

ISSN 1591-223X  
**DOSSIER**  
**185-2009**

# **Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) dell'Emilia-Romagna**

## **Report delle attività 2005-2008**



**Ricerca e innovazione**



ISSN 1591-223X  
**DOSSIER**  
**185-2009**



Agenzia  
sanitaria  
e sociale  
regionale



# **Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) dell'Emilia-Romagna**

## **Report delle attività 2005-2008**



**Ricerca e innovazione**

**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, dicembre 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](mailto:fsarti@regione.emilia-romagna.it)

**oppure può essere scaricata dal sito Internet**

[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss185.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss185.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.

## La preparazione del Dossier è stata coordinata da

---

**Rossana De Palma**

**Alessandro Liberati**

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

## Contributi alle singole parti del Dossier

---

### 1. ONCOLOGIA

Innovazione nel trattamento con radioterapia del tumore della mammella

*Susanna Trombetti, Rossana De Palma, Alessandro Liberati*

Appropriatezza farmaci oncologici

*Donato Papini, Rossana De Palma, Alessandro Liberati*

Follow up in oncologia

*Donato Papini, Rossana De Palma, Daniela Riccò, Alessandro Liberati*

### 2. CEREBROVASCOLARE

Stroke care: dai dati di efficacia all'effectiveness - l'audit e la formazione

*Salvatore Ferro, Rebecca Facchini, Marzio Bellanna, Alessandro Liberati*

### 3. DIAGNOSTICA AD ALTO COSTO

L'uso della tomografia computerizzata multistrato nello studio della patologia coronaria - *Elena Berti, Rossana De Palma*

L'uso della tomografia ad emissione di positroni (PET) in oncologia

*Luciana Ballini, Giuseppe Longo, Antonella Negro, Elisa Mazzini, Mila Fanti, Alessandro Liberati*

### 4. CARDIOLOGIA

Gli stent medicati - *Rossana De Palma, Elena Berti, Paolo Guastaroba*

### 5. PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE SEPSI GRAVI

Il progetto LasER - *Davide Resi, Stefano Giordani, Maria Luisa Moro*

### 6. DOCUMENTAZIONE E SOSTEGNO ALLA RICERCA

Anagrafe regionale della ricerca - *Donato Papini, Alessandro Liberati*

Comitati etici - *Donato Papini, Alessandro Liberati*

**La composizione dei gruppi di lavoro è riportata in Appendice 3.**



La prima edizione del Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna (PRI E-R) è stata realizzata con il supporto di risorse proprie della Regione Emilia-Romagna e con il contributo dei seguenti sponsor che ne hanno condiviso le finalità



e inoltre Novartis Farma, Siemens, Takeda



# Indice

<b>Sommario</b>	<b>7</b>
<i>Abstract</i>	11
<b>Prima sezione</b>	<b>13</b>
<b>Introduzione e finalità generali</b>	
<b>Il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R)</b>	<b>15</b>
Le caratteristiche distintive del PRI E-R	17
<b>Seconda sezione</b>	<b>21</b>
<b>Risultati principali dei progetti</b>	
<b>1. Oncologia</b>	<b>23</b>
1.1. Innovazione nel trattamento con radioterapia del tumore della mammella	23
1.2. Appropriatezza farmaci oncologici	29
1.3. <i>Follow up</i> in oncologia	35
<b>2. Cerebrovascolare</b>	<b>39</b>
2.1. Assistenza ai pazienti con ictus	39
<b>3. Diagnostica ad alto costo</b>	<b>45</b>
3.1. L'uso della tomografia computerizzata multistrato nello studio della patologia coronarica	45
3.2. L'uso della tomografia a emissione di positroni (PET) in oncologia	50
<b>4. Cardiologia</b>	<b>57</b>
4.1. Gli <i>stent</i> medicati	57
<b>5. Prevenzione e trattamento delle sepsi gravi</b>	<b>63</b>
5.1. Il progetto LaSER	63
<b>6. Documentazione e sostegno alla ricerca</b>	<b>71</b>
6.1. Anagrafe regionale della ricerca	71
6.2. Comitati etici	76
<b>Bibliografia</b>	<b>79</b>

(continua)

<b>Appendici</b>	<b>81</b>
Appendice 1. Documento programmatico del PRI E-R	83
Appendice 2. <i>Workshop</i> del PRI E-R	91
Appendice 3. Gruppi d lavoro	93



# Sommario

Questo Dossier riassume il *background* scientifico e di *policy* e le caratteristiche principali dei progetti sviluppati all'interno del Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia Romagna (PRI E-R) nel periodo 2005-2008.

Il PRI E-R si è caratterizzato come un'iniziativa programmatica mirata a far crescere nella realtà del sistema sanitario italiano la cultura e la pratica dell'*health services research* intesa come insieme di strumenti utili a comprendere il grado di completezza/immaturità delle conoscenze relative al profilo beneficio/rischio delle innovazioni, e a studiare le condizioni che possono massimizzare l'impatto delle innovazioni sulla dimensione clinica, organizzativa e gestionale dei servizi.

Il PRI E-R è stato concepito nel momento in cui si stava sviluppando una forte consapevolezza dell'inadeguatezza della tradizionale visione delle traiettorie di sviluppo delle conoscenze scientifiche in biomedicina; visione tradizionale contraddistinta dal percorso lineare che inizia con la nascita di buone idee, prosegue con la loro sperimentazione pre-clinica e clinica e si conclude con la loro scomparsa - se inutili o dannose - o successiva adozione nella pratica clinica - se utili e migliori delle precedenti.

Come argomenta la prima sezione del Dossier, questa visione lineare è stata messa in discussione da almeno quattro elementi:

- molte tecnologie e interventi (soprattutto non farmacologici) entrano nella pratica clinica senza una sufficiente valutazione clinica di efficacia e sicurezza;
- molti interventi efficaci stentano a essere tempestivamente adottati o vengono usati in modo inappropriato;
- le nuove tecnologie, anche quando si presentano come potenzialmente innovative, tendono a entrare in modo "additivo" e non sostitutivo rispetto a quelle che devono rimpiazzare;
- il percorso di valutazione di un nuovo intervento/tecnologia non comprende quasi mai l'analisi delle implicazioni clinico/organizzative e professionali che il suo ingresso produce nell'equilibrio funzionale dell'attività dei servizi sanitari.

Il PRI E-R - avviato nel 2005 - si è inserito nel contesto di una politica di promozione e governo della ricerca che ha visto nascere altre azioni diversificate di sostegno alla ricerca quali:

- il Programma Regione-Università, orientato principalmente al sostegno della ricerca biomedica in collaborazione con le Facoltà di Medicina;
- la trasformazione dei progetti di valutazione di interventi organizzativo-gestionali dei servizi sostenuti dal Fondo modernizzazione;
- lo sviluppo di attività di identificazione precoce delle potenziali innovazioni in procinto di entrare nei servizi, coordinata dall'Osservatorio regionale per l'innovazione.

Con questo insieme di iniziative nate successivamente al PRI E-R, la Regione Emilia-Romagna ha voluto rendere esplicito il proprio impegno ad assumere fino in fondo la sfida insita nel binomio ricerca-innovazione.

Sempre nella prima sezione del Dossier vengono discussi alcuni tratti originali che hanno rappresentato il *file rouge* del PRI E-R quali:

- la tipologia dei problemi individuati;
- le modalità per svilupparne i protocolli operativi;
- le relazioni di collaborazione avviate con l'industria farmaceutica e biomedicale.

In particolare il Dossier discute come:

- i progetti del PRI E-R non siano state attività *investigator-initiated* ma occasione di convergenza di interessi professionali multidisciplinari attorno a temi e problemi aventi come denominatore comune il governo dell'introduzione nella pratica clinica di nuove tecnologie o la sperimentazione di nuove modalità di organizzazione ed erogazione dell'assistenza;
- i progetti non siano stati costruiti a tavolino da pochi esperti ma attraverso una modalità allargata di definizione di percorsi di ricerca-intervento. Percorsi che - una volta individuato il tema prioritario di interesse - sono passati attraverso l'organizzazione di un momento di confronto allargato anche ad esperti stranieri (*Workshop del PRI E-R -vedi Appendice 2*) e la successiva messa a punto di uno o più protocolli preparati con il coinvolgimento delle diverse professionalità rilevanti;
- per la realizzazione del Programma, la Regione non solo abbia investito risorse proprie ma abbia anche cercato la collaborazione delle aziende farmaceutiche e biomedicali che si sono riconosciute nella filosofia del PRI E-R e che hanno contribuito alla sua realizzazione alimentando, mediante un contributo non vincolato (*unrestricted*), un fondo *ad hoc* - Fondo per l'innovazione - con il quale sono state amministrate le risorse messe a disposizione per il funzionamento dei progetti.

Nella seconda sezione del Dossier vengono invece illustrati i progetti più significativi.

Per meglio apprezzare se e quanto le ipotesi di lavoro iniziali sono state effettivamente rispettate, ogni capitolo dedicato alla descrizione dei singoli progetti riporta in un *box* iniziale quanto era stato scritto nel documento programmatico del PRI E-R di fine 2004 (vedi *Appendice 1*).

Per l'area oncologica si riportano i progetti:

- sperimentazione di nuove modalità di trattamento radioterapico nel tumore della mammella;
- messa a punto di metodologie per la definizione di criteri di appropriatezza d'uso dei farmaci oncologici e produzione di specifiche raccomandazioni su singoli farmaci innovativi;
- sperimentazione di modalità innovative di organizzazione del *follow up*.

Per l'area della patologia cerebrovascolare si è lavorato all'ottimizzazione dell'assistenza ai pazienti con ictus con la messa a punto e implementazione delle linee di organizzazione *stroke care*, la sperimentazione e validazione di strumenti per l'*audit* clinico e la definizione di percorsi formativi per gli operatori.

Per l'area inerente le tecnologie diagnostiche ad alta complessità sono state valutate due diagnostiche al tempo innovative come la tomografia computerizzata (TAC) multistrato e la tomografia a emissione di positroni (PET) rispettivamente in campo cardiologico e oncologico.

Per l'area cardiologica è stato valutato l'impatto dell'utilizzo dei diversi tipi di *stent* a rilascio di farmaco (DES) relativamente alla frequenza di eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (infarto miocardico acuto, rivascolarizzazioni, ictus e morte) nei pazienti sottoposti a PTCA.

Per l'area controllo delle sepsi gravi è stata sperimentata la fattibilità e valutato l'impatto di interventi mirati al trasferimento nella pratica clinica delle azioni efficaci a ridurre la mortalità.

Leggendo la seconda sezione di questo Dossier si possono cogliere alcuni "effetti generali" di rilevante interesse scaturiti dai singoli progetti. Anzitutto perché i progetti sono stati occasione di sviluppo e consolidamento di *network* professionali nei quali le competenze cliniche hanno avuto modo di esercitarsi al miglioramento della qualità dell'assistenza nei propri ambiti. In secondo luogo, perché si è concretamente messo mano al miglioramento della *research capacity*, creando quelle condizioni culturali e operative necessarie a consentire alle organizzazioni sanitarie di fare ricerca su temi di interesse per il proprio sviluppo strategico. Questi due elementi possono essere colti nel paragrafo che chiude la descrizione di ciascun progetto - "Prospettive di sviluppo futuro" - dove viene evidenziato come dovrebbe essere sviluppata in futuro l'eredità conoscitiva della prima fase del PRI E-R.

Infine, nel Dossier sono sintetizzati anche due attività trasversali che hanno trovato nel PRI E-R opportunità di sviluppo:

- l'anagrafe regionale della ricerca, come strumento di documentazione permanente delle attività di ricerca delle Aziende sanitarie in grado di fornire le informazioni necessarie per poter esercitare consapevolmente la funzione di indirizzo e orientamento essenziale per un'effettiva *governance* della ricerca;
- il coordinamento dei Comitati etici locali, inteso come attività di confronto e rilevazione delle criticità nel delicato settore che deve conciliare la tutela e la difesa dei diritti del paziente e la legittima esigenza di garantire il progresso della conoscenza per acquisire quegli elementi necessari al continuo miglioramento della qualità e dell'appropriatezza delle cure.

Non sono qui presentati altri progetti che sono stati avviati verso la fine del periodo del quale si occupa il Dossier. Questi progetti hanno riguardato l'area della salute mentale e gli interventi mirati alla umanizzazione dell'assistenza, con particolare attenzione all'assistenza in terapia intensiva. Coerentemente con la filosofia generale del PRI E-R, anche questi progetti si sono sviluppati combinando eventi scientifici di approfondimento, eventi formativi e progetti di ricerca-intervento mirati a fare una fotografia dell'esistente e proporre interventi migliorativi. I risultati di questi progetti saranno riportati in future edizioni dei Dossier sul PRI E-R.

Ci auguriamo che le informazioni contenute in questo Dossier possano essere utili a tutti i soggetti istituzionali favorevoli al sostegno della ricerca sanitaria e che possano rappresentare un'occasione di confronto su come rendere costante, a livello nazionale e delle singole Regioni, un'attività di ricerca direttamente finalizzata a rispondere in tempi rapidi ai bisogni conoscitivi e operativi dei servizi sanitari.

## **Abstract**

### **The Research & Innovation Emilia-Romagna Program 2005-2008 Report**

*This Dossier summarizes the scientific and policy background as well as the main features and results of the projects carried out over the period 2005-8 in the framework of the "Research & Innovation Emilia-Romagna Program (PRI E-R)".*

*PRI E-R was an initiative launched with the main objective of raising awareness around health services research in the region by making explicit its importance when an health care system becomes aware of the immaturity of most health technologies at the time they enter clinical practice and decides that promotion and direct support to research belongs to its core mission.*

*PRI E-R was conceptualised and launched at a time when the prevalent view of how research produces knowledge, and how this knowledge enter clinical practice, was still based on the traditional "linear path". According to this view scientific advancements start with a "good idea" and then move through the different phases of evaluation. At the end of this process a new intervention/technology enters in, or disappears from, the market depending on the "verdict" of these evaluations (effective/cost effective; ineffective/harmful).*

*Main reasons for moving away from this simplistic view:*

- many health technology enter clinical practice without a sufficient assessment;*
- many effective interventions have too long a lag time before being successfully incorporated into clinical practice;*
- new technologies, even when labelled as "highly innovative" end up becoming complementary rather than substitute of previous technologies;*
- rarely the assessment path of a technology includes the organisational and financial impact that its uptake is likely to bring about.*

*PRI E-R is now an essential component of Emilia-Romagna Region research portfolio, which also includes:*

- one program conducted in collaboration with the 4 regional Universities ("Programma di ricerca Regione-Università");*
- one program where the assessment of "small ticket" technologies or new configuration of health services are evaluated ("Fondo modernizzazione");*
- a permanent regional horizon scanning network aimed at making possible an early identification systems of potential innovation (ORI).*

*PRI E-R had a few distinctive features that contribute to its originality in the Italian context:*

- it is not an "investigator initiated" activity but rather a framework where projects common denominator is the identification of "grey areas" (as far as efficacy, safety, feasibility, etc.) is concerned;*

- *projects are not designed by professional researchers alone but rather by multidisciplinary groups where different competences, skills and perspectives work closely together;*
- *to support PRI E-R, the Emilia-Romagna Region sought the financial support of those biomedical industries that shared the overall objectives of the Program creating a special Innovation fund fed by both public and private money (through the form of unrestricted grants).*

*In the second section of this Dossier, for each of the main project started over the period 2005-2008 a brief description of the background, methodology, main results and further areas of development is reported. Oncology (radiotherapy, anticancer drugs and follow up delivery modes), cerebrovascular (implementation of stroke care), cardiology (benefits risk profile of drug eluting stents), sepsis management as well as the assessment of big tickets diagnostic technologies (multislice cardiac tomography and positron emission tomography) are the theme areas of the projects whose achievements are briefly described. In addition, two "infrastructure development" actions are also described referring to the launch of:*

- *a regional registry of research projects;*
- *a "standing forum" of the 9 local Ethics Committees operating in the region.*

*In this report other more recently launched projects (in the fields of mental health and humanisation of health care are not reported as they are still in their initial phases. In keeping with PRI E-R's philosophy, these projects have been developed through the organisation of events (workshops) aimed at the identification of scientific and health care open issues, educational events together with empirical studies aimed at the identification of quality improvement interventions. Results of these projects will be presented in future editions of PRI E-R's reports.*

*We hope that the information reported in this Dossier will raise awareness about PRI E-R's experience (with its positive and critical aspects) so that it can be seen as an initial model to test the ability of health services research to feed the information and operational needs of the health service.*

# **Prima sezione**

## **Introduzione e finalità generali**





## **Il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R)**

Chi ha a cuore la salute di un servizio sanitario universalistico e capace di rispondere ai bisogni di salute della popolazione sa bene che un impegno costante sul versante dell'innovazione e della ricerca è un'opzione irrinunciabile. E non deve sorprendere che più si investe in ricerca innovativa più diventa necessario investire, parallelamente, nella ricerca di trasferimento e di governo dell'innovazione. Bisogna cioè che - oltre a creare un clima favorevole alla ricerca innovativa - il servizio sanitario sostenga la ricerca nel campo della valutazione comparativa delle diverse tecnologie che attengono allo stesso problema clinico, nella valutazione delle modalità ottimali di erogazione di quegli interventi che - dimostrati efficaci nel *setting* della ricerca sperimentale - devono poi essere offerti in modo da massimizzarne l'efficacia pratica" attraverso la scelta di appropriati modelli organizzativi di erogazione.

Se la consapevolezza su questi temi è, negli ultimi anni, aumentata e molti sistemi sanitari hanno avviato programmi pluriennali di investimento in ricerca sanitaria, non si può dimenticare che l'atteggiamento nei confronti dell'innovazione rimane spesso difensivo. Si riconoscono le potenzialità delle innovazioni per il miglioramento dell'assistenza ma si temono gli alti costi e la difficoltà di governarne l'impatto su un sistema che è condizionato da molti fattori. Queste difficoltà sono più acute quanto più scarse sono le risorse disponibili e più brevi i tempi necessari per acquisire le conoscenze su efficacia, uso appropriato delle tecnologie e impatto sull'organizzazione dei servizi.

Ma i segnali che le cose stiano cambiando ci sono e vanno colti con attenzione.

In alcuni Paesi si è infatti fortemente sviluppato, all'interno della ricerca sanitaria, un filone specifico definito "ricerca di trasferimento", che mira a misurare l'efficacia in condizioni reali di pratica clinica dei diversi interventi, il loro rapporto costo-efficacia e i determinanti della loro effettiva trasferibilità. Questa tipologia di ricerca si concentra sulla misurazione analitica dei fattori facilitanti e di ostacolo dei processi di adozione e le relative implicazioni clinico-organizzative, completando così quella "immaturità conoscitiva" che caratterizza le informazioni che provengono dalla ricerca biomedica e clinica come è tradizionalmente organizzata.

In questa direzione si è anche modificato l'approccio con cui in diversi Paesi si investe nel *technology assessment* (TA). Fino a pochi anni fa, infatti, con il termine di TA si intendeva quell'insieme di metodologie - comprendenti la valutazione epidemiologica, clinica, economica e organizzativa - messe in atto per permettere di separare le vere dalle false innovazioni proteggendo, a posteriori, il sistema sanitario dall'adozione di interventi non efficaci o, comunque, comparativamente non utili alla tutela della salute. Quel tipo di

TA - che in alcuni Paesi ha assunto le caratteristiche di un'attività sistematica e sostenuta direttamente dal sistema sanitario - era tuttavia reso spesso inefficace a causa di:

- un approccio sostanzialmente retrospettivo, che cercava di governare le innovazioni quando si erano già diffuse e avevano stabilito, in modo più o meno autonomo, caratteristiche, condizioni di utilizzo e criteri di uso appropriato, senza una programmazione preliminare negoziata anche con i produttori e con tutti i potenziali utilizzatori;
- un'attenzione prevalente agli aspetti di sicurezza ed efficacia, a fronte di una inadeguata considerazione delle implicazioni organizzative, sociali ed economiche, e una scarsa capacità di indirizzare la ricerca a colmare le carenze informative con le quali, sempre più frequentemente, le tecnologie entrano nel mercato.

Questa tendenza generale ha cominciato a vacillare man mano che è apparso evidente come:

- sia destinato a scarso successo il "controllo a posteriori" di innovazioni sostanzialmente "esogene" rispetto al sistema;
- sia estremamente difficile orientare positivamente l'adozione delle nuove tecnologie se non si interviene - in fasi molto precoci - sostenendo e orientando la ricerca necessaria alla definizione del profilo beneficio-rischio.

Nella sua opzione strategica a favore del sostegno diretto e indiretto alle politiche di ricerca e innovazione, la Regione Emilia-Romagna ha scelto di investire sul terreno dell'innovazione tecnologica e organizzativa attraverso programmi di ricerca/intervento mirati a produrre le conoscenze su efficacia clinica, implicazioni organizzative ed economiche, necessità formative che possono condizionarne la piena e tempestiva utilizzazione (Delibera di Giunta regionale n. 1066/2009; si veda inoltre il Dossier n. 182/2009).

Il Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna (PRI E-R), di cui questo Dossier documenta lo sviluppo iniziale negli anni 2005-2008, ha rappresentato il primo concreto passo verso la creazione di quelle condizioni culturali e organizzative necessarie a rendere la ricerca parte integrante dell'attività clinica e assistenziale.

Questo ha richiesto la volontà di investire risorse economiche a sostegno della ricerca coniugata con la capacità di sviluppare relazioni con l'industria farmaceutica e biomedicale al fine di condividere, fin dalle fasi iniziali, modalità di studio e di sviluppo di un intervento/tecnologia finalizzate a renderlo più adeguato alle esigenze del sistema.

Come si vede dall'esame dei progetti sviluppati in questa prima fase del Programma, i ragionamenti sin qui fatti hanno avuto un benefico effetto di "contaminazione metodologica", permettendo di superare la tradizionale compartimentalizzazione tra tipi di ricerca (biomedica, preclinica, sanitaria, organizzativa, ecc.) che caratterizza il consueto modo con cui si pensa alla ricerca quando essa rimane sostanzialmente estranea e non integrata alla normale attività assistenziale. Nelle diverse aree dei progetti PRI E-R descritti in questo volume, infatti, non si trovano solo progetti di tipo osservazionale e descrittivo ma, a seconda dello specifico identificato, sono presenti studi

sperimentali, attività di messa a punto di metodologie di lavoro e di misurazione, revisioni sistematiche come strumento necessario alla definizione dei "profili di evidenza" essenziali per la definizione di criteri di appropriatezza e interventi di tipo formativo.

Se questi sono stati i presupposti concettuali dai quali ha avuto origine il PRI E-R, è importante notare (e questo verrà meglio ripreso nella seconda sezione del volume) che esso non si è sviluppato come un tradizionale programma mirato a produrre bandi e offrire opportunità di ricerca, avendo i ricercatori come propri destinatari primari. Il PRI E-R è stato piuttosto un intervento mirato a trasformare la cultura delle organizzazioni del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna - e le diverse professioni che in esso operano - da partecipanti a protagonisti di un processo nel quale ricerca e innovazione sono parte integrante dell'operatività del sistema ed elementi di trasformazione dei suoi assetti organizzativi e gestionali.

Sulla base della prima consultazione effettuata nelle Aziende sanitarie della regione al momento dell'avvio del PRI E-R a fine 2004, sono state individuate le aree prioritarie che - come era descritto nel documento programmatico iniziale (vedi *Appendice 1*) - riguardavano le aree tematiche dell'oncologia, cardiologia, cerebrovascolare, prevenzione e trattamento della sepsi grave e diagnostica ad alto costo. Accanto a queste aree tematiche, all'interno del PRI E-R si sono sviluppate attività di documentazione e sostegno all'attività di ricerca, con particolare attenzione alla costruzione di strumenti di tracciabilità della ricerca e di confronto e verifica delle modalità operative dei Comitati etici locali.

Questa esperienza ha, inoltre, rappresentato la prima occasione di crescita delle professionalità che a livello locale nel corso dell'ultimo triennio sono andate a costruire i nuclei di supporto alle attività di ricerca e innovazione in via di attivazione nelle Aziende sanitarie della regione.

Per la costruzione e l'attivazione dei progetti, il PRI E-R ha avuto il supporto metodologico dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale.

Dal punto di vista finanziario, le attività del PRI E-R sono state sostenute attraverso la creazione di un Fondo per l'innovazione costituito con risorse regionali e con il contributo di soggetti diversi, pubblici e privati, che hanno condiviso gli obiettivi generali del Programma nel periodo 2005-2008.

## **Le caratteristiche distintive del PRI E-R**

Se i progetti e le iniziative sviluppate nel PRI E-R, sinteticamente presentate in questo Dossier, rappresentano il risultato tangibile dello sforzo fatto dalla Regione Emilia-Romagna per dare concretamente corpo a una diretta assunzione di responsabilità del Servizio sanitario regionale nella promozione e sostegno alla ricerca, è importante ricordare quali sono state sin qui le caratteristiche distintive di questa esperienza. Due sono quelle che appaiono più rilevanti:

- la tipologia dei problemi individuati e le modalità di sviluppo dei protocolli operativi;
- la modalità di reperimento delle risorse e di relazione con l'industria farmaceutica e biomedicale.

Per quanto riguarda la tipologia dei problemi e le modalità di affrontarli, i progetti nati all'interno del PRI E-R si sono caratterizzati per non essere attività *investigator-initiated* ma piuttosto un'occasione di convergenza di interessi professionali multidisciplinari attorno a temi e problemi aventi come denominatore comune il governo dell'introduzione nella pratica clinica di nuove tecnologie o la sperimentazione di nuove modalità di organizzazione ed erogazione dell'assistenza. *File rouge* dei progetti PRI E-R è stata, quindi, la definizione di specifici percorsi di introduzione delle innovazioni o la messa a punto di metodologie utili al governo di innovazioni cliniche e clinico-organizzative.

Questa filosofia ha dettato anche la modalità di costruzione dei progetti: non pochi esperti incaricati di definire a tavolino protocolli di ricerca ma una modalità allargata di messa a punto di percorsi di ricerca-intervento. Percorsi che - una volta individuato il tema prioritario di interesse - sono passati attraverso l'organizzazione di un momento di confronto allargato anche a esperti stranieri (*Workshop del PRI E-R*) e la successiva messa a punto di uno o più protocolli di ricerca-intervento preparati con il coinvolgimento delle diverse professionalità rilevanti.

Così è stato per l'avvio dei progetti PRI E-R dell'area oncologica - di cui vanno ricordati i progetti di sperimentazione di modalità meno aggressive di radioterapia fino al nuovo sistema rappresentato dalla IORT (intra-operatoria), la messa a punto di metodi per la definizione di appropriatezza dei farmaci oncologici, la sperimentazione di modalità innovative di organizzazione del *follow up*; dell'area cerebrovascolare, con messa a punto e implementazione delle linee di organizzazione dell'assistenza per i pazienti con ictus; dell'area del controllo delle sepsi gravi; della sperimentazione e introduzione di tecnologie diagnostiche ad alta complessità in campo cardiologico e oncologico, solo per citare alcuni dei principali progetti nati sotto l'egida PRI E-R nel periodo 2005-2008 (si rimanda per ulteriori dettagli alle informazioni presenti sul sito dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier.htm)).

Queste esperienze hanno avuto anche ricadute generali al là dei temi specifici da esse affrontati. In particolare, le iniziative condotte nel contesto del PRI E-R sono state occasione di sviluppo e consolidamento di *network* professionali nei quali le professionalità cliniche hanno avuto modo di esercitarsi al miglioramento della qualità dell'assistenza nei propri ambiti. Si sono, in sintesi, consolidate comunità di pratica che sono ambito di trasmissione di conoscenze ed esperienze ed elemento di rilevante importanza per il mantenimento di una capacità innovativa nel Servizio sanitario, come peraltro sottolineato anche dal Piano sociale e sanitario 2008-2010.

Inoltre si è cercato di intervenire attivamente sul tema della *research capacity*, vale a dire della creazione delle condizioni culturali e operative funzionali a consentire alle organizzazioni sanitarie di fare ricerca su temi di interesse per il proprio sviluppo strategico. Anche questo aspetto ha trovato nel PRI E-R diverse opportunità per esprimersi. L'anagrafe regionale della ricerca, ad esempio, ha rappresentato uno

strumento la cui adozione da parte delle Aziende è già in fase avanzata di sperimentazione e che dovrebbe consentire di conoscere le caratteristiche delle tante attività di ricerca condotte, fornendo così le informazioni necessarie per poter poi esercitare consapevolmente quella funzione di indirizzo e orientamento essenziale per una effettiva *governance* della ricerca.

La scelta fatta con il PRI E-R è stata, in sostanza, quella di dare spessore e visibilità a un tipo di ricerca poco comune nel panorama italiano, la cosiddetta *health services research*, che ha poi trovato ulteriore sviluppo all'interno dei progetti più tradizionalmente *investigator-initiated* del Programma Regione-Università e del nuovo Fondo modernizzazione.

La seconda caratteristica distintiva del PRI E-R nella sua prima fase di sviluppo è stata la sperimentazione di nuove modalità di collaborazione e co-finanziamento con l'industria farmaceutica e biomedicale. Le aziende che si sono riconosciute nella filosofia del programma hanno contribuito alla sua realizzazione alimentando, mediante un contributo "non vincolato" (*unrestricted*), un fondo *ad hoc* - denominato Fondo per l'innovazione - con il quale sono state amministrate le risorse messe a disposizione per il funzionamento dei progetti: complessivamente la quota sostenuta dall'industria ha corrisposto a circa il 15% del totale del Fondo.

Questa prima esperienza del PRI E-R è stata un volano importante per la messa a punto di una strategia complessiva di sviluppo e sostegno alla ricerca in Emilia-Romagna (Delibera di Giunta regionale n. 1066/2009; si veda inoltre il Dossier n. 182/2009) e ha anche stimolato l'avvio di analoghe esperienze in altre Regioni. In Emilia-Romagna si sta ora programmando il futuro del PRI E-R che, oltre a salvaguardare alcuni aspetti positivi della filosofia e delle concrete modalità di lavoro sperimentate nella prima fase, punterà a proseguire nello sviluppo di relazioni collaborative con l'industria farmaceutica e biomedicale.

Il Fondo derivato dalle risorse messe a disposizione dalla Regione e dalle aziende sostenitrici del PRI E-R II verrà infatti utilizzato per sostenere:

- momenti aperti di discussione e confronto (seminari programmatici) su temi rilevanti ai fini dello sviluppo di politiche di ricerca e innovazione e della definizione di approcci regolatori trasparenti e condivisi;
- progetti di sostegno allo sviluppo della *research capacity* regionale e alla valutazione controllata di specifiche innovazioni cliniche e clinico-organizzative identificate anche all'interno dell'Osservatorio regionale per l'innovazione;
- azioni di formazione e sostegno alla ricerca per giovani ricercatori.

La prosecuzione di questo percorso collaborativo sarà anche l'occasione per lavorare alla definizione di modalità più avanzate di collaborazione diretta per la realizzazione di studi di comune interesse strategico che prevedano forme trasparenti di partecipazione già nella fase di stesura dei protocolli operativi.

È augurabile che le informazioni contenute in questo volume sull'esperienza del PRI E-R possano essere utili a tutti i soggetti istituzionali favorevoli al sostegno della ricerca sanitaria e che possano rappresentare un'occasione di confronto su come rendere costante, a livello nazionale e delle singole Regioni, un'attività di ricerca direttamente finalizzata a rispondere in tempi rapidi ai bisogni conoscitivi e operativi dei servizi sanitari. Per meglio apprezzare se e quanto le ipotesi di lavoro iniziali siano state effettivamente rispettate, ogni capitolo dedicato alla descrizione dei singoli progetti riporta in un *box* iniziale quanto era stato previsto nel documento programmatico del PRI E-R di fine 2004 (vedi *Appendice 1*). Una bibliografia essenziale relativa alle problematiche qui trattate è inoltre disponibile alla fine del volume.

# **Seconda sezione**

## **Risultati principali dei progetti**





# 1. Oncologia

## 1.1. Innovazione nel trattamento con radioterapia del tumore della mammella

### *Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004*

#### ***Il problema***

La radioterapia sta attraversando una fase di ridefinizione del proprio ruolo in ambito oncologico grazie allo sviluppo tecnologico delle apparecchiature, all'introduzione dell'*imaging* e allo sviluppo dell'informatica per l'ottimizzazione dei trattamenti. Tutto questo rende possibile l'introduzione di modalità di trattamento che consentono di ridurre significativamente la durata complessiva senza aumentare l'incidenza di complicanze, con potenziali importanti ricadute sulla qualità dei trattamenti, sulla qualità della vita del paziente e sull'efficienza operativa dei servizi.

#### ***Le domande***

Le nuove modalità di trattamento radioterapico sono più efficaci, sicure e accettabili per i pazienti rispetto alle tecniche convenzionali in specifiche patologie? Quali modifiche nell'assetto organizzativo e nell'efficienza operativa dei servizi comporterà l'adozione di queste nuove modalità di trattamento?

#### ***I progetti***

- Valutazione controllata della fattibilità, dell'efficacia e dell'impatto clinico-organizzativo della radioterapia intra-operatoria nel carcinoma della mammella operabile rispetto alla radioterapia post-operatoria convenzionale.
- Valutazione controllata della fattibilità, dell'efficacia e dell'impatto clinico-organizzativo delle nuove tecniche di frazionamento del trattamento radioterapico nei tumori del polmone e dell'encefalo.
- Valutazione dell'utilità di sistemi informatici per la verifica dell'accuratezza dei piani di cura relativi alle tecniche innovative di cui al punto precedente.

### ***Cosa è stato fatto***

#### **Introduzione**

Nelle neoplasie mammarie in cui trova indicazione la chirurgia conservativa, la radioterapia è parte integrante e necessaria del trattamento. Questo schema terapeutico garantisce alle pazienti le stesse probabilità di controllo locale della malattia rispetto alla mastectomia totale. La radioterapia tradizionale prevede l'irradiazione con una dose di 45-50 Gy, frazionata in 1,8-2,5 Gy al giorno per una durata complessiva di almeno 5 settimane, a cui segue un eventuale sovradosaggio nelle pazienti ad alto rischio

di recidiva. Gli studi mettono in evidenza che, nei carcinomi a basso grado di invasività per i quali è indicato il trattamento chirurgico conservativo, la maggior parte delle recidive locali si verifica nel quadrante mammario dove era localizzata la neoplasia primitiva, indipendentemente dall'effettuazione di radioterapia. Tali prove supportano l'adozione di tecniche di irradiazione parziale accelerata ipofrazionata, con bersaglio limitato ai tessuti limitrofi al letto tumorale, dosi più alte per singola frazione ma più basse per l'intero ciclo, numero ridotto di sedute.

Recentemente è stata introdotta una tecnologia potenzialmente molto innovativa (acceleratore lineare per radioterapia intra-operatoria o IORT) con la quale viene erogata sul letto tumorale una singola frazione radiante, immediatamente dopo l'exeresi chirurgica. La revisione della letteratura ha evidenziato risultati di efficacia e di sicurezza promettenti: la IORT, sia utilizzata come *boost* che da sola, non determinerebbe un aumento delle complicanze post-operatorie, permetterebbe di ottenere un risultato estetico non inferiore e un controllo locale della malattia confrontabile a quello della RT convenzionale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che prevedano *follow up* e dimensioni campionarie maggiori. Attualmente sono in corso alcuni studi randomizzati (RCT) (come il *Targit trial*, multicentrico internazionale, e il *trial* ELIOT dell'Istituto europeo di oncologia) che forniranno dati importanti ai fini dell'impiego routinario della metodica.

### **Obiettivi**

Le tecniche radioterapiche post-operatorie e intra-operatorie offrono numerosi potenziali vantaggi: minimizzano il danno ai tessuti sani adiacenti, migliorano la *compliance* della paziente, riducono i tempi dedicati al trattamento del tumore mammario nelle unità di radioterapia.

Obiettivi generale del progetto sono:

- introdurre queste tecniche innovative sul territorio regionale nel contesto di studi mirati a verificarne efficacia e tollerabilità;
- predisporre strumenti per il monitoraggio dei percorsi terapeutici.

Obiettivi specifici sono:

- l'attivazione di uno studio di confronto tra le tecniche standard di radioterapia esterna dopo chirurgia (durata 5 settimane) e tecniche basate su trattamenti di minore durata (1 settimana);
- l'introduzione controllata e sperimentale delle nuove tecniche di radioterapia intra-operatoria in un limitato numero di centri regionali.

### **Metodologia**

Il Programma Ricerca e innovazione dell'Emilia-Romagna ha promosso e coordinato un programma pluriennale di ricerca-intervento sulle tecniche innovative di radioterapia nel tumore mammario, che ha coinvolto le Aziende sanitarie regionali e che si è avvalso dei lavori di un Comitato direttivo di Progetto e di due Gruppi interaziendali (clinico

multidisciplinare e organizzativo-gestionale). Il programma ha preso avvio a fine 2004 con un *workshop*, cui hanno partecipato esperti stranieri e italiani, operatori sanitari della regione e rappresentanti di associazioni di pazienti affette dalla malattia, e dal quale è emersa la proposta di implementare le nuove modalità di trattamento radioterapico del tumore della mammella nell'ambito di sperimentazioni cliniche e secondo un percorso programmato e controllato.

Da in lato il programma si è avvalso delle tecnologie già in uso: nel 2006 è stato attivato un RCT di fase III (I.R.Ma1) per valutare la "non inferiorità" del trattamento più conservativo (irradiazione parziale/accelerata) rispetto alla radioterapia tradizionale in termini di controllo locale, sopravvivenza e tollerabilità acuta locale.

Per quanto riguarda i nuovi acceleratori lineari dedicati alla radioterapia intra-operatoria, invece, in sede di programmazione regionale ne è stata prevista l'acquisizione in alcuni centri (Aziende USL di Rimini e di Bologna, l'Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara e l'Azienda ospedaliera di Reggio Emilia). Per sviluppare il progetto coerentemente con l'obiettivo di implementare la tecnologia su tutto il territorio regionale, garantendo al tempo stesso uniformità di accesso, le Aziende sede di IORT hanno promosso la costituzione di *team* locali insieme alle Aziende sanitarie limitrofe. Lo scopo è stato quello di predisporre piani attuativi locali, sulla base delle specificità organizzative, delle eventuali criticità e delle possibili collaborazioni.

Per governare i processi di implementazione clinica della IORT, il Gruppo clinico multidisciplinare regionale ha predisposto:

- un piano formativo per i professionisti coinvolti nell'utilizzo della tecnologia (chirurgo, radioterapista, esperto in fisica medica, infermiere di sala, tecnico di radiologia), comprendente una sessione teorica comune a tutte le discipline, d un periodo di addestramento sul campo, svolto per tutti presso un'istituzione dove la IORT è già in uso;
- due protocolli di ricerca clinica controllata denominati: I.R.Ma2 e I.R.Ma3.

Nel primo studio, la IORT è somministrata come *boost* anticipato nelle pazienti a più alto rischio di recidiva per età ( $\leq 49$  anni). È uno studio osservazionale, che si pone l'obiettivo di valutare accettabilità e fattibilità dell'intervento in un campione di almeno 20 pazienti per ognuno dei 4 centri; il protocollo si propone di studiare l'impatto clinico (degenza post-operatoria, complicanze e tempi di guarigione del sito chirurgico) e le modalità di erogazione del trattamento.

I.R.Ma3 è invece un RCT di fase III, la cui popolazione *target* è quella delle pazienti affette da carcinoma della mammella a basso rischio di ricaduta locale (età  $\geq 49$  anni) sottoposte a chirurgia conservativa. Si propone di valutare la "non inferiorità" dei trattamenti radioterapici sperimentali (IORT e irradiazione parziale ipofrazionata e accelerata della sola cavità chirurgica) rispetto all'irradiazione post-operatoria con frazionamento convenzionale dell'intera mammella, per quanto riguarda il controllo locale della malattia, la sopravvivenza e la tollerabilità. Il protocollo è stato disegnato con una doppia randomizzazione in successione, in modo da evitare la competitività con lo studio I.R.Ma1, con cui condivide il *target* di popolazione in studio e gli

*endpoint*. Le pazienti eleggibili al trattamento che abbiano accettato di partecipare al *trial* verranno incluse in uno dei due bracci IORT vs no IORT; la seconda randomizzazione riguarderà le pazienti assegnate al braccio no IORT e separerà la popolazione nei due gruppi "radioterapia standard" vs "radioterapia con irradiazione parziale". Questo tipo di randomizzazione offre il vantaggio di integrare la casistica per fornire dati ad entrambi gli studi, facilitando il reclutamento delle pazienti e il raggiungimento della dimensione del campione richiesta per l'analisi statistica.

### **Risultati principali ottenuti**

- Lo studio I.R.Ma1 ha sinora arruolato e randomizzato 658 pazienti e sta ottenendo richieste di partecipazione anche da centri extra regione e da un gruppo collaborativo della European Organisation for Research on Cancer (EORTC).
- È stato completato il piano formativo rivolto agli operatori delle Aziende sede di IORT; inoltre, poiché i 4 acceleratori sono stati consegnati in tempi successivi, in sede di Comitato direttivo di progetto si è convenuto di avvalersi delle competenze dei centri che per primi hanno installato la tecnologia, per supportare la formazione sul campo dei colleghi afferenti agli altri centri regionali.
- Le Aziende sedi di IORT (AUSL Rimini e Bologna, AOU Ferrara e AO Reggio Emilia) e Aziende sanitarie limitrofe hanno costituito *team* locali per condividere le modalità di accesso, con la stesura di protocolli di accordo. In particolare, è prevista la collaborazione tra il chirurgo-senologo delle Aziende non sede di IORT e l'*équipe* chirurgico-radioterapica dedicata alla IORT: questo consentirebbe la regolare presa in carico della paziente da parte del clinico di riferimento, il pieno utilizzo dell'attrezzatura e l'uniformità di accesso sul territorio regionale.
- Lo studio I.R.Ma2 è in corso e, non appena arruolate le 20 pazienti previste, ognuno dei 4 centri partecipanti avvierà lo studio I.R.Ma3, il cui protocollo è stato recentemente approvato dal Comitato etico del Centro coordinatore (Azienda USL di Rimini) e dovrà essere sottoposto a breve agli altri Comitati etici interessati.

### **Prospettive di sviluppo futuro**

Il percorso per l'utilizzo della IORT rappresenta un modello di introduzione controllata di tecnologia innovativa che potrebbe applicarsi ad altre tecnologie in campo diagnostico-terapeutico e che in Emilia Romagna ha già visto sperimentazioni in altri settori (es. valutazione del profilo beneficio/rischio degli *stent* medicati). Partendo dalla necessità di condividere e razionalizzare le risorse tecnologiche e umane, il programma coordinato a livello regionale ha permesso di valorizzare il *network* collaborativo tra i centri di radioterapia, secondo un percorso il cui presupposto è la necessità di garantire alle pazienti un trattamento efficace e sicuro.

Un importante fronte di sviluppo soprattutto per il progetto IORT è rappresentato dall'elaborazione di una strategia comunicativa efficace diretta alle donne e alle associazioni delle pazienti sulla potenziale innovazione resa disponibile, sui vantaggi clinici e sugli studi in corso. Per realizzarla, andranno individuati i *format* e le modalità di

diffusione a maggiore impatto (es. presentazioni a conferenze con le Associazioni delle pazienti, pubblicazioni in formato elettronico nei siti delle Aziende, diffusione a mezzo stampa e nei punti informativi dei poliambulatori, nelle sale d'attesa di diagnostiche senologiche e di ambulatori chirurgici).

Le tecniche di irradiazione parziale della mammella facilitano la *compliance* della paziente, riducono il danno dei tessuti sani adiacenti al tumore e il tempo dedicato ai trattamenti nelle Unità operative di radioterapia.

L'impatto delle tecnologie innovative è quindi duplice: da un lato esse influiscono sullo stato di salute fisico e psichico della paziente, dall'altro modificano l'assetto organizzativo dei servizi dedicati. L'utilizzo clinico delle nuove tecnologie nell'ambito di protocolli di ricerca consente la verifica sistematica dei dati di efficacia e di tollerabilità e il confronto con i risultati di analoghi studi clinici in corso, a livello nazionale e internazionale.

In ultimo, le nuove tecniche di frazionamento del trattamento radioterapico, come qui illustrato, sono state avviate nell'ambito del tumore della mammella, in considerazione dell'importante impatto in termini di frequenza della patologia, diffusione del trattamento, attivazione di interventi preventivi (*screening*) e, non ultimo, rilevanti effetti psico-emotivi e sociali sulla popolazione in oggetto. Pertanto, l'impegno in tale direzione ha assunto un ruolo preminente, facendo dell'applicazione di tali protocolli innovativi in altri ambiti (es. tumori del polmone e dell'encefalo) uno degli obiettivi per le attività future.

## **Output**

### ***Pubblicazioni***

- L'informazione in pillole n. 25/2006. *L'innovazione in radioterapia: trattamenti più brevi ma ugualmente efficaci per il tumore del seno?* Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.

### ***Protocolli***

- I.R.Ma1 = carcinoma della mammella a basso rischio di recidiva locale: irradiazione parziale e accelerata con radioterapia conformazionale tridimensionale (3d-crt) vs radioterapia standard dopo chirurgia conservativa (studio di fase III).
- I.R.Ma2 = studio sull'uso della radioterapia intra-operatoria come sovradosaggio anticipato in una coorte di pazienti con tumore della mammella sottoposte a chirurgia conservativa presso i centri IORT dell'Emilia-Romagna.
- I.R.Ma3 = carcinoma della mammella a basso rischio di recidiva locale: irradiazione parziale e accelerata con radioterapia conformazionale tridimensionale (3d-crt) vs radioterapia standard dopo chirurgia conservativa e radioterapia intra-operatoria (IORT) vs radioterapia standard dopo chirurgia conservativa (studio di fase III).

***Iniziative***

- dicembre 2004. *Workshop* "La radioterapia intra-operatoria nel tumore della mammella".
- giugno 2008. *Workshop* "IORT Start-up".

## **1.2. Appropriatelyzza farmaci oncologici**

### ***Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004***

#### ***Il problema***

La ricerca nel settore dei farmaci antineoplastici ha privilegiato studi orientati all'acquisizione di informazioni necessarie per la registrazione. Questo processo ha subito una forte accelerazione fino a portare alla registrazione di molecole anche solo dopo studi di fase II o comunque prima della pubblicazione completa degli stessi studi registrativi. Questo comporta l'ingresso nella pratica clinica di farmaci per i quali non sono disponibili le informazioni necessarie alla definizione di un adeguato profilo beneficio-rischio. È quindi urgente avviare studi di efficacia disegnati per completare le informazioni che mancano per definire profili di uso appropriato.

#### ***Le domande***

Qual è il grado di variabilità nell'utilizzo dei nuovi farmaci oncologici, soprattutto di quelli mirati al bersaglio molecolare, nella pratica clinica? È possibile mettere a punto modalità esplicite condivise per definire, e mantenere aggiornati, criteri espliciti per l'utilizzo di specifici farmaci, ancora parzialmente privi di indicazioni consolidate? Quali sono le modalità più efficaci di utilizzo di specifici farmaci oncologici?

#### ***I progetti***

- Valutazione della fattibilità e applicabilità di una metodologia esplicita per la definizione di criteri di uso appropriato dei farmaci oncologici di nuova registrazione, e di quelli già in uso ma il cui profilo di utilizzazione nella pratica mostra una marcata variabilità.
- Sperimentazione controllata dell'efficacia comparativa di diverse modalità di utilizzo (per durata, dosaggio e intensità) di specifici farmaci antitumorali ad alto costo per i quali mancano dati sull'impatto clinico nel medio-lungo periodo su *endpoint* clinicamente rilevanti.

### ***Cosa è stato fatto***

#### **Introduzione**

Negli ultimi anni la ricerca clinica e farmacologica in ambito oncologico ha messo a disposizione molti nuovi farmaci che hanno generato da parte dei clinici e degli utenti grandi aspettative per la cura di patologie oncologiche per le quali le possibilità terapeutiche sono ancora insoddisfacenti o possono comunque essere migliorate. Questi nuovi farmaci, anche a causa dei forti interessi commerciali ad essi collegati, giungono alla registrazione e all'immissione sul mercato con informazioni ancora molto limitate e immature rispetto a quelle che sarebbe necessario avere per poterne compiutamente definire il profilo beneficio/rischio.

La Regione Emilia-Romagna si è impegnata ad affrontare questi temi sostenendo progetti di ricerca clinica volti a produrre nuove conoscenze e a fornire strumenti decisionali,

sia per chi deve prescrivere questi farmaci, sia per chi, nell'ambito del proprio ruolo programmatico, deve valutarne la sostenibilità economica, garantendo l'equità di accesso alle nuove tecnologie sanitarie. In questo ambito, il Progetto Appropriately farmaci oncologici (AFO) ha avuto l'obiettivo di produrre raccomandazioni sull'uso appropriato di specifici farmaci o altri interventi terapeutici in ambito oncologico e di identificare aree prioritarie in cui avviare studi di particolare interesse per il Servizio sanitario nazionale.

Il progetto ha preso le mosse da un *workshop* organizzato nel marzo 2005 sul tema "Come promuovere e mantenere l'uso appropriato dei farmaci oncologici" sviluppandosi poi con un programma di ricerca regionale (2005-2007), successivamente esteso in ambito interregionale (2007 - in corso), avvalendosi di un finanziamento in ambito di programma ricerca sanitaria del Ministero della salute.

### **Obiettivi**

- Verificare la fattibilità e accettabilità di un approccio e di un metodo strutturato per la messa a punto di raccomandazioni cliniche.
- Valorizzare l'esperienza maturata in Emilia-Romagna estendendo l'esperienza ad altre 5 Regioni (Abruzzo, Marche, Piemonte, Umbria, Toscana).
- Verificare la trasferibilità del metodo in contesti più ampi.

### **Metodologia**

All'interno delle diverse fasi del progetto si è utilizzato il metodo GRADE (si veda il Dossier n. 172/2009 dell'Agenzia sanitaria e sociale per uno specifico approfondimento) ed è stato via via affinato nel corso degli anni dall'esperienza maturata in ambito regionale. In sintesi gli aspetti procedurali del progetto prevedevano:

- la costituzione di gruppi di lavoro multidisciplinari e multiprofessionali con ampio coinvolgimento dei professionisti delle Aziende sanitarie locali e ospedaliere provenienti da più Regioni, composti da circa 20 membri ciascuno;
- la revisione sistematica della letteratura scientifica, la valutazione della qualità delle prove e la definizione della direzione (a favore o contro) e forza (forte o debole) delle raccomandazioni su specifici farmaci o protocolli utilizzando il metodo GRADE;
- la preparazione di documenti contenenti le raccomandazioni che vengono diffuse in forma elettronica e cartacea, a disposizione delle Aziende sanitarie regionali per specifiche azioni di verifica dell'appropriatezza e miglioramento della qualità dell'assistenza.

Il processo di produzione di raccomandazioni è caratterizzato da una serie di passaggi sequenziali formalizzati e strutturati tra cui: definizione dei quesiti clinici, analisi della letteratura, incontri di valutazione con gli esperti, valutazione dei costi dei farmaci e delle modalità di organizzazione assistenziale necessaria alla loro utilizzazione, sintesi dei risultati.

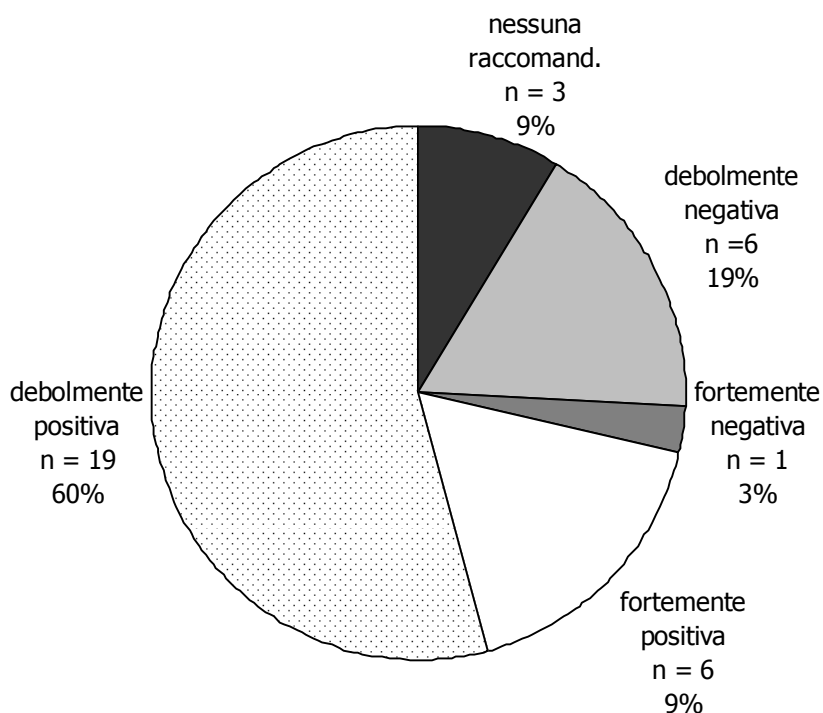


L'applicazione di un metodo estremamente analitico come il GRADE a un'area come quella dei nuovi farmaci oncologici - caratterizzata da conoscenze parziali e talora immature - è stata una scelta consapevole proprio per affermare la necessità di percorsi espliciti e rigorosi alla valutazione di nuove tecnologie (quali i farmaci sono a tutti gli effetti) contraddistinte da un sicuro alto costo a fronte di un assai più incerto profilo beneficio/rischio.

### Risultati principali ottenuti

Nella prima fase del progetto (2005-2007) che si è svolta in ambito regionale, sono stati affrontati 21 specifici quesiti clinici relativi all'uso di farmaci o schemi di trattamento per i tumori di colon retto, mammella e polmone: 12 quesiti hanno riguardato la terapia adiuvante, 7 la terapia della fase avanzata e 2 farmaci di recente introduzione. A partire dai 21 quesiti sono state prodotte 32 raccomandazioni per l'ulteriore suddivisione di alcune domande in sottogruppi; alla fine del processo 19 raccomandazioni sono risultate debolmente positive, 3 fortemente positive, 6 debolmente negative, una fortemente negativa e per 3 non è stato possibile formulare alcuna raccomandazione (Figura 1).

**Figura 1.** Risultati in termini di forza delle raccomandazioni



Tutte le raccomandazioni prodotte dai *panel* multidisciplinari sono presentate secondo un formato comune che prevede:

- esplicitazione del quesito clinico,
- raccomandazione e sua "forza",
- motivazioni che hanno portato il *panel* a formulare la specifica raccomandazione,

- informazioni necessarie alla loro contestualizzazione nello specifico *setting* assistenziale,
- informazioni da fornire al paziente.

Va segnalato che un ulteriore risultato di questa prima fase di attività è stata la messa a punto dei protocolli di due studi clinici controllati e randomizzati che sono stati finanziati nel bando AIFA per la ricerca indipendente sul farmaco, anno 2005. I quesiti che hanno portato al disegno di questi due studi - durata ottimale del trattamento con Trastuzumab nel tumore della mammella ed efficacia della combinazione pragmatica di Bevacizumab e/o Cetuximab nella terapia del tumore del colon (vedi protocolli in fondo a questo progetto) - sono nati proprio all'interno della discussione dei due *panel* che hanno preso in esame le raccomandazioni cliniche per questi specifici farmaci.

Per un rapporto dettagliato sull'attività e sui risultati della fase regionale del progetto si rimanda comunque al Dossier citato n. 172/2009.

La fase interregionale del progetto (avviata a fine 2008) ha invece appena concluso il suo primo anno di attività e si è concentrata sulla produzione di raccomandazioni per l'impiego di Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus e Bevacizumab nella terapia di prima linea della fase avanzata del tumore del rene e del Cetuximab e Bevacizumab nella terapia di prima linea della fase avanzata del tumore del colon retto.

Sono state prodotte complessivamente 11 raccomandazioni di cui 3 fortemente negative, 4 debolmente negative, 3 debolmente positive e 1 fortemente positiva. Oltre a queste raccomandazioni farmaco-specifiche, in una seconda fase dei lavori i *panel* hanno formulato raccomandazioni in relazione alla popolazione *target*, fornendo anche indicazioni sulle priorità d'uso di farmaci competitivi. Questo passaggio rappresenta un'importante novità introdotta per la prima volta nella fase interregionale del progetto e che avvicina ulteriormente il processo di ricerca alla clinica.

In generale il lavoro svolto ha portato alla definizione di una metodologia esplicita e standardizzata di *assessment* di efficacia, sicurezza e impiego di risorse correlati all'introduzione di nuovi farmaci, dimostrando la fattibilità di un percorso complessivo che dalla ricerca va verso l'applicazione clinica dei suoi risultati. Punto di forza del processo è il coinvolgimento attivo di tutte le parti interessate alle decisioni di politica sanitaria.

Nel tempo l'esperienza ha portato a un affinamento della metodologia, alla standardizzazione del formato di presentazione dei risultati e allo sviluppo di una modalità di integrazione con le decisioni regolatorie regionali. Infatti la metodologia usata è stata ripresa da un altro gruppo di lavoro regionale (GReFO) con l'opportunità di realizzare un ambito strutturato collaborativo tra la Commissione regionale del farmaco (CRF), formalmente deputata alla definizione della politica regionale del farmaco e la Commissione tecnico-scientifica regionale per l'area dell'assistenza oncologica, il cui fine è promuovere i temi del governo clinico in ambito oncologico. L'azione del GReFO si esplica sia nel sostegno alla CRF nella definizione di criteri espliciti per l'inserimento nel Prontuario regionale dei farmaci oncologici, in coerenza con i criteri utilizzati per l'inserimento di tutti gli altri farmaci, sia nella preparazione dell'istruttoria di valutazione

scientifica relativamente a efficacia e sicurezza di specifici farmaci ai fini di fornire gli elementi necessari per la messa a punto di raccomandazioni cliniche e di contestualizzarle alle specifiche situazioni cliniche e organizzative di utilizzo.

### **Prospettive di sviluppo futuro**

Alla luce dell'esperienza fatta è prevista la prosecuzione delle attività in questo campo. Nei primi mesi del 2010 è prevista la messa a punto di raccomandazioni relative alla terapia di seconda linea della fase avanzata dei tumori del colon retto e del rene. Nella seconda parte del 2010 verranno identificate nuove patologie e trattamenti che necessitano raccomandazioni.

Parallelamente si prevede di attuare una sorveglianza attiva sull'implementazione delle raccomandazioni prodotte e monitorare il loro impatto sulla pratica clinica. A tal proposito è previsto l'avvio di un lavoro con membri del Comitato scientifico della parte interregionale del progetto (che è formato da rappresentanti di tutte le Regioni coinvolte) al fine di condividere le strategie di implementazione e monitoraggio.

### **Output**

#### ***Publicazioni***

- Dossier n. 172/2009. *La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici.* Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2009.
- De Palma R., Liberati A., Ciccone G., Bandieri E., Belfiglio M., Ceccatrelli M., Leoni M., Longo G., Magrini N., Marangolo M., Roila F. Developing Clinical Recommendations for breast, colorectal, and lung cancer adjuvant treatments using the GRADE System: A study from the Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna Oncology Research Group. *Journal of Clinical Oncology*, 26 (7): 1033-1039, 2008.
- Fevres B., Remy-Stockinger M., Mazeau-Woynar V., Otter R., Liberati A., Littlejohns P., Qureshi S., Vlayen J., Characiejus D., Orbacho B., Garner S., Hamza-Mohamed F., Hermosilla T., Kersten S., Kulig M., Leshem B., Levine N., Ballini L., Middleton C. CoCanCPG. Coordination of cancer clinical practice in Europe. *Tumori*, 94: 154-158, 2008.
- De Palma R., Liberati A., Bandieri E., Belfiglio M., Ciccone G., Magrini N., Leoni M., Longo G., Roila F. Dall'informazione scientifica evidence based alla pratica clinica: un modello di trasferimento nelle organizzazioni sanitarie. *Abstract book Forum italiano per la valutazione delle tecnologie sanitarie.* 2007
- L'informazione in pillole n. 24/2006. *Usare bene i farmaci oncologici. Il progetto AFO del PRI E-R.* Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.

### **Raccomandazioni cliniche**

- Il testo delle raccomandazioni cliniche è disponibile su [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier/gr\\_v/pr\\_oncologia/stpr\\_farmaci\\_onco/raccomandazioni.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier/gr_v/pr_oncologia/stpr_farmaci_onco/raccomandazioni.htm)

### **Iniziative**

- febbraio 2005. *Workshop* "Come promuovere e mantenere l'uso appropriato dei farmaci oncologici".
- maggio 2006. Seminario "Il metodo GRADE per produrre raccomandazioni cliniche e organizzative: come armonizzare metodologia e rilevanza dei contenuti".

### **Protocolli di ricerca**

- Multicentric, Randomized Phase III Trial of Two Different Adjuvant Chemotherapy Regimens plus Three Versus Twelve Months of Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (Short-HER Trial)  
Responsabile scientifico: Pier Franco Conte
- Sequential treatment strategy for metastatic colorectal cancer: a phase III prospective randomized multicenter study of chemotherapy (CT) with or without bevacizumab as first-line therapy followed by two phase III randomized studies of CT alone or CT plus bevacizumab with or without cetuximab as second-line therapy  
Responsabile scientifico: Dino Amadori

### **1.3. Follow up in oncologia**

#### ***Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004***

##### ***Il problema***

In assenza di prove di reale efficacia i pazienti oncologici vengono sottoposti a programmi di *follow up* (inteso come quell'insieme di visite ed esami condotti in maniera sistematica nel contesto di programmi predefiniti) di variabile frequenza e intensità. Questi programmi vengono offerti assumendo che una diagnosi precoce delle recidive dopo terapia primaria migliori la prognosi e comportano sia un significativo impegno assistenziale per le strutture sia un elevato carico emotivo per pazienti e familiari, in assenza di una ragionevole sicurezza che l'assistenza offerta sia appropriata.

##### ***Le domande***

Qual è la reale efficacia e l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti di programmi di *follow up* di variabile intensità e durata dopo la terapia primaria? Quale impegno organizzativo e assistenziale comportano sulle strutture che li erogano? Quale impatto potrebbe avere sull'appropriatezza clinico-organizzativa di questi programmi una maggiore integrazione tra assistenza offerta in ospedale e nel territorio?

##### ***I progetti***

- Analisi della variabilità dei programmi di *follow up* offerti a pazienti affetti da tumori del colon retto, della mammella e da altre neoplasie ginecologiche, e valutazione del loro impatto sulla qualità della vita dei pazienti e sui carichi assistenziali delle strutture.
- Elaborazione di documenti di indirizzo per rendere omogenei i programmi di *follow up* e valutazione prospettica della loro applicabilità e del loro impatto clinico-organizzativo.

#### ***Cosa è stato fatto***

##### **Introduzione**

La maggior parte delle pazienti con tumore della mammella viene diagnosticata in stadio precoce e grazie a una combinazione di chirurgia, radioterapia e terapia adiuvante ha ottime possibilità di cura. La possibilità che una quota di queste donne possa comunque avere una recidiva locale o a distanza comporta la necessità di controlli periodici (*follow up*).

Con il termine *follow up* si fa riferimento a realtà molto diverse che vanno da semplici visite periodiche a esami di laboratorio e strumentali eseguiti con diversa periodicità e intensità e non è facile misurare se tutti questi interventi siano effettivamente utili. Diversi autori indicano che approcci meno intensivi (*follow up* cosiddetto minimalistico) e contesti organizzativi diversi dal *setting* specialistico ospedaliero possono essere altrettanto validi e praticabili. Nonostante ciò, nella pratica clinica non esiste alcun accordo su quale programma di *follow up* sia migliore, né in termini di qualità e intensità

di prestazioni erogate, né in termini di modello organizzativo. Questo verosimilmente provoca un'ampia variabilità di comportamento determinando situazioni nelle quali alcune pazienti ricevono un'intensità di cura verosimilmente non necessaria e tutto ciò impatta negativamente sul sistema in termini di efficienza.

Dopo le cure primarie (chirurgia e radio/chemioterapia), in Italia la quasi totalità delle donne sono prese in carico dal medico specialista ospedaliero (il più delle volte, l'oncologo) e sono seguite ambulatorialmente. In questo contesto, le pazienti sono viste dallo specialista in quel momento disponibile in ambulatorio e non vi è alcuna garanzia che nel corso del tempo le varie visite programmate siano condotte dallo stesso medico. Pur essendo possibile che le pazienti scelgano di essere seguite dal proprio medico di medicina generale (MMG), non esistono in Italia consolidati percorsi extra-ospedalieri che permettano un'alternativa assistenziale e non sono al momento disponibili dati empirici a livello italiano che consentano di quantificare le opinioni e le preferenze delle pazienti e dei medici su questo tema. La possibilità di organizzare il *follow up* in ambito di medicina generale permetterebbe una migliore gestione complessiva della paziente e una maggiore efficienza di sistema.

## **Obiettivi**

Il progetto che, a partire da queste considerazioni, è stato attivato all'interno del PRI E-R è quindi nato per valutare l'accettabilità, l'efficacia e la sicurezza di un *follow up* condotto dal MMG. L'ipotesi alla base dello studio è che lo stesso programma di sorveglianza post-operatoria non impatti diversamente sulla salute delle donne quando condotto da due figure professionali diverse, in contesti diversi. Se così venisse dimostrato, sarà possibile offrire alle donne due alternative assistenziali.

Quindi obiettivo primario dello studio è quello di verificare se un programma di *follow up* condotto dal MMG (braccio sperimentale) sia altrettanto efficace e sicuro dello stesso quando condotto da medici specialisti (braccio di controllo); obiettivi secondari sono la valutazione della fattibilità del programma stesso in termini di adesione da parte dei medici, pazienti e la sua resa in termini di generalizzabilità dei risultati. Con riferimento in modo particolare alla:

- valutazione di alcuni *endpoint* complementari come la percezione della qualità dell'intervento, il livello di soddisfazione (di medici e pazienti) e la percezione della qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) e della soddisfazione dell'assistenza ricevuta;
- identificazione dei fattori legati al sistema organizzativo (sistema sanitario), al medico (investigatore) e al paziente (partecipante) che hanno influenza sui risultati clinici (*outcome* oggettivi e soggettivi, *compliance* al protocollo) e di fattibilità (livello e qualità di partecipazione).

## Metodologia

Lo studio è disegnato come un *trial* clinico randomizzato che confronta se lo stesso protocollo di *follow up* minimalistico risulta altrettanto efficace e sicuro quando è condotto dal MMG anziché dallo specialista ospedaliero. La popolazione di riferimento è costituita dalle donne con tumore della mammella diagnosticato in fase precoce (incluso il carcinoma *in situ*), curate radicalmente (libere da malattia), a rischio basso-intermedio di recidiva, informate e consenzienti.

Gli *outcome* primari di efficacia sono l'anticipazione diagnostica (analizzata confrontando le curve di sopravvivenza libera da malattia (*disease free survival* - DFS) nei due bracci di studio) e l'incidenza di "eventi gravi correlati all'occorrenza di recidive" (EG-CoR). Gli EG-CoR sono stati definiti attraverso algoritmi pre-specificati già utilizzati in altri studi.

Lo studio prevede il reclutamento di oltre 2.500 donne e partirà prima a Reggio Emilia (centro capofila) per poi estendersi ad altri centri regionali e, auspicabilmente, anche extra-regionali. Si stima una durata del reclutamento intorno ai 3 anni e un periodo di *follow up* fino a 5 anni.

Al fine di informare e coinvolgere i MMG della provincia di Reggio Emilia e i clinici dei 6 ospedali del territorio, sono state condotte numerose riunioni. In particolare, è stato attivato un Corso di informazione e formazione rivolto ai medici di medicina generale, secondo un programma condiviso tra MMG e specialisti oncologi, organizzato in 3 fasi: ingaggio motivazionale, sviluppo-rinforzo delle competenze necessarie, manutenzione degli apprendimenti.

## Risultati principali ottenuti

Dopo un periodo di circa due anni (2006-2007) nel quale sono state condotte indagini sulla variabilità dei comportamenti relativi al *follow up* in questa patologia ed è stato costituito il gruppo di lavoro che ha completato la revisione della letteratura e messo a fuoco le ipotesi di studio, è iniziata a metà 2008 la fase operativa del progetto nell'Azienda USL di Reggio Emilia e sono state coinvolte le Aziende USL di Forlì, Piacenza e Modena in cui l'avvio della fase operativa avverrà nel corso del 2010. Dopo la definizione finale del protocollo di studio e la sua approvazione da parte del Comitato etico provinciale di Reggio Emilia, negli ultimi mesi del 2009 è iniziata la fase di reclutamento dei pazienti.

Le tappe che hanno portato all'avvio del progetto hanno richiesto le seguenti azioni:

- accordo con le Unità operative di oncologia che hanno dato il loro appoggio al progetto impegnandosi a informare le pazienti sulla possibilità di entrare a far parte del *trial*;
- accordo con i MMG: le organizzazioni sindacali hanno approvato la partecipazione al progetto e il relativo piano di incentivazione. L'adesione effettiva al progetto è stata raggiunta nel 90% dei medici;
- condivisione di un protocollo di *follow up* comune adottato sia dalle UUOO di oncologia che dai MMG;

- formazione dei MMG: sono stati realizzati quattro eventi formativi rivolti ai medici di medicina generale, che hanno ottenuto un ottimo successo in termini di adesione;
- messa a punto di un percorso preferenziale per le indagini strumentali (mammografie, ecc.) condotte nell'ambito del progetto.

### **Prospettive di sviluppo futuro**

Nello specifico, il progetto si pone l'obiettivo di estendere l'adesione a molti alti centri in ambito sia regionale che nazionale, al fine di consentire il raggiungimento delle dimensioni campionarie previste dallo studio. Sono pertanto in corso contatti con Centri che hanno manifestato interesse per la tematica. In generale, il progetto si inserisce in un'azione complessiva di governo clinico in ambito oncologico il cui obiettivo principale è il miglioramento dell'appropriatezza attraverso una rete di professionisti che operi su percorsi diagnostico-terapeutici condivisi. In questo contesto, l'aver definito un protocollo unico di *follow up* condiviso tra medici specialisti oncologi, ginecologi, radiologi e MMG, risulta particolarmente rilevante. La decisione di concentrare le attività di ricerca sul *follow up* del tumore della mammella è nata dalla considerazione del grande impatto di questa patologia in termini di frequenza, di diffusione del trattamento e, non ultimo, delle maggiori conoscenze a livello internazionale. È auspicabile che questa esperienza possa plausibilmente essere replicata su altre patologie tumorali dove siano presenti, al contempo, diversi *setting* assistenziali.

### **Output**

#### ***Pubblicazioni***

- L'informazione in pillole n. 26/2006. *Cosa devono fare i pazienti dopo le cure iniziali? Un progetto per l'appropriatezza del follow up in oncologia*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.

#### ***Iniziative***

- giugno 2005. *Workshop "Il follow up in oncologia: dalle prove di efficacia all'assistenza del paziente"*.
- ottobre 2006. *Workshop "Il follow up in oncologia: una prospettiva per l'integrazione clinico-organizzativa"*.
- novembre 2007. *Workshop* organizzato all'interno delle attività del Programma strategico del Ministero della salute "Evaluation of new technologies and interventions within the National Health Service".
- settembre 2008. Giornata di informazione e formazione "Quale *follow up* dopo il trattamento del tumore al seno?".

#### ***Protocolli di ricerca***

- Studio clinico controllato e randomizzato per verificare l'efficacia di un *follow up* condotto dal MMG vs specialista in donne con tumore della mammella diagnosticato in fase precoce e curato radicalmente.  
Responsabile scientifico: Giovanni Apolone



## 2. Cerebrovascolare

### 2.1. Assistenza ai pazienti con ictus

#### ***Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004***

##### ***Il problema***

Mentre l'assistenza ai pazienti colpiti da ictus è stata caratterizzata per molto tempo da un atteggiamento sostanzialmente rinunciatario, le prove di efficacia accumulate negli ultimi anni suggeriscono che curare i pazienti in aree di degenza dedicate può ridurre la mortalità e la disabilità residua a lungo termine. Gli elementi salienti di questa assistenza dedicata sembrano essere la multidisciplinarietà e la precocità di avvio dell'intervento riabilitativo, l'applicazione di protocolli mirati alla prevenzione delle complicanze maggiori e l'aggiornamento continuo del personale. Più recentemente sono emerse evidenze preliminari della potenziale efficacia del trattamento trombolitico in fase molto acuta, anche se le condizioni di applicabilità e i benefici aggiuntivi di questo intervento richiedono ancora un'attenta valutazione.

##### ***Le domande***

Quali sono le configurazioni organizzative dei servizi e dei percorsi decisionali necessari per garantire il maggiore beneficio al paziente con ictus? Quali sono le condizioni organizzative necessarie a garantire una tempestiva presa in carico dei pazienti? Quali sono le condizioni di fattibilità e l'impatto della terapia trombolitica e quali i pazienti che ne possono beneficiare?

##### ***I progetti***

- Analisi dei determinanti del ritardo evitabile nell'accesso in fase acuta (accesso alle unità di trattamento e all'eventuale terapia trombolitica).
- Definizione delle caratteristiche organizzative essenziali dell'assistenza al paziente con ictus anche attraverso un'analisi comparativa formale delle linee guida nazionali e internazionali.
- Sviluppo di una rete regionale *Stroke care* che risponda alle esigenze di integrazione fra fase acuta e riabilitazione precoce e di riabilitazione e reinserimento sociale dei pazienti nella fase post-acuta.

## ***Cosa è stato fatto***

### **Introduzione**

L'assistenza ai pazienti con ictus (comunemente indicata nella letteratura scientifica internazionale come *stroke care*) rappresenta un'area sulla quale da diversi anni la Regione Emilia-Romagna è impegnata in azioni di governo clinico per il miglioramento dell'assistenza. In questo ambito la Regione ha coordinato diversi progetti di ricerca finalizzata nazionale che, a seguito dell'accordo Stato-Regioni del 2005, sono stati avviati con la collaborazione di diverse Regioni italiane. Sempre in ambito di assistenza all'ictus l'Emilia-Romagna ha autorizzato 11 Unità operative di neurologia e 3 di medicina d'urgenza e Pronto soccorso alla esecuzione del trattamento trombolitico in fase acuta. Grazie anche a tutte queste attività di ricerca-intervento la Regione ha prodotto nel 2007 il documento "Approvazione linee di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata al paziente con ictus - Programma *Stroke care*" con l'obiettivo di garantire l'appropriata assistenza al paziente con ictus.

### **Metodologia**

Attraverso i progetti di ricerca finalizzata sono stati condotti studi per promuovere l'appropriatezza e sono stati elaborati manuali di formazione degli operatori sia sulla prevenzione secondaria che sull'organizzazione dell'assistenza.

Con il progetto "Come garantire l'applicazione degli interventi efficaci nell'assistenza allo *stroke*" è stata condotta un'analisi comparativa dei modelli organizzativi regionali; uno studio multicentrico osservazionale al fine di valutare la qualità delle cure erogate, mediante la definizione di indicatori di processo clinico-organizzativi e di struttura; un documento di indirizzo sulla formazione e comunicazione nel paziente con ictus.

Con il progetto "Progettare e valutare la fattibilità di un piano di formazione per la prevenzione secondaria degli accidenti cerebrovascolari", attraverso la costituzione di un *panel* multidisciplinare e multiprofessionale (neurologi, internisti, cardiologi, chirurghi vascolari, fisiatristi, infermieri e medici di medicina generale, rappresentanti delle Associazioni dei pazienti e professionisti nel campo della formazione) e la sintesi delle raccomandazioni delle linee guida nazionali e internazionali sul tema della prevenzione secondaria dell'ictus, è stata predisposta una guida formativa sulla prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale destinata ai medici di medicina generale e agli operatori sanitari.

Nell'ambito del Programma strategico "Nuove conoscenze e problematiche assistenziali nell'ictus cerebrale: un Programma strategico di ricerca e sviluppo" coordinato dalla Regione Emilia-Romagna, è in fase di realizzazione il "Progetto *Stroke care*: un Programma nazionale di *audit* clinico-organizzativo" che intende sottoporre ad *audit* tutti gli ospedali per acuti della regione che ricoverano pazienti con ictus e un campione di cartelle cliniche per ciascun ospedale al fine di valutare la qualità dell'assistenza.

### **Risultati principali ottenuti**

I risultati del Progetto "Come garantire l'applicazione degli interventi efficaci nell'assistenza allo *stroke*" sono rappresentati da:

- l'analisi comparativa dei modelli organizzativi regionali relativi all'assistenza allo *stroke* ha evidenziato l'importanza di realizzare o potenziare le reti integrate di servizi sia per il miglioramento dell'assistenza in fase acuta sia per garantire un'adeguata assistenza in fase post-acuta. I risultati sono stati pubblicati nel Dossier n. 166/2008. *Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali*;
- lo studio pilota multicentrico osservazionale "*Stroke care*" condotto su 491 pazienti con ictus in 27 ospedali per acuti di 13 regioni ha permesso di valutare la fattibilità di un *audit* clinico-organizzativo validandone le schede di rilevazione dati. Sulla base dei risultati emersi sono stati infatti identificati gli indicatori di struttura (caratteristiche rilevanti degli ospedali che ricoverano pazienti con ictus nelle regioni partecipanti) e gli indicatori clinico-organizzativi (procedure assistenziali, diagnostiche e terapeutiche effettuate su un campione di pazienti con ictus ricoverati) necessari per confrontare le esperienze di implementazione delle "reti *stroke*". In relazione alla formazione e comunicazione nell'assistenza allo *stroke* è stato redatto un documento di indirizzo che ha lo scopo di offrire criteri per la progettazione, realizzazione e valutazione delle attività di formazione continua e di comunicazione necessarie ai processi di innovazione e miglioramento nei programmi di assistenza allo *stroke*. I risultati sono stati pubblicati nel Dossier n. 155/2007. *La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke*.

I risultati del Progetto "Progettare e valutare la fattibilità di un piano di formazione per la prevenzione secondaria degli accidenti cerebrovascolari" sono costituiti dalla *GPAC. Guida formativa per la Prevenzione secondaria degli Accidenti Cerebrovascolari*, strutturata in quattro moduli articolati in due sessioni e corredati da materiale iconografico ed eventuali note aggiuntive per i formatori. I materiali sono disponibili in formato elettronico collegandosi alle pagine *web*:

- sito CCM [http://www.ccm-network.it/prg\\_area2\\_ictus\\_ER](http://www.ccm-network.it/prg_area2_ictus_ER)
- sito ASSR [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier/gr\\_v/pr\\_cerebro/stpr\\_formazione/gpac.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier/gr_v/pr_cerebro/stpr_formazione/gpac.htm)

Il Progetto "*Stroke care*: un Programma nazionale di *audit* clinico-organizzativo" è ancora in corso di realizzazione. È stato definito un protocollo di studio basato sulla metodologia del National Sentinel Stroke Audit del Regno Unito ed è stato creato un sito *web ad hoc* all'interno del quale vengono illustrati nel dettaglio i progetti e i sottoprogetti del programma strategico (<http://www.saluter.it/stroke/>)

## Prospettive di sviluppo futuro

I dati emersi dalla letteratura degli ultimi anni hanno dimostrato in modo convincente che, indipendentemente dalla gravità clinica e dall'età del paziente, la prognosi dell'ictus è modificabile attraverso una ottimizzazione delle risorse finalizzate a un'assistenza dedicata e qualificata. Si assiste inoltre a un incremento della quota di pazienti trattati in fase acuta con la fibrinolisi mentre ancora scarsa è l'attenzione dedicata dai Servizi sanitari regionali all'implementazione delle aree di degenza dedicate (le cosiddette *Stroke Units*) negli ospedali per acuti, così come è ancora scarsa l'attenzione per i programmi di formazione sulla prevenzione secondaria dell'ictus al fine di prevenirne le recidive. In questo ambito sono in via di sviluppo in Emilia-Romagna modelli organizzativi peculiari per l'assistenza ai pazienti con attacchi ischemici transitori, che prevedono la presa in carico del paziente fin dall'arrivo in Pronto soccorso con l'avvio delle procedure diagnostiche che permettono di definire il quadro clinico del paziente e il conseguente *iter* diagnostico-terapeutico. Nell'ambito del Programma strategico sono inoltre in via di realizzazione progetti di ricerca che hanno l'obiettivo di chiarire il ruolo dei *marker*, di alcune indagini diagnostiche e/o di alcune procedure terapeutiche nell'ictus, così come rimane aperto il tema, non meno importante, della misurazione della qualità dell'assistenza nei pazienti con ictus, se attraverso l'implementazione di registri di patologia o attraverso programmi regionali e/o nazionali di *audit* clinico-organizzativo.

## Output

### **Pubblificazioni**

- Ferro S., Petetti F., Terri F., Biocca M., Polizzi B.M. (a cura di). *G-PAC Guida formativa per la Prevenzione secondaria degli Accidenti Cerebrovascolari*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2009.  
[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/prier/gr\\_v/pr\\_cerebro/stpr\\_formazione/gpac.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/prier/gr_v/pr_cerebro/stpr_formazione/gpac.htm)
- Dossier n. 161/2008. *Assistenza all'ictus. Modelli organizzativi regionali*. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2008.
- L'informazione in pillole n. 40/2008. *G-PAC. Guida per un corso sulla prevenzione secondaria degli accidenti cerebrovascolari*. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2008.
- Ferro S., Nonino F., Pallazzoni P., Liberati A., Gruppo di lavoro Progetto nazionale Stroke Care. Come garantire l'applicazione degli interventi efficaci nella assistenza allo stroke. *Abstract book Health Technology Assessment in Italia: modelli, strumenti ed esperienze*. 2008
- Dossier n. 155/2007. *La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2007.
- Ferro S., Nonino F., Pallazzoni P., Liberati A., Gruppo di lavoro Progetti nazionale Stroke Care. Come garantire l'applicazione degli interventi efficaci nella assistenza allo stroke. *Abstract book Forum italiano per la valutazione delle tecnologie sanitarie*. gennaio 2007, pp. 113-114.

- Ferro S., Nonino F., Pallazzoni P., Liberati A. How to guarantee adherence to effective interventions in stroke care. *Abstract book IV Annual Meeting Health Technology Assessment International*. 2007.
- L'informazione in pillole n. 31/2006. *Il percorso integrato stroke care della Regione Emilia-Romagna*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.

### **Iniziativa**

- marzo 2005. *Workshop* "L'assistenza appropriata al paziente con ictus". Bologna.
- maggio 2005. Seminario "L'assistenza integrata nell'ictus (*stroke care*). L'esperienza della Provincia di Reggio Emilia a confronto con quella del MGH di Boston".
- marzo 2006. Corso "La formazione nell'assistenza allo *stroke*".
- aprile 2006. Corso "La formazione dei rilevatori per lo Studio nazionale *Stroke care*".
- settembre 2007. *International workshop* "New knowledge and health care issues on stroke".



## 3. Diagnostica ad alto costo

### 3.1. L'uso della tomografia computerizzata multistrato nello studio della patologia coronarica

#### *Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004*

##### ***Il problema***

Nel corso degli ultimi anni si sono diffuse nuove tecnologie diagnostiche non invasive per lo studio della patologia coronarica come la TAC *multislice* impiegata in alternativa alla tradizionale indagine coronarografica. Se la disponibilità di strumenti meno invasivi della coronarografia dovrebbe essere salutata con favore, si pongono tuttavia alcuni quesiti che meritano di essere attentamente considerati.

##### ***Le domande***

Qual è il contributo informativo della TAC *multislice* al processo assistenziale dei pazienti con patologia coronarica, in aggiunta o in alternativa alla tradizionale indagine coronarografica? Qual è l'impatto sull'appropriatezza delle indicazioni agli interventi di rivascolarizzazione? Qual è l'impatto sugli assetti organizzativi e sulle relazioni tra le competenze professionali cardiologiche e interventistiche e quelle radiologiche che dovranno, in prospettiva, esservi maggiormente coinvolte?

##### ***I progetti***

- Attivazione di studi per la valutazione dell'impatto della TAC *multislice* nel *management* dei pazienti con patologia coronarica.
- Elaborazione di indicazioni clinico-organizzative per il suo impiego nella pratica clinica.

#### ***Cosa è stato fatto***

##### **Introduzione**

L'evoluzione tecnologica della tomografia computerizzata multistrato (TCMS), in particolare della più recente versione a 64 strati, consente oggi di utilizzare questa metodica non solo negli abituali distretti di indagine (torace, addome, sistema muscolo-scheletrico, sistema nervoso centrale e periferico), ma anche nello studio del cuore e in particolare dei vasi coronarici.

Nonostante l'angiografia coronarica convenzionale (coronarografia) sia considerata allo stato attuale l'indagine di riferimento per lo studio del circolo coronarico, i limiti di tale metodica - in termini di invasività, elevato costo e non trascurabili rischi di morbidità e mortalità - hanno indirizzato gli sforzi della ricerca verso la realizzazione di strumenti diagnostici non invasivi, quali la TCMS.

## Obiettivi

La recente disponibilità sul mercato della TCMS ha inevitabilmente reso necessaria una valutazione degli aspetti clinico-organizzativi implicati nella sua adozione. In questo contesto è nato un progetto regionale che ha saputo bilanciare l'autonomia nelle scelte delle singole realtà aziendali con i benefici derivabili da un'esperienza comune, condivisa nelle metodologie e negli obiettivi.

Gli obiettivi principali del progetto sono stati:

- esaminare criticamente la letteratura scientifica relativa alle più moderne versioni della TCMS (quelle con almeno 16 strati) per poter valutare la consistenza delle basi empiriche che ne giustificano l'impiego nella pratica clinica;
- definire criteri di utilizzo appropriato della TCMS nei pazienti con cardiopatia ischemica nota o sospetta;
- costruire l'infrastruttura necessaria per il monitoraggio dell'uso della TCMS;
- valutare l'impatto clinico e i costi associati all'adozione della TCMS nel contesto dei percorsi assistenziali dei pazienti con cardiopatia ischemica;
- creare a livello regionale le condizioni necessarie per garantire l'utilizzo di questa tecnologia nel rispetto dei requisiti di qualità tecnico/professionale, mediante un sistema centralizzato, partecipato e condiviso, di verifica delle letture ed un sistema di formazione continua degli operatori.

## Metodologia

Con il coordinamento dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale è stato costituito un gruppo multidisciplinare di esperti radiologi e cardiologi per elaborare, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e della propria esperienza clinica, le indicazioni di uso appropriato della TCMS, utilizzando la metodologia messa a punto dai ricercatori della RAND Corporation, Università della California. È stata effettuata - e quindi resa disponibile al gruppo di lavoro - una revisione sistematica della letteratura riferita al periodo gennaio 2002 - ottobre 2005 e focalizzata sui seguenti aspetti: accuratezza diagnostica rispetto all'angiografia coronarica, sicurezza, impatto clinico su processi e *outcome*, costo-efficacia e applicabilità della tecnica. Sia la revisione della letteratura sia le indicazioni di utilizzo appropriato sono state rispettivamente aggiornate negli anni successivi.

È stato condiviso un *set* minimo di informazioni utili a descrivere le caratteristiche dei pazienti avviati alla TCMS ed è stato sviluppato un sistema informatizzato e centralizzato di raccolta dati per il monitoraggio dell'uso della tecnologia e la conduzione di iniziative di ricerca.

Sono state osservate prospetticamente per un anno due coorti di pazienti indirizzate a due differenti percorsi diagnostico-terapeutici per cardiopatia ischemica sospetta, mediante procedure di *record linkage* tra il *database* delle TCMS e alcune banche dati presenti a livello regionale (rilevazione regionale di mortalità REM, banca dati delle



schede di dimissione ospedaliera SDO, banca dati delle prestazioni di specialistica ambulatoriale ASA e banca dati della farmaceutica territoriale AFT).

Infine, è stato condotto uno studio pilota di fattibilità del sistema di verifica delle letture "MultiModality WorkPlace - MMWP" prodotto dalla Siemens ed è stato organizzato un percorso formativo itinerante di discussione di casi clinici, indirizzato a cardiologi e radiologi.

## **Risultati principali raggiunti**

### *Revisione sistematica della letteratura della TCMS*

La letteratura disponibile sulla TCMS è prevalentemente rappresentata da studi di validazione che descrivono - in pazienti selezionati ad alta probabilità pre-test di malattia coronaria - l'accuratezza diagnostica di questa tecnologia rispetto alla coronarografia tradizionale. Da questi studi sono altresì deducibili dati di sicurezza e applicabilità della metodica. È stato identificato un solo studio che esplora il potenziale impatto clinico della TCMS sui percorsi diagnostico-terapeutici e sugli esiti dei pazienti con cardiopatia ischemica sospetta e nessuno studio di costo-efficacia basato su dati empirici.

### *Criteri d'uso appropriato*

Le indicazioni formulate dal gruppo di lavoro suggeriscono l'uso della TCMS nei pazienti con cardiopatia ischemica sospetta laddove il percorso tradizionale dei pazienti non abbia risolto l'incertezza diagnostica (ossia in presenza di uno o più test cardiaci da sforzo dubbi, non valutabili o discordanti) o, alternativamente, nella valutazione pre-operatoria della patologia valvolare cardiaca e dell'aorta, nel sospetto di anomalie coronariche, nella cardiomiopatia dilatativa e nell'impianto di defibrillatore automatico.

### *Monitoraggio d'uso*

Sono stati raccolti i dati di attività dei centri partecipanti al progetto relativi agli anni 2007/2008 ed è stata costantemente verificata l'appropriatezza dell'utilizzo di questa tecnologia sulla base dei criteri sviluppati dal *panel* multidisciplinare regionale.

### *Studio di valutazione dell'impatto clinico ed economico*

Non esistono significative differenze nell'utilizzo della TCMS come esame diagnostico sostitutivo dei comuni test cardiaci da sforzo (esame di I livello) o come esame diagnostico complementare agli stessi (esame di II livello), in termini di mortalità e ricoveri per infarto/angina o patologia cardiovascolare, così come in termini di assorbimento di risorse. Tuttavia i risultati dei 5.000 campionamenti effettuati con la tecnica di *bootstrap* suggeriscono come la strategia che prevede l'impiego dello stress test prima della TCMS conduca a un risparmio medio atteso di € 513 +/- 22 (CI 95%) e a una riduzione attesa del numero medio di ricoveri di 0.13 +/- 0.003 rispetto all'utilizzo della diagnostica in esame come primo livello.

### *Sistema centralizzato di verifica e formazione degli operatori*

Lo studio pilota ha dimostrato che il sistema di doppia lettura "MultiModality WorkPlace - MMWP" prodotto dalla Siemens consente di verificare la qualità delle prestazioni di TCMS erogate.

Il percorso formativo realizzato ha permesso di accrescere le conoscenze teoriche dei partecipanti e consolidare le relazioni tra professionisti con diversa esperienza nell'utilizzo della tecnologia.

### **Prospettive di sviluppo future**

L'iniziativa regionale è riuscita a creare un *network* multidisciplinare di professionisti capace di interagire, collaborare e fare tesoro dell'esperienza maturata nei contesti in cui la tecnologia si è diffusa per prima.

Proseguire il monitoraggio dell'utilizzo della TCMS e l'adesione alla raccolta dati da parte delle strutture che si doteranno in futuro della tecnologia, consentirà di poter continuare a valutarne l'appropriatezza d'uso e a condurre iniziative di ricerca laddove permangono aree di incertezza.

L'opportunità infine di poter valutare eventi e costi nel tempo (a 3 e 5 anni ad esempio) della coorte di pazienti avviati a due differenti percorsi diagnostico-terapeutici per cardiopatia ischemica sospetta potrà consentire ulteriori stime economiche e la possibilità di approcciare aspetti non ancora considerati, quali ad esempio l'accuratezza diagnostica in una popolazione con probabilità pre-test bassa-intermedia e l'impatto sul numero di coronarografie potenzialmente evitabili.

### **Output**

#### ***Pubblicazioni***

- Berti E., Cipriani F., Negro A., Marino M., De Palma R. The diagnostic benefit of stress test prior to cardiac multi-slice computed tomography in patients with suspected coronary artery disease: clinic and economic outcomes from the Emilia-Romagna MSCT registry. *ISPOR 12th Annual European Congress, Parigi, 24-27 ottobre 2009.*
- Berti E. Network professionali: il caso della Coronaro-TC. *ORIZZONTI*, n. 3, Supplemento a *Politiche sanitarie*, gennaio-marzo 2009.
- Dossier n. 162/2008 "Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura e indicazioni d'uso appropriato".
- Di Tanna G.L., Berti E., Stivanello E., Cademartiri F., Achenbach S., Camerlingo M.D., Grilli R. Informative value of clinical research on multislice computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Int J Cardiology*, 130 (3): 386-404, 2008.

- Berti E., Mall S., Stivanello E., Grilli R. L'uso di database amministrativi e clinici per stimare il fabbisogno di una innovazione: il caso della Coronaro-TC. *II Forum italiano per la valutazione delle tecnologie. Trento, 25-27 gennaio 2007.*
- Berti E., Di Tanna G.L., Stivanello E., Guastaroba P., Marzaioli P., Mall S., Grilli R. Non-invasive cardiac Multi-Slice Computer Tomography: a reliable gate-keeper for Conventional Angiography?. *IV Annual Meeting HTAi, Barcellona, 17-20 giugno 2007.*
- Dossier n. 121/2006. *Tomografia computerizzata multistrato per la diagnostica della patologia coronarica. Revisione sistematica della letteratura.* Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.
- L'informazione in pillole n. 27/2006. *Impatto diagnostico della tomografia computerizzata multistrato nella malattia coronarica.* Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.

### **Iniziative**

- marzo 2006. *Workshop* "Problemi e opportunità dell'innovazione in cardiologia. Il caso della coronarografia TC".
- 2008. Formazione sul campo "Utilizzo della coronaro-TC nella diagnostica della cardiopatia ischemica".
- gennaio 2010. *Workshop* "La cardio-TC nella malattia coronarica: risultati del progetto di adozione della Regione Emilia-Romagna e prospettive future".

## 3.2. L'uso della tomografia ad emissione di positroni (PET) in oncologia

### ***Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004***

#### ***Il problema***

La tomografia a emissione di positroni (PET) è una tecnologia non invasiva di medicina nucleare in grado di fornire informazioni utili a valutare la perfusione e l'attività metabolica di vari organi vitali. In Emilia-Romagna esistono attualmente cinque centri PET e il numero di esami è notevolmente cresciuto a partire dal 2002. Nonostante le crescenti aspettative circa l'efficacia diagnostica di questa tecnologia in ambito oncologico, non vi è ancora un accordo definitivo su quale sia il migliore indicatore per misurarne l'impatto rispetto alle più convenzionali tecniche diagnostiche (TAC, RMN).

#### ***Le domande***

Quali sono le indicazioni cliniche nelle quali la PET è in grado di fornire informazioni utili al *management* clinico e aggiuntive rispetto a quelle ottenibili con tecniche diagnostiche convenzionali e meno costose? Quali sono le aree cliniche di impiego della PET che devono essere prioritariamente indagate per valutare il valore aggiunto - all'interno del processo di cura - dell'utilizzo della procedura?

#### ***I progetti***

- Messa a punto e aggiornamento di criteri "patologia-specifici" di uso appropriato della PET e valutazione del grado di applicazione attraverso *audit* prospettici nei cinque centri regionali dotati di PET.
- Disegno e realizzazione di studi controllati per la valutazione dell'impatto della PET nel *management* di specifiche categorie di pazienti oncologici per le quali l'utilità della procedura non è ancora stata dimostrata.

### ***Cosa è stato fatto***

#### **Introduzione**

La tomografia ad emissione di positroni (PET) rappresenta un'importante tecnologia di medicina nucleare che permette una diagnostica per immagini non invasiva mediante lo studio di processi metabolici negli organismi viventi e delle alterazioni in essi indotte da parte di differenti patologie. Il fluorodesossiglucosio, o fluorodeossiglucosio, abbreviato solitamente come FDG, è un radiotracciante utilizzato per la tomografia ad emissione di positroni (PET) per la visualizzazione delle masse tumorali che consumano una quantità molto alta di glucosio.

Esistono numerosi rapporti di *technology assessment* che hanno valutato la qualità e la rilevanza degli studi clinici al fine di definire l'efficacia della FDG-PET in ambito oncologico.

L'Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna ha iniziato a occuparsi dell'uso della PET in oncologia nel 2002 coinvolgendo professionisti e servizi PET della regione nello sviluppo di criteri di utilizzo appropriato (Dossier n. 81/2003). Nell'ambito del programma PRI E-R questa attività di *technology assessment* sulla FDG-PET in oncologia è stata resa permanente impegnando a scadenze regolari il gruppo di lavoro regionale nell'aggiornamento dei criteri e nel loro utilizzo per una valutazione dell'impiego dell'esame in Emilia-Romagna. Coerentemente con la finalità principale dei documenti di indirizzo, quali le linee guida per la pratica clinica e i rapporti di *technology assessment*, il documento sull'utilizzo appropriato della FDG-PET in oncologia è stato utilizzato anche per valutare sia l'appropriatezza d'uso che il livello di diffusione del corretto utilizzo della tecnologia.

## **Obiettivi**

### *Criteri di appropriatezza*

Aggiornare periodicamente i criteri di appropriatezza di utilizzo della FDG-PET in oncologia, attraverso l'analisi della letteratura scientifica e il giudizio di appropriatezza da parte di un *panel* multidisciplinare.

### *Programmi di audit clinico*

Promuovere verifiche sull'uso della PET in Emilia-Romagna allo scopo di:

- stimare la corrispondenza tra richieste effettuate dai servizi del SSR e criteri di appropriatezza definiti nel documento;
- verificare applicabilità ed esaustività delle indicazioni d'uso definite e individuare eventuali quesiti clinici aggiuntivi da inserire nei prossimi aggiornamenti del documento;
- stimare l'impatto diagnostico della PET e l'impatto sul *management* dei pazienti attraverso l'analisi delle decisioni cliniche assunte a seguito dell'esame;
- definire tipologia e variabilità di quesiti diagnostici legati alla richiesta PET;
- mettere a punto strumenti di *audit* clinico per il monitoraggio sistematico dell'utilizzo della PET in oncologia.

## **Risultati**

### *Criteri di appropriatezza*

L'ultimo aggiornamento dei criteri è stato pubblicato nel Dossier del 2007, confermando la seguente classificazione delle indicazioni cliniche.

#### INDICAZIONI APPROPRIATE

Quando gli studi soddisfano tutte e tre le seguenti condizioni:

- esistono prove affidabili che la FDG-PET abbia una performance diagnostica migliore (in termini di sensibilità e specificità) rispetto alle tecniche convenzionali;

- le informazioni ottenute dall'esame FDG-PET sono in grado di influenzare il comportamento clinico;
- queste informazioni sono, verosimilmente, in grado di influenzare l'*outcome* del paziente attraverso l'applicazione di interventi di documentata efficacia o la non esecuzione di interventi che risulterebbero inefficaci o dannosi.

#### INDICAZIONE POTENZIALMENTE UTILE

Gli studi disponibili documentano una migliore *performance* diagnostica (in termini di sensibilità e specificità) della FDG-PET rispetto alle tecniche convenzionali considerate come *gold standard*, senza tuttavia fornire prove di impatto sul comportamento clinico e quindi sull'*outcome*.

#### INDICAZIONE DI UTILITÀ TUTTORA NON DOCUMENTATA

Non sono disponibili almeno due studi indipendenti di adeguata numerosità e qualità sulla *performance* del test, anche in presenza di un rationale clinico per la FDG-PET.

#### INDICAZIONE DI APPROPRIATEZZA INDETERMINATA PER ASSENZA DI STUDI

Indicazioni per le quali non esistono studi sull'impiego diagnostico della FDG-PET.

#### INDICAZIONE INAPPROPRIATA

Situazioni cliniche nelle quali lo stato della malattia è tale che nessuna ulteriore informazione diagnostica modificherebbe il comportamento terapeutico, oppure i dati disponibili indicano una *performance* del test simile alla diagnostica tradizionale.

I membri clinici del *panel* hanno valutato gli scenari concordati, selezionati sia sulla base della letteratura che su suggerimento dei partecipanti, in tre *round* consecutivi utilizzando il metodo della RAND Corporation modificato. Al termine delle votazioni i 65 scenari clinici, riguardanti 18 patologie oncologiche, sono stati classificati in:

- 19 scenari: categoria "appropriato"
- 19 scenari: categoria "potenzialmente utile"
- 6 scenari: indicazione "di utilità tuttora non documentata"
- 1 scenario: categoria "di appropriatezza indeterminata per assenza di studi"
- 20 scenari: categoria "inappropriato"

#### *Programmi di audit clinico*

Uno studio su campione consecutivo di 600 pazienti (100 pazienti per ognuno dei 6 centri PET della regione) con sospetta o provata patologia oncologica sottoposti a FDG-PET su richiesta di un medico dell'Emilia-Romagna è stato condotto mediante due modalità di indagine: una quantitativa effettuata analizzando le richieste di esame, finalizzata a rilevare indicazione clinica all'esame e esito dell'esame; una qualitativa tramite interviste telefoniche ai medici prescrittori per rilevare la motivazione della richiesta e la decisione clinica assunta dopo l'esito dell'esame.

L'analisi delle richieste di FDG-PET per patologia ha mostrato che linfomi Hodgkin e non Hodgkin, tumore del polmone e del colon retto erano le patologie più frequenti (*Figura 2*). Nel 56% dei casi le richieste erano appropriate, nel 3% inappropriate, nell'11% ricadevano nell'incerto-a, nel 12% nell'incerto-b; nel 17% le richieste riguardavano patologie/scenari clinici non valutati nel documento regionale (*Figura 2*).

I quesiti diagnostici più frequenti riguardavano la ri-stadiazione della malattia e la valutazione della risposta al trattamento mentre la maggior parte degli esami PET vengono richiesti dopo avere eseguito uno o due test diagnostici (rispettivamente 28% e 29%).

Per esaminare l'impatto sul *change in management* è stata analizzata la differenza tra la decisione clinica assunta a seguito della PET e la decisione clinica prevista in assenza di PET, differenziando tra "cambiamento" e "nessun cambiamento" (*Figura 3*). Dall'analisi delle 491 interviste è emerso che nel 28% dei casi l'informazione ottenuta con la PET non cambiava la decisione presa prima dell'esame, mentre per il 72% la decisione clinica è cambiata. Le richieste effettuate per patologie diverse non esaminate dal *panel* si distribuivano su più patologie, soprattutto patologie epatiche e sarcoma dei tessuti molli. Per quanto concerne le patologie esaminate dal gruppo di lavoro, le richieste di esame per altre indicazioni riguardano principalmente il tumore del polmone, i linfomi, il tumore del colon retto e il melanoma. La metodologia sviluppata per questo programma di *audit* è stata adottata e replicata dalle strutture sanitarie della regione che hanno effettuato monitoraggio interni, confermandone fattibilità e riproducibilità.

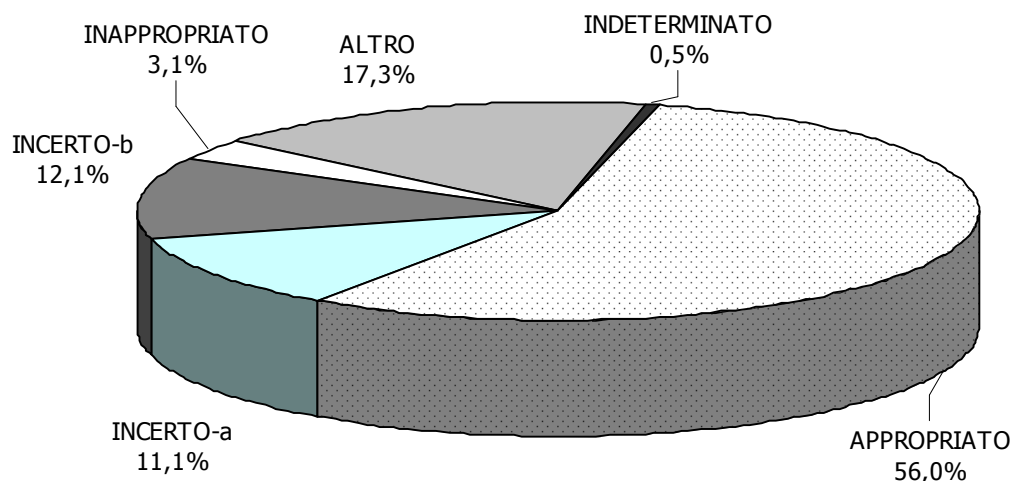
### **Prospettive di sviluppo futuro**

Alla luce sia della letteratura pubblicata recentemente che dei riscontri avuti attraverso il programma di *audit* clinico, i criteri di utilizzo appropriato verranno aggiornati nel corso del 2010 e verranno proposte alcune importanti modifiche alla metodologia di lavoro.

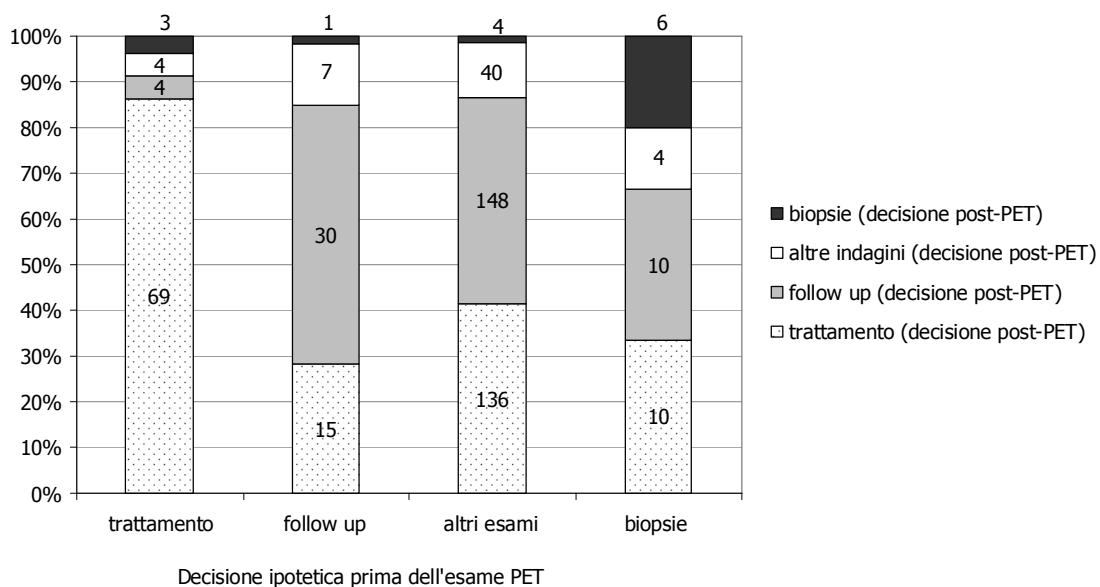
L'analisi delle richieste di esame PET ha infatti sollevato il problema della fruibilità e della esaustività degli scenari clinici - precisi e circostanziati - come base per le indicazioni all'utilizzo. Verrà quindi esplorata sia l'opzione di classificare l'utilizzo dell'esame per ogni patologia secondo un quesito diagnostico più generico (diagnosi, stadiazione, valutazione della risposta al trattamento, ri-stadiazione e *follow up*) sia la definizione del ruolo dell'esame secondo le più recenti classificazioni fornite dalla metodologia degli studi di diagnosi (*replacement - triage - add on*). Coerentemente con quanto sviluppato in altri programmi regionali di *technology assessment*, al gruppo di lavoro verrà inoltre proposto un percorso strutturato per l'individuazione di quesiti di ricerca prioritari, con l'obiettivo di proporre un programma regionale di ricerca clinica sull'appropriatezza ed efficacia diagnostica della PET. Questo era già un obiettivo previsto nel protocollo generale PRI E-R del 2004 ma l'esperienza sul campo ha dimostrato la grande complessità del lavoro di messa a punto, mantenimento e verifica dei criteri di appropriatezza. È infatti emersa la difficoltà di disegnare progetti di ricerca adeguati a migliorare le conoscenze sulle proprietà diagnostiche e l'utilità della PET in quanto il profilo di conoscenze può essere rifinito sia in studi di "accuratezza diagnostica" (che non richiedono il disegno di

trial randomizzati) sia in studi di "impatto clinico" (che richiedono invece un disegno randomizzato) e nei quali il quesito di ricerca riguarda l'efficacia del pacchetto "test diagnostico + intervento terapeutico", quesito - per definizione - assai più complesso da affrontare in pratica.

**Figura 2.** Appropriattezza delle richieste di esame PET



**Figura 3.** Change in management a seguito del risultato dell'esame PET





## **Output**

### ***Pubblicazioni***

- Dossier n. 157/2007. *FDG-PET in oncologia. Criteri per un uso appropriato*. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2007.
- Ballini L., Longo G., Negro A., Fanti M., Mazzini E., Parmelli E., Liberati A. Audit prospettico di valutazione dell'appropriatezza d'uso della FDG-PET in oncologia: risultati preliminari. *Abstract book Forum italiano per la valutazione delle tecnologie sanitarie*. 2007
- Dossier n. 124/2006. *Indicazioni all'uso appropriato della FDG-PET in oncologia. Sintesi*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.
- L'informazione in pillole n. 29/2006. *Le indicazioni all'uso appropriato della PET in oncologia: uno strumento per il governo clinico*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.

### ***Iniziative***

- ottobre 2005. *Workshop "La valutazione clinica delle tecnologie ad alto costo: tomografia ad emissione di positroni (PET) in oncologia"*.



## 4. Cardiologia

### 4.1. Gli *stent* medicati

#### ***Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004***

##### ***Il problema***

Gli *stent* a rilascio di farmaco, disponibili dal 2002, sono stati presentati come una importante innovazione in quanto potenzialmente efficaci nel ridurre la necessità di interventi di rivascolarizzazione nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. A fronte di prove scientifiche ancora limitate, la Regione Emilia-Romagna ha promosso un programma di adozione controllata di questa tecnologia finalizzato a valutarne l'impatto nella pratica clinica.

##### ***Le domande***

Qual è la trasferibilità dei risultati della ricerca nella pratica clinica? Come orientare l'impiego di questi nuovi *stent* nella pratica clinica, privilegiandone l'uso nei pazienti che maggiormente ne possono beneficiare?

##### ***I progetti***

- Monitoraggio dell'appropriatezza d'uso, attraverso lo sviluppo del Registro regionale degli interventi di angioplastica coronarica.
- Valutazione del rapporto costo-efficacia dei diversi tipi di *stent* medicati e per specifiche categorie di pazienti.
- Valutazione comparativa di impatto sul medio-lungo periodo relativamente a frequenza di eventi avversi cardiologici e di interventi di rivascolarizzazione.

#### ***Cosa è stato fatto***

##### **Introduzione**

L'evoluzione tecnologica della cardiologia invasiva ha reso disponibili, nel corso degli ultimi anni, modalità di trattamento in grado di avere un maggiore impatto sulla qualità e durata della sopravvivenza dei pazienti con cardiopatia ischemica rispetto alla sola terapia medica, e con minore grado di invasività rispetto alla tradizionale alternativa rappresentata dall'intervento chirurgico di *bypass* aortocoronarico. L'introduzione nella pratica clinica degli *stent* medicati (*drug eluting stent* = DES) ha rappresentato il tipico esempio delle problematiche relative alle innovazioni che i servizi sanitari si trovano a dovere affrontare quasi costantemente: quando è apparsa sul mercato, si trattava di una tecnologia proposta per l'uso clinico sulla base di limitate evidenze (un unico studio condotto su pochi pazienti e in condizioni altamente selezionate) e ad un costo più elevato rispetto agli *stent* tradizionali (*bare metal stent* = BMS). La diffusione di questa

tecnologia, iniziata nel 2002, ha pertanto offerto l'opportunità di avviare un programma regionale di adozione critica finalizzato a governarne e valutarne l'impatto nella pratica clinica.

In Emilia-Romagna, già nel 2002 la Commissione cardiologica e cardiocirurgica regionale (CCCR) ha formulato i criteri generali di indirizzo all'uso appropriato degli *stent* medicati. Contestualmente, al fine di favorirne la tempestiva disponibilità, sono stati stipulati accordi tra Regione e ditte produttrici (Cordis e Boston Scientific), consentendo alle Aziende sanitarie di acquisire lo *stent* medicato a un costo più contenuto rispetto a quello che era, in quella fase, il prezzo di listino (€ 2.500). È stata inoltre effettuata una revisione della tariffa del DRG corrispondente agli interventi di angioplastica coronarica (PTCA) con una maggiorazione di € 240 rispetto alla precedente valorizzazione di € 7.006, sulla base di una frequenza attesa dell'uso degli *stent* medicati corrispondente alla prevalenza stimata di soggetti ad alto rischio (circa il 30%) eleggibili secondo le indicazioni formulate dalla CCCR (Delibera di Giunta n. 2003/2169).

### **Obbiettivi**

Il progetto regionale di adozione degli *stent* medicati ha avuto i seguenti obiettivi:

- garantire l'accesso a questa tecnologia a tutti i cittadini dell'Emilia-Romagna, in condizioni cliniche e organizzative che rendessero possibile il raggiungimento dei massimi benefici possibili;
- monitorare l'appropriatezza d'uso, attraverso lo sviluppo di un Registro regionale degli interventi di angioplastiche coronarica;
- valutare l'impatto dell'utilizzo dei DES a medio e lungo termine relativamente alla frequenza di eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (infarto miocardico acuto, rivascolarizzazioni, ictus e morte) nei pazienti sottoposti a PTCA;
- valutare il rapporto di costo-efficacia dei diversi tipi di DES;
- valutare il rapporto di costo-efficacia dell'angioplastica con *stent* medicato rispetto all'intervento chirurgico di *bypass* aortocoronarico.

### **Metodologia**

È stato sviluppato e avviato nel luglio 2002 il Registro regionale delle angioplastiche coronariche (REAL), *database* clinico che raccoglie un *set* condiviso di informazioni clinico-strumentali relative a tutti i pazienti sottoposti a PTCA nei centri pubblici o privati della Regione Emilia-Romagna. Attraverso procedure di *record linkage* tra il Registro e alcune fonti informative disponibili a livello regionale (schede di dimissione ospedaliera, Registro di mortalità, anagrafe assistiti, specialistica ambulatoriale e farmaceutica territoriale) sono stati valutati l'incidenza degli eventi avversi e l'assorbimento di risorse.

È stato condotto uno studio osservazionale prospettico su due coorti di pazienti con malattia multivasale, sottoposte tra luglio 2002 e dicembre 2004 rispettivamente ad angioplastica con inserzione di almeno uno *stent* medicato (995 pazienti) o intervento di *bypass* aortocoronarico (2.870 pazienti): i pazienti sono stati seguiti nei due anni successivi l'intervento di rivascolarizzazione.

## **Risultati principali raggiunti**

### *Monitoraggio dell'uso*

Nel corso del periodo 1 gennaio 2003 - 31 dicembre 2008 sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica complessivamente 52.587 pazienti per un totale di 65.221 procedure. Di queste, 15.842 (30,1%) hanno impiegato un DES (solo DES nell'81,3% dei casi e in associazione con BMS nel 18,7% dei casi): la percentuale delle procedure con utilizzo di almeno uno *stent* medicato è andata progressivamente aumentando dal 21,4% del 2003 al 31,6% nel 2008.

Le analisi effettuate evidenziano come l'impatto dei DES non sia visibile nei pazienti a basso rischio di TVR (<13%), mentre è evidente, sul breve e sul medio periodo, nei pazienti a rischio più elevato (ultimi tre quintili), a conferma delle indicazioni cliniche espresse a suo tempo dalla Commissione cardiologica e cardiocirurgica regionale.

Inoltre, nel periodo 2003-2008 si è osservata una riduzione di circa il 10% del numero totale di interventi cardiocirurgici, dovuta principalmente a un decremento del 38% degli interventi di *bypass* aortocoronarico isolato.

### *Valutazione degli esiti clinici*

Le informazioni più rilevanti ottenute dall'analisi dei dati del Registro REAL permettono di affermare che:

- l'utilizzo dei DES comporta una ridotta incidenza a 3 anni di TVR e di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE = morte e infarto miocardico acuto) rispetto ai BMS;
- l'incidenza di trombosi di *stent* con DES dopo il primo anno di *follow up* è bassa ma significativamente più elevata che con BMS, mentre la percentuale di MACE rimane simile nei due gruppi;
- l'utilizzo dei DES nei sottogruppi di pazienti a maggiore rischio di restenosi determina i migliori risultati nel ridurre la TVR;
- i differenti tipi di DES (SES e PES) si associano a differenti esiti clinici.

Il confronto degli esiti a due anni dei pazienti con malattia multivasale sottoposti ad angioplastica coronarica rispetto a quelli sottoposti a *bypass* aortocoronarico (coorte 2002-2004) ha evidenziato come i primi siano a maggiore rischio di sviluppare infarto miocardico acuto (HR 2.3 CI 95% 1.64-3.23) o di ricevere una seconda rivascolarizzazione (HR 3.08 CI 95% 2.42-3.92). Nessuna differenza significativa è invece emersa in termini di mortalità (HR 1.22 CI 95% 0.93-1.59) e incidenza di ictus (HR 0.82 CI 95% 0.48-1.40).

### *Valutazioni di costo-efficacia*

Il rapporto di costo-efficacia degli *stent* medicati rispetto ai metallici è risultato di circa € 15.500 per evento avverso evitato: tale costo si è ridotto a circa € 4.600 nel sottogruppo di pazienti le cui caratteristiche cliniche corrispondevano a quelle suggerite dalla CCCR.

L'analisi di costo-efficacia tra i pazienti sottoposti ad angioplastica con *stent* medicato e *bypass* aortocoronarico suggerisce che, a due anni, l'intervento cardiocirururgico si configuri come la strategia maggiormente efficace ma più costosa. La tecnica del *bootstrap* ha evidenziato un numero medio di anni libero da eventi di 1.85 (DS 0.42) per i pazienti con *bypass* e 1.63 (DS 0.64) per i pazienti con angioplastica, un costo medio di € 19.734,60 per *bypass* e € 13.497,62 per angioplastica, un rapporto incrementale di costo efficacia (RICE) di € 28.461,57 per anno libero da eventi avversi maggiori.

### **Prospettive future**

L'esperienza del REAL, al di là del tema specifico dei DES, testimonia l'importanza del contributo dei professionisti al governo della qualità dell'assistenza. Oggi, a qualche anno di distanza dall'avvio di questa esperienza, le conoscenze scientifiche acquisite sugli effetti dei DES confermano quanto sia stato utile pensare a un percorso di adozione critica. La strategia articolata che ha accompagnato l'ingresso nella pratica clinica dei DES, oltre ad evitarne la diffusione incontrollata, ha determinato la formazione e il consolidamento progressivo di un *network* professionale che si è configurato non solo come ambito di produzione e diffusione di conoscenze, ma anche come elemento propulsivo per l'innovazione tecnologica, clinica e organizzativa nei servizi.

Disporre di dettagliate informazioni clinico-procedurali non desumibili dai soli flussi amministrativi ma fornite dai clinici che erogano l'assistenza permetterà di garantire al paziente l'intervento più idoneo alle sue necessità assistenziali, poiché la scelta di effettuare un intervento di angioplastica coronarica rispetto a un intervento di *bypass* aortocoronarico deve essere sostenuta da un'attenta valutazione clinica del singolo caso.

Inoltre, proseguire nel monitoraggio dell'uso degli *stent* medicati permetterà di valutare l'impatto, in termini clinici e di costo-efficacia, dell'introduzione di nuovi *device*, così come consentirà di condurre studi su specifiche sottopopolazioni o di analizzarne gli esiti su *follow up* di lunga durata.

## Output

### **Pubblicazioni**

- Agenzia sanitaria e sociale regionale. *REAL - Registro REgionale AngiopLastiche Coronariche Innovare la pratica clinica con ricerca, condivisione e responsabilità*. Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2008.
- Vignali L., Saia F., Manari A., Santarelli A., Rubboli A., Varani E., Piovaccari G., Menozzi A., Percoco G., Benassi A., Rusticali G., Marzaroli P., Guastaroba P., Grilli R., Maresta A., Marzocchi A. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft disease (results from the REgistro Regionale AngiopLastiche Emilia-Romagna registry). *The American Journal of Cardiology*, 101 (7): 947-952, 2008.
- Manari A., Ortolani P., Guastaroba P., Casella G., Vignali L., Varani E., Piovaccari G., Guiducci V., Percoco G. Clinical impact of an inter-hospital transfer strategy in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: the Emilia-Romagna ST-segment elevation acute. *European Heart Journal*, 29 (15): 1834-1842, 2008.
- Ortolani P., Balducelli M., Marzaroli P., Piovaccari G., Menozzi A., Guiducci V., Sangiorgio P., Tarantino F., Geraci G., Castriota F., Tondi S., Saia F., Cooke R.M.T., Guastaroba P., Grilli R., Marzocchi A., Maresta A. Two-year clinical outcomes with drug-eluting stents for diabetic patients with de novo coronary lesions: results from a real-world multicenter registry. *Circulation*, 117 (7): 923-930, 2008.
- Ortolani P., Marzocchi A., Marrozzini C., Palmerini T., Saia F., Taglieri N., Baldazzi F., Silenzi S., Bacchi-Reggiani M.L., Guastaroba P., Grilli R., Branzi A. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*, 29 (10): 1241-1249, 2008.
- Grilli R., Guastaroba P., Taroni F. Effect of hospital ownership status and payment structure on the adoption and use of drug-eluting stents for percutaneous coronary interventions. *CMAJ*, 176 (2): 195-196, 2007.
- Varani E., Saia F., Balducelli M., Guastaroba P., Marrozzini C. Percutaneous treatment of multivessel coronary disease in the drug eluting stent era: comparison of bare-metal stents, drug-eluting stents and a mixed approach in a large multicentre registry. *EuroIntervention*, 2 (4): 474-480, 2007.
- Marzocchi A., Saia F., Piovaccari G., Manari A., Aurier E., Benassi A., Cremonesi A., Percoco G., Varani E. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (REgistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation*, 115 (25): 3181-3188, 2007.
- L'informazione in pillole n. 28/2006. *Stent medicati o bypass nei pazienti con patologia coronarica multivasale: un quesito ancora aperto*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.





## 5. Prevenzione e trattamento delle sepsi gravi

### 5.1. Il progetto LaSER

#### ***Cosa prevedeva il protocollo del PRI E-R del 2004***

##### ***Il problema***

La sepsi rappresenta una condizione clinica frequente e in aumento, di difficile gestione clinica, associata a una prognosi grave: complessivamente fino a 1/3 dei pazienti in terapia intensiva presentano sepsi, sepsi grave e *shock* settico.

Interventi efficaci non si sono adeguatamente diffusi nella pratica clinica, anche perché richiedono un'organizzazione di percorsi assistenziali tali da assicurare la diagnosi precoce dei pazienti e il trasferimento tempestivo in terapia intensiva (TI).

##### ***Le domande***

Qual è l'impatto di interventi di carattere formativo e organizzativo per migliorare la tempestività nell'avvio dei pazienti in TI? Qual è l'impatto di trattamenti la cui efficacia è stata dimostrata all'interno di sperimentazioni controllate ma di cui non è definita la trasferibilità e applicabilità?

##### ***I progetti***

- Studio prospettico dei determinanti del ritardo evitabile nella diagnosi di sepsi e delle condizioni organizzative e di contesto che facilitano la tempestiva presa in carico dei pazienti.
- Studio di *follow up* dei casi di sepsi grave ricoverati in TI attraverso l'istituzione di un Registro regionale per descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti, valutare l'appropriatezza del percorso assistenziale e l'esito dei pazienti con sepsi grave.

#### ***Cosa è stato fatto***

##### **Introduzione**

La sepsi è una condizione relativamente frequente (1,5-2,4 casi ogni 1.000 abitanti), che si presenta come conseguenza di numerose patologie infettive, che frequentemente interessano vari distretti causando infezioni del torrente sanguigno, infezioni delle basse vie respiratorie e infezioni addominali. Quando la sepsi si accompagna a insufficienza d'organo (sepsi grave) o a uno stato di *shock* settico, ha una letalità molto elevata (20-50% nella sepsi grave, 40-70% nello *shock* settico).

Negli ultimi anni sono stati sperimentati interventi di natura organizzativa, comportamentale e farmacologica in grado di modificare in modo significativo il rischio di morte nei pazienti che hanno sviluppato sepsi grave. Tali interventi non sono tuttavia ancora parte integrante costante dell'operatività del Servizio sanitario regionale.

È inoltre possibile prevenire una quota significativa di sepsi gravi conseguenti a infezioni acquisite in ospedale o in altre strutture sanitarie e socio-sanitarie, attraverso il trasferimento nella pratica clinica di misure preventive di efficacia dimostrata.

### **Obiettivi**

Il progetto LaSER è nato con l'obiettivo di promuovere il trasferimento nella pratica clinica degli interventi efficaci a ridurre l'impatto sulla mortalità e in particolare:

- il riconoscimento tempestivo della sepsi e della eventuale presenza di insufficienza d'organo e l'attuazione di una rianimazione precoce con obiettivi definiti da raggiungere nelle prime 6 ore (la cosiddetta *Early Goal Directed Therapy*);
- la diagnosi tempestiva del *focus* infettivo, mediante esecuzione di emocolture e colture di materiali prelevati da altri siti, prima dell'istituzione della terapia antibiotica, e la diagnostica per immagini: questo consente il controllo (drenaggio, asportazione, rimozione) del focolaio infettivo, ove appropriato. Si tratta di interventi ampiamente noti, ma vi sono numerose evidenze di non adesione nella pratica, soprattutto per quanto concerne la corretta esecuzione delle emocolture;
- l'inizio tempestivo dell'antibioticoterapia (entro la prima ora) e l'appropriata scelta delle molecole da utilizzare sulla base del tipo di paziente, dell'epidemiologia locale e della sede sospetta di infezione.

La riduzione di mortalità, conseguente all'adozione contemporanea di questi interventi nella pratica clinica in aggiunta a quelli che dovrebbero comunque rappresentare lo standard di cura in tutti i pazienti con sepsi grave o *shock* settico, è stata valutata, al momento, in un numero limitato di studi e su un numero ridotto di pazienti, ma con risultati che sembrano positivi sia in termini di miglioramento dell'adesione alle misure raccomandate, sia in termini di riduzione della mortalità.

Per garantire il trasferimento di questi interventi nella pratica quotidiana servono cambiamenti culturali e organizzativi, come riportato in Tabella 1.

**Tabella 1.** Interventi promossi nell'ambito del progetto LaSER, validi per tutti i pazienti con sepsi grave

Intervento	Condizioni necessarie per l'introduzione					
	Quali operatori "bersaglio"	Sensibilizzaz. e formazione	Modifiche organizzative	Interazione tra professionisti	Definizione di percorsi diagnostico-terapeutici	Strumenti per promuovere adesione (audit clinico, ecc.)
Diagnosi tempestiva di sepsi	Tutti i reparti	sì	Esami di laboratorio necessari in urgenza h24 e festivi	Professionisti dei diversi reparti e rianimatori	sì	sì
Diagnosi microbiologica accurata	Tutti i reparti	sì	Esami di laboratorio necessari in urgenza h24 e festivi	Professionisti dei diversi reparti e rianimatori	sì	sì
Trattamento antibiotico tempestivo ed efficace	Tutti i reparti	sì		Professionisti dei diversi reparti e infettivologi	sì	sì
Controllo del focolaio	Tutti i reparti	sì		Professionisti dei diversi reparti	sì	sì
<i>Early Goal Directed Therapy</i> (EGDT)	Tutti i reparti	sì	EGTD in reparti diversi dalle unità di terapia intensiva	Professionisti dei diversi reparti e rianimatori	sì	sì

## **Metodologia**

Il progetto prevedeva 5 fasi successive (vedi *Figura 4*):

1. Fase di preparazione
2. Programma formativo regionale
3. Attuazione del progetto a livello locale.
4. Valutazione di impatto prima-dopo (*in corso*).
5. Valutazione continua (*in corso*).

### *1. Fase di preparazione*

In questa fase è stato elaborato il materiale formativo e informativo ed è stato richiesto a tutte le Aziende sanitarie di istituire un Gruppo multidisciplinare a livello locale (*Team Sepsi*), responsabile della realizzazione del progetto.

Per quanto concerne l'elaborazione del materiale formativo-informativo, è stato:

- costituito un gruppo di lavoro regionale multidisciplinare e multiprofessionale con il mandato di sviluppare il materiale formativo e informativo;
- elaborato un documento di sintesi della letteratura relativa alla corretta gestione del paziente con sepsi (Dossier n. 143/2007. *Progetto LaSER Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna: razionale, obiettivi, metodi e strumenti*);
- prodotto il pacchetto formativo con la redazione di un cd-Rom interattivo e di due dispense contenenti gran parte del materiale da utilizzare per la formazione.

### *2. Programma formativo*

Sono stati promossi dei corsi per i componenti dei *Team Sepsi*, coordinati dal gruppo di lavoro regionale, della durata di 4 giorni (45 crediti ECM), con l'obiettivo di creare all'interno di ogni Azienda sanitaria gruppi di professionisti con competenze organizzative (es. percorsi diagnostico-terapeutici) e cliniche (es. riconoscimento e trattamento tempestivo) nella gestione della sepsi, e formative per la diffusione a cascata delle precedenti. La formazione, di tipo residenziale, ha previsto laboratori di simulazione e gruppi di discussione, oltre a lezioni frontali.

### *3. Attuazione del progetto a livello locale*

Lo sviluppo a livello locale ha previsto la stesura di un progetto formativo/organizzativo sulla gestione del paziente con sepsi, condiviso con il gruppo regionale, contenente indicazioni sulle modalità di implementazione a livello locale delle indicazioni regionali.

Il gruppo regionale ha supportato tale fase attraverso tre *audit* a livello locale e seminari regionali di condivisione delle esperienze (*Figura 4*).

### *4. Valutazione di impatto prima-dopo (in corso)*

L'obiettivo è determinare se il progetto "Lotta alla sepsi" ha migliorato il processo assistenziale dei pazienti con sepsi. Tipo di studio: retrospettivo su cartelle cliniche. *Setting*: tutte le Terapie intensive della regione. Valutazione della reale adozione nella

pratica clinica degli interventi volti a migliorare la prognosi dei pazienti con sepsi (*Tabella 1*). In particolare valutazione dell'eventuale miglioramento introdotto dal progetto (valutazione prima e dopo lo sviluppo del progetto a livello locale).

#### 5. Valutazione continua (in corso)

L'obiettivo è monitorare continuamente sia l'organizzazione dell'assistenza sia la gestione che del singolo paziente con sepsi.

Per questo sono stati sviluppati strumenti per l'*audit* sia organizzativo (scheda di valutazione locale del progetto) che clinico (*database* clinico per la valutazione dell'assistenza del paziente con sepsi).

### Risultati principali raggiunti

Dall'ottobre 2006 all'ottobre 2007 sono stati formati, in 5 edizioni, 150 operatori di 18 *Team* aziendali; sono stati inoltre valutati e condivisi i piani di sviluppo locale delle relative Aziende. L'analisi del gradimento dei professionisti partecipanti al Corso di formazione regionale ha rilevato che il 79% di essi ha dichiarato che i contenuti del Corso erano nuovi rispetto alle precedenti conoscenze e il 98% ha riconosciuto che questi erano utili e applicabili nella pratica quotidiana (92%). Il gradimento complessivo per tutte le edizioni del corso di formazione è stato alto (98%).

Lo stato di avanzamento dei progetti locali è stato valutato a gennaio 2008 e tra febbraio e marzo 2009. Da tali valutazioni emerge quanto segue.

- **Formazione:** da ottobre 2007 a tutto gennaio 2009 sono stati formati a cascata 5.800 professionisti delle Aziende della regione e di una struttura convenzionata.
- **Accessibilità al laboratorio microbiologico:** la possibilità di effettuare una diagnosi microbiologica tempestiva è subordinata alla disponibilità del laboratorio di microbiologia ad accettare i campioni biologici (es. emocolture) 24 ore su 24. In 10 Aziende è possibile accettare i campioni da sottoporre a indagine microbiologica 7 giorni su 7. Alcune di queste Aziende hanno allargato l'accessibilità durante il progetto.
- **Possibilità di eseguire emocolture in Pronto soccorso (PS):** una diagnosi microbiologica accurata e tempestiva del *focus* infettivo, prima dell'istituzione della terapia antibiotica, è uno degli interventi organizzativi promossi dal progetto. Poiché non è infrequente diagnosticare o porre il sospetto di una sepsi in PS, è importante poter iniziare l'*iter* diagnostico anche in questo ambito. Le valutazioni effettuate sullo stato di avanzamento del progetto a livello locale hanno permesso di riscontrare che in 13 Aziende è stato possibile eseguire le emocolture in PS e che nella maggior parte dei casi tale opportunità è stata realizzata nell'ambito del progetto.
- **Possibilità di ottenere il lattato in urgenza:** la determinazione del lattato è essenziale per diagnosticare l'insufficienza metabolica e instaurare quindi interventi tempestivi per ridurre il rischio di ipossigenazione dei tessuti. La determinazione del lattato in urgenza è possibile in 16 Aziende; la disponibilità di accettazione di richieste in

contesti non intensivi è stata introdotta durante il progetto. Un profilo ematochimico "sepsi" in urgenza è stato attivato in 8 Aziende e in alcune di queste è stato introdotto dopo LaSER.

- Possibilità di eseguire l'*Early Goal Directed Therapy* (EGDT): è indispensabile assicurare il lavoro integrato tra reparti ospedalieri e rianimatori (*Tabella 1*). Lo strumento della consulenza per i pazienti con sepsi (erogata principalmente da rianimatori/intensivisti o *team* multidisciplinari) ricoverati nei vari reparti è stata attivata in 13 Aziende, 7 giorni su 7 in 12 Aziende.
- Attivazione di percorsi diagnostico/terapeutici specifici: per la corretta gestione di pazienti complessi come quelli con sepsi è indispensabile attivare percorsi specifici e, in seguito al progetto, questi sono presenti in 7 Aziende.

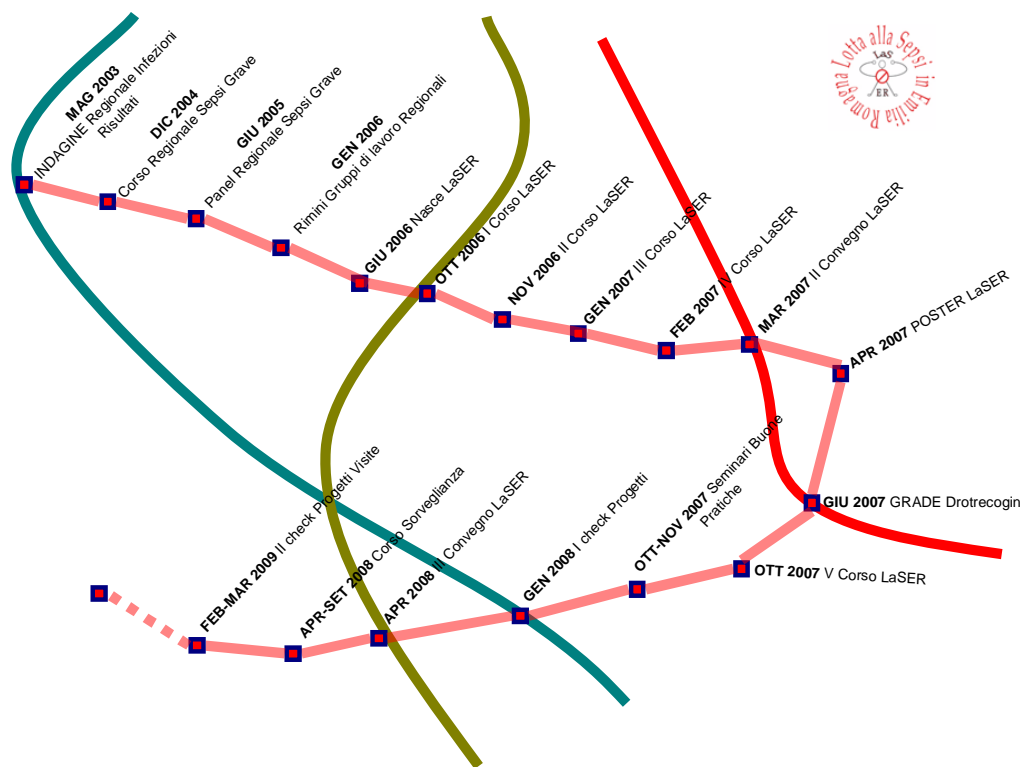
Oltre alla valutazione delle modifiche organizzative e strutturali è stata effettuata un'analisi sulle banche dati regionali correnti al fine di descrivere aspetti rilevanti per il progetto come il riconoscimento dei pazienti con sepsi grave e la diagnosi microbiologica. Mediante la banca dati SDO è stata valutata la frequenza con cui la diagnosi di sepsi compare sulla scheda di dimissione: si è evidenziato un aumento dei pazienti per i quali è stata riportata una codifica di "sepsi" (aumento da 100 a 140 per 100.000 abitanti), aumento non rispondente a quello atteso sulla base dalla valutazione storica (*Figura 5*).

Mediante il flusso regionale dei laboratori di microbiologia è stata valutata la frequenza di ricorso all'emocoltura. L'analisi ha messo in luce un aumento significativo del numero di emocolture richieste (da 35 a 45 per 100 ricoveri) accompagnato da una stabilità della frequenza dei campioni positivi: questo fa pensare a un aumento del ricorso all'emocoltura in funzione di un sospetto clinico fondato.

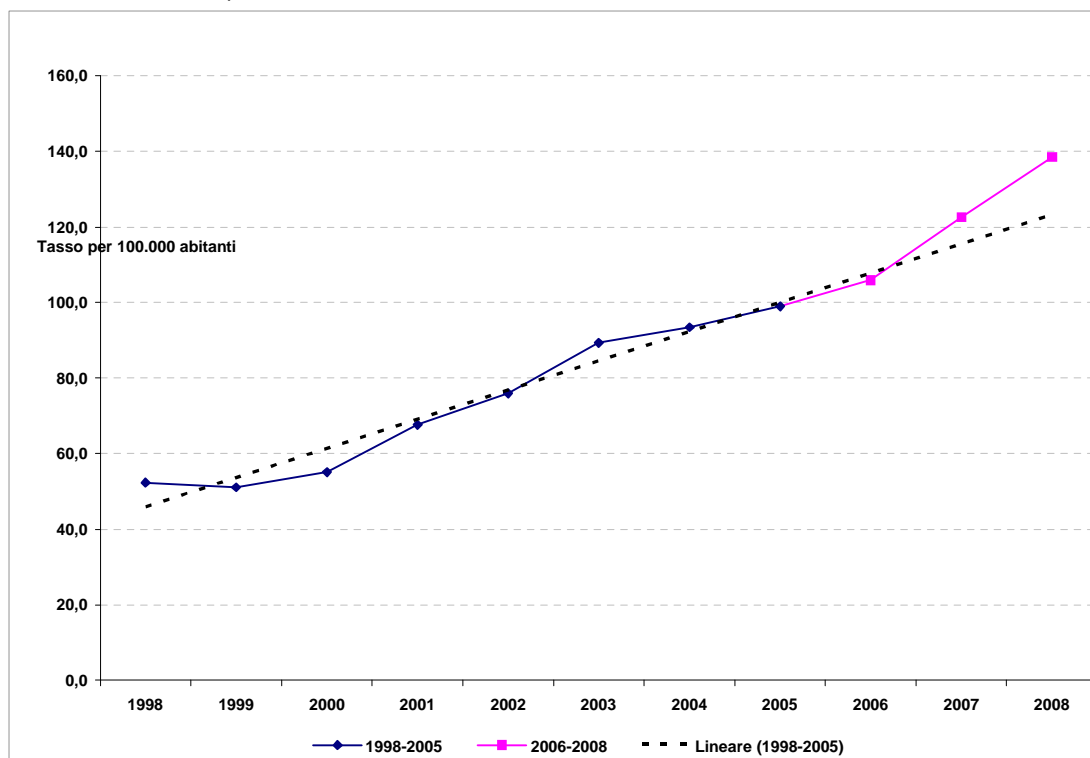
### **Prospettive di sviluppo futuro**

L'obiettivo principale di aumentare la percezione della rilevanza del problema è stato ampiamente raggiunto, come del resto quello di indurre cambiamenti strutturali e organizzativi. Alcuni degli indicatori di processo disponibili a questo momento (vedi diagnosi riportata nella SDO ed emocolture eseguite) fanno pensare a cambiamenti nella pratica clinica, ma questi dovranno essere confermati dallo studio di impatto in corso per verificare l'effettivo miglioramento della corretta gestione del paziente con sepsi.

**Figura 4.** Tappe essenziali di sviluppo del progetto LaSER



**Figura 5.** Stima di incidenza della sepsi grave. Regione Emilia-Romagna, banca dati SDO, anni 1998-2008



## **Output**

### ***Pubblicazioni***

- Dossier n. 143/2007. *Progetto LaSER. Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2007.
- L'informazione in pillole n. 30/2006. *Ridurre la mortalità per sepsi. Il progetto sepsi del PRI E-R*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.
- CD raccomandazioni. *Buone pratiche infermieristiche per la prevenzione delle infezioni in TI*.
- Poster *Diagramma di flusso - Riconosci la sepsi grave*.

### ***Iniziative***

- ottobre 2005 - giugno 2006. Formazione sul campo "Buone pratiche infermieristiche per la prevenzione delle infezioni in TI".
- giugno 2006. Seminario PRIER "Lotta alla sepsi in Emilia-Romagna".
- Corso "Lotta alla sepsi"
  - 1<sup>a</sup> edizione ottobre 2006
  - 2<sup>a</sup> edizione novembre 2006
  - 3<sup>a</sup> edizione gennaio 2007
  - 4<sup>a</sup> edizione febbraio 2007
  - 5<sup>a</sup> edizione settembre 2007
- marzo 2007. Seminario "Lotta alla sepsi: il futuro"
- ottobre 2007 - novembre 2007. Seminari itineranti "Buone pratiche infermieristiche per la prevenzione delle infezioni in TI".
- aprile 2008. Seminario "Sorveglianza delle infezioni in TI".
- aprile 2008 - settembre 2008. Corso di formazione "Sorveglianza delle infezioni in TI".



## 6. Documentazione e sostegno alla ricerca

### 6.1. Anagrafe regionale della ricerca

Nell'ambito delle attività di promozione e sostegno alla ricerca, la Regione Emilia-Romagna ha attivato questo progetto con l'esplicito scopo di documentare le attività e migliorare la tracciabilità dei progetti di ricerca condotti in regione.

La necessità di migliorare la tracciabilità della ricerca è stata avvertita come prioritaria sin dal 2005 quando è stata condotta un'indagine retrospettiva che ha prodotto il *Primo censimento regionale della ricerca* i cui risultati sono stati pubblicati sul Dossier n. 144/2007 dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale.

In quello studio sono stati raccolti i dati di oltre 3.000 progetti attivi nel corso del triennio 2002-2004 e questo ha permesso l'avvio di una riflessione sia su tematiche generali (es. cosa costituisce l'essenza di un progetto di ricerca e come si distingue tale attività dalla normale attività assistenziale) sia sulle criticità e sulle opportunità del metodo usato di raccolta e analisi dei dati.

Da quel primo censimento sono emerse diverse criticità:

- difficoltà a classificare, valorizzare e separare l'attività di ricerca vera e propria da quella di descrizione, documentazione ed erogazione di prestazioni/interventi all'interno delle strutture del Servizio sanitario regionale;
- insufficiente capacità di documentare e valorizzare l'attività di ricerca svolta nelle strutture del SSR;
- dispersione delle attività e una sostanziale duplicazione di sforzi, in assenza di forme esplicite di governo e indirizzo delle priorità di ricerca.

Per superare queste criticità si è quindi deciso di introdurre un sistema prospettico di registrazione delle attività di ricerca condotte nelle Aziende sanitarie della regione: l'Anagrafe regionale della ricerca in Emilia-Romagna, denominata ARER.

#### Obiettivi

Scopo principale dell'ARER è quello di tracciare le principali tipologie di ricerca e documentare i prodotti che le singole attività di ricerca renderanno disponibili: articoli scientifici, brevetti, documenti operativi, convegni, corsi o l'avvio di altre ricerche. L'Anagrafe regionale della ricerca permetterà quindi di conoscere la tipologia qualitativa, l'impegno economico e i costi delle attività di ricerca che vengono svolte nelle Aziende sanitarie e consentirà di individuare le aree di maggiore o minore interesse, quelle nelle quali si potrebbe investire per sviluppare sinergie interaziendali, permettendo in sostanza di avere una visione unitaria di tutta l'attività di ricerca - sia essa pre-clinica, clinica, osservazionale o sui servizi sanitari - intrapresa a livello regionale. La realizzazione di questa Anagrafe costituisce quindi un supporto informativo importante di raccordo con l'Osservatorio per l'innovazione e di supporto a uno sviluppo coordinato e integrato

con le attività del Programma di ricerca Regione-Università e le attività previste all'interno del Fondo per la modernizzazione.

Dall'Anagrafe della ricerca, una volta a regime ci si può quindi aspettare:

- identificazione delle aree di maggiore intensità di ricerca e delle aree orfane;
- identificazione delle aree prioritarie di ricerca e di bisogno formativo;
- valutazione dell'impatto economico dell'attività di ricerca;
- monitoraggio della convergenza locale tra attività di ricerca e innovazione;
- valorizzazione e accrescimento del patrimonio conoscitivo e della capacità di costruire e consolidare *network* collaborativi, al fine di produrre risultati rilevanti per il miglioramento della qualità e appropriatezza delle prestazioni;
- sviluppo di capacità ideativa e progettuale e incentivazione delle forme di collaborazione tra *network* di ricerca e Aziende sanitarie.

### **Metodologia**

Caratteristica distintiva dell'ARER è la registrazione sistematica di tutti i progetti che si svolgono nelle Aziende del Sistema sanitario regionale, e il loro monitoraggio nel tempo. Le informazioni che sono sistematicamente raccolte sono state calibrate in base all'esperienza del precedente censimento e alla fase pilota svoltasi nel corso del 2008, includendo in modo estensivo anche la parte economico-finanziaria, con particolare attenzione a una registrazione dettagliata delle risorse (umane e materiali) impegnate in ogni singolo progetto.

La classificazione in "aree tematiche" e "ambito" dei progetti è stata completamente rivista rispetto al censimento precedente. Il sistema attualmente adottato è quello della Clinical Research Collaboration inglese (UKCRC, 2007), già usato a livello internazionale.

È presente una sezione riguardante gli *output* della ricerca, non solo in termini di pubblicazioni, ma anche di prodotti che rappresentano un tangibile impatto sull'organizzazione/politica aziendale.

La registrazione dei dati si avvale di uno strumento informatico *ad hoc*, che permette tramite l'uso di un applicativo *web* la raccolta dei dati a livello periferico e la loro integrazione a livello regionale in tempo reale. Oltre a inserire i dati, le Aziende sanitarie possono consuntivare quanto inserito attraverso un *set* di indicatori e di analisi predefinite. Il sistema permetterà inoltre alle Aziende sanitarie di scaricare in locale i propri dati di pertinenza per analisi più avanzate.

Le caratteristiche salienti e innovative che il gruppo di lavoro ha ritenuto che fossero adottate dal sistema sono:

- visione prospettica: i progetti sono inseriti nel *database* al momento del loro avvio e vengono seguiti nel tempo fino alla loro chiusura;
- completezza, ovvero l'inclusione di tutte le tipologie della ricerca, non solo i *trial* clinici, ma anche gli studi epidemiologici, la ricerca qualitativa, l'*outcome research*, la ricerca sui sistemi sanitari, la ricerca organizzativa;

- utilizzo di un tracciato *record* unico e di una classificazione standard e univoca e validata a livello internazionale;
- attenzione rivolta agli aspetti sia scientifici che amministrativi dei progetti;
- raccolta dei dati informatizzata tramite un sito *web* o importazione di dati dagli applicativi aziendali;
- disponibilità e analisi dei dati sia centralizzata a livello regionale, che de-localizzata a livello aziendale.

La maggior parte delle informazioni raccolte nell'ARER sono di tipo secondario. Esse non sono costituite, cioè, da una analitica descrizione del protocollo della ricerca relativamente a obiettivi, materiali e metodi, piano di analisi, *endpoint* o numero di pazienti, ecc. (funzione assoluta invece, ad esempio dai vari registri dei *trial* o sperimentazioni cliniche). Le ricerche attivate presso le Aziende sanitarie e IRCCS, che devono essere registrate nell'Anagrafe, vengono pre-classificate dal rilevatore e dalla stessa infrastruttura Ricerca e innovazione per assegnarle alle diverse categorie (ambito, area tematica, finalità, disegno, ...) previste nello schema dell'Anagrafe stessa. Questo sforzo a monte dell'inserimento dei dati serve a limitare la quantità di informazioni raccolte, responsabilizza le Aziende sanitarie e permette di fornire un quadro generale della tipologia di ricerca svolta.

### **Risultati principali ottenuti**

È stata completata, nel corso del 2007-2008, una fase pilota estesa cui hanno partecipato tutte le Aziende della regione, che ha permesso la messa a punto del tracciato record definitivo. Durante la fase pilota sono state raccolte le schede relative a circa 180 progetti e i dati sono stati analizzati con l'intento di evidenziare criticità e disomogeneità nella codifica. Alla luce di ciò, i principali cambiamenti apportati al tracciato *record* dopo la fase pilota hanno riguardato l'adozione della codifica internazionale della ricerca dell'UKCRC, la semplificazione della codifica dei dati finanziari per i progetti con sponsor commerciale e l'adozione di un codice unico a livello regionale per i progetti multicentrici, che ne permette una assai migliore tracciabilità. Successivamente, sono stati organizzati incontri di formazione per Area vasta sulla nuova versione dell'Anagrafe. Nel corso degli incontri sono stati evidenziati gli errori più frequenti nella codifica e nell'inserimento dei dati e sono state simulate codifiche di nuove schede a partire da protocolli di ricerca.

Nel 2009 è iniziato l'inserimento a regime delle schede ed entro febbraio 2010 si prevede che i dati di tutti i progetti avviati nel 2009 siano stati raccolti.

È stata anche condotta un'indagine conoscitiva sullo stato di implementazione dell'infrastruttura Ricerca e innovazione e sui modelli organizzativi che le Aziende sanitarie si sono date per raccogliere le informazioni dell'ARER. L'indagine ha mostrato come non esista un modello unico di riferimento valido per tutte le Aziende. A partire da questa considerazione, l'Anagrafe è stata sviluppata con l'obiettivo di offrire la massima flessibilità in termini di possibilità di adeguamento agli assetti organizzativi specifici: ad esempio la definizione dei gruppi di utenze e il livello di validazione delle schede è personalizzabile per ciascuna Azienda.

Da un punto di vista prettamente tecnico sono stati effettuati alcuni incontri tra i referenti informatici della Regione e delle Aziende sanitarie al fine di organizzare il trasferimento dei dati in automatico tra gli applicativi aziendali di gestione della ricerca e l'ARER.

### **Prospettive di sviluppo futuro**

Le informazioni raccolte nell'ARER costituiscono un *dataset* minimo comune a tutte le Aziende sanitarie e IRCCS della regione. Tuttavia, il sistema prevederà la possibilità di adattamenti per specifiche esigenze, in funzione sia di sviluppi futuri sia di particolari esigenze di Istituti o Aziende, tenendo conto soprattutto delle specificità degli IRCCS e delle Aziende ospedaliero-universitarie, nel cui contesto sono già attivati strumenti per il monitoraggio della produzione scientifica e dei quali andrà valutata la trasferibilità all'insieme delle Aziende sanitarie regionali anche alla luce di quanto previsto - in termini di rendicontazione dell'attività di ricerca - nel contesto del Bilancio di missione.

Tra le azioni ancora da intraprendere vi è anche la definizione puntuale del tipo di monitoraggio da condurre sui progetti censiti.

### **Output**

#### **Strumenti**

- *Database* prospettico informatizzato di tutti i progetti di ricerca condotti nelle Aziende sanitarie della regione  
[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric\\_inn/governo\\_ricerca/gr\\_v/pr\\_monricerca.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ric_inn/governo_ricerca/gr_v/pr_monricerca.htm)

#### **Pubblicazioni**

- Liberati A. Trenta anni di Ricerca Sanitaria. In Falcitelli N. (a cura di). *1978-2008: Trenta anni di SSN e di Fondazione Smith Kline*. Il Mulino Editore, 2008, pp. 393-432.
- Dossier n. 144/2007. *La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2007.
- Grilli R. Come governare l'innovazione in sanità? *Recenti progressi in medicina*, 97 (11): 589-593, 2007.
- Mosconi P., Colombo C., Satolli R., Liberati A. La ricerca clinica risponde ai bisogni dei pazienti? Risultati di una indagine di PartecipaSalute. *Ricerca & Pratica*, 23: 192-203, 2007.
- L'informazione in pillole n. 22/2006. *La ricerca nel Servizio sanitario regionale. Il primo censimento del PRI E-R*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.
- L'informazione in pillole n. 23/2006. *La formazione per la ricerca e l'innovazione*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.

- Liberati A. Evidence based medicine: tra ragione e passione. In Mele A., Materia E., Baglio G., De Masi S., Carra L., Aprile S. (a cura di). *Salute e complessità. Viaggio nei campi del sapere*. Il Mulino Editore, 2007, pp. 125-135.
- Liberati A. Commissione nazionale Ricerca sanitaria del Ministero della salute e Commissione Ricerca & sviluppo dell'AIFA. I "muscoli" delle Regioni sulla ricerca al servizio del SSN. *Il Sole 24 ore Sanità*, 25-31 luglio 2006, pp. 15-16.

## 6.2. Comitati etici

Nell'ambito delle attività mirate al sostegno e allo sviluppo delle attività di ricerca a livello regionale, un'attenzione particolare è stata data alla valorizzazione del ruolo e dell'attività dei Comitati etici (CE) locali, cercando di favorirne lo scambio di esperienze e la condivisione di criteri e strumenti. Tutto questo si è concretizzato, all'interno del programma PRI E-R, nel sostegno alle attività di un coordinamento dei CE che, da fine 2004, ha operato attraverso la realizzazione di indagini conoscitive, promozione di eventi formativi e produzione di documenti di indirizzo.

I CE, istituiti dapprima spontaneamente in alcuni ospedali e strutture sanitarie (soprattutto di ricerca), hanno trovato un inquadramento normativo in Italia con il Decreto ministeriale 18/3/1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici", poi sostituito dal Decreto ministeriale del 12/5/2006).

Secondo l'*VIII Rapporto nazionale sulla sperimentazione clinica* dell'Agenzia italiana del farmaco (2009), alla fine del 2008 i Comitati etici attivi sul territorio nazionale erano 269, con una distribuzione rispetto alla popolazione residente molto variabile.

Nel corso del 2006, a seguito del Decreto ministeriale del 12/5/2006, la Regione Emilia-Romagna ha promosso un'azione di riorganizzazione dei CE mirata a ridefinirne con maggiore precisione compiti e finalità, definendo contestualmente i requisiti minimi di composizione e di relazione con le Istituzioni (Aziende sanitarie e Istituti di ricerca) di riferimento e scegliendo di ridurre il numero da 17 a 9.

Sulla carta, i CE hanno un mandato ampio: dalla valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica e farmacologica alla funzione consultiva in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona umana.

La mancanza di un quadro di riferimento culturale e operativo nazionale ha, soprattutto in questi ultimi anni, evidenziato alcune criticità nei rapporti tra i Comitati etici e i loro principali interlocutori, Aziende sanitarie, ricercatori, rappresentanti dei cittadini e dei pazienti.

### Obiettivi

- Esplorare le attività in corso nei diversi Comitati etici della regione sul terreno delle relazioni funzionali con le Aziende sanitarie di appartenenza.
- Confrontare le modalità operative per la valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica.
- Definire alcune linee di indirizzo comuni sulle aree identificate come prioritarie.
- Approfondire aspetti specifici al fine di implementare azioni migliorative rispetto alle principali criticità riscontrate nell'attività dei Comitati etici.

## **Metodologia**

A partire dalla fine del 2004 si sono formati gruppi di lavoro sui seguenti temi:

- analisi comparativa statuti/regolamenti - standardizzazione delle modalità di richiesta;
- problematiche legate alla proprietà dei dati e vincoli alla pubblicazione nei protocolli di sperimentazione;
- modalità di dichiarazione dei conflitti di interessi dei membri dei Comitati etici;
- criteri di valutazione degli studi osservazionali;
- valutazione modalità formulazione del testo del foglio informativo per il paziente (consenso informato);
- definizione bisogni formativi e informativi dei CE regionali.

Questi gruppi di lavoro, formati da membri dei Comitati e, talora, da rappresentanti delle Aziende sanitarie, hanno svolto diverse indagini conoscitive sulle tematiche specifiche attraverso questionari inviati ai singoli CE e alle Aziende di riferimento e hanno portato i risultati alla discussione collegiale negli incontri tenuti nella sede della Regione.

## **Risultati principali ottenuti**

Nel 2005 è stata condotta un'indagine sul funzionamento dei Comitati etici in regione che ha evidenziato una variabilità nella composizione, nei carichi di lavoro e nell'orientamento su specifiche questioni quali le regole relative all'esplicitazione dei potenziali conflitti di interesse dei membri dei Comitati e il comportamento da tenere nel caso che la pubblicazione dei risultati sia soggetta alla preventiva autorizzazione da parte dello sponsor.

Nel 2006 è stata condotta un'analisi della variabilità tra CE relativamente all'*iter* di approvazione e alle modalità con cui i protocolli vengono eventualmente respinti o sono soggetti a richiesta di chiarimenti. Dallo studio sono emerse sostanziali differenze negli *iter* di approvazione. Anche alla luce di questa indagine è stata promossa un'iniziativa per mettere a punto un "regolamento tipo" e una procedura operativa standard per la valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica, da condividere tra tutti i CE regionali.

Parallelamente è stato ridotto il numero dei Comitati creando CE provinciali che comprendessero anche l'Università, dove presente. Al termine di questa fase di riorganizzazione risultano attivi 9 CE di cui 5 provinciali (PC, PR, RE, MO, FE), uno di Area vasta e IRST (che ha accorpato quelli precedentemente esistenti in Romagna ovvero Rimini, Cesena, Forlì e Ravenna), 2 a Bologna (Azienda ospedaliero-universitaria S. Orsola Malpighi e Azienda USL) e 1 presso l'IRCCS Rizzoli. In Emilia Romagna il rapporto Comitato etico/popolazione residente è attualmente 1/482.000 abitanti collocando la Regione al 3° posto dopo Umbria (che ha un solo CE per tutta la regione) e Piemonte, rispetto a una media nazionale di 1/223.000.

Al termine del processo di riorganizzazione e razionalizzazione dei Comitati etici, nel corso del 2007 e del 2008 si sono svolte tre indagini conoscitive tramite questionari strutturati rivolti ai Comitati stessi e alle Direzioni sanitarie aziendali. Un'indagine era relativa ai rapporti tra CE e Aziende sanitarie, un'altra si è focalizzata sul processo di valutazione

dei progetti di ricerca, la terza ha indagato in dettaglio l'attività dei CE e la composizione degli stessi e delle Segreterie. I risultati e le loro implicazioni sono descritti e commentati nel Dossier n. 183/2009 che servirà da base per il confronto tra CE e Aziende sanitarie di riferimento mirato al superamento delle criticità rilevate.

### **Prospettive di sviluppo futuro**

Il Coordinamento proseguirà la sua interazione con le Aziende sanitarie, e in particolare con le strutture di sostegno alle attività di ricerca e innovazione, anche nella prospettiva di contribuire a una maggiore analiticità di quanto documentato nei Bilanci di missione.

Pur rimandando al Dossier n. 183/2009 per la lettura analitica delle azioni previste a partire dal 2010, vale la pena di indicare che le azioni migliorative prioritarie, mirate a rendere più efficace l'azione dei CE e più integrata la loro attività rispetto alla politica regionale e aziendale di sostegno alle attività di ricerca e innovazione, riguardano:

- aspetti organizzativi e di rafforzamento strutturale, anche nella prospettiva della costituzione dei *Board* aziendali per la ricerca, previsti dal documento di indirizzo regionale sulla ricerca e innovazione (delibera di Giunta regionale n. 1066/2009);
- la messa a punto di linee di indirizzo regionali su temi che vanno dalle responsabilità per la trasparenza e l'integrità della ricerca, alla vigilanza e al monitoraggio dei comportamenti dei ricercatori, alla qualità del processo di consenso informato;
- l'identificazione dei nodi critici relativi all'efficienza e tempestività dei processi di approvazione e autorizzazione della ricerca.

### **Output**

#### ***Pubblicazioni***

- Dossier n. 183/2009. *I Comitati etici locali in Emilia-Romagna*. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2009.
- Favero L., Magrini N., Magnano L., Bonacini I., Liberati A. La valutazione dei protocolli degli studi clinici in cinque comitati etici della regione Emilia-Romagna: variabilità di pareri o differenti approcci? *Giornale italiano di farmacia clinica*, 21 (2). 110-117, 2007.
- L'informazione in pillole n. 32/2006. *I Comitati etici in Emilia-Romagna. Un ruolo fondamentale nella tutela della trasparenza e integrità della ricerca*. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2006.
- Liberati A. Le responsabilità nei confronti del paziente, del sistema sanitario, della scienza. In Mannucci P.M. (a cura di). *Deontologia medica. Le sfide emergenti*. Fondazione Aventis, 2006.
- Liberati A. I Comitati etici in Regione Emilia-Romagna: i risultati di un'indagine conoscitiva e le prospettive per un maggiore coordinamento. *Giornale italiano di Farmacia clinica*, 19 (1): 46-57, 2005.



# Bibliografia

- AIFA Italian Medicine Agency Research & Development Working Group. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency (AIFA) experience. *Europ J Clin Invest*. January 2010 (in press).
- Berwick D.M. Disseminating innovations in health care. *JAMA*, 289 (15): 1969-1975, 2003.
- Black N. A National Strategy for Research and Development. *Annu Rev Publ Health*, 18: 485-505, 1997.
- Chalmers I., Rounding C., Lock K. Descriptive survey of non commercial randomised control trials in the United Kingdom, 1980-2002. *Br Med J*, 327: 1017-1022, 2003.
- Chalkidou K., Hoy A., Litlejohns P. Making a decision to wait for more evidence: when the national Institute for health and clinical excellence recommend a technology only in the context of research. *J R Soc Med*, 100: 453-460, 2007.
- Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *J R Soc Med*, 100: 440-441, 2007.
- Cooksey D. A review of UK health research funding. Norwich, Her Majesty's Stationery Office, 2006.
- Cohen W., Levinthal D. Innovation and learning: the two faces of R&D. *Economic Journal*, 99: 569-596, 1989.
- Coriat B., Weinstein O. Organizations, firms and institutions in the generation of innovation. *Research Policy*, 31, 273-290, 2002.
- Dhalla I.A., Garner S., Chalkidou K., Littlejohns P. Perspectives on the national Institutes of Clinical Excellence's recommendations to use health technologies only in research. *Int J Health Technol Assess Health Care*, 25 (3): 272-280, 2009.
- Goeree R., Levin L. Building bridges between academic research and policy formulation: the PRUFE framework - an integral part of Ontario's evidence based HTPA process. *Pharmacoeconomics*, 24: 1143, 2006.
- Green L.W. Translation 2 Research. The roadmap less travelled. *Am J Prev Med*, 33: 137-138, 2007.
- Kuhlmann S. Future Governance of innovation policy in Europe - three scenarios. *Research Policy*, 30 (6): 953-976, 2001.
- Langhorne P., Dennis M. *Stroke Units: an Evidence based approach*. London BMJ Books, 1998.
- Lenfant C. Shattuck lecture - clinical research to clinical practice - lost in translation? *N Engl J Med*, 349 (9): 868-874, 2003.

- Levin L., Goeree R., Sikick N.B.J., Brouwers M.C., Easty T., Zahn C. Establishing a comprehensive continuum from an evidentiary base to policy development for health technologies: the Ontario Experience. *Int J Health Technol Assess Health Care*, 23: 299-309, 2007.
- Liberati A. Trenta anni di Ricerca Sanitaria. In Falcitelli N. (a cura di). *1978-2008: Trenta anni di SSN e di Fondazione Smith Kline*. Il Mulino Editore, 2008, pp. 393-432.
- Lomas J. The in-between world of knowledge brokering. *Br Med J*, 334: 129-132, 2007.
- Martini N. Documento programmatico sulla sperimentazione Clinica dei medicinali. Guida all'adozione dei decreti attuativi. *Bollettino Informazione sui Farmaci (BIF)*, XI: 6-8, 2004.
- Progetto Mattoni: ecco i cantieri del SSN pubblico. *Sole 24 Ore Sanità*, 6-12 marzo 2007.
- De Palma R., Papini D., Liberati A. (a cura di). *La ricerca nelle Aziende del Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Risultati del primo censimento*. Dossier n. 144/2007. Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2007. Scaricabile in pdf [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss144.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss144.htm).
- St. Leger A.S, Walsworth-bell J. *Change promoting research for health services*. Open University Press, Buckingham - Philadelphia, 1999.
- Testi A. Il finanziamento pubblico della ricerca sui servizi sanitari in Italia. *Tendenze Nuove*, 1: 13-26, 2001.
- Tijssen R.J.W. Science dependence of technologies: evidence from inventions and their inventors. *Research Policy*, 31: 509-526, 2002.
- Tunis S.R., Pearson S.D. Coverage options for promising technologies: Medicare's coverage with evidence development. *Health Affairs*, 25: 1218-1230, 2006.
- The GIVIO Investigators. Impact of follow up testing on survival and health related quality of life. *JAMA*, 271: 1587-1592, 1994.
- Woolf S.H. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA*, 299: 211-213, 2008.
- Woolf S.H., Johnson R.E. The break-even point: when medical advances are less important than improving the fidelity with which they are delivered. *Ann Fam Med*, 3 (6): 545-552, 2005.
- Zerhouni E.A. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA*, 294 (11): 1352-1358, 2005.

# Appendici



# Appendice 1.

## Documento programmatico del PRI E-R<sup>1</sup>

The cover features a teal header with the logo of the Agenzia Sanitaria Regionale (ASR) on the left and the title 'L'informazione in pillole' in large yellow and white letters. Below the title is the subtitle 'La ricerca al servizio dell'informazione'. The main body is white with the title 'PRI E-R Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna' in teal. To the right is the logo of the Regione Emilia-Romagna and the Servizio Sanitario Regionale. The central illustration shows a man in a blue suit climbing a large, colorful, 3D arrow that points upwards and to the right. The arrow is composed of various textured segments. A large orange sphere is positioned above the man. Below the illustration, a list of key areas is provided in teal text. At the bottom, there are logos for principal sponsors (AstraZeneca, chiesi, Cordis, gsk, Lilly, Pfizer) and other sponsors (Novartis Farma, Roche, Takeda). The issue number 'n. 13' and date 'novembre 2004' are in the bottom right corner.

**Agenzia Sanitaria Regionale**

# L'informazione in pillole

La ricerca al servizio dell'informazione

## PRI E-R

### Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

Regione Emilia-Romagna  
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA

**Ricerca, innovazione e Servizio sanitario nazionale**  
**Il PRI E-R**  
**Risorse e organizzazione**  
**Formazione continua, documentazione e comunicazione**  
**Governo della ricerca e impatto sull'organizzazione aziendale**  
**Aree prioritarie**

Sponsor principali  
AstraZeneca chiesi Cordis gsk GlaxoSmithKline Lilly Pfizer

Altri sponsor  
Novartis Farma, Roche, Takeda

**n. 13** novembre 2004

<sup>1</sup> Scaricabile in pdf [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_pillole/pill013.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_pillole/pill013.htm)

**RICERCA,  
INNOVAZIONE E  
SERVIZIO SANITARIO  
NAZIONALE**

■ Non c'è documento o dibattito sul futuro del paese che non insista sull'importanza della ricerca e della innovazione. Bisogna investire in ricerca per produrre le conoscenze che mancano; bisogna fare ricerca anche perché le nuove conoscenze possano diventare innovazioni. Questo vale anche per il Servizio sanitario nazionale.

■ I servizi sanitari, tuttavia, hanno nei confronti dell'innovazione un atteggiamento tradizionalmente difensivo; ne riconoscono le potenzialità per il miglioramento dell'assistenza ma temono gli alti costi e la difficoltà di governare il suo impatto su un sistema che è condizionato da molti fattori. Queste difficoltà sono più acute quanto più scarse sono le risorse disponibili e più brevi i tempi per acquisire le conoscenze su efficacia, uso appropriato delle tecnologie e impatto sull'organizzazione dei servizi.

■ I sistemi sanitari hanno cercato di affrontare il problema del governo dell'innovazione essenzialmente attraverso il *Technology Assessment* (TA), un insieme di metodologie comprendenti la valutazione epidemiologica, clinica, economica e organizzativa delle nuove tecnologie, intese nel senso più lato, dal nuovo farmaco alla più recente soluzione organizzativa. Tuttavia il TA - anche nei paesi in cui ha goduto di riconoscimenti e investimenti significativi - è stato caratterizzato da:

- ◆ un approccio sostanzialmente retrospettivo, che cerca di governare le innovazioni quando sono già diffuse e hanno stabilito, in modo più o meno autonomo, le proprie caratteristiche, le condizioni di utilizzo e i criteri di uso appropriato, senza una programmazione preliminare negoziata anche con i produttori e con tutti i potenziali utilizzatori;

- ◆ un'attenzione prevalente agli aspetti di sicurezza ed efficacia, poco sensibile alle implicazioni organizzative, sociali ed economiche, e una scarsa capacità di indirizzare la ricerca per colmare le carenze informative con le quali sempre più frequentemente le tecnologie entrano nel mercato.

■ La Regione Emilia-Romagna intende investire sul terreno dell'innovazione tecnologica e organizzativa attraverso programmi di ricerca/intervento mirati a produrre le conoscenze su efficacia clinica, implicazioni organizzative ed economiche, necessità formative che possono condizionarne la piena e tempestiva utilizzazione. Ciò richiede un investimento culturale, economico e organizzativo che metta in grado le strutture di governo del Servizio sanitario di:

- ◆ sviluppare collaborazioni con i produttori, con le Università e con tutti i potenziali utilizzatori, fin dalle fasi iniziali di sviluppo di un intervento/tecnologia per renderla più adatta alle esigenze del sistema;
- ◆ definire le tappe necessarie del processo di trasformazione di un nuovo intervento/tecnologia in effettiva innovazione identificando in quali snodi il servizio sanitario debba intervenire con azioni di sviluppo e sostegno alla ricerca, valutazione e formazione.

■ Ricerca e innovazione nel sistema sanitario vanno, allora, coniugate secondo tre principali direttive da sviluppare in collaborazione con le imprese e con l'Università:

- ◆ la ricerca per la produzione e lo sviluppo di nuove tecnologie;
- ◆ la ricerca valutativa per documentare l'impatto della introduzione delle innovazioni proposte e verificarne l'efficacia nella pratica e il costo-efficacia rispetto alle alternative;



- ◆ la sperimentazione e il monitoraggio dell'uso nelle fasi precoci di adozione da parte delle organizzazioni sanitarie per creare le condizioni culturali e organizzative favorevoli a un uso appropriato e tempestivo.

Questi sono gli ambiti e gli obiettivi generali del Programma Ricerca e Innovazione promosso dalla Regione Emilia-Romagna (PRI E-R).

**? IL PRI E-R**

■ Il **Programma Ricerca e Innovazione (PRI E-R)** si propone di introdurre la funzione di ricerca e di innovazione fra le attività ordinarie, sistematiche e continuative del Servizio sanitario regionale e di ciascuna delle sue Aziende sanitarie, dandone conto rispetto alle priorità scelte, alle risorse impegnate e ai risultati raggiunti.

■ Il PRI E-R non è quindi un tradizionale programma che produce bandi e offre opportunità di ricerca, avendo i ricercatori come propri destinatari primari. Esso rappresenta invece un intervento per trasformare le organizzazioni del SSR - e le diverse professioni che in esso operano - da partecipanti a protagonisti di un processo nel quale ricerca e innovazione sono parte integrante dell'operatività del sistema ed elementi di trasformazione dei suoi assetti organizzativi e gestionali.

■ A sostegno del PRI E-R verrà avviata un'attività di *Horizon scanning* finalizzata a identificare, nella fase più precoce possibile, le potenziali innovazioni in modo tale da anticiparne le necessità di approfondimento sul piano dell'efficacia, del potenziale impatto organizzativo e dei relativi costi, e da poterne programmare l'adozione tempestiva e la diffusione appropriata nell'ambito del Servizio sanitario regionale. Le tecnologie sanitarie sono qui intese nel senso più generale, dagli interventi sanitari alle modalità organizzative.

■ A seconda del problema specifico, saranno sostenute - nell'ambito del PRI E-R - sperimentazioni cliniche allargate, valutazioni e monitoraggio della diffusione e dell'appropriatezza d'uso di una tecnologia o di un programma di intervento e programmi formali di *Technology Assessment*. Le attività di ricerca saranno integrate con programmi di formazione continua inclusi nel sistema dell'Educazione continua in medicina (ECM).

■ Sulla base della prima consultazione effettuata nelle Aziende sanitarie della regione sono emerse per ora le seguenti **Aree prioritarie** nel cui ambito verranno sviluppati uno o più Progetti specifici:

- ◆ oncologia
- ◆ cardiologia
- ◆ cerebrovascolare
- ◆ prevenzione e trattamento della sepsi grave
- ◆ diagnostica ad alto costo
- ◆ integrazione sociale e sanitaria

■ Restano per il momento escluse dal Programma aree significative per lo sviluppo del SSR, quali ad esempio le cure primarie territoriali e in particolare la medicina generale, che dovranno tuttavia trovare rapidamente adeguata collocazione nel Programma.

#### RISORSE

##### E ORGANIZZAZIONE

■ Il PRI E-R comprende una infrastruttura di supporto, coordinata dall'Agenzia sanitaria regionale e realizzata in collaborazione con tutte le organizzazioni di ricerca/intervento della regione, interne ed esterne al Servizio sanitario regionale, e con le Aziende sanitarie.

■ Al Collegio di Direzione delle Aziende sanitarie compete in particolare la responsabilità di elaborare la politica aziendale rispetto a organizzazione e sviluppo dei servizi, attività di ricerca e innovazione, formazione permanente degli operatori, valorizzazione delle risorse umane e professionali.

■ Un'attenzione particolare sarà dedicata alla gestione amministrativa e contabile delle attività di ricerca e innovazione che saranno adeguatamente evidenziate nel bilancio delle Aziende sanitarie, anche per darne conto nel Bilancio di missione che sarà sperimentalmente introdotto a partire dal 2005.

■ Un **Fondo per l'Innovazione** con le risorse necessarie per il sostegno alle attività previste dal PRI E-R e per il rafforzamento della infrastruttura regionale necessaria al suo coordinamento verrà costituito con risorse regionali e con il contributo di soggetti diversi, pubblici e privati, che condividono gli obiettivi generali del Programma. Hanno finora aderito al PRI E-R come sponsor principali AstraZeneca, Chiesi, Cordis, GlaxoSmithKline, Lilly e Pfizer. Hanno inoltre aderito Novartis Farma, Roche e Takeda, e ulteriori adesioni sono possibili anche una volta che il PRI E-R sarà avviato. L'Azienda ospedaliera di Reggio Emilia avrà la responsabilità dell'amministrazione del Fondo.

■ Oltre al sostegno finanziario diretto al Programma nella sua globalità, i soggetti che sostengono il PRI E-R collaboreranno segnalando tecnologie in procinto di essere immesse sul mercato, partecipando a progetti di valutazione preliminare del loro impatto clinico e sostenendo le attività del Programma.

■ Un organismo di consultazione periodica permetterà ai responsabili del Servizio sanitario regionale, alle Università della regione e ai soggetti esterni che collaborano al Programma di discutere:

- ◆ nuove azioni e progetti;
- ◆ modalità di diffusione dei risultati;
- ◆ collaborazioni con iniziative analoghe a livello nazionale e internazionale.

■ Ciascun Progetto sarà coordinato da un'Azienda sanitaria e, a seconda delle specifiche esigenze, avrà un Comitato-Guida responsabile dell'esecuzione delle azioni previste e della tempestiva diffusione dei risultati ottenuti.



#### FORMAZIONE CONTINUA, DOCUMENTAZIONE E COMUNICAZIONE

■ La possibilità di introdurre utilmente nuove tecnologie nei servizi sanitari è strettamente correlata con le capacità di adeguamento delle competenze professionali degli operatori coinvolti. In questo senso la formazione è sia uno strumento per il cambiamento individuale sia una funzione specifica del servizio sanitario. L'attenzione alle modifiche nelle strutture, nella organizzazione e nei comportamenti assistenziali è l'elemento di convergenza tra gli obiettivi formativi delle Aziende sanitarie e gli interessi di apprendimento degli operatori, e si configura come la traccia per percorsi di formazione continua.

■ Con l'indirizzo dei Collegi di Direzione e l'impegno diretto degli Uffici Formazione delle Aziende sanitarie verranno analizzati gli scenari organizzativi dei Progetti del PRI E-R e il loro possibile mutamento, le figure professionali coinvolte e i bisogni formativi esistenti, che diventeranno priorità di interesse regionale per l'Educazione continua in medicina. Verranno in particolare valorizzate le possibilità di formazione sul campo offerte dalle sperimentazioni e per le quali sono già stati definiti i criteri per l'accreditamento ECM (come la partecipazione a ricerche, ad *audit*, ecc.), e vi sarà l'opportunità per mettere in atto processi innovativi di apprendimento collaborativo e di *e-learning* a livello locale e regionale.

■ Con le Biblioteche del Servizio sanitario regionale verranno studiate le esigenze di informazione scientifica per le diverse funzioni del Programma (di *Horizon scanning*, *Technology Assessment*, progettazione delle ricerche, redazione di protocolli, aggiornamento e formazione degli operatori) e verrà sviluppato un sistema di utilizzazione delle risorse informative, integrando le fonti disponibili e sperimentando Centri di documentazione specifici.

■ Lo scambio delle informazioni e la comunicazione tra gli operatori interessati verrà realizzata attraverso tre strumenti principali:

- ♦ un sito *web*, collegato con la rete dei siti del Servizio sanitario regionale, che prevede anche lo sviluppo di funzioni interattive utili al lavoro e all'apprendimento a distanza dei gruppi di operatori che collaborano al Programma;
- ♦ una collana di testi a carattere scientifico finalizzata a diffondere nel sistema sanitario i documenti prodotti;
- ♦ schede tecniche (come questa) per diffondere in modo assai sintetico informazioni su argomenti critici.

■ Particolare attenzione verrà anche posta alla comunicazione con i pazienti e con quei cittadini "competenti" che, anche se non esperti dell'argomento trattato, hanno un ruolo significativo nelle scelte per la salute (amministratori, giornalisti, operatori sanitari e sociali, educatori, ecc.). Verranno sperimentate forme di coinvolgimento diretto (Laboratori dei cittadini competenti) per la messa a punto delle modalità più appropriate per presentare e approfondire i temi e i risultati più importanti del Programma e per predisporre strumenti informativi specifici, appropriati per una divulgazione su larga scala.

#### GOVERNO DELLA RICERCA E IMPATTO SULL'ORGANIZZAZIONE AZIENDALE

■ La piena responsabilizzazione nella funzione di promozione della ricerca e dell'innovazione da parte delle Aziende sanitarie e in particolare da parte dei loro Collegi di Direzione richiede interventi mirati a:

- ♦ creare un ambiente culturale favorevole alla conduzione di programmi di ricerca;
  - ♦ incentivare gli operatori che in essi si impegneranno;
  - ♦ creare l'infrastruttura organizzativa necessaria a facilitare l'integrazione tra ricerca, formazione e assistenza.
- Per dare corpo a queste indicazioni sono state intraprese due azioni di coordinamento a livello regionale relative a:
- ♦ Comitati etici locali, per confrontare e discutere le loro modalità operative e identificare le criticità nella salvaguardia degli aspetti etici e di rilevanza della ricerca;

♦ Direzioni sanitarie, per documentare le attività di ricerca nelle quali le Aziende sanitarie sono state sin qui coinvolte, e le eventuali azioni di sostegno alla ricerca da esse intraprese.

■ A partire dal 2005 il PRI E-R prevede di coinvolgere le Aziende sanitarie della regione in specifiche azioni mirate a ottimizzare le capacità di programmare, condurre, partecipare e valutare le attività di ricerca. In particolare sarà avviato un confronto tra le esperienze che le Aziende sanitarie hanno maturato:

- ♦ per favorire lo sviluppo della funzione di orientamento e prioritizzazione delle attività di ricerca e formazione continua da parte dei Collegi di Direzione;
- ♦ per facilitare l'accesso alle informazioni scientifiche e il loro utilizzo (attraverso banche dati, riviste scientifiche *on line*, corsi di formazione all'uso critico delle informazioni);
- ♦ per favorire e sostenere al proprio interno le attività di ricerca (formazione metodologica, accesso a informazioni sulle opportunità di finanziamento).





 **AREE PRIORITARIE**

**AREA: ONCOLOGIA**

**L'innovazione in radioterapia oncologica**

**Il problema**

La radioterapia sta attraversando una fase di ridefinizione del proprio ruolo in ambito oncologico grazie allo sviluppo tecnologico delle apparecchiature, all'introduzione dell'*imaging* e allo sviluppo dell'informatica per l'ottimizzazione dei trattamenti. Tutto questo rende possibile l'introduzione di modalità di trattamento che consentano di ridurre significativamente la durata complessiva senza aumentare l'incidenza di complicanze, con potenziali importanti ricadute sulla qualità dei trattamenti, sulla qualità della vita del paziente e sull'efficienza operativa dei servizi.

**Le domande**

Le nuove modalità di trattamento radioterapico sono più efficaci, sicure e accettabili per i pazienti rispetto alle tecniche convenzionali in specifiche patologie? Quali modifiche nell'assetto organizzativo e nell'efficienza operativa dei servizi comporterà l'adozione di queste nuove modalità di trattamento?

**I progetti**

- ♦ Valutazione controllata della fattibilità, dell'efficacia e dell'impatto clinico-organizzativo della radioterapia intraoperatoria nel carcinoma della mammella operabile rispetto alla radioterapia post-operatoria convenzionale.
- ♦ Valutazione controllata della fattibilità, dell'efficacia e dell'impatto clinico-organizzativo delle nuove tecniche di frazionamento del trattamento radioterapico nei tumori del polmone e dell'encefalo.
- ♦ Valutazione dell'utilità di sistemi informatici per la verifica dell'accuratezza dei piani di cura relativi alle tecniche innovative di cui al punto precedente.

**AREA: ONCOLOGIA**

**Appropriatezza di indicazione e uso dei farmaci oncologici**

**Il problema**

La ricerca nel settore dei farmaci antineoplastici ha privilegiato studi orientati all'acquisizione di informazioni necessarie per la registrazione. Questo processo ha subito una forte accelerazione fino a portare alla registrazione di molecole anche solo dopo studi di fase II o comunque prima della pubblicazione completa degli stessi studi registrativi. Questo comporta l'ingresso nella pratica clinica di farmaci per i quali non sono disponibili le informazioni necessarie alla definizione di un adeguato profilo beneficio-rischio. È quindi urgente avviare studi di efficacia disegnati per completare le informazioni che mancano per definire profili di uso appropriato.

**Le domande**

Qual è il grado di variabilità nell'utilizzo dei nuovi farmaci oncologici, soprattutto di quelli mirati al bersaglio molecolare, nella pratica clinica? È possibile mettere a punto modalità esplicite condivise per definire, e mantenere aggiornati, criteri espliciti per l'utilizzo di specifici farmaci, ancora parzialmente privi di indicazioni consolidate? Quali sono le modalità più efficaci di utilizzo di specifici farmaci oncologici?

**I progetti**

- ♦ Valutazione della fattibilità e applicabilità di una metodologia esplicita per la definizione di criteri di uso appropriato dei farmaci oncologici di nuova registrazione, e di quelli già in uso ma il cui profilo di utilizzazione nella pratica mostra una marcata variabilità.
- ♦ Sperimentazione controllata dell'efficacia comparativa di diverse modalità di utilizzo (per durata, dosaggio e intensità) di specifici farmaci antitumorali ad alto costo per i quali mancano dati sull'impatto clinico nel medio-lungo periodo su *endpoint* clinicamente rilevanti.

**AREA: ONCOLOGIA**

**Il follow up del paziente oncologico**

**Il problema**

In assenza di prove di reale efficacia i pazienti oncologici vengono sottoposti a programmi di *follow up* (inteso come quell'insieme di visite ed esami condotti in maniera sistematica nel contesto di programmi predefiniti) di variabile frequenza e intensità. Questi programmi vengono offerti assumendo che una diagnosi precoce delle recidive dopo terapia primaria migliori la prognosi e comportano sia un significativo impegno assistenziale per le strutture sia un elevato carico emotivo per pazienti e familiari, in assenza di una ragionevole sicurezza che l'assistenza offerta sia appropriata.

**Le domande**

Qual è la reale efficacia e l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti di programmi di *follow up* di variabile intensità e durata dopo la terapia primaria? Quale impegno organizzativo e assistenziale comportano sulle strutture che li erogano? Quale impatto potrebbe avere sull'appropriatezza clinico-organizzativa di questi programmi una maggiore integrazione tra assistenza offerta in ospedale e nel territorio?

**I progetti**

- ♦ Analisi della variabilità dei programmi di *follow up* offerti a pazienti affetti da tumori del colon-retto, della mammella e da altre neoplasie ginecologiche, e valutazione del loro impatto sulla qualità della vita dei pazienti e sui carichi assistenziali delle strutture.
- ♦ Elaborazione di documenti di indirizzo per rendere omogenei i programmi di *follow up* e valutazione prospettica della loro applicabilità e del loro impatto clinico-organizzativo.

**AREA: CARDIOLOGIA**  
**Gli stent medicati**

**Il problema**

Gli stent a rilascio di farmaco, disponibili dal 2002, sono stati presentati come una importante innovazione in quanto potenzialmente efficaci nel ridurre la necessità di interventi di rivascularizzazione nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica. A fronte di prove scientifiche ancora limitate, la Regione Emilia-Romagna ha promosso un programma di adozione controllata di questa tecnologia finalizzato a valutarne l'impatto nella pratica clinica.

**Le domande**

Qual è la trasferibilità dei risultati della ricerca nella pratica clinica? Come orientare l'impiego di questi nuovi stent nella pratica clinica, privilegiandone l'uso nei pazienti che maggiormente ne possono beneficiare?

**I progetti**

- ♦ Monitoraggio dell'appropriatezza d'uso, attraverso lo sviluppo del Registro regionale degli interventi di angioplastica coronarica.
- ♦ Valutazione del rapporto costo-efficacia dei diversi tipi di stent medicati e per specifiche categorie di pazienti.
- ♦ Valutazione comparativa di impatto sul medio-lungo periodo relativamente a frequenza di eventi avversi cardiologici e di interventi di rivascularizzazione.

**AREA: CEREBROVASCOLARE**  
**Assistenza ai pazienti con ictus**

**Il problema**

Mentre l'assistenza ai pazienti colpiti da ictus è stata caratterizzata per molto tempo da un atteggiamento sostanzialmente rinunciatario, le prove di efficacia accumulate negli ultimi anni suggeriscono che curare i pazienti in aree di degenza "dedicate" può ridurre la mortalità e la disabilità residua a lungo termine. Gli elementi salienti di questa assistenza dedicata sembrano essere la multidisciplinarietà e la precocità di avvio dell'intervento riabilitativo, l'applicazione di protocolli mirati alla prevenzione delle complicanze maggiori e l'aggiornamento continuo del personale. Più recentemente sono emerse evidenze preliminari della potenziale efficacia del trattamento trombolitico in fase molto acuta, anche se le condizioni di applicabilità e i benefici aggiuntivi di questo intervento richiedono ancora un'attenta valutazione.

**Le domande**

Quali sono le configurazioni organizzative dei servizi e dei percorsi decisionali necessari per garantire il maggior beneficio al paziente con ictus? Quali sono le condizioni organizzative necessarie a garantire una tempestiva presa in carico dei pazienti? Quali sono le condizioni di fattibilità e l'impatto della terapia trombolitica e quali i pazienti che ne possono beneficiare?

**I progetti**

- ♦ Analisi dei determinanti del ritardo evitabile nell'accesso in fase acuta (accesso alle unità di trattamento e alla eventuale terapia trombolitica).
- ♦ Definizione delle caratteristiche organizzative essenziali dell'assistenza al paziente con ictus anche attraverso un'analisi comparativa formale delle linee guida nazionali e internazionali.
- ♦ Sviluppo di una rete regionale *Stroke Care* che risponda alle esigenze di integrazione fra fase acuta e riabilitazione precoce e di riabilitazione e reinserimento sociale dei pazienti nella fase post-acuta.

**AREA: PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA SEPSI GRAVE**

**Il problema**

La sepsi rappresenta una condizione clinica frequente e in aumento, di difficile gestione clinica, associata a una prognosi grave: complessivamente fino a 1/3 dei pazienti in terapia intensiva presentano sepsi, sepsi grave e *shock settico*. Interventi efficaci non si sono adeguatamente diffusi nella pratica clinica, anche perché richiedono un'organizzazione di percorsi assistenziali tali da assicurare la diagnosi precoce dei pazienti e il trasferimento tempestivo in terapia intensiva (TI).

**Le domande**

Qual è l'impatto di interventi di carattere formativo e organizzativo per migliorare la tempestività nell'avvio dei pazienti in TI? Qual è l'impatto di trattamenti la cui efficacia è stata dimostrata all'interno di sperimentazioni controllate ma di cui non è definita la trasferibilità e applicabilità?

**I progetti**

- ♦ Studio prospettico dei determinanti del ritardo evitabile nella diagnosi di sepsi e delle condizioni organizzative e di contesto che facilitano la tempestiva presa in carico dei pazienti.
- ♦ Studio di *follow up* dei casi di sepsi grave ricoverati in TI attraverso l'istituzione di un Registro regionale per descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti, valutare l'appropriatezza del percorso assistenziale e l'esito dei pazienti con sepsi grave.

**AREA: DIAGNOSTICA AD ALTO COSTO**  
**L'uso della PET in oncologia**

**Il problema**

La tomografia a emissione di positroni (PET) è una tecnologia non invasiva di medicina nucleare in grado di fornire informazioni utili a valutare la perfusione e l'attività metabolica di vari organi vitali. In Emilia-Romagna esistono attualmente cinque centri PET e il numero di esami è notevolmente cresciuto a partire dal 2002. Nonostante le crescenti aspettative circa l'efficacia diagnostica di questa tecnologia in ambito oncologico non vi è ancora un accordo definitivo su quale sia il migliore indicatore per misurarne l'impatto rispetto alle più convenzionali tecniche diagnostiche (TAC, RMN).

**Le domande**

Quali sono le indicazioni cliniche nelle quali la PET è in grado di fornire informazioni utili al *management* clinico e aggiuntive rispetto a quelle ottenibili con tecniche diagnostiche convenzionali e meno costose? Quali sono le aree cliniche di impiego della PET che devono essere prioritariamente indagate per valutare il valore aggiunto - all'interno del processo di cura - dell'utilizzo della procedura?

**I progetti**

- ♦ Messa a punto e aggiornamento di criteri "patologia-specifici" di uso appropriato della PET e valutazione del grado di applicazione attraverso *audit* prospettici nei cinque centri regionali dotati di PET.
- ♦ Disegno e realizzazione di studi controllati per la valutazione dell'impatto della PET nel *management* di specifiche categorie di pazienti oncologici per le quali l'utilità della procedura non è ancora stata dimostrata.

**AREA: DIAGNOSTICA AD ALTO COSTO**  
**L'uso della TAC nello studio della patologia coronarica**

**Il problema**

Nel corso degli ultimi anni si sono diffuse nuove tecnologie diagnostiche non invasive per lo studio della patologia coronarica come la TAC *multislice* impiegata in alternativa alla tradizionale indagine coronarografica. Se la disponibilità di strumenti meno invasivi della coronarografia dovrebbe essere salutata con favore, si pongono tuttavia alcuni quesiti che meritano di essere attentamente considerati.

**Le domande**

Qual è il contributo informativo della TAC *multislice* al processo assistenziale dei pazienti con patologia coronarica, in aggiunta o in alternativa alla tradizionale indagine coronarografica? Qual è l'impatto sull'appropriatezza delle indicazioni agli interventi di rivascolarizzazione? Qual è l'impatto sugli assetti organizzativi e sulle relazioni tra le competenze professionali cardiologiche e interventistiche e quelle radiologiche che dovranno, in prospettiva, esservi maggiormente coinvolte?

**I progetti**

- ♦ Attivazione di studi per la valutazione dell'impatto della TAC *multislice* nel *management* dei pazienti con patologia coronarica.
- ♦ Elaborazione di indicazioni clinico-organizzative per il suo impiego nella pratica clinica.

**AREA: INTEGRAZIONE SOCIALE E SANITARIA**

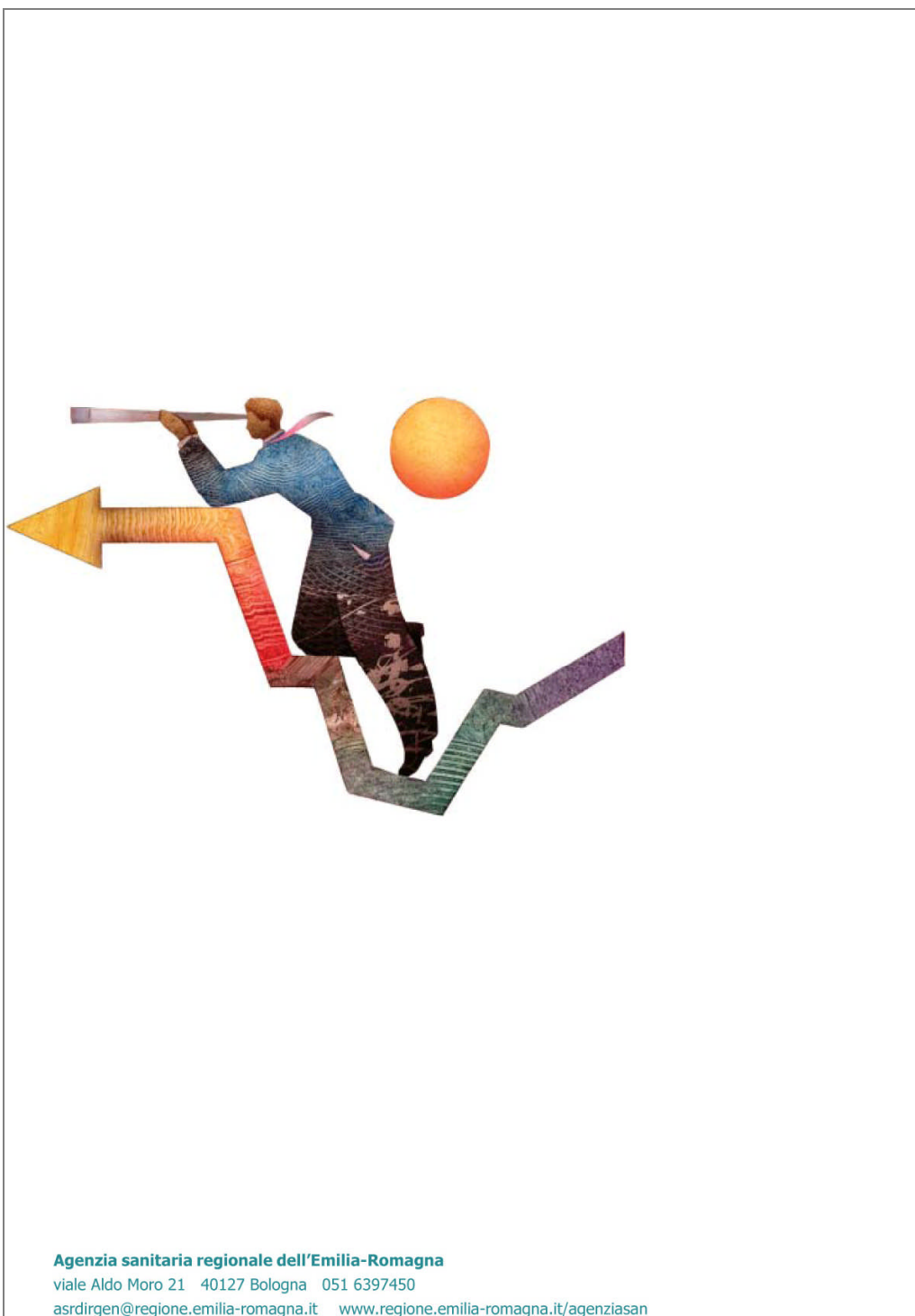
**Il tema**

Una efficace integrazione tra dimensione sociale e sanitaria delle prestazioni rappresenta una delle maggiori sfide culturali e pratiche per i sistemi sanitari e, al tempo stesso, una importante opportunità per l'innovazione organizzativa, scientifica e culturale. Il mutare del quadro epidemiologico, con il conseguente emergere di nuove domande assistenziali e lo sviluppo di nuove tecnologie e interventi, richiede uno sforzo continuo per adeguare la capacità del sistema e degli operatori a rispondere in modo appropriato alle aspettative della popolazione.

Accanto ai più tradizionali problemi di integrazione istituzionale e finanziaria, che saranno oggetto del Piano sociale e sanitario regionale, il Programma intende sviluppare in particolare le dimensioni professionali e organizzative dell'integrazione, a livello di specifiche condizioni o problemi e con particolare riguardo ai pazienti oncologici e con ictus.

**Le azioni**

- ♦ Miglioramento della continuità assistenziale e dell'integrazione tra assistenza ospedaliera e territoriale attraverso la promozione della collaborazione multiprofessionale e il coinvolgimento delle rappresentanze dei cittadini, dei pazienti e delle loro associazioni.
- ♦ Sperimentazione dell'efficacia e dell'impatto di interventi finalizzati a migliorare la comunicazione tra operatori sanitari e pazienti e tra sistema sanitario regionale e cittadini, con particolare riguardo a modalità strutturate di informazione e comunicazione nell'ambito dei percorsi assistenziali di patologie croniche.
- ♦ Avvio di forme di coinvolgimento di cittadini e pazienti nella definizione degli obiettivi e contenuti dei progetti attivati, e nella disseminazione e implementazione dei risultati che questi progetti produrranno.



**Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna**

viale Aldo Moro 21 40127 Bologna 051 6397450

asrdirgen@regione.emilia-romagna.it [www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan](http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan)

## Appendice 2. *Workshop del PRI E-R*





## **Appendice 3.**

### **Gruppi di lavoro dei principali progetti**

#### **ONCOLOGIA**

##### **Innovazione nel trattamento con radioterapia del tumore della mammella**

Massimo Annicchiarico, Filippo Bertoni, Giancarlo Bisagni, Giancarlo Candini, Francesco Cartei, Roberto Cau, Antonio Ciuffreda, Maria Cristina Cucchi, Roberto D'Amico, Salvatore De Franco, Rossana De Palma,\* Enzo Durante, Davide Fabbri, Salvatore Ferro,\* Giovanni Piero Frezza, Maria Lucia Giorgetti, Tiziana Iaccheri, Cinzia Iotti, Laurena Lanzoni, Alessandro Liberati,\* Saverio Lovecchio, Antonio Manzo, Giorgio Mazzi, Iliara Panzini, Francesco Perini, Gianni Pieroni, Ennio Ricchi, Elisa Stivanello,\* Mario Taffurelli, Manuel Terenzi, Susanna Trombetti,\* Claudio Zamagni

##### **Appropriatezza farmaci oncologici**

Dino Amadori, Elena Bandieri, Maurizio Belfiglio, Rossana Berardi, Massimo Brunetti, Manuela Ceccarelli, Gianni Ciccone, Pier Franco Conte, Roberto D'Amico, Rossana De Palma,\* Maurizio Leoni, Alessandro Liberati,\* Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Enrico Mini, Lorenzo P. Moja, Ivan Moschetti, Donato Papini,\* Elena Parmelli, Fausto Roila

##### **Follow up in oncologia**

Giovanni Apolone, Fabrizio Artioli, Alba Brandes, Luigi Cavanna, Antonio Chiarenza, Corrado Chiari, Salvatore De Franco, Rossana De Palma,\* Giuseppe Filetti, Roldano Fossati, Antonio Frassoldati, Stefano Gabusi, Alessandro Liberati,\* Simone Mangano, Paola Mosconi, Emanuele Negri, Donato Papini,\* Mirco Pinotti, Ermanno Rondini, Daniela Riccò, Andrea Rocca, Corrado Ruozi, Valentina Solfrini, Claudio Zamagni

*\* Agenzia sanitaria e sociale regionale / Direzione generale Sanità e politiche sociali*

## **CEREBROVASCOLARE**

### **Stroke care: dai dati di efficacia all'effectiveness - l'audit e la formazione**

Alessandra Amici, Alvaro Andreoli, Fernando Anzivino, Nino Basaglia, Daniela Calderoni, Augusto Cavina, Enzo Contenti, Gioacchino Coppi, Gabriella Corazza, Clara Curcetti,\* Roberto D'Alessandro, Eugenio Di Ruscio, Maria Luisa De Luca, Andrea Fabbo, Raffaella Ferraguti, Anna Maria Ferrari, Guido Ferrari, Salvatore Ferro,\* Marco Franceschini, Alfio Gamberoni, Giuliana Gualandi, Donata Guidetti, Stefano Liverani,\* Alessandro Liberati,\* Norina Marcello, Vanna Mancini, Luigi Mazza,\* Daniela Mazzali, Giorgio Mazzi, Roberto Nardi, Francesco Nonino, Sergio Orlando, Piera Pallazzoni,\* Cristiano Pelati, Kyriakoula Petropulacos, Fabrizio Raffaele,\* Maria Rolfini,\* Laura Romeo, Lucia Ruggeri, Tommaso Sacquegna, Luca Siriana, Maria Grazia Stagni, Silvio Taddei, Riccardo Tamarozzi, Marco Zoli

### **Assistenza all'ictus - Modelli organizzativi regionali**

Elio Agostani, Lucia Atzeni, Sandro Baldissera, Luca Bianciardi, Nera Bizzarri, Edo Bottacci, Placido Bramanti, Paolo Cerrato, Fabio Chiodo Grandi, Domenico Consoli, Giovanni Corso, Alberto Deales, Mario Dell'Oca, Assunta De Luca, Antonio Di Carlo, Carlo Ferrarese, Salvatore Ferro,\* Giovanni Franco, Piero Gaillard, Carlo Gandolfo, Domenico Inzitari, Alessandro Liberati,\* Tiziano Martello, Antonio Matera, Alessandra Moisello, Francesco Nonino, Anna Orlando, Piera Pallazzoni, Roberto Papa, Leandro Provinciali, Sandro Ratto, Stefano Ricci, Edoardo Sessa, Mauro Silvestrini, Danilo Toni, Antonio Uncini, Sergio Vigna, Mauro Zampolini

### **La formazione e la comunicazione nell'assistenza allo stroke**

Elio Agostoni, Mirca Barbolini, Cinzia Barletta, Marco Biocca,\* Alessandro Bussotti, Santi Centorrino, Paolo Cerrato, Fabio Chiodo Grandi, Ottavio Cimino, Enzo Contenti, Gabriella Corazza, Assunta De Luca, Salvatore Ferro,\* Roberto Frediani, Serena Galliani, Leonardo Granella, Giovanni Malferrari, Silvia Mambelli, Norina Marcello, Antonio Matera, Patrizia Nencini, Francesco Nonino, Anna Orlando, Piera Pallazzoni, Donatella Pasquali,\* Virginia Pelagalli, Daniela Pillai, Riccardo Tamarozzi

*\* Agenzia sanitaria e sociale regionale / Direzione generale Sanità e politiche sociali*



## **DIAGNOSTICA AD ALTO COSTO**

### **L'uso della tomografia computerizzata multistrato nello studio della patologia coronarica**

Anna Chiara Aldrovandi, Luca Baldini, Giorgio Benea, Elena Berti,\* Filippo Cademartiri, Fausto Castriota, Filippo Cipriani,\* Mario De Blasi, Rossana De Palma,\* Rossella Fattori, Federica Fiocchi, Manuela Gozzi, Roberto Grilli,\* Vincenzo Guiducci, Cristina Leonardi, Guido Ligabue, Vincenzo Lucidi, Antonio Manari, Massimiliano Marino,\* Cinzia Marozzini, Claudio Marri, Silvia Marzocchi, Maria Grazia Modena, Monica Naldi, Antonella Negro,\* Franco Nicoli, Domenico Palmarini, Giulia Ricci Lucchi, Vincenzo Russo, Emanuela Succi Leonelli, Alessandro Varacca, Benedetta Veronesi, Michela Zerbini,

### **L'uso della tomografia a emissione di positroni (PET) in oncologia**

Dino Amadori, Bruno Bagni, Luciana Ballini,\* Mauro Bertocco, Corrado Boni, Athos Borghi, Pierfranco Conte, Massimo Dottorini, Mila Fanti, Stefano Fanti, Luciano Feggi, Roberto Franchi, Giorgio Lelli, Alessandro Liberati\* Giuseppe Longo, Andrea Martoni, Giorgio Mazzi, Elisa Mazzini, Roberto Nardi, Antonella Negro,\* Alfredo Potena, Andrea Rossi, Diana Salvo, Mario Schiavina, Giorgio Ugolotti, Pierluigi Zinzani, Anna Zucchini

## **CARDIOLOGIA**

### **Gli stent medicati**

Matteo Aquilina, Diego Ardissino, Marco Balducelli, Alberto Benassi, Elena Berti,\* Gianluca Campo, Carlo Cappelli, Alessandro Capucci, Gianni Casella, Fausto Castriota, Ottorino Catalano, Maria Alberta Cattabiani, Giovanni Andrea Contini, Alberto Cremonesi, Giuseppe D'Anniballe, Gianluca Di Tanna,\* Rossana De Palma,\* Fabrizio Ferrari, Monica Fiorini,\* Daniela Fortuna,\* Nicoletta Franco, Alessandro Furieri, Marcello Galvani, Giuseppe Geraci, Paola Giacometti, Roberto Grilli,\* Paolo Guastaroba,\* Vincenzo Guiducci, Italo Guidoni, Mohd Kubbajeh, Armando Liso, Paolo Magnavacchi, Antonio Manari, Raffaella Manetti, Aleardo Maresta, Cinzia Marozzini, Antonio Marzocchi, Alberto Menozzi, Daniel Monopoli, Giampiero Nobile, Paolo Ortolani, Kareem K. Oshoala, Filippo Ottani, Tullio Palmerini, Francesco Passerini, Gianfranco Percoco, Gianluca Pignatelli, Giancarlo Piovaccari, Enrico Ricci, Rosario Rossi, Andrea Rubboli, Michele Ruffini, Guido Rusticani, Raffaele Sabattini, Francesco Saia, Pietro Sangiorgio, Andrea Santarelli, Domenico Santoro, Fabio Sgura, Emilia Solinas, Luigi Steffanon, Fabio Tarantino, Stefano Tondi, Gian Domenico Tosoni, Carlo Tumscitz, Marco Valgimigli, Elisabetta Varani, Giuseppe Vecchi, Luigi Vignali,

*\* Agenzia sanitaria e sociale regionale / Direzione generale Sanità e politiche sociali*

## **PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE SEPSI GRAVI**

### **Il progetto LasER**

Roberto Baricchi, Fabio Caramelli, Antonella D'Errico, Alfonso Giovannitti, Massimo Girardis, Patrizia Marchegiano, Rita Melotti,\* Maria Luisa Moro,\* Angela Peghetti,\* Giovanni Pinelli, Davide Resi,\* Gabriela Sangiorgi, Fabio Tumietto, Marco Zanello

## **DOCUMENTAZIONE E SOSTEGNO ALLA RICERCA**

### **Anagrafe regionale delle ricerca**

Stefano Accorsi,\* Daniela Calderoni, Caterina Caminiti, Elisa Casadio, Antonio Chiarenza, Teresa Coppola, Rosa Costantino, Carlo Descovich, Pasquale Falasca, Marzia Fornari, Maria Gasparini, Alessandro Liberati,\* Giliola Linzarini, Oriana Nanni, Francesca Palara, Monica Pantaleoni, Ilaria Panzini, Donato Papini,\* Elisa Ponti, Benedetta Riboldi, Paolo Sacchetti, Claudia Salsini, Salvatore De Franco, Franca Serafini,\* Giovanni Sessa, Simonetta Stanzani, Annalisa Volpi.

### **Comitati etici**

Lucia Alberghini, Elisa Casadio, Giacomo Chiabrando, Teresa Coppola, Enrico Damonti, Alessandro Liberati,\* Giulia De Luca, Massimiliano Luppi, Luisa Martelli,\* Martina Minguzzi, Donato Papini,\* Ilaria Panzini, Enzo Poli, Stefania Proni, Luisa Savoldi, Saverio Santachiara, Vittorio Silingardi

*\* Agenzia sanitaria e sociale regionale / Direzione generale Sanità e politiche sociali*

# 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](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. 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 sottoterraneo. 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. Accreditamento 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. (\*)
177. Ricerca e innovazione tecnologica in sanità. Opportunità e problemi delle forme di collaborazione tra Aziende sanitarie e imprenditoria biomedicale. Bologna, 2009. (\*)
178. Profili di assistenza degli ospiti delle strutture residenziali per anziani. La sperimentazione del Sistema RUG III in Emilia-Romagna. Bologna, 2009. (\*)
179. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005 - 2007). Bologna, 2009. (\*)
180. La sperimentazione dell'audit civico in Emilia-Romagna: riflessioni e prospettive. Bologna, 2009. (\*)
181. Le segnalazioni dei cittadini agli URP delle Aziende sanitarie. Report regionale 2008. Bologna, 2009. (\*)
182. La ricerca come attività istituzionale del Servizio sanitario regionale. Principi generali e indirizzi operativi per le Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2009. (\*)
183. I Comitati etici locali in Emilia-Romagna. Bologna, 2009. (\*)
184. Il Programma di ricerca Regione-Università. 2007-2009. Bologna, 2009. (\*)
185. Il Programma Ricerca e innovazione (PRI E-R) dell'Emilia-Romagna. Report delle attività 2005-2008. Bologna, 2009. (\*)
186. Le medicine non convenzionali e il Servizio sanitario dell'Emilia-Romagna. Un approccio sperimentale. Bologna, 2009. (\*)
187. Studi per l'integrazione delle medicine non convenzionali. 2006-2008. Bologna, 2009. (\*)

