

Una proposta di stesura, monitoraggio e verifica dell'applicazione di linee guida per la profilassi antibiotica in chirurgia

A proposal for guidelines of antimicrobial prophylaxis in surgery and surveillance of their application

Alessandro Camporese*, Giuseppina Caliano**

* U.O. di Microbiologia-Immunologia, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

** U.O. di Nefrologia-Dialisi, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

INTRODUZIONE

Le infezioni del sito chirurgico rappresentano un evento sempre temibile che, con diversa frequenza e gravità può seguire ad un intervento operatorio.

La chemioantibiotico-profilassi ha modificato in maniera significativa il rischio atteso di infezione ed ha ridotto in maniera notevole e percepibile tale morbilità.

Questa pratica medica applicata alla chirurgia, peraltro, è di recente introduzione e sperimentazione. Infatti, solo dagli anni '70 si è dato avvio a verifiche controllate in tema di antibiotico-profilassi applicata alle diverse specialità chirurgiche, che hanno fornito una risposta ai principali problemi relativi alle scelte e alle modalità di esecuzione più convenienti per raggiungere risultati ottimali.

Peraltro, come per tutte le scienze recenti, se da un lato si è dato risposta a diversi quesiti, numerose rimangono ancora le risposte da dare, molti aspetti restano controversi, alcune certezze vengono tutt'ora messe in discussione [1-6].

Le acquisizioni di questa scienza in evoluzione si arricchiscono poi in relazione alle innovazio-

ni tecnologiche in chirurgia e soprattutto all'evolversi continuo del mondo microbico, con la comparsa di sempre nuovi fenomeni di antibioticoresistenza e l'emergenza di nuovi patogeni.

Alla luce di questi eventi, la Regione Friuli Venezia Giulia, attraverso l'Agenzia Regionale per la Sanità (ARS), già dal 1997 ha predisposto un'indagine annuale di verifica sull'incidenza dell'infezione della ferita chirurgica con l'intento di valutare in seguito anche la modalità con cui viene eseguita la profilassi antibiotica in chirurgia.

Nel 1998, sulla scorta delle indicazioni del Piano Sanitario Nazionale 1998/2000 che incentivava la produzione di linee guida [7], facendo seguito ai risultati emersi [8] dall'indagine regionale sulle infezioni della ferita chirurgica svolta nel biennio 1997/98 (Tabella 1) e in riferimento alla letteratura in tema di implementazione di linee guida [9-12], l'ARS ha inserito come priorità allo "Standard n. 7" del "Programma di Sorveglianza e Controllo delle Infezioni Ospedaliere" delle Commissioni di controllo delle Infezioni Ospedaliere nella rete Ospedaliera della Regione, la realizzazione e la stesura

Tabella 1 - Dati relativi alla profilassi antibiotica in chirurgia estratti dall'indagine 1997 dell'ARS del Friuli Venezia Giulia sulle infezioni della ferita chirurgica.

- 80% dei pazienti ha ricevuto profilassi in chirurgia pulita.
- 75% dei casi di profilassi in chirurgia pulita è stata ritenuta di uso inappropriato.
- 57% dei pazienti ha ricevuto antibiotici non appropriati per scelta di molecola o per via di somministrazione.
- 54% dei pazienti ha ricevuto tardivamente la profilassi o l'ha continuata oltre le 24 ore.

Tabella 2 - Regime profilattico per singolo intervento operatorio: gli antibiotici sono elencati in ordine di scelta sotto il profilo antimicrobico e, a parità di efficacia, in base al costo di utilizzo.

Natura dell'intervento e tipo di chirurgia	Antibiotici in ordine di scelta	Regime profilattico E.V. (dosi espresse in grammi)		
		Preoper.	Intraop.	Postop.
Chirurgia generale:				
Esofago, Stomaco	Cefazolina	2	1*	–
	Amoxicillina/ Acido clavulanico***	2.2	2.2*	–
	Cefotetan	1	1*	–
Vie biliari (anche in laparoscopia)	Piperacillina°	2	2*	–
Appendicectomia	Piperacillina°	2	1*	A
Grosso intestino	Cetotetan^^	2	1*	0–2^
	Piperacillina°	4	2*	0–3^
Chir. Toracica (non cardiaca)	Cefazolina	2	1	0–3^
	Cefamandolo	2	2	0–3^
	Amoxicillina/ Ac. Clavulanico***	2.2	2.2*	2.2^
Chir. vascolare (arti inferiori)	Cefazolina	2	1*	0–3^
	Cefazolina+Netilmicina	2+0.2	1+0.2	1+0.2^
Chir. vascolare (aorta addominale)	Cefazolina	2	1*	0–3^
	Cefazolina + Netilmicina	2+0.2	1+0.2	1+0.2^
	Vancomicina°° (Teicoplanina)	1	–	1^
Chirurgia Ostetrico–Ginecologica:				
Taglio cesareo (interv. elettivo)^^^	Cefazolina	2	–	–
Taglio cesareo (rottura sacco amniotico)	Piperacillina°	2	–	–
	Amoxicillina/ Ac. Clavulanico	2.2	–	–
	Cefotetan	1	–	–
Isterectomia	Piperacillina°	2	2*	2^
	Amoxicillina/ Ac. Clavulanico	2.2	2.2*	2.2^
	Cefotetan	1	–	–
Laparoscopia o Laparotomia	Piperacillina°	2	2*	–
	Amoxicillina/ Ac. Clavulanico	2.2	2.2*	–
	Cefotetan	1	–	–
Aborto 1° trim.	Penicillina G**	1M	–	–
	Doxiciclina ** (x os)	0.3	–	–
Aborto 2° trim.	Piperacillina°	2	–	–
	Amoxicillina/ Ac. Clavulanico	2.2	–	–
Chirurgia ortopedica:				
Riduzione di fratture chiuse o interv. correttivi	Cefazolina	2	1*	–
Interv. protesici articolari	Teicoplanina°°	0.6	–	(0-0.4)^
	Vancomicina°°	1	–	(1)^
Chirurgia ORL:				
Testa e collo (non demolitivi)	Cefazolina	2	2*	–
Testa e collo (demolitivi, con apertura vie resp. e/o digestive)	Clindamicina+Gentamicina	0.6+0.12	0.6+0.12	0.6+0.12^
	Amoxicillina/ Ac. Clavulanico	2.2	2.2*	2.2^

Natura dell'intervento e tipo di chirurgia	Antibiotici in ordine di scelta	Regime profilattico E.V. (dosi espresse in grammi)		
		Preoper.	Intraop.	Postop.
Chirurgia urologica:				
Interventi transuretrali (TUR-P, TUR-V) Condotti ileo-sigmoidei	Pefloxacina	0.4	–	0.4 [^]
	Ciprofloxacina* ^o	0.2	–	0.2 [^]
Nefrectomia, Cistectomia, Prostatectomia,...	Pefloxacina	0.4	–	0.4 [^]
	Piperacillina	2	1*	0-3 [^]
	Cefotaxime	2	1	1-2 [^]
	Ciprofloxacina	0.2	–	0.2 [^]

Legenda:

* Per un'ulteriore somministrazione intra-operatoria del farmaco, nei casi in cui dall'inizio dell'intervento trascorra un tempo pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato, si dovrà provvedere a somministrare un'ulteriore dose di chemioterapia.

*** Amoxicillina/Acido Clavulanico e Cefotetan sono utilizzabili come seconda scelta quando sia elevato il rischio di contaminazione dovuta a microrganismi anaerobi (es.: acloridria in chirurgia gastrica, lobectomia in chirurgia toracica,...)

[^] Vedi parte generale per definire le dosi post-operatorie

^{^^} Un'eventuale profilassi combinata può prevedere l'associazione di Rifamixina per os nelle 24 ore precedenti l'intervento e Cefotetan 2 g per via endovena all'induzione dell'anestesia. Non esistono, peraltro, prove che la profilassi combinata sia più efficace della sola profilassi per os o per via endovenosa.

^o Non è giustificato l'uso di Piperacillina/Tazobactam

^{oo} Sull'uso in profilassi di Vancomicina e Teicoplanina si veda la parte generale, con particolare riferimento all'indicazione nella profilassi degli interventi di chirurgia protesica. Per quanto riguarda le modalità di somministrazione, si rispetti quanto segue:

Vancomicina: 1 g in fleboclisi lenta (1 ora) in fase preoperatoria; ripetere eventualmente nel periodo post-operatorio 1 g dopo 12 ore.

Teicoplanina: 600 mg a bolo in piccola fleboclisi all'induzione dell'anestesia; data la lunga emivita del farmaco (oltre 40 ore), sono rari i casi in cui è necessario intervenire con una nuova dose nel post-operatorio.

^{^^^} Dose preoperatoria dopo clampaggio del funicolo

** Solo in pazienti a rischio con pregressa malattia infiammatoria pelvica, gonorrea o partners sessuali multipli

di linee guida per l'antibiotico profilassi in chirurgia, intese come documento di indirizzo in grado di valutare con particolare attenzione le singole esigenze ospedaliere anche in base all'epidemiologia e alle resistenze microbiche di ciascuna realtà locale [13-25].

Nella nostra Azienda Ospedaliera si è così dato vita a un articolato documento di profilassi antibiotica in chirurgia, approvato ufficialmente dal Consiglio dei Sanitari e dalla Direzione Generale nel dicembre 1998, che ha comportato un particolarissimo percorso di stesura, valutazione, diffusione e implementazione di seguito descritto.

Contemporaneamente, peraltro, ci si è posti anche il problema di mettere a punto durante l'anno successivo un sistema di monitoraggio che non tenesse conto solo dei risultati economici eventualmente conseguiti, in quanto già ampiamente descritti ed enfatizzati in letteratura [3, 14-16, 19, 26, 27], ma fosse piuttosto inteso come strumento in grado di fotografare il più possibile non soltanto la scelta dei farmaci usati, ma an-

che i comportamenti procedurali dell'equipe di chirurghi e anestesisti, per migliorare le abitudini operative e la collaborazione nel campo della profilassi antibiotica in chirurgia pulita e pulito-contaminata.

Già numerose esperienze, infatti, attestano in modo coerente che la semplice messa a disposizione di linee guida senza adeguati sistemi di monitoraggio, verifica e un ritorno delle informazioni ottenute da essi non induce i cambiamenti desiderati negli stili di pratica clinica [8-12, 28].

■ MATERIALI E METODI

L'Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli di Pordenone è una struttura di 800 posti letto che garantisce assistenza a un territorio di circa 250.000 abitanti, con un totale di ricoveri ospedalieri/anno che nel 1999 è stato stimato in 26.000 unità.

La componente chirurgica del nosocomio, suddivisa in Dipartimenti, consiste di due Unità Operative di Chirurgia Generale, un'U.O. di Urologia, due di Ortopedia, una di ORL e di Chirurgia Maxillo Faciale e una di Ostetricia e Ginecologia.

Nella stesura delle nostre linee guida Aziendali di profilassi antibiotica in chirurgia si è dato particolare peso alla rappresentatività degli Operatori [26, 27] e ciò ha richiesto un complesso quanto proficuo percorso di discussione e stesura del documento con i singoli referenti delle Unità Operative. Si è garantito così un processo di sviluppo multidisciplinare e una reale flessibilità e adattabilità alle specifiche circostanze e situazioni locali.

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono infatti che, una volta identificati i diversi studi bibliografici disponibili in materia e una volta sintetizzati i loro risultati, le strategie più efficaci di produzione, valutazione, diffusione e implementazione di linee guida sono in genere quelle sviluppate con la più ampia partecipazione e collaborazione di coloro che saranno anche i destinatari delle raccomandazioni, cercando di sviluppare uno sforzo specifico per identificare tutte quelle variabili di contesto che possono condizionare l'accettazione (o il rifiuto) di una raccomandazione basata su dati scientifici [28-32].

Il criterio conduttore che ha guidato la selezione delle molecole suggerite nelle linee guida della nostra Azienda Ospedaliera è stato la scelta rigorosa di pochi farmaci attivi nei confronti dei più probabili agenti eziologici di infezione post-chirurgica negli interventi su particolari distretti corporei. Ciò ha fatto seguito ad un'attenta analisi dei dati epidemiologici e delle resistenze microbiche riscontrate nei ceppi isolati nel nostro nosocomio, caratterizzato da un livello di meticillino-resistenza media del 55% [1, 2, 12, 14-20, 25]. Nella scelta delle molecole antimicrobiche è stata inoltre valutata, a parità d'efficacia, la minore tossicità possibile, il costo più basso e la possibilità di una copertura ematica e tissutale dall'inizio al termine dell'intervento.

Come è evidente nella Tabella 2, che raccoglie i farmaci previsti nel nostro documento in ordine di scelta sotto il profilo antimicrobico e, a parità di efficacia, in base al costo di utilizzo, la scelta è caduta solamente su un numero ristretto di molecole, la cui efficacia è indiscutibilmente dimostrata dalla letteratura nei confronti dei microrganismi più frequenti e nei distretti operatori considerati.

Le tappe che hanno portato, tra settembre e novembre 1998, alla stesura del documento sono così riassumibili:

- Recepimento dello "Standard n. 7" del programma 1998 di Sorveglianza e Controllo delle Infezioni Ospedaliere dell'ARS del Friuli Venezia Giulia che recita: "...vengono prodotte linee guida per la profilassi antibiotica dei principali interventi chirurgici effettuati e definito il sistema di monitoraggio e valutazione dell'applicazione..."
- Individuazione di una commissione ristretta di consulenza nell'ambito del Gruppo Operativo per la Sorveglianza e il Controllo delle Infezioni Ospedaliere (costituito dai due Autori del presente lavoro).
- Nomina da parte dell'Azienda Ospedaliera di un referente per ogni U.O. chirurgica generale e specialistica.
- Trasmissione da parte dei chirurghi referenti di una relazione scritta con le usuali modalità di attuazione della profilassi antimicrobica nelle rispettive Unità Operative.
- Discussione e confronto, attraverso incontri preliminari tra i due componenti della commissione e ciascun referente chirurgo, sulle proposte presenti nel testo delle Linee Guida rispetto alle procedure a quel momento in uso nelle singole Unità Operative, con lo scopo di correlare le raccomandazioni contenute nel documento predisposto con le esigenze specifiche dei principali interventi chirurgici [33-47], mediante una revisione dei dati più recenti e accreditati della letteratura scientifica e disponendo dei dati locali di epidemiologia e delle resistenze microbiche [44, 48-56].
- Stesura del documento in base ai risultati del confronto.
- Riunione plenaria dei referenti chirurghi con i due componenti della commissione autori del testo per la presentazione e la discussione delle raccomandazioni.
- Diffusione e implementazione del testo ai colleghi anestesisti con raccomandazioni relative al corretto timing [21, 24, 57] di somministrazione dell'antibiotico.
- Approvazione del testo da parte del Consiglio dei Sanitari e della Direzione Generale nel dicembre 1998

Una volta prodotte le linee guida e acquisita la consapevolezza da parte di chirurghi e anestesisti dell'esistenza del documento di indirizzo su come realizzare razionalmente la profilassi anti-

AZIENDA OSPEDALIERA "S. MARIA DEGLI ANGELI" – PORDENONE

Scheda per la profilassi intra-operatoria

Riservato al Chirurgo

Cognome: _____ Nome: _____ Data di nascita: ____ / ____ / ____

Cod. nosografico: _____ U.O. di ricovero: _____ Data dell'intervento: _____

Tipo dell'intervento: _____

Profilassi antibiotica:	Farmaco prescelto	Via Somm.	1° Dose	Tempo di somm. di una nuova dose
<input type="checkbox"/>	Amoxicillina + Ac. Clavulanico	E.V. g.	entro 2 ore
<input type="checkbox"/>	Cefamandolo	E.V. g.	entro 1 ½ ore
<input type="checkbox"/>	Cefazolina	E.V. g.	entro 2 ½ ore
<input type="checkbox"/>	Cefotaxime	E.V. g.	entro 2 ore
<input type="checkbox"/>	Cefotetan	E.V. g.	entro 3 ore
<input type="checkbox"/>	Ciprofloxacina	E.V. g.	entro 4 ore
<input type="checkbox"/>	Clindamicina	E.V. g.	entro 2 ore
<input type="checkbox"/>	Gentamicina	E.V. g.	entro 2 ore
<input type="checkbox"/>	Netilmicina	E.V. g.	entro 2 ½ ore
<input type="checkbox"/>	Pefloxacina	E.V. g.	non previsto
<input type="checkbox"/>	Penicillina G	E.V. g.	non previsto
<input type="checkbox"/>	Piperacillina	E.V. g.	entro 2 ore
<input type="checkbox"/>	Teicoplanina	E.V. g.	non previsto
<input type="checkbox"/>	Vancomicina	E.V. g.	entro 6 ore
<input type="checkbox"/>		E.V. g.	entro ore
<input type="checkbox"/>		E.V. g.	entro ore

È prevista la profilassi post-operatoria **SI** **NO**

Note e osservazioni: _____

Firma del Chirurgo prescrittore: _____

Riservato all'Anestesista

Ora di inizio dell'intervento: _____ Ora di fine intervento: _____

Orario delle somministrazioni:	1° Dose	2° Dose	3° Dose

Note e osservazioni: _____

Firma dell'Anestesista: _____

Per la profilassi antimicrobica chirurgica si raccomanda di consultare le Linee Guida aziendali

Figura 1 - Scheda di valutazione intraoperatoria della profilassi antibiotica in chirurgia.

biotica in chirurgia, ci si è posti il problema di una valutazione a distanza del processo di implementazione per cercare di identificare la capacità delle linee guida di modificare le conoscenze e i comportamenti degli operatori e per individuare eventuali fattori od ostacoli che potessero contribuire a una mancata adesione al documento di indirizzo [28-32].

Un processo di monitoraggio, dunque, si è reso assolutamente necessario sia per verificare se le linee guida avessero ottenuto i risultati desiderati, sia per poter introdurre a distanza eventuali modifiche che si fossero rese necessarie, dal momento che l'efficacia dei trattamenti suggeriti nel documento avrebbe potuto risultare diversa nelle condizioni tipiche della pratica chirurgica quotidiana.

Il percorso pensato in via del tutto sperimentale per analizzare a distanza l'adesione alle linee guida di profilassi antibiotica in chirurgia è consistito di diverse fasi, la prima delle quali rappresentata dalla stesura di una scheda compilativa intraoperatoria (Figura 1) in grado di fotografare i comportamenti affidati ai singoli operatori chirurgici e anestesisti e la situazione prescrittiva del farmaco.

Tale scheda, distribuita nei diversi dipartimenti chirurgici che compongono la nostra Azienda Ospedaliera, consiste di due distinte parti: una a carattere prescrittivo di competenza del chirurgo, l'altra a carattere operativo di competenza dell'anestesista.

Una parte del documento, fornito in duplice copia, viene spedito alla Direzione Sanitaria per l'analisi dei dati, mentre una seconda parte viene archiviato in cartella clinica.

Come è evidente, la scheda ha consentito di verificare diversi passaggi fondamentali del periodo operatorio e perioperatorio:

- *La tipologia e la durata dell'intervento*, in rapporto ai quali il chirurgo decide il farmaco da utilizzare in profilassi e l'eventuale dose intraoperatoria e post-operatoria. Il tipo di intervento ha consentito anche di acquisire notizie utili circa la consapevolezza da parte dell'operatore di trovarsi di fronte a un intervento che richiede profilassi o vera e propria terapia (chirurgia contaminata o sporca).
- *La scelta dell'antibiotico*, che ha permesso da un lato di verificare l'adesione o meno alle indicazioni espresse nelle linee guida, dall'altro di giustificare l'impiego di un altro farmaco in

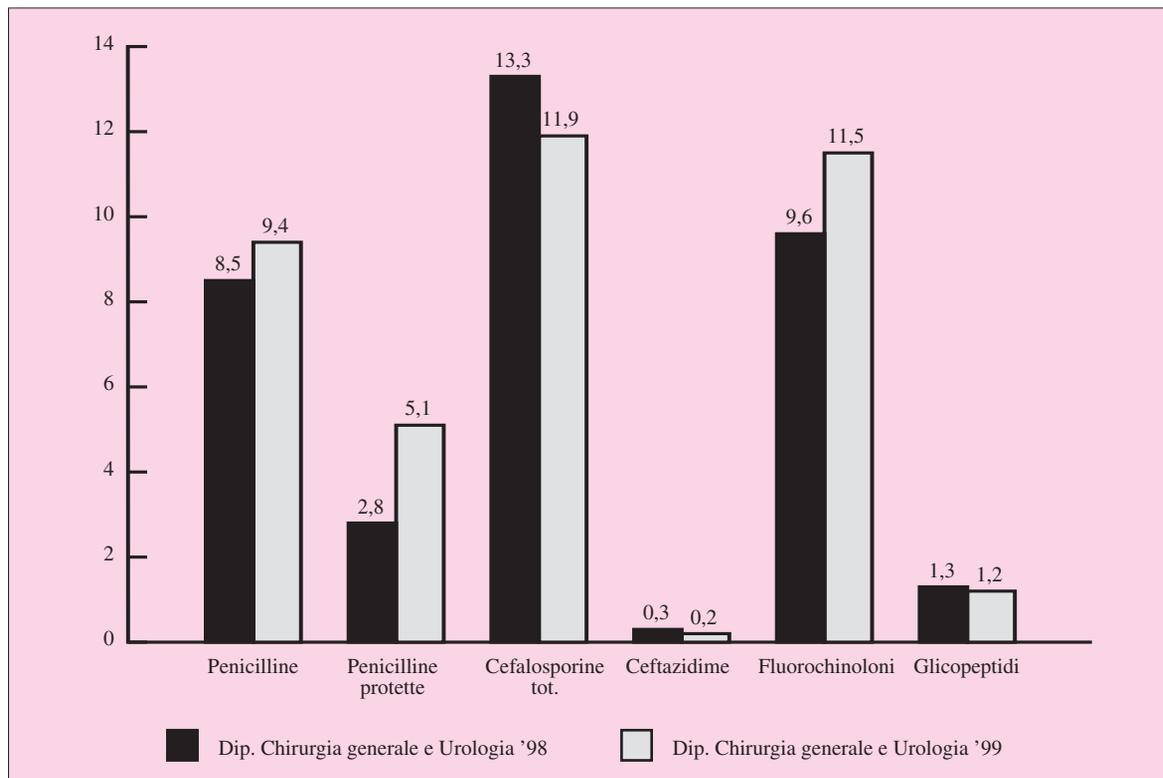


Figura 2 - Percentuale di utilizzo di alcuni antibiotici nel dipartimento di chirurgia generale e urologia negli anni '98/'99.

relazione a particolari situazioni contingenti legate al paziente, esprimibili dal chirurgo nello spazio delle "osservazioni".

- *La dose* ha permesso di verificare la correttezza del comportamento prescrittivo in relazione all'intervento e alla eventuale prosecuzione della profilassi post-operatoria.
- *Il timing* di somministrazione preoperatoria ed eventualmente intraoperatoria ha consentito, invece, di fotografare la situazione relativa all'impegno dell'anestesista di aderire alle valutazioni espresse nelle linee guida, anche in relazione alla durata dell'intervento stesso e di garantirne il coinvolgimento diretto nella somministrazione del farmaco in sala operatoria.

Una volta avviata definitivamente l'introduzione nelle Unità Operative chirurgiche delle schede di rilevazione, si è iniziato a pensare alla seconda fase del percorso di monitoraggio, che doveva necessariamente prevedere l'analisi dei risultati ottenuti durante il 1999.

Per fare questo, si è pensato di prendere a campione un periodo definito di cinque mesi, da giugno a ottobre 1999, entro il quale tutte le schede

pervenute sono state introdotte in un sistema di analisi informatizzato in grado di valutare tutti gli elementi in esse contenuti.

In un secondo tempo, su un totale di 712 schede pervenute nel periodo-campione considerato, si è proceduto a una scelta, che avesse la garanzia di assoluta casualità, attraverso una selezione operata dal sistema informatico sul 10% delle schede pervenute, per ottenere un'analisi più approfondita dell'adesione alle indicazioni definite dalle linee guida.

Al termine del percorso valutativo si è proceduto a una riunione dei referenti chirurghi e anestesisti per dibattere insieme i risultati raggiunti dalla verifica e valutare gli interventi migliorativi futuri. Allo studio di impatto realizzato a campione ha fatto seguito anche la valutazione di consumo dei farmaci nelle diverse Unità Operative chirurgiche, in base ai dati forniti dal Servizio di Farmacia Ospedaliera (Figura 2 e Figura 3).

DISCUSSIONE

Nonostante dai dati bibliografici si ottengono numerosi suggerimenti su come operare un'ana-

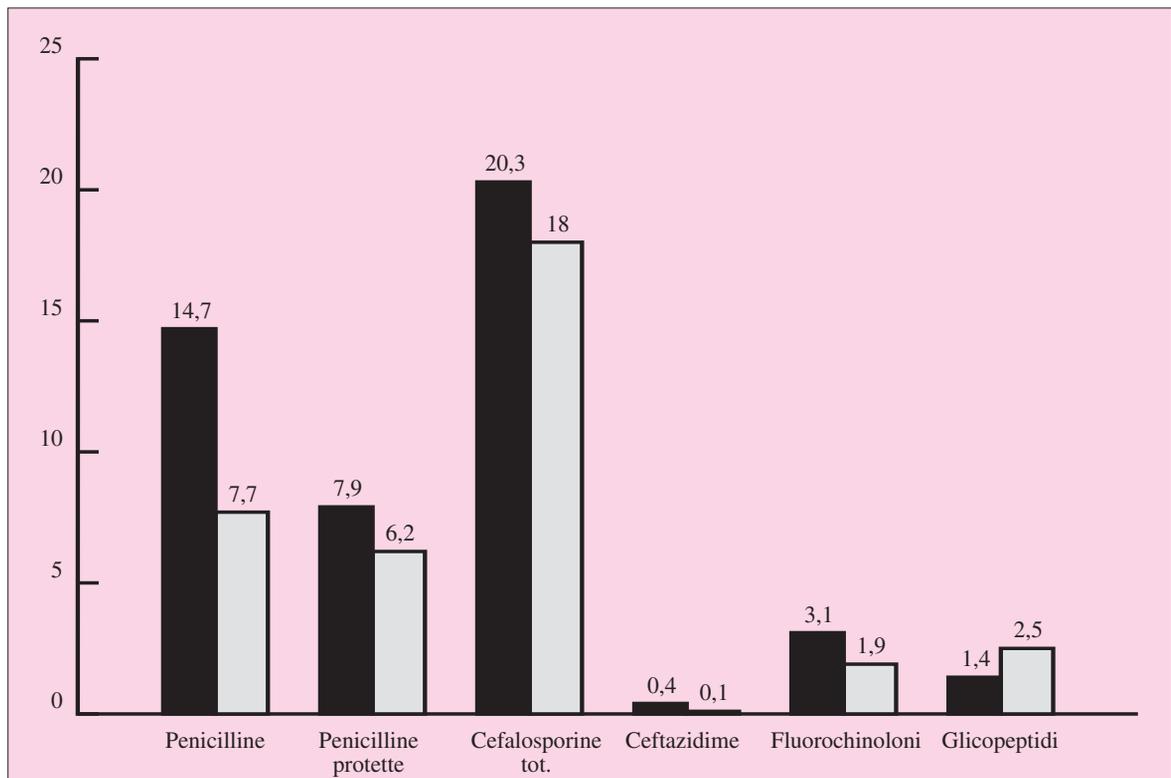


Figura 3 - Percentuale di utilizzo di alcuni antibiotici nel dipartimento di chirurgia specialistica negli anni '98/'99.

lisi farmacoeconomica in tema di profilassi antibiotica in chirurgia, non altrettanto è possibile reperire adeguati elementi per tentare di monitorare a distanza quale sia l'impatto dell'introduzione di linee guida di profilassi antibiotica nella pratica chirurgica in un contesto ospedaliero. Nella nostra realtà nosocomiale si è voluto, invece, realizzare un tentativo di valutazione del tutto sperimentale che andasse al di là del semplice strumento legato alla spesa, che fosse in qualche modo esportabile anche in altre realtà ospedaliere e che fosse in grado di indicare con buona approssimazione, dopo un congruo periodo di tempo dall'introduzione di un documento di indirizzo per la profilassi antibiotica in chirurgia, quale fosse l'adesione ai suggerimenti forniti.

Il percorso di monitoraggio intrapreso durante l'anno 1999 è consistito inizialmente in una rilevazione sul numero di schede raccolte durante gli interventi effettuati nel periodo-campione e sulle principali modalità di compilazione del documento.

Successivamente si è proceduto ad un'analisi di tipo qualitativo sui comportamenti estrapolati dalle schede stesse e dalla rilettura della cartella clinica e anestesiologicala su un campione randomizzato pari al 10% delle schede pervenute nel periodo di monitoraggio considerato.

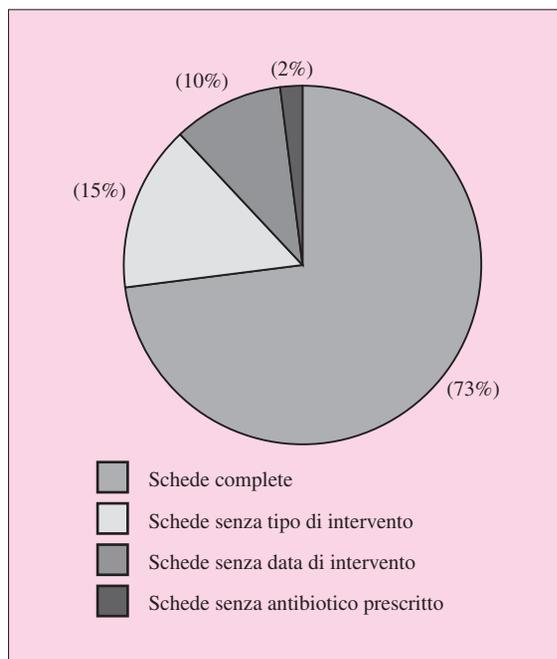


Figura 4 - Valutazione qualitativa dei comportamenti relativi alla compilazione delle schede.

Nella figura 4 vengono espressi graficamente i risultati ottenuti da una prima valutazione eseguita sulle 712 schede inviate dalle Unità Operative chirurgiche nel periodo compreso tra giugno e ottobre 1999. Dall'analisi dei dati elaborati si può constatare che ben il 73% delle schede raccolte erano state compilate in modo completo ed esauriente.

Nel rimanente 27% non erano evidenziabili mancanze particolarmente gravi né particolarmente frequenti: il 10%, infatti, non riportava la data di intervento, il 15% non riferiva la tipologia di intervento eseguito, mentre solo il 2% non definiva con quale antibiotico era stata instaurata la profilassi.

Dall'analisi del numero di schede pervenute è stato possibile valutare altresì buona parte della misura di risultato (outcome), intesa non solo come adesione più o meno estesa al processo di monitoraggio ma anche come recepimento e accettazione in senso lato da parte dei colleghi chirurghi del processo di cambiamento in atto. Nella figura 5 è infatti stata estrapolata la percentuale di provenienza delle schede, che esprime chiaramente l'entità dell'adesione al progetto da parte dei singoli reparti. A questo proposito appare evidente, ad esempio, l'alta partecipazione alla rilevazione da parte delle Unità Operative specialistiche in confronto alle Unità Operative di chirurgia generale.

Il secondo step di verifica dell'adesione ai contenuti delle linee guida è stato realizzato, come accennato, mediante la valutazione dei comportamenti in diverse tipologie di intervento per Unità Operativa. Ciò è stato reso possibile mediante la selezione randomizzata di circa il 10% tra le schede pervenute nel periodo-campione, per un totale di 69 interventi.

Per questi interventi selezionati si è andati a valutare, mediante il riesame anche della cartella clinica e anestesiologicala, innanzitutto l'appropriatezza dei dati riferiti nelle schede inviate e in secondo luogo tutti i parametri utili per ottenere un'analisi il più possibile obiettiva dei vari elementi che caratterizzano una corretta profilassi antibiotica in rapporto alla tipologia del paziente trattato e al tipo di intervento eseguito. Nelle Tabelle 3-7 sono riportati sinteticamente i risultati ottenuti dalla rilevazione di alcuni significativi parametri estrapolati dalle schede distribuite e dalle cartelle cliniche selezionate tra le diverse Unità Operative, così come sono stati presentati per la discussione in un'apposita riunione con i referenti chirurghi al termine del percorso di monitoraggio:

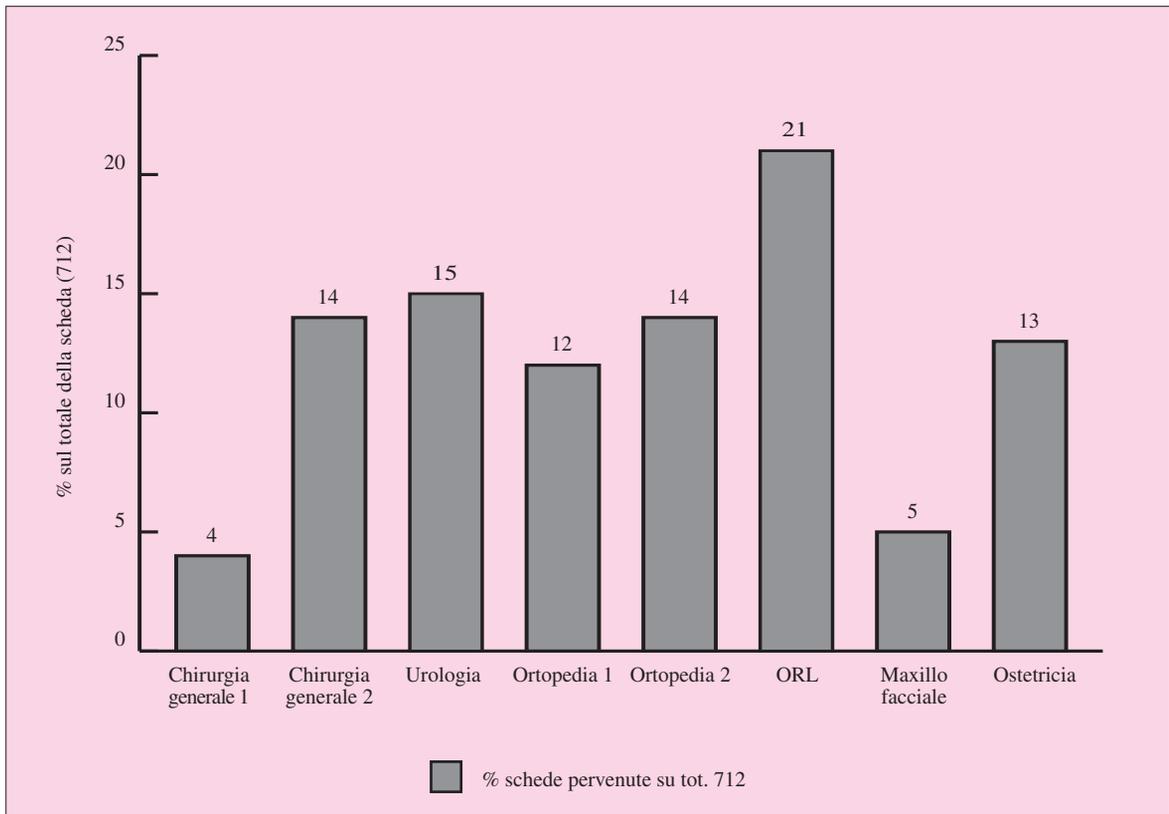


Figura 5 - Percentuali delle schede (su un totale di 712) pervenute dalle U.O. chirurgiche durante il periodo di osservazione.

1. *Tipo di intervento chirurgico*: è il parametro in rapporto al quale l'operatore decide o meno se sia indicata la profilassi antimicrobica o, se del caso, vada invece praticata una terapia trattandosi di chirurgia contaminata o sporca. Dall'analisi di questo parametro sembra chiaramente emergere che la profilassi antimicrobica viene estesa, anche se non sempre indicata, alla quasi totalità degli interventi di chirurgia pulita, mentre i pazienti sottoposti a interventi di chirurgia contaminata o sporca continuano lo schema prescrittivo secondo criteri terapeutici veri e propri.
2. *Scelta dell'antibiotico*: nelle tabelle l'espressione SI o NO definisce la scelta concorde o meno con le indicazioni delle linee guida, mentre a fianco viene riportato anche il tipo di farmaco utilizzato. L'analisi di questo importante parametro ha consentito di verificare che la scelta operata è stata coerente con quanto indicato nel documento di indirizzo nell'82% dei casi. La motivazione addotta per la sostituzione con altre molecole antimicrobiche è stata peraltro motivata in maniera corretta so-

lo da parte dell'U.O. di ORL. Le difformità maggiori, senza adeguate motivazioni, rispetto alle linee-guida sono invece riferibili sostanzialmente a carico delle Unità Operative di Chirurgia Generale.

3. *Correttezza del dosaggio pre-operatorio*: dall'analisi dei dati nelle schede è stato possibile anche verificare se è stato utilizzato il dosaggio suggerito. Il risultato estrapolato ha consentito di rilevare che esso era corretto nel 96% circa dei casi esaminati.
4. *Timing pre-operatorio e tempi di inizio e fine intervento*: anche per questo fondamentale parametro di valutazione la dicitura SI nelle tabelle indica che il tempo entro il quale è stato somministrato il farmaco da parte dell'anestesista è compatibile con quanto previsto nelle linee-guida. È stato considerato tollerabile un intervallo di tempo pari a 30 minuti tra il momento della somministrazione e l'inizio dell'intervento. Per quanto riguarda i tempi di inizio e fine intervento ci si è basati, oltre ai dati desumibili talora con qualche difficoltà dalla scheda distribuita, anche sul diario

Tabella 3 - Verifica a campione dell'applicazione linee guida di profilassi chirurgica in ORL e chirurgia maxillo-faciale

Paziente, età e tipo di intervento	Antibiotico				Dose intraoperatoria	Dose postoperatoria a) entro le 24 ore b) oltre le 24 ore	Durata intervento	Scheda a) completa b) incompleta	Osservazioni
	Scelta idonea	Tipo di farmaco	Dose idonea	Timing preoperatorio					
1) P.C. aa. 35 Rinosettoplastica	sì	cefazolina	sì	sì	/	a	1.15	b	Discutibile la dose postoperatoria
2) M.L. aa. 18 Tonsillectomia	sì	cefazolina	sì	sì	/	a	0.20	b	“ “
3) T.V. aa. 35 Tonsillectomia	no	claritromicina	sì	sì	/	a	0.10	a	Variazione motivata (intoll. cefazolina)
4) S.G. aa. 53 Rinofima	sì	cefalozina	sì	sì	/	b	1.00	a	Non profilassi, ma terapia per 3 gg
5) V.J. aa. 7 Adenotonsill.	sì	cefazolina	sì	sì	/	a	0.25	a	
6) B.C. aa. 42 Otoplastica x2	sì	cefazolina	sì	sì	/	b	1.20	b	
7) R.G.C. aa. 28 Settoplastica	sì	cefazolina	sì	sì	/	a	0.40	b	
8) M.A. aa. 18 Tonsillectomia	no	claritromicina	sì	sì	/	b	0.17	a	Variazione motivata (intoll. cefazolina)
9) G.C. aa. 34 C.F.E.+ settopl.	sì	cefazolina	sì	sì	/	b	1.40	a	Non profilassi, ma terapia per 3 gg
10) F.D. aa. 10 Adenotonsill.	sì	cefazolina	sì	sì	/	a	0.13	b	
11) D.F.R. aa. 46 Buccofaring.+ Svuotam. L.C.	sì	gentamicina clindamicina	sì	sì	sì	b	8.00	b	Profilassi per 48h e terapia con cefalospor. di III Gen.
12) C.G. aa. 77 Sarcoma aur.-temp. plastica	sì/no	gentamicina clindamicina	sì	sì	sì	b	2.50	b	Profilassi per 7 gg.; discutibile la scelta del farmaco
13) C.G. aa. 43 Polipectomia	sì	cefazolina	sì	sì	/	b	0.40	b	
14) B.E. aa. 21 Tonsillectomia	sì	cefazolina	sì	sì	/	a	0.24	a	
15) P.G. aa. 45 Settoplastica	no	claritromicina	sì	sì	/	b	0.30	a	Variazione motivata (intoll. cefazolina) Terapia per 3 gg.
16) P.A. aa. 21 Exeresi chir. 8/8	no	claritromicina	sì	sì	/	/	1.20	a	Discutibile la scelta del farmaco
17) G.D. aa. 33 Ricostr. Frattura orbito-zigomatica	sì	amoxicillina/ clavulanato	sì	sì	/	/	0.45	a	
18) C.F. aa. 28 Resez. emimandibola e plastica	sì	clindamicina/ gentamicina	sì	sì	sì	b	6.00	b	Non profilassi, ma terapia
19) V.B. aa. 15 Bonifica dentaria	sì	amoxicillina/ clavulanato	sì	sì	/	/	1.15	b	

Tabella 4 -Verifica a campione dell'applicazione linee guida di profilassi chirurgica in chirurgia generale.

Paziente, età e tipo di intervento	Antibiotico				Dose intraoperatoria	Dose postoperatoria a) entro le 24 ore b) oltre le 24 ore	Durata intervento	Scheda a) completa b) incompleta	Osservazioni
	Scelta idonea	Tipo di farmaco	Dose idonea	Timing preoperatorio					
1) P.A. aa. 76 Duodeno-cefalopancreas-colicistectomia	sì	piperacillina	sì	sì	sì	b	5.15	b	Non profilassi, ma terapia
2) V.A. aa. 70 Colecistectomia laparotomica	sì	piperacillina	sì	sì	no	b	3.00	b	Non profilassi, ma terapia
3) D.R.G. aa. 83 Ernioplastica inguinale	no	cefotetan	/	sì	no	/	1.00	b	Farmacoprofilassi con farmaco non idoneo. Manca la dose.
4) L.V. aa. 68 Pseudo-aneurismectomia femor. sx	sì	cefazolina	sì	sì	/	a	1.20	a	
5) P.G. aa. 71 Resezione anteriore retto	no	cefotetan + metronidazolo	sì	sì	sì	b	3.25	b	Associazione farmacologica discutibile. Non profilassi, ma terapia
6) D.C.B. aa. 38 Colecistite cronica calcolosa	no	cefazolina	no	sì	/	/	0.50	b	Scelta non indicata nelle linee guida. Dosaggio non idoneo
7) B.M.G. aa. 36 Plastica emorroidaria	no	cefazolina	sì	sì	/	/	0.20	b	Scelta non indicata nelle linee guida.
8) P.F. aa. 76 Colecistectomia laparoscopica	no	cefazolina	sì	sì	/	b	0.30	b	Scelta non indicata nelle linee guida. Non profilassi, ma terapia
9) S.A. aa. 78 Resezione colon sigma	sì	cefazolina + metronidazolo	sì	sì	sì	a	2.00	b	Scelta non indicata nelle linee guida, anche se compatibile. Necessaria terapia e non profilassi
10) C.P. aa. 68 Asportazione retto	no	piperacillina + metronidazolo	sì	sì	sì	b	2.30	b	Non profilassi, ma terapia
11) F.M.R. aa. 39 Nodulo mammario	no	pefloxacina	sì	sì	/	/	0.30	a	Dubbia la profilassi. Scelta non indicata nelle linee guida
12) V.G. aa. 87 Gastrectomia e colecistectomia	sì	cefazolina	sì	Non disponibile	/	/	2.00	b	
13) M.M. aa. 27 Loboistectomia tiroidea	no	piperacillina	sì	sì	/	/	2.00	a	Non indicata profilassi. Farmaco non idoneo

Tabella 5 - Verifica a campione dell'applicazione linee guida di profilassi chirurgica in urologia.

Paziente, età e tipo di intervento	Antibiotico				Dose intraoperatoria	Dose postoperatoria a) entro le 24 ore b) oltre le 24 ore	Durata intervento	Scheda a) completa b) incompleta	Osservazioni
	Scelta idonea	Tipo di farmaco	Dose idonea	Timing preoperatorio					
1) B.E. aa. 87 T.U.R.V.	sì	piperacillina	sì	sì	/	/	0.20	a	
2) M.S. aa. 66 Pielouretero- plastica	sì	piperacillina	sì	sì	sì	b	3.30	a	Non profilassi, ma terapia
3) D.F.L. aa. 64 Ureterotomia endoscopica	sì	pefloxacina	sì	sì	/	/	0.40	b	
4) R.G. aa. 86 Neopl. vescicale	/	/	/	/	/	/	/	/	Non utilizzabile perché non operato in questo ricovero
5) R.G. aa. 86 T.U.R.V.-neopl. vescicale	sì	pefloxacina	sì	sì	/	/	1	a	
6) V.E. sa. 82 T.U.R.V. - neopl. Vescicale	sì	pefloxacina	sì	sì	/	/	1.10	a	
7) C.E. sa. 66 T.U.R.V. neopl. vescicale	sì	pefloxacina	sì	sì	/	/	0.20	a	
8) B.A. aa. 65 T.U.R.V. neopl. vescicale	sì	pefloxacina	sì	sì	/	/	0.15	a	
9) P.A. aa. 72 T.U.R.P.	sì	pefloxacina	sì	sì	/	/	Non disponibile		b
10) I.A. aa. 65 T.U.R.P.	sì	pefloxacina	sì	sì	/	/	0.45	a	
11) P.G. aa. 50 Nefrolitoplassi Percut. Stenturet.	sì	piperacillina	sì	sì	sì	b	2.00	a	Non profilassi, ma terapia
12) F.A. aa. 68 Nefrectomia	no	cefotetan	no	sì	no	b	Non disponibile	b	Scelta non indicata nelle linee guida. Dosaggio non idoneo

dell'intervento compilato dal chirurgo e riportato in cartella. Come è possibile verificare nelle tabelle riportate, tranne pochissime eccezioni, questo parametro, così documentato, non è stato disatteso nel 91% dei casi esaminati.

5. *Dose intraoperatoria*: laddove la tipologia dell'intervento lo prevedeva, è stata riferita nelle tabelle anche la supplementazione farmacologica intraoperatoria, come prevista dalle linee-guida. Anche in questo caso, il SI esprime la congruità rispetto al documento di indirizzo, mentre la barra definisce la non ne-

cessità. In questo caso il risultato rilevato è consistito in un'aderenza del 96% al documento di indirizzo.

6. *Dose post-operatoria*: in questo caso sono state previamente distinte due diverse modalità, rappresentate da a) un prolungarsi della somministrazione entro le 24 ore dall'intervento e b) l'estensione della pratica oltre le 24 ore, configurandosi piuttosto una short therapy o, in altri casi relativi a interventi contaminati, una vera e propria terapia antibiotica. Quello che è emerso dallo studio è una più o meno diffusa difficoltà, soprattutto in urologia e chi-

Tabella 6 - Verifica a campione dell'applicazione linee guida di profilassi chirurgica in ortopedia (1 e 2).

Paziente, età e tipo di intervento	Antibiotico				Dose intraoperatoria	Dose postoperatoria a) entro le 24 ore b) oltre le 24 ore	Durata intervento	Scheda a) completa b) incompleta	Osservazioni
	Scelta idonea	Tipo di farmaco	Dose idonea	Timing preoperatorio					
1) M.L. aa. 58 Artroprotesi anca	sì	teicoplanina	sì	sì	/	/	2.00	b	
2) D.A.C. aa. 85 Endoprotesi anca	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	1.10	a	
3) M.L. aa. 74 Frattura rotula	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	1.30	b	
4) R.D. aa. 78 Frattura omero dx	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	3.00	b	
5) B.G. aa. 85 Frattura femore dx	sì	cefazolina	sì	no	/	/	0.30	b	Profilassi troppo lontana dall'intervento
6) D.C.A. aa. 94 Frattura femore	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	0.45	b	
7) D.B.F. aa. 35 Artrodesi polso	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	0.40	b	
8) G.S. aa. 71 Frattura femore	sì	cefazolina	no	no	/	/	0.45	b	Farmaco sottodosato. Timing non idoneo
9) R.V. aa. 63 Fassectomia	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	0.50	a	
10) C.V. aa. 60 Trap. osteocondrale ginocchio	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	1.30	b	
11) Z.F. aa. 54 Frattura femore	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	1.00	b	
12) F.A. aa. 69 Protesi ginocchio	sì	teicoplanina	sì	sì	/	/	2.30	b	
13) B.W. aa. 31 Rottura tendine	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	1.10	b	
14) T.M. aa. 28 Frattura bimalleolare	sì	cefazolina	sì	sì	/	/	1.00	b	
15) L.L. aa. 77 Frattura anca sx	sì	cefazolina	sì	no	/	/	1.00	a	Timing non idoneo
16) L.M. aa. 65 Osteotomia tibiale in artroscopia	sì	cefazolina	sì	no	/	/	1.15	a	Profilassi iniziata dopo l'inizio dell'intervento

urgia generale, nel distinguere tra profilassi e terapia nelle varie tipologie di intervento.

7. *Durata dell'intervento*: questo dato è rilevante per caratterizzare il comportamento relativo al timing di somministrazione dell'antibiotico.

8. *Osservazioni*: in questo spazio delle tabelle sono state configurate le eventuali discrepanze

osservate dalla commissione e motivate ai colleghi chirurgi rispetto a quanto previsto nelle linee guida.

I soddisfacenti risultati messi in luce dallo studio di monitoraggio eseguito durante il periodo-campione, a loro volta espressione del positivo

Tabella 7 - Verifica a campione dell'applicazione linee guida di profilassi chirurgica in ostetricia e ginecologia.

Paziente, età e tipo di intervento	Antibiotico				Dose intraoperatoria	Dose postoperatoria a) entro le 24 ore b) oltre le 24 ore	Durata intervento	Scheda a) completa b) incompleta	Osservazioni
	Scelta idonea	Tipo di farmaco	Dose idonea	Timing preoperatorio					
1) CC. aa. 35 Revisione uterina in valvulopatia	sì	piperacillina + gentamicina	sì	sì	/	/	1.00	b	Profilassi idonea per endocardite
2) D.A.M. aa. 41 Sterilizzazione volontaria	sì	piperacillina	sì	sì	/	/	0.40	a	
3) V.A. aa. 36 Cisti ovarica	sì	piperacillina	sì	sì	/	a	1.00	b	
4) M.R. aa. 54 Isterectomia e annessiectomia	sì	piperacillina	sì	sì	/	/	1.20	b	
5) R.A. aa. 47 Isterectomia e annessiectomia	sì	piperacillina	sì	sì	/	/	0.50	b	
6) B.O. aa. 38 Taglio cesareo	sì	piperacillina	sì	sì	/	/	0.40	a	
7) S.Y. aa. 38 Taglio cesareo	sì	piperacillina	sì	sì	/	/	0.35	b	
8) P.A.R. aa. 40 Taglio cesareo	sì	piperacillina	sì	no	/	/	0.45	b	Profilassi a termine intervento
9) G.B. aa. 28 Taglio cesareo	sì	piperacillina	sì	sì	/	/	0.45	b	

impatto ottenuto già nel primo anno di vita delle linee-guida, sono supportati anche dai dati estrapolati dal Servizio di Farmacia Ospedaliera sul consumo dei farmaci utilizzati nel dipartimento chirurgico di Chirurgia Generale (Chirurgia 1 e 2) e Urologia e nel dipartimento di Chirurgia Specialistica (comprendente ORL, Maxillo Facciale, Ortopedia 1 e 2, Ostetricia), come esemplificato nelle Figure 2 e 3.

Partendo dal presupposto che, secondo i dati del 1999, nel nostro ospedale solo il 17% degli antibiotici è utilizzato per la profilassi in chirurgia, mentre il 24% dei farmaci è usato in terapia mirata e il 59% in terapia empirica, l'analisi delle Figure 2 e 3 mette in evidenza un confronto dell'uso di alcuni antimicrobici tra il 1998 e il 1999 nei nostri Dipartimenti Chirurgici.

Per quanto riguarda il dipartimento di Chirurgia Generale e Urologia, si è avuto un giustificato aumento di penicilline e penicilline protette (ampiamente suggerite in chirurgia addominale) e fluorochinoloni (suggeriti nella profilassi in urologia), con una diminuzione di cefalosporine (evidente il ridottissimo consumo di ceftazidi-

me). Per il dipartimento di Chirurgia Specialistica si è osservata invece una generale diminuzione del consumo di tutti gli antibiotici, con la sola esclusione dei glicopeptidi, lievemente aumentati per il ricorso ad essi in alcuni particolari casi di chirurgia protesica in ortopedia.

CONCLUSIONI

Dalla discussione dei risultati ottenuti nel nostro studio, che è stato inteso innanzitutto come un tentativo assolutamente inedito per verificare l'impatto dell'introduzione di linee guida di profilassi antibiotica in chirurgia in un'Azienda Ospedaliera, è possibile in sintesi riassumere quanto segue:

- Lo strumento utilizzato per il monitoraggio e la valutazione critica del consenso al documento sulle linee guida di profilassi antibiotica in chirurgia introdotto nella nostra Azienda Ospedaliera nel dicembre del 1998 è risultato particolare per la sua assoluta originalità, trasparenza e semplicità rispetto ad altri simi-

li tentativi fondati però su una valutazione squisitamente economica dell'impatto nell'introduzione di linee-guida di profilassi antibiotica in chirurgia, senza mai considerare, invece, gli aspetti legati al razionale dei comportamenti degli operatori. L'obiettivo è stato sostanzialmente centrato, in quanto il processo di verifica ha permesso di fotografare in modo assolutamente affidabile la situazione procedurale legata sia al comportamento prescrittivo del chirurgo che alla partecipazione dell'anestesista alla somministrazione del farmaco in sala operatoria e infine ha consentito di rilevare altri importanti elementi, quali ad esempio la frequenza con cui viene prescritta una profilassi post-operatoria, per quanto tempo essa viene praticata e se è stata recepita la differenza, in base alla tipologia di intervento eseguito, che passa tra profilassi e terapia. Qualunque strumento in grado di intervenire positivamente sugli atteggiamenti degli operatori nella pratica della profilassi antibiotica in chirurgia si traduce, tra l'altro, anche in una razionalizzazione del consumo dei farmaci e in ultima analisi sulla spesa per antibiotici, e ciò è stato chiaramente esplicitato dai risultati sui loro consumi nel biennio 1998/99.

I dati estrapolati dalla rilevazione a campione, ordinati in tabelle riassuntive, hanno inoltre consentito di discutere e mettere a punto successivamente con i referenti chirurgici suggerimenti e strategie non solo per il miglioramento degli strumenti di indirizzo e di valutazione ma, quel che più è importante, ha permesso di mantenere vivo il contatto tra la commissione ristretta che ha redatto il documento iniziale e le Unità Operative chirurgiche, permettendo altresì di discutere e chiarire le motivazioni che avevano indotto taluni reparti (ad esempio le Chirurgie Generali) a sotto-utilizzare lo strumento delle schede di rilevazione e ad aderire criticamente alle raccomandazioni delle linee guida.

- Ciò che emerge dal confronto con i colleghi chirurgici a conclusione di questo percorso sperimentale è così riassumibile:
1. L'introduzione della scheda di rilevazione intraoperatoria ha permesso di definire inequivocabilmente l'intervento prescrittivo del chirurgo e operativo dell'anestesista, consentendo di ottenere una netta distinzione dei ruoli in sala operatoria e un rispetto quasi mai disatteso del timing pre-operatorio di somministrazione dell'antibiotico (91% di adesione) e della via di somministrazione.

2. Emerge la necessità di correlare il risultato del monitoraggio dell'incidenza delle infezioni della ferita chirurgica (già presente nel programma regionale di controllo delle infezioni ospedaliere) con i dati relativi alla scelta dei farmaci utilizzati in profilassi chirurgica per valutare a distanza l'efficacia della profilassi nel prevenire le infezioni postchirurgiche.
3. È stata evidenziata la necessità di verificare i risultati dopo due anni (fine 2000) dalla stesura delle linee guida, unitamente all'analisi dell'evoluzione dell'epidemiologia microbica locale e alle resistenze batteriche rilevate e fornite semestralmente a tutte le Unità Operative, per valutare l'eventuale esigenza di apportare modifiche alla scelta dei farmaci previsti nel documento. Questo in accordo con l'obiettivo che le linee guida debbano comunque prevedere un processo dinamico di revisione programmata definito da un *consensus* multidisciplinare su quanto estrapolato dal monitoraggio e dai risultati clinici raggiunti.

In conclusione, l'obiettivo che ci si era prefissati di ottenere un documento che incidesse sulla qualità della scelta del farmaco in relazione all'intervento operatorio, ma soprattutto che potesse essere accettato nei suoi indirizzi da parte degli operatori, è stato sostanzialmente centrato, così come lo strumento messo a punto per cercare di valutare l'impatto delle linee guida ha consentito di monitorare con discreta fedeltà i comportamenti degli operatori. Questo risultato ci incoraggia perciò a proseguire nel lavoro con ancora maggiore impegno nel tentativo di migliorare sensibilmente gli obiettivi fin qui raggiunti.

Key words: Antimicrobial prophylaxis- surgery-guidelines.

Ringraziamenti

Si ringraziano per la collaborazione i componenti del Gruppo Operativo per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere e i referenti medici delle Unità Operative chirurgiche dell'Azienda Ospedaliera di Pordenone

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Esposito S. Le Infezioni in Chirurgia Ed. Medico Scientifiche, Pavia, 1996.
- [2] Collegio degli Infettivologi del Veneto. Linee Guida per la profilassi antibiotica in chirurgia elettiva. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 5, 1, 13-16, 1998.

- [3] Moro M.L. Infezioni Ospedaliere. Prevenzione e Controllo. Centro Scientifico Editore, 1993.
- [4] Institute of Medicine. Guidelines for Clinical Practice. From development to use. Washington DC: National Academy Press, 1992.
- [5] Grol R., Eccles M., Maisonneuve H., Woolf S. Developing clinical practice guidelines: the European experience. *Dis. Marriage Health Outcomes*, 4, 255-266, 1998.
- [6] Farmer A. Medical practice guidelines: lessons from the United States. *BMJ*, 307, 313-317, 1998.
- [7] Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, Istituto Superiore di Sanità. Il programma nazionale per le linee-guida. Iniziativa Ospedaliera, inserto n. 11, 1999.
- [8] Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia. Indagine regionale sull'incidenza di infezioni della ferita chirurgica per l'anno 1998. Dati non pubblicati.
- [9] Winslow C.M. The role of guidelines in achieving rational health care management. *The Internist*, 31, 14-16, 1990.
- [10] Bero L., Grilli R., Grmshaw J.M., Harvey E., Oxman A.D., Thomson M.A. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote implementations of research findings by health care professional. *BMJ*, 317, 465-468, 1998.
- [11] Freemantle N., Harvey E.L., Grinshaw G.W., Wolf F., Oxman A.D., Grilli R., Bero L.A. Effectiveness of printed educational materials in changing the behaviour of health care professionals. Cochrane Database of Systematic Reviews, available in the Cochrane Library, Update Software, 1997.
- [12] Gorbach S.L., Condon R.E., Conte J.E., et al. Evaluation of new antiinfective drugs for surgical prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.*, 15, S313-S338, 1992.
- [13] Slattery W.H., Stringer S.P., Cassisi N.J. Prophylactic antibiotic use in clean, uncontaminated neck dissection. *Laryngoscope*, 105, 244-246, 1995.
- [14] Bassetti D. Chemioterapici antiinfettivi e loro impiego razionale. VI Ed., 1994.
- [15] de Lalla F. Profilassi antimicrobica negli interventi di chirurgia pulita. *Infez. Med.* 4, 214-229, 1997.
- [16] AA.VV. Profilassi antimicrobica in chirurgia. *The Medical Letter*, Anno XXVII, n. 1, 1-5, 1998.
- [17] Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Mc. Graw G. Hill Ed., 1997.
- [18] Lambert H.P., O Grady F.W. Antibiotic and Chemotherapy. Churchill Livingstone Ed., Londra, 1992.
- [19] Nichols R.L. Surgical antibiotic prophylaxis. *Med. Clin. North Am.*, 79, 509-522, 1995.
- [20] Thadepalli H., Mandal A.K. Antibiotic prophylaxis in the surgical patient. *Infez. Med.* 6, 71-80, 1998.
- [21] Mangram A.L., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis W.R. Guideline for prevention of surgical site infection. *Am. J. Infect. Control*, 27-32, 1999.
- [22] American Society of Health System Pharmacists (ASHP). Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Am. J. Health Syst Pharm.*, 56, 1839-1888, 1999.
- [23] Sanderson P.J. Antimicrobial Prophylaxis in Surgery: microbiological factors. *J. Antimicrob. Chemother.* 31, suppl. B, 1-9, 1993.
- [24] Matuscbka P.R., Cheadle W., Burke J.D., Garrison R.N. A new standard of care: administration of preoperative antibiotics in the operating room. *Am. Surg.*, 63, 500-503, 1997.
- [25] de Lalla F. Chemioantibiotico profilassi in chirurgia. III edizione, Masson Editore, Milano, 1998.
- [26] Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee-guida di comportamento pratico. *QA*, vol. 7, n. 2, 77-95, 1996.
- [27] Rossi M.R., Libanore M., Pedna M.F., Prini E., Carletti R., Antonioli P., Rigolin F. Verifica dell'utilità dell'applicazione di linee-guida nell'impiego razionale degli antibiotici. Abstr. XXVIII Congr. Naz. AMCLI, G20, settembre 1999, Stresa (VB).
- [28] Grilli R. La promozione dell'uso delle linee-guida nelle aziende sanitarie. ASI, Agenzia Sanitaria Italiana, 35-38, 1997.
- [29] Feder G. Guidelines for clinical guidelines. *BMJ*, 317-427-8, 1998.
- [30] Grilli R., Penna A., Liberati A. Migliorare la pratica clinica. Produrre ed implementare linee-guida. Il Pensiero Scientifico Ed., Roma, 1995.
- [31] Woolf S.H. Practice guidelines, a new reality in medicine. Methods of developing scientifically valid guidelines. *Quality in Health Care*, 2, 243-248, 1993.
- [32] Grilli R. Le linee-guida nell'era dell'assistenza basata su prove di efficacia: da semplici raccomandazioni a politiche assistenziali condivise. In: La Medicina delle prove di efficacia. Potenzialità e limiti della Evidence-Based Medicine, Il Nuovo Pensiero Scientifico Ed., Roma, 1997.
- [33] Cormier J.M., Ward A.S., Lagneau P., et al. Infection complicating aortoiliac surgery. *J. Cardiovasc. Surg.*, 21, 303, 1980.
- [34] Steckelberg J.M., Osmon D.R. Prosthetic joint infections. In: Infections associated with indwelling medical devices. Am. Soc. for Microbiol. Washington, DC, USA, 259-290, 1994.
- [35] Sanderson P.J. Infections in orthopedic implants. *J. Hosp. Inf.*, 18, suppl. A, 367, 1991.
- [36] Imman R.D., Gallegos K.V., Brause B.D., et al. Clinical and microbiological features of prosthetic joint infection. *Ann. J. Med.*, 77, 47-53, 1984.
- [37] de Lalla F., Novelli A., Pellizzer G. et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 2693-2698, 1993.
- [38] Paluzzi R.G. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Med. Clin. North Am.* 77, 427, 1993.
- [39] Gorbach S.L. Antimicrobial prophylaxis for appendectomy and colorectal surgery. *Rev. Infect. Dis. Suppl.* 10, 815, 1991.
- [40] Mascarenhas A.F.A. Antibiotic prophylaxis for biliary surgery. *Infection* 19, 456, 1991.
- [41] Wertzel H., Swoboda L., Joos-Wurtemberger A., et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 40, 326-329, 1992.
- [42] Yip S.K., Lau T.K., Rogers M.S. A study on prophylactic antibiotics in cesarean section: is it worthwhile? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 76, 547-549, 1997.
- [43] Houang E.T., Anmet Z. Intraoperative wound contamination during abdominal hysterectomy. *J. Hosp. Infect.* 19, 181, 1991.
- [44] Finegold S.M., Wexler H.M. Therapeutic implications of bacteriology findings in mixed aerobic anaerobic infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32, 611, 1988.
- [45] Doganov N., Dimitrov R., Marinov B., et al. The use of cefotetan for the prevention of infectious postoperative complications in gynecology. *Akush Ginecol. Sofiia*, 36, 11-13, 1997.

- [46] Mittendorf R., Aronson M.P., Berry R.E., et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 169, 1119, 1993.
- [47] Rijhsinghani A., Savopoulos S.E., Walters J.K., et al. Ampicillin/sulbactam versus ampicillin alone for cesarean section prophylaxis: a randomized double-blind trial. *Am. J. Perinatol.*, 12, 322-324, 1995.
- [48] Girolid D.A., Mc Culloch T.M., Tsue T.T., et al. Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures. *Head Neck*, 17, 7-13, 1995.
- [49] Johnson J.T., Kachman K., Wagner R.L., Myers E.N. Comparison of Ampicillin/Sulbactam versus Clindamycin in the prevention of infection in patients undergoing head and neck surgery. *Head Neck*, 19, 367-371, 1997.
- [50] Weber R.S., Callender D.L. Antibiotic prophylaxis in clean contaminated head and neck oncologic surgery. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* (suppl.) 155, 16-20, 1992.
- [51] Lukkarinen O., Hellstrom P., Leppilähti M., Kontturi M., Tammela T. Prospective randomized open study between Ciprofloxacin and a combination of sulfadiazine and trimethoprim in antibiotic prophylaxis in connection with transurethral prostatectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 30, 33-36, 1996.
- [52] Wittmann D.H., Jones R.N., Malledant J., Privitera G. Cefotaxime in the treatment of prophylaxis of surgical infections. *J. Chemother.*, 9 suppl. 2, 19-33, 1997.
- [53] de Lalla F., Privitera G., Ortisi G., et al. Third generation cephalosporins as a risk factor for Clostridium difficile associated disease: a four years survey in a general hospital. *J. Antimicrob. Chemother.*, 23, 623-631, 1989.
- [54] Bartlett J.G. Clostridium difficile: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin. Infect. Dis.*, 18, suppl. 4, 265, 1994.
- [55] Bartlett J.G. Antibiotic associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.*, 15, 573, 1992.
- [56] Demarest G.B. Clostridium difficile enterocolitis. In: Surgical Infections. Fry D.E. Little Brown & Company Ed., 1994.
- [57] Classen D.C., Evans R., Postonik S.L., et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N. Engl. J. Med.*, 326, 281-286, 1992.