate.

Tabella 2. Consumo ospedaliero di antimicotici sistemici per classi e principi attivi, in ordine di frequenza (Emilia-Romagna 2007)

ATC	DESCRIZIONE ATC	DDD/100 gg deg	% (su tot J02)	% (nella classe)
J02	Antimicotici sistemici	4,47	100,0%	
J02AC	Derivati triazolici	3,84	85,9%	
J02AC01	fluconazolo	3,08		80,1%
J02AC02	itraconazolo	0,64		16,7%
J02AC03	voriconazolo	0,12		3,1%
J01AC04	posaconazolo	0,01		0,1%
J02AA	Antimicotici sistemici, antibiotici	0,52	11,6%	
J02AA01	amfotericina B	0,52		100,0%
	amfotericina B liposomiale	0,30		57,4%
	amfotericina B in complessi lipidici	0,16		31,4%
	amfotericina B desossicolato	0,06		11,2%
J02AX	Altri antimicotici sistemici	0,097	2,2%	
J02AX04	caspofungin	0,095		98,0%
J02AX01	flucitosina	0,002		2,0%
J02AB	Derivati imidazolici	0,013	0,3%	
J02AB02	ketoconazolo	0,013		100,0%

Figura 18. Consumo di antimicotici sistemici in ricovero ordinario per disciplina (Emilia-Romagna 2007)

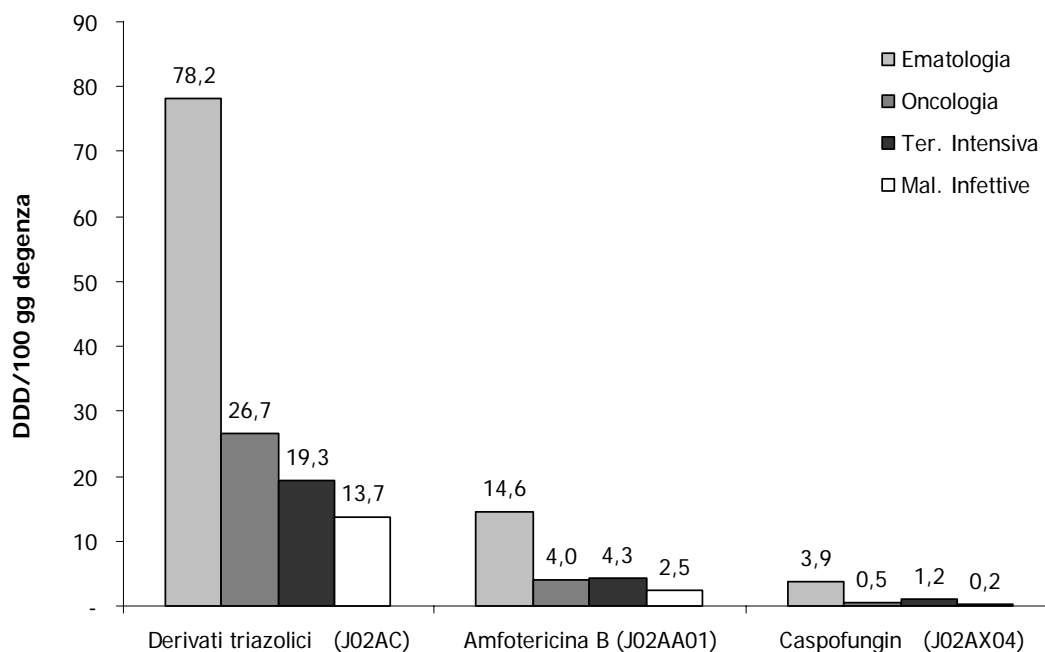


Figura 19. Consumo di antimicotici sistemici nei reparti di ematologia per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

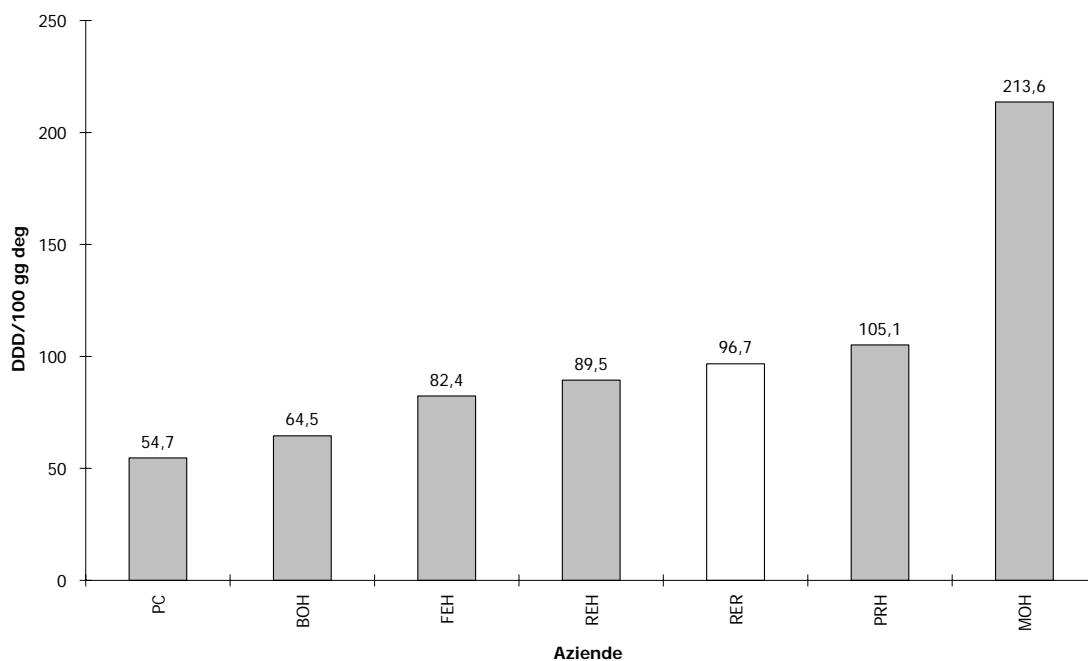


Figura 20. Consumo di antimicotici sistemici nei reparti di oncologia per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

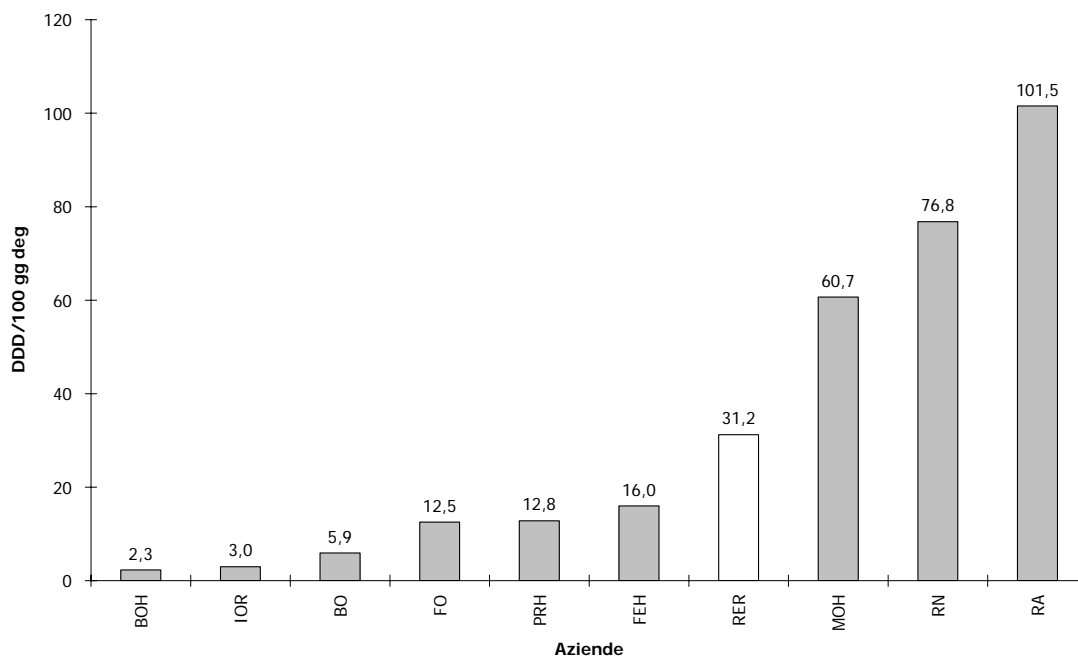


Figura 21. Consumo di antimicotici sistemici nei reparti di terapia intensiva per Azienda (Emilia-Romagna 2007)

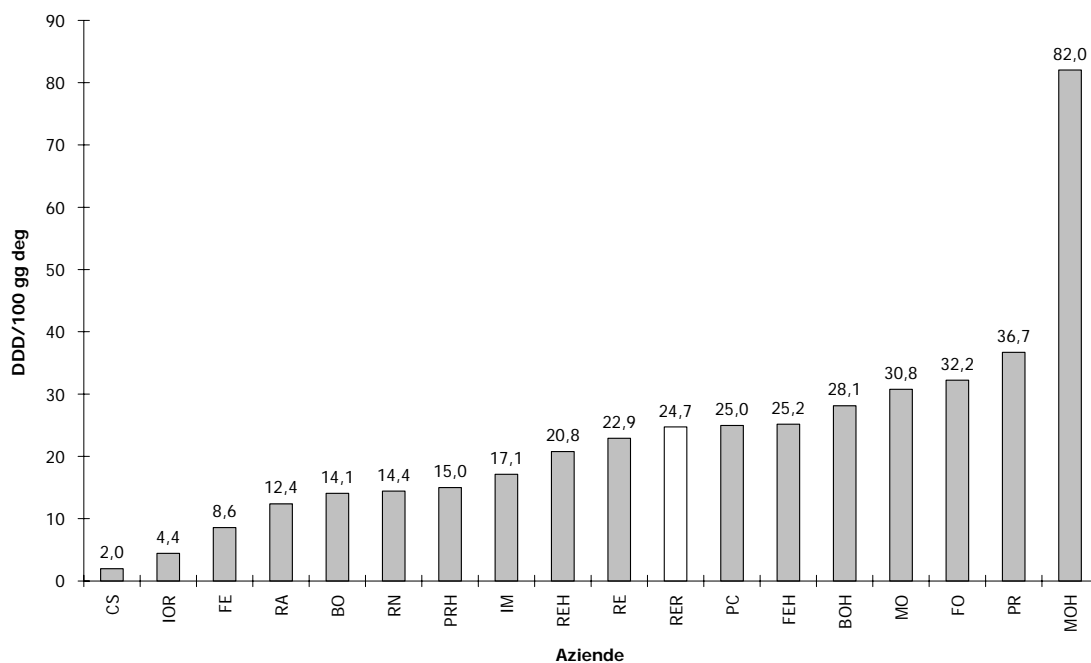
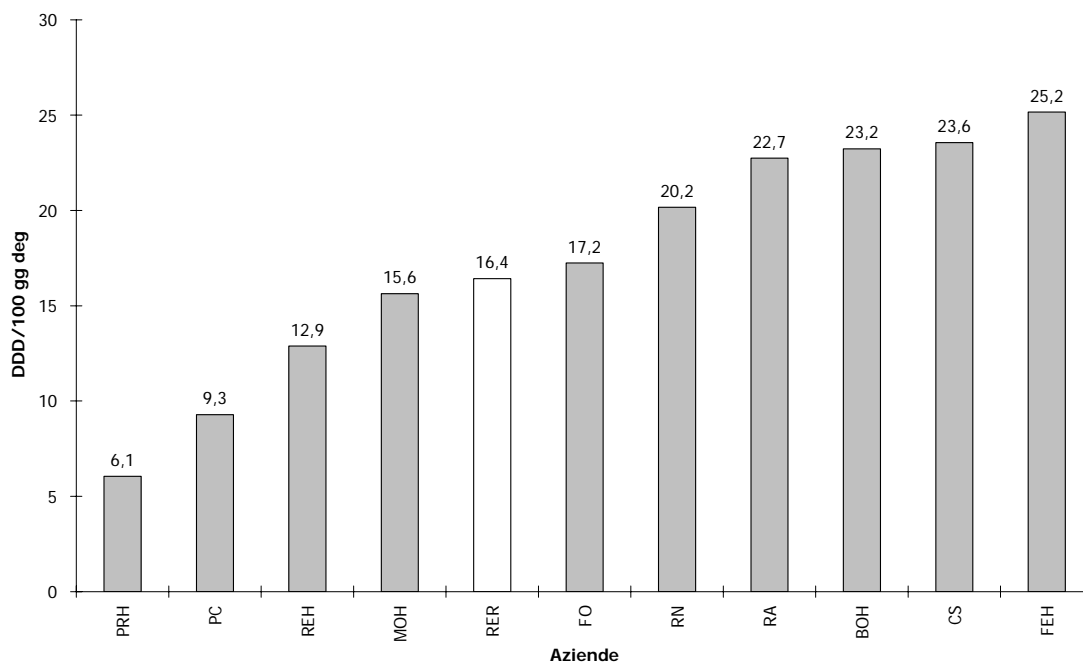


Figura 22. Consumo di antimicotici sistemici nei reparti di malattie infettive per Azienda (Emilia-Romagna 2007)



Bibliografia

- EARSS Management Team. EARSS Annual Report 2007. Bilthoven, RIVM, 2008.
<http://www.rivm.nl/earss/>
- Filius P.M.G., Liem T.B.Y., van der Linden P.D., Janknegt R., Natsch S., Vulto A.G., Verbrugh H.A. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *JAC*, 55: 805-808, 2005.
- Gagliotti C., Buttazzi R., Capatti C., Cassani C., Lanzoni M., Resi D. Sarti M., Venturelli C., Moro M.L. *Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006*. Collana Dossier, n 161. Bologna, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, 2008.
- Juretschko S., Labombardi V.J., Lerner S.A., Schreckenberger P.C.; Pseudomonas AST Study Group. Accuracies of beta-lactam susceptibility test results for *Pseudomonas aeruginosa* with four automated systems (BD Phoenix, MicroScan WalkAway, Vitek, and Vitek 2). *J Clin Microbiol*, 45: 1339-1342, 2007.
- Paterson D.L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*, 34: S20-S28, 2006.
- Pitout J.D., Laupland K.B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*, 8: 159-166, 2008.
- Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N. Accuracy of three automated systems (MicroScan WalkAway, VITEK, and VITEK 2) for susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* against five broad-spectrum beta-lactam agents. *J Clin Microbiol*, 44: 1101-1104, 2006.
- SWAB. *Optimization of the antibiotic policy in the Netherlands: SWAB guidelines for antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections*. 2006.
<http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/showfs/foreign>
- SWAB. *NethMap 2008. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in The Netherlands*. 2008.
<http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/showfs/foreign>
- SWEDRES. *Report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human medicine*. 2007.
- Tanne J.H. FDA adds "black box" warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ*, 337: a816, 2008.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2007.

COLLANA DOSSIER

a cura dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale

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 edizione. 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. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale. Sono anche scaricabili dal sito http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/archivio_dossier_1.htm

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. (*)
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. 5^a 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 sottterraneo. 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 per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002.
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna, 2003. (*)

80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna, 2003. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna, 2003. (*)
82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna, 2003. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna, 2003. (*)
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (*)
92. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2003. Bologna, 2004. (*)
93. Le liste di attesa dal punto di vista del cittadino. Bologna, 2004. (*)
94. Raccomandazioni per la prevenzione delle lesioni da decubito. Bologna, 2004. (*)
95. Prevenzione delle infezioni e delle lesioni da decubito. Azioni di miglioramento nelle strutture residenziali per anziani. Bologna, 2004. (*)
96. Il lavoro a tempo parziale nel Sistema sanitario dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
97. Il sistema qualità per l'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2004.
98. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 1992-2002. Bologna, 2004. (*)
99. La sorveglianza per la sicurezza alimentare in Emilia-Romagna nel 2002. Bologna, 2004. (*)
100. Dinamiche del personale infermieristico in Emilia-Romagna. Permanenza in servizio e mobilità in uscita. Bologna, 2004. (*)
101. Rapporto sulla specialistica ambulatoriale 2002 in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
102. Antibiotici sistemici in età pediatrica. Prescrizioni in Emilia-Romagna 2000-2002. Bologna, 2004. (*)

103. Assistenza alle persone affette da disturbi dello spettro autistico. Bologna, 2004. (*)
104. Sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere in terapia intensiva. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2004. (*)
105. SapereAscoltare. Il valore del dialogo con i cittadini. Bologna, 2005.
106. La sostenibilità del lavoro di cura. Famiglie e anziani non autosufficienti in Emilia-Romagna. Sintesi del progetto. Bologna, 2005. (*)
107. Il bilancio di missione per il governo della sanità dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
108. Contrastare gli effetti negativi sulla salute di disuguaglianze sociali, economiche o culturali. Premio Alessandro Martignani - III edizione. Catalogo. Bologna, 2005.
109. Rischio e sicurezza in sanità. Atti del convegno Bologna, 29 novembre 2004. Sussidi per la gestione del rischio 3. Bologna, 2005.
110. Domanda di cure domiciliare e donne migranti. Indagine sul fenomeno delle badanti in Emilia-Romagna. Bologna, 2005.
111. Le disuguaglianze in ambito sanitario. Quadro normativo ed esperienze europee. Bologna, 2005.
112. La tubercolosi in Emilia-Romagna. 2003. Bologna, 2005. (*)
113. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2005. (*)
114. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2004. Bologna, 2005. (*)
115. Proba Progetto Bambini e antibiotici. I determinanti della prescrizione nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Bologna, 2005. (*)
116. Audit delle misure di controllo delle infezioni post-operatorie in Emilia-Romagna. Bologna, 2005. (*)
117. Dalla Pediatria di comunità all'Unità pediatrica di Distretto. Bologna, 2006. (*)
118. Linee guida per l'accesso alle prestazioni di eco-color doppler: impatto sulle liste di attesa. Bologna, 2006. (*)
119. Prescrizioni pediatriche di antibiotici sistemici nel 2003. Confronto in base alla tipologia di medico curante e medico prescrittore. Bologna, 2006. (*)
120. Tecnologie informatizzate per la sicurezza nell'uso dei farmaci. Sussidi per la gestione del rischio 4. Bologna, 2006.
121. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura. Bologna, 2006. (*)
122. Tecnologie per la sicurezza nell'uso del sangue. Sussidi per la gestione del rischio 5. Bologna, 2006. (*)
123. Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Sorveglianza e controllo. Bologna, 2006.

124. Indicazioni per l'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi. Bologna, 2006. (*)
125. Il clima organizzativo nelle Aziende sanitarie - ICONAS. Cittadini, Comunità e Servizio sanitario regionale. Metodi e strumenti. Bologna, 2006. (*)
126. Neuropsichiatria infantile e Pediatria. Il progetto regionale per i primi anni di vita. Bologna, 2006. (*)
127. La qualità percepita in Emilia-Romagna. Strategie, metodi e strumenti per la valutazione dei servizi. Bologna, 2006. (*)
128. La guida DISCERNere. Valutare la qualità dell'informazione in ambito sanitario. Bologna, 2006. (*)
129. Qualità in genetica per una genetica di qualità. Atti del convegno Ferrara, 15 settembre 2005. Bologna, 2006. (*)
130. La root cause analysis per l'analisi del rischio nelle strutture sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 6. Bologna, 2006.
131. La nascita pre-termine in Emilia-Romagna. Rapporto 2004. Bologna, 2006. (*)
132. Atlante dell'appropriatezza organizzativa. I ricoveri ospedalieri in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (*)
133. Reprocessing degli endoscopi. Indicazioni operative. Bologna, 2006. (*)
134. Reprocessing degli endoscopi. Eliminazione dei prodotti di scarto. Bologna, 2006. (*)
135. Sistemi di identificazione automatica. Applicazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 7. Bologna, 2006. (*)
136. Uso degli antimicrobici negli animali da produzione. Limiti delle ricette veterinarie per attività di farmacovigilanza. Bologna, 2006. (*)
137. Il profilo assistenziale del neonato sano. Bologna, 2006. (*)
138. Sana o salva? Adesione e non adesione ai programmi di screening femminili in Emilia-Romagna. Bologna, 2006. (*)
139. La cooperazione internazionale negli Enti locali e nelle Aziende sanitarie. Premio Alessandro Martignani - IV edizione. Catalogo. Bologna, 2006. (*)
140. Sistema regionale dell'Emilia-Romagna per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza. 2003-2005. Bologna, 2006. (*)
141. Accredimento e governo clinico. Esperienze a confronto. Atti del convegno Reggio Emilia, 15 febbraio 2006. Bologna, 2007. (*)
142. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2005. Bologna, 2007. (*)
143. Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna. Razionale, obiettivi, metodi e strumenti. Bologna, 2007. (*)
144. La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento. Bologna, 2007. (*)

145. Disuguaglianze in cifre. Potenzialità delle banche dati sanitarie. Bologna, 2007. (*)
146. Gestione del rischio in Emilia-Romagna 1999-2007. Sussidi per la gestione del rischio 8. Bologna, 2007. (*)
147. Accesso per priorità in chirurgia ortopedica. Elaborazione e validazione di uno strumento. Bologna, 2007. (*)
148. I Bilanci di missione 2005 delle Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (*)
149. E-learning in sanità. Bologna, 2007. (*)
150. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2002-2006. Bologna, 2007. (*)
151. "Devo aspettare qui?" Studio etnografico delle traiettorie di accesso ai servizi sanitari a Bologna. Bologna, 2007. (*)
152. L'abbandono nei Corsi di laurea in infermieristica in Emilia-Romagna: una non scelta? Bologna, 2007. (*)
153. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
154. Otite media acuta in età pediatrica. Linea guida regionale. Bologna, 2007. (*)
155. La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke. Bologna, 2007. (*)
156. Atlante della mortalità in Emilia-Romagna 1998-2004. Bologna, 2007. (*)
157. FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato. Bologna, 2007. (*)
158. Mediare i conflitti in sanità. L'approccio dell'Emilia-Romagna. Sussidi per la gestione del rischio 9. Bologna, 2007. (*)
159. L'audit per il controllo degli operatori del settore alimentare. Indicazioni per l'uso in Emilia-Romagna. Bologna, 2007. (*)
160. Politiche e piani d'azione per la salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna, 2007. (*)
161. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2006. Bologna, 2008. (*)
162. Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato. Bologna, 2008. (*)
163. Le Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Una lettura di sintesi dei Bilanci di missione 2005 e 2006. Bologna, 2008. (*)
164. La rappresentazione del capitale intellettuale nelle organizzazioni sanitarie. Bologna, 2008. (*)
165. L'accreditamento istituzionale in Emilia-Romagna. Studio pilota sull'impatto del processo di accreditamento presso l'Azienda USL di Ferrara. Bologna, 2008. (*)
166. Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali. Bologna, 2008. (*)
167. La chirurgia robotica: il robot da Vinci. ORientamenti 1. Bologna, 2008. (*)

168. Educazione continua in medicina in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna, 2008. (*)
169. Le opinioni dei professionisti della sanità sulla formazione continua. Bologna, 2008. (*)
170. Per un Osservatorio nazionale sulla qualità dell'Educazione continua in medicina. Bologna, 2008. (*)
171. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2007. Bologna, 2008. (*)
172. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Bologna, 2009. (*)
173. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna, 2009. (*)
174. I tutor per la formazione nel Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna. Rapporto preliminare. Bologna, 2009. (*)
175. Percorso nascita e qualità percepita. Analisi bibliografica. Bologna, 2009. (*)
176. Utilizzo di farmaci antibatterici e antimicotici in ambito ospedaliero in Emilia-Romagna. Rapporto 2007. Bologna, 2009. (*)

