

Analisi delle politiche di uso degli antimicrobici negli ospedali dell'Emilia- Romagna

Il Rapporto è stato curato da

Angelo Pan Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Carlo Gagliotti Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Massimiliano Marchi Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Maria Luisa Moro Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
per il Gruppo di lavoro sulla politica degli antibiotici in Emilia-Romagna

Gruppo di lavoro

Massimo Arlotti Azienda USL di Rimini
Silvio Bassi Azienda USL di Ravenna
Lucia Bertozzi Azienda USL di Imola
Morena Borsari Azienda USL di Bologna
Claudio Cancellieri Azienda USL di Forlì
Rossella Carletti Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Bianca Caruso Azienda USL di Ravenna
Stefano Giordani Azienda USL di Modena
Marco Libanore Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara
Giacomo Magnani Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Patrizia Marchegiano Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
Elisa Mazzini Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
Sergio Mezzadri Azienda USL di Parma
Manuela Minghetti Azienda USL di Cesena
Silvano Nola Azienda USL di Ferrara
Cristina Puggioli Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Pietro Ragni Azienda USL di Reggio Emilia
Giovanna Ratti Azienda USL di Piacenza
Marzio Sisti Azienda USL di Piacenza
Cristina Vandelli Istituto Ortopedico Rizzoli
Pierluigi Viale Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
Pietro Vitali Azienda ospedaliero-universitaria di Parma

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
Bologna, gennaio 2012

Copia del documento può essere scaricata dal sito Internet

<http://asr.regione.emilia-romagna.it/>

Stampa a cura di

Regione Emilia-Romagna, Bologna

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

Indice

| | |
|---|-----------|
| Introduzione | 5 |
| Metodi | 7 |
| Struttura del questionario | 7 |
| Caratteristiche delle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna | 7 |
| Analisi statistica | 8 |
| Risultati | 11 |
| Gruppo di lavoro | 11 |
| Politiche di restrizione del prontuario | 12 |
| Formazione | 14 |
| Protocolli | 16 |
| Dosaggio degli antibiotici e supporti informatici | 17 |
| Monitoraggio dell'uso di antibiotici e delle antibiotico-resistenze | 18 |
| Riepilogo dei programmi di politica di controllo degli antibiotici - Punteggio ICATB e di antimicrobial stewardship (PAS-RER) | 19 |
| Correlazioni fra parametri | 23 |
| Confronto tra PAS-RER e ICATB | 24 |
| Discussione | 25 |
| Bibliografia | 29 |

Introduzione

La diffusione delle antibiotico-resistenze rappresenta oggi una delle emergenze di sanità pubblica a livello mondiale (Grundmann 2006, Livermore 2009, Rossolini 2008).

I motivi alla base di questo problema sono molteplici e complessi. A differenza di quanto avviene per gli altri farmaci, l'attività degli antimicrobici si esplica nella distruzione di essere viventi - i microbi - caratterizzati da un'elevata attività replicativa e quindi in grado di evolvere rapidamente, adattandosi agli ambienti ostili (Sykes 2009). Studi filogenetici hanno evidenziato come i più antichi meccanismi di resistenza siano comparsi fra i batteri oltre 2 miliardi di anni fa e come da allora siano progressivamente evoluti (Hall 2004).

Queste molecole prescritte da tutti i medici, sia di medicina generale sia ospedalieri sia attivi in altre strutture sanitarie, sono fra le più utili e allo stesso tempo più fragili dell'intero armamentario terapeutico. La selezione di resistenze agli antimicrobici è infatti relativamente facile ed è strettamente e direttamente correlata al tipo e alla quantità di antibiotici utilizzata: nei paesi quali l'Italia o la Grecia dove maggiore è l'uso di queste molecole, sono più frequenti le resistenze agli antimicrobici (Goossens 2005, Costelloe 2010).

Dato il loro vasto utilizzo, gli antimicrobici rappresentano anche un costo rilevante: in Emilia-Romagna (RER) la spesa ospedaliera in antibiotici ammonta annualmente a €31,5 milioni (dati RER), pari al 12,7% della spesa farmaceutica ospedaliera regionale, mentre in ambito comunitario, gli antibiotici costituiscono il 7,9% delle prescrizioni (OsMed 2010). In regione i consumi di antimicrobici sono più bassi rispetto alla media nazionale, ma sono comunque più elevati di quanto si possa osservare in paesi confinanti più virtuosi nell'uso di questi farmaci (Goossens 2007), quali l'Austria e la Svizzera.

Per affrontare in modo organico questo complesso problema, in Regione è stata istituita una commissione multidisciplinare che si occupa specificamente di questa tematica sia a livello del territorio sia nelle strutture ospedaliere, la "Commissione tecnico-scientifica regionale per l'uso responsabile di antibiotici e la prevenzione di infezioni correlate all'assistenza", formalizzata con delibera della Giunta regionale del 10/1/2011 e con determinazione del 6/4/2011 sulla sua composizione.

Parallelamente nel 2010 si era formato un gruppo di lavoro "esplorativo", costituito da medici di sanità pubblica ed infettivologi esperti nell'uso degli antibiotici, che ha vagliato le possibili strategie per il controllo dell'uso degli antibiotici in regione in ambito ospedaliero. Fra le proposte emerse dal gruppo di lavoro, al fine di avere un'immagine più precisa di quale fosse la situazione organizzativa regionale, vi è stata la valutazione dello stato dell'arte circa le strategie di politica degli antibiotici nelle Aziende ospedaliere (AO) e nelle Aziende Unità sanitarie locali (AUSL) regionali. Vengono qui presentati i risultati di questa indagine.

Metodi

Struttura del questionario

È stato preparato un questionario a risposta multipla, mirato alla valutazione delle strategie di controllo d'uso degli antibiotici presenti a livello aziendale, che è stato inviato nel novembre 2010 a tutte le AO e AUSL pubbliche dell'Emilia-Romagna.

Il questionario era costituito da 18 domande chiuse, suddivise in 7 sezioni:

- caratteristiche generali dell'Azienda,
- organizzazione del gruppo di lavoro sulla politica degli antibiotici,
- programmi di restrizione del prontuario aziendale,
- formazione del personale su profilassi antibiotica perioperatoria e terapia antibiotica,
- presenza di linee guida e protocolli scritti,
- gestione della terapia antibiotica,
- monitoraggio dell'uso di antibiotici e delle resistenze.

Le risposte sono state registrate in un apposito *database* preparato con Excel® e sono state successivamente elaborate. In caso di mancanza del dato, la risposta veniva considerata negativa.

È stato calcolato un punteggio relativo al grado di organizzazione dei programmi di politica degli antibiotici, denominato "punteggio di *antimicrobial stewardship* della Regione Emilia Romagna (PAS-RER)", basato su 8 parametri (*Tabella 1*), che prevedeva un punteggio variabile fra un minimo di 0 punti e un massimo di 14.

È stato inoltre calcolato il punteggio ICATB, un punteggio messo a punto in Francia per calcolare lo stato di avanzamento dei progetti di politica degli antibiotici, basato su 11 parametri¹ (*Tabelle 2 e 3*) con valori variabili fra 0 e 20.

Caratteristiche delle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna

Il questionario è stato inviato a tutte le 17 Aziende pubbliche della regione Emilia-Romagna: 4 Aziende ospedaliero-universitarie, un'Azienda ospedaliera non universitaria, un'Azienda ospedaliera monotematica ortopedica e 11 Aziende USL.

¹ <http://www.sante.gouv.fr/icatb-indice-composite-de-bon-usage-des-antibiotiques.html>

Analisi statistica

Sono state calcolate le proporzioni delle diverse risposte del questionario. È stata eseguita una regressione lineare per valutare eventuali correlazioni fra PAS, consumo di antibiotici e peso medio del DRG.

Tabella 1. Sistema utilizzato per calcolare il punteggio di *antimicrobial stewardship*

| Attività | 0 punti | 1 punto | 2 punti |
|---|-------------------|-------------------|----------------|
| Presenza del gruppo multidisciplinare | non esiste | presente | - |
| Restrizioni del prontuario | fino a 9 molecole | 10 o più molecole | - |
| Formazione sulla profilassi antibiotica perioperatoria ^a | fino a 4 punti | 5-9 punti | 10 o più punti |
| Formazione sulla terapia antibiotica ^b | fino a 8 punti | 9-14 punti | 15 o più punti |
| Presenza di linee guida scritte ^c | 0-1 punti | 2-3 punti | 4 punti |
| Audit ^d | 0 punti | 1-2 punti | 3 punti |
| Gestione del trattamento antibiotico ^e | 0 punti | 1-2 punti | 3 o più punti |
| Monitoraggio dei consumi e delle resistenze ^f | 0 punti | 1 punto | 2 punti |

NB Il punteggio per le 8 attività, variabile fra 0 e 2 punti, viene calcolato sulla base dello stato di implementazione di ogni Azienda, come riportato nelle Note.

Note

- ^a Per ogni reparto: nessun corso = 0 punti
 corso >3 anni fa = 1 punto
 corso 1-3 anni fa = 2 punti
 corso nell'ultimo anno = 3 punti
 se i corsi sono stati tenuti in almeno 5 unità, +1 punto
- ^b I punteggi sono assegnati in modo gerarchico, da corso aziendale fino a corso per reparto e sono mutualmente esclusivi.
- corso aziendale nessun corso = 0 punti
 corso >3 anni fa = 5 punti
 corso 1-3 anni fa = 10 punti
 corso nell'ultimo anno = 15 punti
- corso per Dipartimenti nessun corso = 0
 corso >3 anni fa = 3 punti
 corso 1-3 anni fa = 5 punti
 corso nell'ultimo anno = 8 punti
- corsi di reparto nessun corso = 0 punti
 corso >3 anni fa = 1 punto
 corso 1-3 anni fa = 2 punti
 corso nell'ultimo anno = 3 punti
 se i corsi sono stati tenuti in almeno 5 unità, +1 punto
- ^c nessuna linee guida = 0 punti
 linea guida per alcuni reparti = 1 punto
 linee guida aziendali = 2 punti

- ^d nessun audit = 0 punti
alcuni reparti = 1 punto
alcuni ospedali = 2 punti
tutta l'Azienda = 3 punti
- ^e 1 punto per ogni molecola di cui vengono dosate le concentrazioni plasmatiche
- ^f nessun monitoraggio regolare = 0 punti
1 solo monitoraggio regolare = 1 punto
monitoraggio sia delle resistenze che dei consumi = 2 punti

Tabella 2. Sistema di punteggio ICATB

| N1 | N2 | N3 | Attività | N1 | N2 | N3 | Attività |
|----|---------------------------------------|--------|--|-----|----|------|----------|
| O | ICATB1 | | Esistenza di una "commissione antibiotici" ^a | 20 | 4 | 4 | 4 |
| M | ICATB2- Referente per gli antibiotici | | Esistenza di un referente per l'antibiototerapia | | 8 | 4 | 4 |
| | ICATB5 - Sistemi informativi | | ICATB5a- Connessione informatica | | 3 | 1 | |
| | | | ICATB5b - Prescrizione informatizzata ^b | | | 2 | |
| | ICATB6 - Formazione | | Formazione dei nuovi prescrittori | | 1 | 1 | |
| A | A1 - Prevenzione | ICATB3 | Protocolli sugli antibiotici ^c | | 8 | 2 | 2 |
| | | ICATB4 | ICATB4a - Elenco antibiotici disponibili | | | 1 | 0,25 |
| | | | ICATB4b - Elenco antibiotici a dispensazione controllata | | | 0,5 | |
| | | | ICATB4c - Controllati e con durata limitata | | | 0,25 | |
| | A2 - Sorveglianza | ICATB8 | Sorveglianza del consumo di antibiotici | | | 2,5 | 2,5 |
| | A3 - Valutazione | ICATB7 | Valutazione della prescrizione | 2,5 | | 2,5 | |

NB Ad ogni parametro definito nella parte sinistra della tabella corrisponde un punteggio riportato nella parte destra.

Note

- ^a ICATB1 - Commissione antibiotici:
una riunione all'anno = 1 punto
due riunioni = 2 punti
≥3 riunioni = 4 punti
- ^b ICATB5b - Prescrizione informatizzata:
no = 0 punti
sì, parziale = 1 punto
sì, totale = 2 punti
- ^c ICATB3 - Protocolli sugli antibiotici:
no = 0 punti
sì: vedi Tabella 2.b

Tabella 2.b.

| | Ospedali con chirurgie | | Ospedali senza chirurgie | |
|---|-------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| | Con urgenze | Senza urgenze | Con urgenze | Senza urgenze |
| 3a - Protocolli di profilassi antibiotica | 0,5 | 0,5 | - | - |
| 3b - Protocolli di terapia antibiotica | 1 | 1,5 | 1,5 | 2 |
| 3b applicato alle urgenze | 0,5 | - | 0,5 | - |
| <i>totale</i> | 2 | 2 | 2 | 2 |

Risultati

Sono stati ricevuti 17 questionari dalle 17 Aziende pubbliche regionali.

I questionari sono stati compilati nel 53% dei casi da medici di direzione sanitaria, nel 18% da infettivologi, nell'11% da farmacisti e nel 18% da medici di altri servizi.

Una divisione di malattie infettive è presente in 12 delle 17 Aziende (71%), mentre in 4 delle restanti 5 Aziende è presente un servizio o uno specialista che si occupa specificamente di terapia antimicrobica.

Gruppo di lavoro

In 11 Aziende (58%) è presente un gruppo multidisciplinare sulla politica degli antibiotici; in un caso il gruppo multidisciplinare è attivo ma non è formalmente riconosciuto a livello aziendale. Il primo gruppo si è formato oltre 10 anni fa, nel 2000, mentre 4 si sono costituiti di recente, fra il 2009 e il 2010. Il gruppo di lavoro è presente in tutte le Aziende ospedaliere (5/5) e in 6 delle 11 Aziende USL (55%).

Il numero mediano di componenti è 5: 7 nelle AO/AOU e 5 nelle AUSL; i componenti del gruppo variano fra le diverse Aziende ma in tutti i casi sono presenti sia l'infettivologo che il farmacista, mentre sia il microbiologo sia l'igienista sono presenti in 10 Aziende su 11 (*Tabella 3*). In nessuna Azienda un informatico fa parte del gruppo di lavoro.

Tabella 3. Caratteristiche dei gruppi di *antimicrobial stewardship*

| Domanda | sì/totale | % |
|--|--------------------|----------|
| Esiste un reparto di malattie infettive | 12/17 | 71 |
| Esiste un servizio/specialista che si occupa specificamente e formalmente di terapia antibiotica? ^a | 4/5 | 80 |
| Esiste un gruppo multidisciplinare sulla politica degli antibiotici? | 11/17 ^b | 58 |
| Costituzione del gruppo | | |
| Infettivologo | 11/11 | 100 |
| Farmacista | 11/11 | 100 |
| Microbiologo | 10/11 | 91 |
| Informatico | 0/11 | 0 |
| Igienista | 10/11 | 91 |
| Epidemiologo | 5/11 | 45 |
| Internista | 6/11 | 55 |
| Chirurgo | 4/11 | 36 |
| Esperto di qualità | 2/11 | 18 |
| Altre figure | 5/11 | 45 |

Legenda

^a solo per le Aziende che non hanno un reparto di malattie infettive

^b in un'azienda il gruppo è presente ma non formalizzato

Politiche di restrizione del prontuario

Gli antimicrobici di ultima generazione o di "ultima linea" (*Tabella 4*) sono disponibili nell'82-100% delle Aziende, con la sola eccezione di ertapenem e imipenem, che sono presenti rispettivamente nel 41 e nel 65% delle strutture.

Tutte le Aziende prevedono strategie di restrizione del prontuario nell'uso degli antibiotici (*Tabella 4*), e 6 delle 13 molecole considerate (46%) sono soggette a qualche tipo di restrizione d'uso in tutte le Aziende. La mediana del numero di molecole sottoposte a restrizione d'uso è 13 nelle AO/AOU e 12 nelle AUSL. La modalità di restrizione più comune è rappresentata dalla richiesta motivata nominale, per singolo paziente, necessaria nel 25-88% dei casi secondo la molecola considerata, mentre la meno frequente è la limitazione della prescrizione solo ad alcuni specialisti (0-13%).

Tabella 4. Strategie di restrizione all'uso degli antibiotici

| Farmaco | PTO provinciale | % PTO | Restrizioni all'uso | % restrizione | Richiesta nominale (%) | Solo alcuni specialisti (%) | Parere infettivologo (%) | Altro (%) |
|----------------------------|------------------------|--------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Daptomicina | 15/17 | 88 | 15/15 | 100 | 73 | 7 | 60 | 33 |
| Linezolid | 17/17 | 100 | 17/17 | 100 | 82 | 6 | 24 | 13 |
| Teicoplanina | 17/17 | 100 | 14/17 | 82 | 71 | 0 | 6 | 0 |
| Colistina | 16/17 | 94 | 7/16 | 44 | 25 | 0 | 13 | 6 |
| Ertapenem | 7/17 | 41 | 7/7 | 100 | 71 | 0 | 14 | 29 |
| Imipenem | 11/17 | 65 | 7/11 | 64 | 36 | 0 | 9 | 27 |
| Meropenem | 17/17 | 100 | 13/17 | 76 | 59 | 0 | 6 | 6 |
| Piperacillina-tazobactam | 17/17 | 100 | 9/17 | 53 | 29 | 0 | 0 | 6 |
| Tigeciclina | 15/17 | 88 | 15/15 | 100 | 67 | 7 | 47 | 33 |
| Anfotericina B liposomiale | 16/17 | 94 | 15/16 | 94 | 81 | 13 | 6 | 13 |
| Caspofungin | 16/17 | 94 | 16/16 | 100 | 88 | 6 | 13 | 13 |
| Posaconazolo | 14/17 | 82 | 14/14 | 100 | 86 | 7 | 7 | 21 |
| Voriconazolo | 16/17 | 94 | 14/16 | 88 | 81 | 0 | 13 | 13 |

Formazione

Un numero variabile di Aziende, da 2 a 16 su 17 secondo il tipo di chirurgia (mediana: 56%), ha organizzato corsi di formazione relativi alla profilassi antibiotica perioperatoria. In particolare, in oltre il 90% delle Aziende sono stati tenuti corsi nei reparti di chirurgia generale, mentre solo il 40% circa lo ha fatto per i reparti di otorinolaringoiatria (Tabella 5).

Otto delle 17 Aziende (47%) hanno tenuto corsi di terapia antibiotica aperti a tutti i sanitari negli ultimi 12 mesi. Corsi di formazione sull'uso degli antibiotici sono stati condotti in tutte le Aziende, coinvolgendo il 42% dei reparti (mediana). Come riportato in Tabella 6, vi sono differenze significative fra le diverse specialità con valori variabili fra il 13 e il 42%.

Tabella 5. Percentuale delle Aziende che hanno tenuto corsi di aggiornamento del personale sulla profilassi antibiotica perioperatoria in alcuni reparti chirurgici

| Reparto | Numero di Aziende | Corsi nell'ultimo anno (%) | Corso 1-3 anni fa (%) | Corsi >3 anni fa (%) | No (%) |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Cardiochirurgia | 2 | 0 | 50 | 0 | 50 |
| Chirurgia generale | 16 | 38 | 38 | 19 | 6 |
| Chirurgia vascolare | 11 | 18 | 27 | 18 | 36 |
| Neurochirurgia | 4 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| Ortopedia | 17 | 31 | 25 | 19 | 25 |
| Ostetricia - ginecologia | 16 | 19 | 25 | 19 | 38 |
| Otorinolaringoiatria | 14 | 29 | 21 | 7 | 43 |

Tabella 6. Percentuale delle Aziende che hanno tenuto corsi di antibioticoterapia in alcune tipologie di reparto

| Reparto | Numero aziende rispondenti | % Aziende sul totale ^a | Corsi nell'ultimo anno (%) | Corso 1-3 anni fa (%) | Corsi >3 anni fa (%) | No % |
|--------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Tutto l'ospedale | 17 | 100 | 47 | 18 | 6 | 29 |
| Reparti medici | 12 | 71 | 67 | 0 | 0 | 33 |
| Reparti chirurgici | 13 | 76 | 46 | 15 | 0 | 38 |
| Terapie intensive | 13 | 76 | 46 | 8 | 8 | 38 |
| Cardiologia | 12 | 71 | 25 | 8 | 8 | 58 |
| Cardiochirurgia | 2 | 100 | 50 | 0 | 0 | 50 |
| Chirurgia generale | 12 | 71 | 42 | 17 | 0 | 42 |
| Chirurgia vascolare | 11 | 92 | 27 | 9 | 0 | 64 |
| Ematologia | 8 | 73 | 13 | 25 | 0 | 62 |
| Malattie infettive | 10 | 100 | 33 | 0 | 8 | 58 |
| Medicina interna | 12 | 71 | 42 | 0 | 17 | 42 |
| Nefrologia | 11 | 79 | 27 | 0 | 0 | 73 |
| Neurochirurgia | 4 | 67 | 25 | 25 | 0 | 50 |
| Ortopedia | 13 | 76 | 31 | 0 | 8 | 62 |
| Ostetricia & ginecologia | 13 | 81 | 15 | 15 | 0 | 62 |
| Otorinolaringoiatria | 12 | 75 | 8 | 17 | 0 | 67 |
| Pediatria | 13 | 81 | 8 | 8 | 0 | 77 |
| Pneumologia | 9 | 82 | 44 | 0 | 11 | 44 |
| Pronto soccorso | 12 | 75 | 17 | 8 | 8 | 67 |

Nota: il totale è calcolato sul numero della Aziende in cui è presente almeno un reparto del tipo considerato.

Protocolli

Tutte le Aziende hanno protocolli di profilassi antibiotica perioperatoria, nella maggior parte dei casi a livello aziendale (*Tabella 7*). Protocolli scritti di terapia antibiotica sono disponibili a livello aziendale in un quarto dei presidi, mentre un ulteriore 47% ha protocolli in alcune Unità operative; il restante 29% delle Aziende non ha alcun protocollo/linea guida interno. Sono meno comuni i protocolli relativi a strategie terapeutiche diverse, quali terapia antibiotica di associazione o semplificazione della terapia iniziale (*de-escalation*).

Circa la metà delle Aziende riferisce di avere eseguito *audit* sulla profilassi antibiotica.

Tabella 7. Protocolli relativi alla terapia antibiotica: percentuale di aziende che hanno protocolli e/o linee guida scritte

| | Sì, aziendali (%) | Sì, per alcuni reparti (%) | No (%) |
|---|--------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Sono disponibili linee guida interne di terapia antibiotica? | 24 | 47 | 29 |
| Sono disponibili linee guida interne di profilassi antibiotica perioperatoria? | 71 | 29 | 0 |
| <i>Streamlining</i> o <i>de-escalation</i> | 18 | 0 | 82 |
| Terapia antibiotica di associazione | 18 | 0 | 82 |
| Passaggio parenterale-orale | 33 | 0 | 67 |
| <i>Cycling</i> degli antibiotici | 0 | 0 | 100 |
| Sono stati effettuati <i>audit</i> sulla profilassi antibiotica perioperatoria? | 24 | 29 | 47 |

Dosaggio degli antibiotici e supporti informatici

Quasi il 90% delle Aziende può eseguire il dosaggio plasmatico della vancomicina, ma solo la metà circa dosa gli aminoglicosidi (*Tabella 8*). Fra le 9 Aziende che eseguono il dosaggio degli aminoglicosidi, 4 dosano amikacina, gentamicina e tobramicina; 3 dosano amikacina e gentamicina; 1 solo l'amikacina e 1 solo la gentamicina.

Il 47% delle Aziende riferisce di avere a disposizione sistemi esperti di tipo informatico per il supporto alla gestione della terapia antibiotica. I programmi disponibili sono di diverso tipo: in alcuni casi sono presenti sistemi informatizzati di prescrizione della terapia all'interno della cartella clinica informatizzata, che permettono, ad esempio, di accedere a linee guida o protocolli interni, di verificare possibili interazioni fra farmaci con meccanismi di *alert*, di adeguare la dose in rapporto a un'insufficienza di organo o di registrare e segnalare la presenza di allergie; in altri ospedali sono disponibili sistemi di supporto informatizzati solo in alcuni reparti, in genere in terapia intensiva.

Tabella 8. Percentuale di Aziende che eseguono il dosaggio degli antibiotici, per tipo di antibiotico

| Antibiotico | Dosaggio % |
|--------------------|-------------------|
| Amikacina | 47 |
| Gentamicina | 53 |
| Tobramicina | 24 |
| Teicoplanina | 41 |
| Vancomicina | 88 |

Monitoraggio dell'uso di antibiotici e delle antibiotico-resistenze

L'88% delle Aziende fornisce ai reparti dati sui consumi di antibiotici, espressi nella maggior parte dei casi sotto forma di dosi definite giornaliere (DDD) (*Tabella 9*). Tutte le Aziende forniscono, con cadenze temporali variabili, dati relativi all'andamento delle antibiotico-resistenze (*Tabella 10*). Il 94% dei rispondenti riferisce di avere letto il dossier regionale annuale sul consumo di antibiotici e sull'andamento delle antibiotico-resistenze: il 65% riferisce di avere letto tutto il dossier, il 29% di averlo letto in buona parte.

Tabella 9. Invio dati sull'uso di antibiotici

| Tipo di invio | % |
|--|----|
| Non vengono forniti dati sugli antibiotici | 12 |
| Sì, espressi in DDD | 65 |
| Sì, espressi in PDD | 0 |
| Sì, espressi in consumo grezzo | 30 |

Nota: il totale è >100 perché in 2 Aziende i dati sui consumi vengono forniti sia sotto forma di DDD sia come consumo grezzo.

Tabella 10. Invio dei dati sulle antibiotico-resistenze

| Tipo di invio | % |
|----------------------|----|
| Nessun invio | 0 |
| Sì, ogni 3 mesi | 30 |
| Sì, ogni 6 mesi | 30 |
| Sì, ogni anno | 24 |
| Sì, invio irregolare | 6 |
| Sì, su richiesta | 36 |

Nota: il totale è >100 perché in 5 Aziende i dati vengono forniti sia a cadenze prefissate sia su richiesta.

Riepilogo dei programmi di politica di controllo degli antibiotici - Punteggio ICATB e di *antimicrobial stewardship* (PAS-RER)

I sistemi di punteggio utilizzati, sia quello regionale PAS-RER, sia quello francese ICATB, hanno mostrato come in generale vi sia un buon livello organizzativo nella maggior parte delle Aziende, con punteggi superiori al 50% del massimo in 13 delle 17 Aziende (*Tabella 11 e 12, Figura 1.a*).

È stato valutato anche il risultato complessivo regionale per gli 11 indicatori del punteggio ICATB e per ciascuno degli 8 indicatori del punteggio *antimicrobial stewardship* (PAS-RER). Come riportato in Figura 1.b e Figura 2, si osserva come i punteggi più bassi siano stati ottenuti per le attività di *audit* e per la formazione relativa alla profilassi antibiotica in chirurgia; risultati intermedi si sono avuti relativamente alla disponibilità di linee guida.

Tabella 11. Sintesi delle attività di controllo delle Aziende dell'Emilia-Romagna

| Azienda | Gruppo multidisciplinare | Restrizioni prontuario | Corsi profilassi | Corsi terapia | Linee guida | Audit | Gestione terapia | Monitoraggio uso | PAS-RER |
|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| AO RE | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 11 |
| AOU Parma | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 10 |
| AOU Bologna | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 11 |
| AOU Modena | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| AOU Ferrara | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 10 |
| IOR | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 6 |
| AUSL Piacenza | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 10 |
| AUSL Parma | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 9 |
| AUSL Reggio Emilia | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 11 |
| AUSL Modena | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 8 |
| AUSL Bologna | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 10 |
| AUSL Imola | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 10 |
| AUSL Ferrara | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| AUSL Ravenna | 1 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 13 |
| AUSL Forlì | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 9 |
| AUSL Cesena | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 9 |
| AUSL Rimini | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 |

Legenda

PAS punteggio antimicrobial stewardship

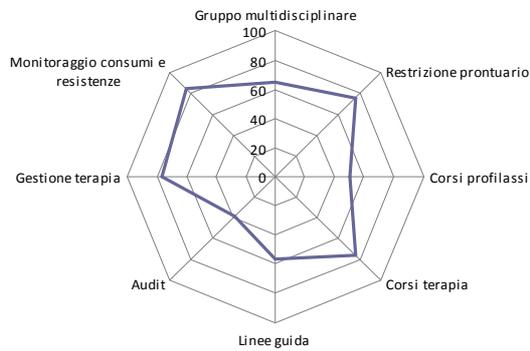
Tabella 12. Punteggio ICATB

| Ospedale | Esistenza di "commissione antibiotici" | Esistenza referente in antibioticoterap | ICATB5a - Connessione informatica | ICATB5b - Prescrizione informatizzata dei farmaci | Formazione dei nuovi prescrittori | Protocolli relativi a antibiotici (profilassi) | Protocolli relativi a antibiotici (terapia) | ICATB4a - Elenco antibiotici disponibili | ICATB4b - Elenco antibiotici a distribuzione controllata | ICATB4c - Controllo distribuzione e durata limitata | Sorveglianza consumo antibiotici | Valutazione prescrizione antibiotici | TOTALE ICATB |
|--------------------------|--|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|--|---|--|--|---|----------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Punteggio massimo | 4 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 2,5 | 2,5 | 20 |
| AO Reggio Emilia | 4 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 2,5 | 1,25 | 16,25 |
| AOU Parma | 0 | 4 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0,25 | 0,5 | 0 | 2,5 | 2,5 | 14,75 |
| AOU Bologna | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 2,5 | 2,5 | 13 |
| AOU Modena | 4 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 2,5 | 1,25 | 16,25 |
| AOU Ferrara | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 2,5 | 1,25 | 15,25 |
| IOR | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 0 | 0 | 7 |
| AUSL Piacenza | 0 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0,5 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 1,25 | 1,25 | 11,5 |
| AUSL Parma | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 1,25 | 2,5 | 10,75 |
| AUSL Reggio Emilia | 2 | 4 | 0,5 | 1 | 0 | 1 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0 | 2,5 | 1,25 | 13,5 |
| AUSL Modena | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0,5 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 2,5 | 1,25 | 10,75 |
| AUSL Bologna | 2 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 1,25 | 0 | 11,25 |
| AUSL Imola | 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 1,25 | 1,25 | 12 |
| AUSL Ferrara | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0,25 | 0,5 | 0 | 0 | 0 | 5,25 |
| AUSL Ravenna | 2 | 4 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0,25 | 0,5 | 0 | 2,5 | 2,5 | 14,75 |
| AUSL Forlì | 2 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0,5 | 0,5 | 0,25 | 0,5 | 0,25 | 2,5 | 1,25 | 13,75 |
| AUSL Cesena | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0,5 | 0 | 0,25 | 0,5 | 0 | 2,5 | 0 | 8,75 |
| AUSL Rimini | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0,25 | 0,5 | 0 | 2,5 | 0 | 8,25 |

Nota: la voce "commissione antibiotici" di ICATB non corrisponde a "Gruppo multidisciplinare" di PAS-RER, anche se per molti versi le attività sono similari.

Figura 1. Diagramma a rete dell'adesione alle diverse raccomandazioni delle linee guida, per tipologia di raccomandazione (1.a) e per Azienda (1.b)

1.a.



1.b.

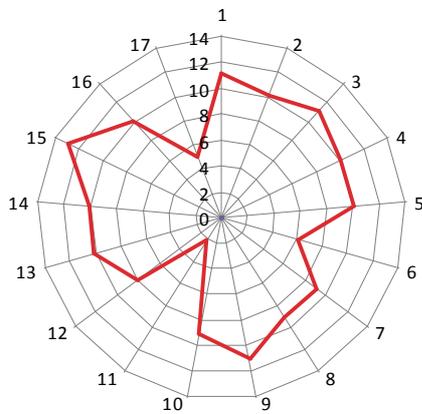
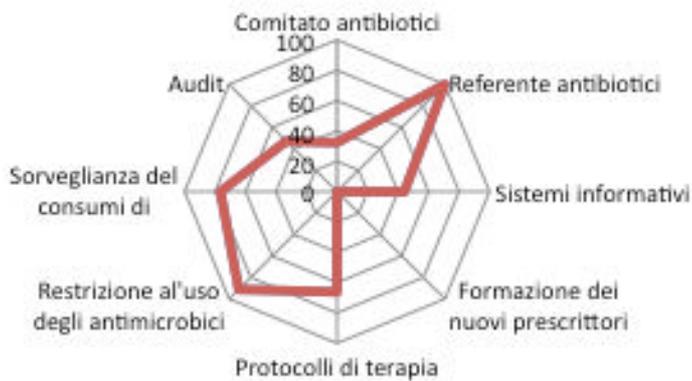


Figura 2. Diagramma a rete relativo al punteggio ICATB per tipologia di attività



Correlazioni fra parametri

Sono state considerate le correlazioni esistenti fra consumi di antibiotico, espressi in DDD/100 giornate di degenza, peso medio del ricovero per Azienda, espresso come *diagnosis related group* (DRG) medio, e PAS-RER. Non si sono osservate significative correlazioni fra consumi e PAS-RER (Figura 3), mentre la correlazione fra consumi e peso medio del DRG è risultata significativa (Figura 4).

Figura 3. Correlazione fra punteggio relativo all'organizzazione dei programmi di politica degli antibiotici (PAS-RER) e consumi di antibiotici (DDD/100 giorni di ricovero)

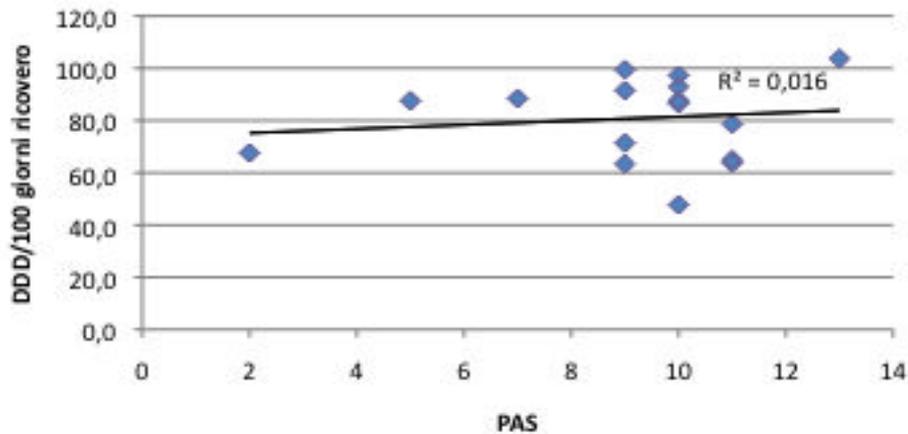
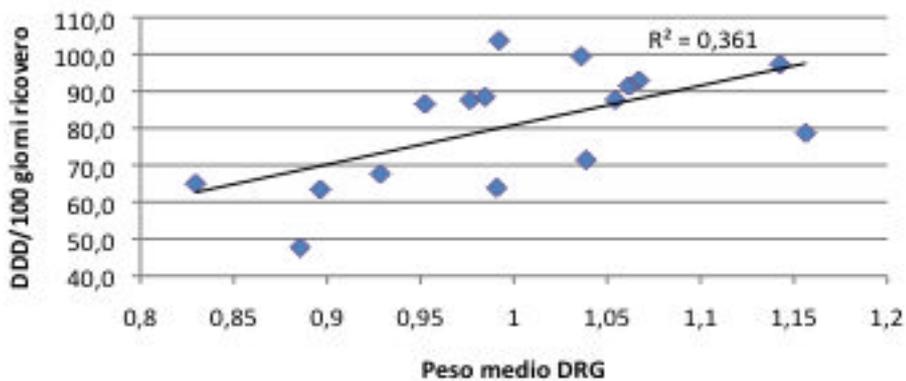


Figura 4. Correlazione fra peso medio del DRG e consumi di antibiotici (DDD/100 giorni di ricovero)



Confronto tra PAS-RER e ICATB

I punteggi calcolati utilizzando PAS-RER e ICATB sono sovrapponibili (vedi sopra, *Table 11 e 12*), come dimostra la loro correlazione, risultata buona ($R^2 = 0,69$); in modo simile, anche la correlazione fra consumi di antibiotico e ICATB ($R^2 = 0,015$) è sovrapponibile a quella riportata precedentemente in Figura 4 per il PAS-RER ($R^2 = 0,016$).

Discussione

In Emilia-Romagna il problema della gestione degli antibiotici viene affrontato da tutte le Aziende con un approccio di tipo multimodale, ritenuto dagli esperti necessario perché un progetto di questo genere possa risultare efficace (Fishman 2006). Esistono differenze significative fra Azienda e Azienda dal punto di vista organizzativo, come dimostra anche il fatto che un gruppo multidisciplinare formalmente riconosciuto che si occupi del problema è presente solo nel 58% dei casi. Differenze di questo tenore fra diverse strutture sono state evidenziate anche negli USA, dove la maggioranza degli ospedali aveva organizzato un programma di controllo anche se con notevoli disparità fra i centri (Lawton 2000, Barlam 2006). La situazione sembra essere diversa in Belgio, dove a seguito di investimenti di €1-3 milioni all'anno nel periodo 2002-2007, vi è ora una diffusa presenza di programmi di politica degli antibiotici di buon livello (Struelens 2008).

L'analisi eseguita in regione mette in evidenza 5 punti degni di discussione.

In primo luogo l'aspetto organizzativo: in Emilia-Romagna il gruppo di lavoro sugli antibiotici, ove presente, è costituito generalmente da infettivologi, farmacisti, igienisti e microbiologi con il coinvolgimento, in quasi tutti i gruppi, anche di altre figure, quali l'internista e/o il chirurgo. La composizione si discosta discretamente da quanto consigliato dalle linee guida della Infectious Disease Society of America (Dellit 2007): in nessun caso nel gruppo di lavoro regionale è presente un esperto di informatica e solo in 5 casi (45%) è presente un epidemiologo. Questo sbilanciamento del gruppo di lavoro, che può dipendere anche dalla carenza di queste figure all'interno delle strutture ospedaliere, rende plausibile l'ipotesi di una certa difficoltà nella gestione e nell'analisi dei dati. Si deve comunque segnalare che anche negli USA sia l'epidemiologo che l'informatico sono presenti rispettivamente solo nel 35 e 19% dei gruppi di *antimicrobial stewardship* (Pope 2009). Questa carenza potrebbe avere svantaggi pratici in quanto è dimostrato da diversi studi come l'utilizzo di sistemi informativi possa essere associato a un miglioramento nell'uso degli antibiotici con numerosi effetti positivi, quali una riduzione delle resistenze (Yong 2010), una riduzione globale nell'uso, un calo degli errori prescrittivi (Evans 1998, Di Pentima 2010), una diminuzione delle reazioni allergiche (Evans 1998) e infine una riduzione dei costi (Evans 1998).

La restrizione all'uso degli antimicrobici rappresenta il secondo aspetto rilevante emerso dal questionario. I programmi aziendali sono mirati soprattutto alla gestione di molecole di ultima generazione e/o di costo elevato, mentre molecole - quali la colistina - che sono divenute di estrema importanza in seguito alla diffusione di germi multi-resistenti o pan-resistenti, ma che hanno un costo contenuto, presentano limiti di utilizzo solo nel 44% delle Aziende. È da segnalare inoltre come non siano previsti sistemi di contenimento dell'uso di antibiotici forti induttori di resistenze, quali cefalosporine o chinoloni. Il coinvolgimento diretto dell'infettivologo nella gestione delle terapie antimicrobiche complesse sembra essere una strategia utilizzata di rado: per due farmaci di più recente

registrazione - daptomicina e tigeclidina - è richiesto il parere vincolante dell'infettivologo in circa la metà delle Aziende mentre per le altre molecole "di ultima linea" tale parere è necessario solo nello 0-24% dei casi. Le scelte aziendali sembrano essere dettate soprattutto da necessità economico-finanziarie, al pari di quanto emerge da studi internazionali condotti negli anni '90, che prevedevano il controllo delle molecole allora più costose: ciprofloxacina, ceftazidime, imipenem, ticarcillina (Lawton 2000). La restrizione nell'uso di determinate molecole ha portato in alcuni casi a risultati positivi, quali la riduzione nel consumo delle cefalosporine di III generazione, sostituite da penicilline protette, con un calo della diffusione di enterococchi vancomicina-resistenti (Quale 1996). Vi sono però anche esperienze negative, dove la limitazione nell'uso delle cefalosporine di III generazione ha favorito un incremento del consumo di carbapenemici (Rahal 1998). In passato la strategia di controllo più comunemente applicata negli USA era la restrizione del formulario, anche se oggi vi sono notevoli differenze nella diffusione di questo sistema, applicato nel 95% degli ospedali universitari ma solo nel 49% di quelli di comunità (Barlam 2006). Dati recenti dimostrano come l'analisi delle prescrizioni con restituzione dei dati rappresenti oggi la strategia di più largo utilizzo (Johannsson, 2011). Questa strategia è stata favorita anche dal minore impatto sulle scelte terapeutiche iniziali dei clinici, rendendo quindi migliore il livello di collaborazione fra infettivologo e clinico. Negli USA oggi è comune anche la valutazione dell'appropriatezza dell'antibioticoterapia mirata, implementata nei due terzi degli ospedali (Pope 2009). Altre strategie di controllo/restrizione implementate in Nord America sono rappresentate dal contatto diretto con il medico prescrittore da parte di un membro del programma di controllo, dalla sospensione e/o dalla sostituzione automatica del trattamento, (Lawton 2000, Nault 2008) non ancora sperimentate però negli ospedali italiani. Ad oggi, sulla base di quanto è emerso dalla letteratura, non è chiaro se le strategie di restrizione di uso di alcune molecole siano di reale utilità nel controllo della selezione delle resistenze. Fanno eccezione situazioni particolari, quali gli eventi epidemici da *Clostridium difficile* o l'eccessivo utilizzo di singole molecole: in queste situazioni gli interventi restrittivi possono essere presi in seria considerazione.

La formazione rappresenta il terzo aspetto rilevante: quasi tutte le Aziende hanno tenuto corsi di aggiornamento sulla profilassi antibiotica e/o sulla terapia, con sostanziali differenze fra i vari ospedali. Poco più della metà dei reparti chirurgici ha seguito corsi sull'antibiotico profilassi perioperatoria e la metà circa delle Aziende ha organizzato corsi a livello aziendale di terapia antibiotica nel corso dell'ultimo anno. Numerosi studi dimostrano come l'efficacia dei soli interventi educativi sia limitata, se ad essi non viene associato un programma di verifica (Bantar 2003, Blongia 2005, Girotti 1990): solo due Aziende hanno organizzato *audit* sull'adeguatezza dell'uso degli antibiotici in tutti i reparti e altre sette hanno eseguito *audit* solo in alcuni reparti chirurgici.

La disponibilità di protocolli aziendali è strettamente correlata alla formazione: tutte le Aziende dispongono di protocolli di profilassi antibiotica, mentre circa un terzo non ha protocolli di terapia antibiotica. Numerosi studi dimostrano come la disponibilità di percorsi diagnostico-terapeutici comuni si sia dimostrata utile nel miglioramento della gestione di diverse patologie, fra cui le polmoniti acquisite in comunità (Marrie 2000) e le

infezioni in reparti di terapia intensiva (Price 2000). A questo riguardo le linee guida IDSA raccomandano fortemente (forza della raccomandazione: grado IA) l'introduzione di raccomandazioni a valenza locale preparate da un gruppo multidisciplinare.

Il quinto e ultimo punto degno di nota è costituito dall'analisi e restituzione dei dati. Come raccomandato anche dal Consiglio europeo nel 2001 (European Council 2001), l'88% delle Aziende emiliano-romagnole produce periodicamente una reportistica relativa al consumo di antibiotici e all'andamento delle antibiotico-resistenze, un dato più che soddisfacente. Uno studio canadese condotto su 68 strutture ospedaliere nel 2008 dimostrava come solo il 22% degli ospedali del Quebec avesse un sistema di monitoraggio del consumo degli antibiotici (Nault 2008).

Si è valutato se esistesse una correlazione fra consumo di antibiotici e organizzazione del programma di controllo, ma non è stata osservata alcuna correlazione significativa, che è invece risultata evidente quando si sono analizzati i consumi e la complessità del ricovero, espressa come peso medio del DRG. Questa mancanza di correlazione potrebbe indicare un impatto inadeguato dei diversi sistemi di controllo implementati, oppure una loro incompleta maturazione, ma anche una difficoltà nella identificazione di fattori di rischio facilmente definibili che possano correlare con un consumo elevato di antibiotici.

Sono stati inoltre confrontati i risultati del questionario e il conseguente punteggio PAS-RER con un punteggio proposto dai francesi già nel 2006, l'ICATB, osservando una buona correlazione dei due sistemi ($R^2 = 0,69$). PAS-RER ha mostrato limiti simili a ICATB nella capacità di correlazione con il consumo di antibiotici, mostrando come strumenti di questo genere possano essere utili più nella valutazione globale delle strategie di politica degli antibiotici e nella loro implementazione, che non nell'identificazione di fattori strettamente correlati al consumo di queste molecole (Dumartin 2011).

Infine la valutazione del PAS-RER ha messo in evidenza come le aree di maggiore sofferenza in regione sembrano essere l'*audit* e l'educazione sulla profilassi antibiotica. Interventi coordinati a livello regionale in questi ambiti potrebbero forse avere importanti risvolti positivi.

Come tutti le indagini eseguite tramite l'uso dei questionari, questo studio presenta i limiti intrinseci dello strumento: si sa ciò che le Aziende stanno attuando, ma non è noto quanto estesamente i diversi programmi siano stati applicati perifericamente. Un secondo limite dello studio è legato alla struttura delle Aziende ospedaliere: essendo molte di esse costituite da più di uno stabilimento ospedaliero, la disponibilità di risorse e la diffusione degli interventi potrebbero essere anche molto diverse all'interno della stessa Azienda, senza che questo possa essere stato evidenziato da questa indagine. Infine, questa analisi non ha permesso di valutare l'impatto che le diverse strategie di controllo hanno avuto nel tempo sull'uso di antibiotici.

In conclusione, anche se una strategia ottimale di controllo dell'uso degli antibiotici non è stata ad oggi ancora definita, la maggior parte degli interventi efficaci descritti in letteratura sono di tipo multimodale (Barlam 2006), come avviene negli ospedali dell'Emilia-Romagna. Si ritiene che i dati presentati possano costituire una base di analisi per intraprendere azioni mirate a migliorare e rendere più uniformi e meglio focalizzate le

strategie di uso responsabile degli antibiotici in regione. L'organizzazione del sistema sanitario regionale dell'Emilia-Romagna, caratterizzato da Aziende ospedaliere e USL di grandi dimensioni potrebbe teoricamente rendere più semplice un intervento comune e uniforme di politica degli antibiotici, dato che ogni Azienda ha al proprio interno le competenze necessarie per gestire queste problematiche. La disponibilità di dati relativi al consumo di antibiotici a livello delle singole strutture ospedaliere potrebbe inoltre permettere analisi di confronto mirate a favorire una migliore organizzazione dei programmi di *antimicrobial stewardship* (McNeil 2010). Sistemi diversi, inclusi quelli basati sui sistemi informativi e su internet (Cooke 2010), potrebbero infine permettere di affrontare in modo più sofisticato e forse più efficace queste tematiche, come viene peraltro richiesto anche da direttive della Comunità europea (European Council 2002). La ripetizione periodica di questa indagine e la valutazione nel tempo del punteggio PAS-RER o dell'ICATB potrebbero rappresentare uno strumento utile in fase sia di valutazione sia di programmazione per le politiche degli antimicrobici nella regione.

Bibliografia

- Bantar C, Sartori B, Vesco E, et al. A hospital-wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis*, 2003; 37: 180-186.
- Barlam TF, DiVall M. Antibiotic-stewardship practices at top academic centers throughout the United States and at hospitals throughout Massachusetts. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006 Jul; 27 (7): 695-703. Epub 2006 Jun 21. PubMed PMID:16807844
- Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis*, 2005; 11: 912-920.
- Cooke J, Alexander K, Charani E, Hand K, Hills T, Howard P, Jamieson C, Lawson W, Richardson J, Wade P. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother*, 2010 Dec; 65 (12): 2669-2673
- Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010; 340: c2096.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al.; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*, 2007 Jan 15; 44 (2): 159-177.
- Di Pentima MC, Chan S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J*, 2010 Aug; 29 (8): 707-711.
- Dumartin C, Rogues A-M, Amadeo B, Pefau M, Venier A-G, Parneiex P, Maurain C. Antibiotic stewardship programmes: legal frame work and structure and process indicator in Southwestern French hospitals 2005-2008. *J Hosp Infect*, 2011; 77: 123-128.
- European Council. Council Recommendation of 15.11.2001 on the Prudent Use of Antimicrobial Agents in Human Medicine (2002/77/EC). OJ L34 of 5/2/2002, p. 13.
- Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, Lloyd JF, Burke JP. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med*, 1998 Jan 22; 338 (4): 232-238.
- Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control*, 2006 Jun; 34 (5 Suppl 1): S55-S63; discussion S64-S73.
- Girotti MJ, Fodoruk S, Irvine-Meek J, Rotstein OD. Antibiotic hand- book and pre-printed perioperative order forms for surgical antibiotic prophylaxis: do they work? *Can J Surg*, 1990; 33: 385-388.

- Goossens H, Ferech M, Van der Stichele R et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, 2005; 365: 579-587.
- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet*, 2006; 368: 874-885.
- Gruppo di lavoro OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2009*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010, pp. 54-59.
- Hersh AL, Beekmann SE, Polgreen PM, Zaoutis TE, Newland JG. Antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009 Dec; 30 (12): 1211-1217. PubMed PMID: 19852666.
- Johannsson B, Beekmann SE, Srinivasan A, Hersh AL, Laxminarayan R, Polgreen PM. Improving antimicrobial stewardship: the evolution of programmatic strategies and barriers. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011 Apr; 32 (4): 367-374. PubMed PMID: 21460488.
- Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother*, 2009; 64 (Suppl 1): i29-i36.
- Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000 Apr; 21 (4): 256-259. PubMed PMID: 10782587.
- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA*, 2000; 283: 749-755.
- McNeil V, Cruickshank M, Duguid M. Safer use of antimicrobials in hospitals: the value of antimicrobial usage data. *Med J Aust*, 2010 Oct 18; 193 (8 Suppl): S114-S117.
- Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Pondération des items d'ICATB par fonctions et sous-fonctions. Schede tecnica.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_technique_icatb-2.pdf (66 Kb)
- Nault V, Beaudoin M, Thirion DJ, Gosselin M, Cossette B, Valiquette L. Antimicrobial stewardship in acute care centres: A survey of 68 hospitals in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2008 May; 19 (3): 237-242.
- Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009 Jan; 30 (1): 97-98. PubMed PMID: 19046053.
- Price J, Ekleberry A, Grover A, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*, 1999; 27: 2118-2124.

- Quale J, Landman D, Aurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an out- break of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*, 1996; 23: 1020-1025.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. *JAMA*, 1998; 280: 1233-1237.
- Regione Emilia-Romagna. Dati ad accesso riservato con password <http://www.regione.emilia-romagna.it/sisinf/aft/reportistica.htm>
- Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect*, 2008; 14 (Suppl. 6): 2-8.
- Struelens MJ, Costers M; Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC)-Hospital Care Working Group. Hospital antibiotic management in Belgium. Results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr*, 2008; 120 (9-10): 284-288. PubMed PMID: 18545952.
- Sykes R. The 2009 Garrod Lecture: the evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective. *J Antimicrob Chemother*, 2010; 65: 1842-1852.
- Yong MK, Buising KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother*, 2010 May; 65 (5): 1062-1069.

