

Valutazione dell'impatto delle strategie antibiotiche nel trattamento delle Infezioni intraddominali complicate in un Policlinico Universitario

Evaluation of the impact of antibiotic strategies in the treatment of complicated intra-abdominal infections in an University Hospital

Concetta Piccione¹, Anna Luisa Saccone¹, Francesca Di Perna², Harilaos Aliferopulos¹

Abstract

Antibiotic resistance is a public health threat due to clinical implications (increased morbidity, lethality, duration of the disease, possibility of developing complications, pandemics), and also for the economic burden due to the additional cost required for the use of more expensive drugs and procedures. Within health care-related infections (ICA), in Italy prevails pneumonia (24%), urinary tract infections (21%), infections of surgical wounds (16%), infections of the blood streams (16%), gastrointestinal infections (7%), with a greater prevalence of ICA in intensive care units (14.8%), followed by Medicine (7%), Surgery (6.3%), Rehabilitation (6%), Geriatrics (5, 4%). New antibiotics drugs are indicated for the treatment of complicated abdominal infections (c-IAI, complicated intra-abdominal infections), a sub-set of infections without a standardized DRG code. This study examines the prevalence of c-IAI infections in oncological patients and their related costs. Empirical vs. targeted antibiotic therapy is discussed and increased in hospital stay (av. + 13 days) in presence of Multi drug resistant (MDR) - responsible of 37% of extra in-hospital days – hospital productivity decreases significantly.

Introduzione

L'antibiotico-resistenza rappresenta una priorità di sanità pubblica a livello mondiale, non soltanto per le importanti implicazioni cliniche (aumento della morbilità, letalità, durata della malattia, possibilità di sviluppo di complicanze, possibilità di epidemie), ma anche per la ricaduta economica dovuta al costo aggiuntivo richiesto per l'impiego di farmaci e di procedure più costose. In Italia, secondo l'ultima Prevalence point survey (ECDC, 2016) [1] si stimano dalle 450.000 alle 700.000 infezioni l'anno, con un'incidenza compresa tra il 5 e l'8%, a cui si attribuiscono fra i 4.500 e i

7.000 decessi. Nel nostro Paese la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate d'Europa. Per quanto riguarda le Infezioni correlate all'assistenza (ICA), in Italia sono soprattutto polmoniti (24%), infezioni delle vie urinarie (21%), infezioni di ferite chirurgiche (16%), infezioni del torrente circolatorio (16%), infezioni gastrointestinali (7%), con maggiore prevalenza di ICA nei reparti di Terapia Intensiva (14,8%), seguita da Medicina (7%), Chirurgie (6,3%), Riabilitazioni (6%), Geriatria (5,4%). In Italia sono recentemente apparsi antibiotici indicati nel trattamento delle infezioni complicate dell'addome (c-IAI, *complicated intra-abdominal infections*), queste infezioni non hanno ad oggi una codifica standardizzata e perciò non è nota la frequenza.

L'IDSA (Infectious Diseases Society of America) ha identificato con l'acronimo ESKAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp*) un gruppo di patogeni di grande impatto epidemiologico capaci di "aggirare" l'azione battericida degli antibiotici con multipli meccanismi di resistenza. Per quanto riguarda i tassi di resistenza, in Italia *Klebsiella spp* è al primo posto, mentre in Europa il primato spetta a *E. coli*, ciò è verosimilmente dovuto all'epidemia di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi KPC (KPC-Kp) nel nostro Paese. Dal punto di vista delle resistenze batteriche infatti, l'Italia è in condizioni ben peggiori della maggior parte dei vicini europei. Il tasso di resistenza ai carbapenemici degli isolati di Enterobacteriaceae, principalmente KPC-Kp, è paragonabile a quello della Grecia, da dove è partita la diffusione in Europa di questo germe. È un primato allarmante non solo perché la sepsi da KPC-Kp è gravata da un'elevata mortalità [2,3] ma in virtù della rapidità con cui si è esteso il fenomeno delle resistenze ai carbapenemi. L'Italia ha anche tassi molto elevati di Enterobacteriaceae resistenti alle cefalosporine di terza generazione per enzimi tipo ESBL e AmpC e resistenti ai fluorochinoloni, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, enterococchi resistenti a vancomicina, *Pseudomonas spp* e *Acinetobacter spp* resistenti a carbapenemici. Il trattamento antibiotico delle infezioni complicate è diventato sempre più costoso e difficile da gestire, anche a causa dei continui falli-

¹ AOU Policlinico G. Martino

² Università di Messina Facoltà di Farmacia

Indirizzo per la corrispondenza:

Concetta Piccione

e-mail: pccetty@inwind.it

menti terapeutici associati alle suddette resistenze. L'incidenza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) è determinata da diversi fattori demografici, clinici e organizzativi, tuttavia nel contesto italiano è acclarata una correlazione fra sovrautilizzo di antibiotici, anche in forma di automedicazione. Il fenomeno della prescrizione di terapie empiriche, fra cui sempre più a base di carbapenemi, rispetto a terapie mirate è una pratica clinica che rischia di far aumentare ulteriormente le resistenze in ambito locale. A livello locale è quindi importante non solo la sorveglianza microbiologica delle resistenze ma anche lo studio dei possibili fattori che determinano strategie terapeutiche inappropriate.

La definizione di tetti di spesa per acquisti diretti, ovvero per i farmaci ospedalieri, pone i decisori locali (clinici e farmacisti) di fronte a scelte anche nell'ambito dell'antibiotico terapia. A fronte della commercializzazione di nuove molecole i clinici ne definiscono non solo la *placing therapy* ma anche la sovrapponibilità o affiancamento alle terapie già in uso. Il problema di sostenibilità dell'innovazione riguarda anche gli antibiotici, per quanto rappresentino solo una voce minore di spesa degli acquisti ospedalieri e pertanto la valutazione HTA (Health Technology Assessment) può applicarsi anche a questo ambito. La logica dell'HTA, grazie al suo approccio multidisciplinare, può offrire una guida nelle scelte di allocazione delle risorse per le nuove molecole antibiotiche in commercio.

Obiettivi

Lo studio qui presentato mira ad analizzare a livello locale alcune correlazioni fra il consumo di antibiotici e lo sviluppo di resistenze e loro costi nel trattamento delle infezioni addominali complicate (cIAI), ricercando quest'ultime in due reparti di Chirurgia. L'obiettivo è quindi quello di i) descrivere la frequenza delle cIAI in due reparti chirurgici; ii) descrivere i costi in termini di costo terapia e tariffe DRG e iii) valutare l'impatto economico degli approcci terapeutici nelle cIAI. Nel percorso che si descrive, la possibilità di effettuare il *record linkage* anonimizzato fra i principali archivi di dati (SDO, microbiologia e dispensazione personalizzata di antibiotici) consente alcune valutazioni sulla durata e sul costo associato alla gestione delle resistenze. I dati che emergono offrono la possibilità di discutere le strategie terapeutiche al fine di limitare gli esiti assistenziali e clinici delle resistenze. Questo processo di revisione delle terapie rientra nel novero di quella che viene definita *antimicrobial stewardship*, intendendo con quest'ultimo termine il processo multidisciplinare volto "al monitoraggio e all'orientamento dell'utilizzo degli antimicrobici in ospedale, attraverso un approccio standardizzato *evidence based*, al fine di ridurre la selezione e la diffusione di germi resistenti, gli effetti avversi correlati all'uso di antibiotici e infine contenere i costi" [4].

Metodologia

Le cIAI rappresentano un insieme di condizioni patologiche, fra cui: i) infezioni limitate al singolo viscere (colecistite, appendicite, diverticolite, colangite, pancreatite, salpin-

gite, ecc.), che possono o meno complicarsi con peritonite anche in assenza di perforazione; ii) peritoniti, a loro volte classificate in primarie, secondarie e terziarie; iii) ascessi intra-addominali classificati in base alla loro sede e alla configurazione anatomica [5]. Il termine infezioni intra-addominali complicate (c-IAI) è utilizzato per indicare quelle infezioni che, originando da un viscere cavo, si estendono nello spazio peritoneale e danno origine o ad un ascesso o ad una peritonite; la loro risoluzione richiede contemporaneamente il trattamento chirurgico o il drenaggio percutaneo e una terapia antibiotica sistemica.

L'origine può essere sia comunitaria che nosocomiale; queste ultime corrispondono generalmente alle infezioni post-operatorie. Secondo uno studio italiano le infezioni intraddominali (IAI) risultano essere il 5,6% delle infezioni nosocomiali, e quasi tutte si presentano in forma complicata (cIAI) [6]. Esse sono causate prevalentemente da batteri Gram-negativi quali Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae* inclusi ceppi ESBL-produttori), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp [7]. Poiché non esiste un codice univoco ICD-9-CM e DRG associato a questa condizione [8], si è proceduto cercando evidenza di complicità per infezione a partire da una lista di DRG associati alle cIAI utilizzata da altri autori [5] restringendo l'analisi a due reparti di Chirurgia e Chirurgia ad Indirizzo Oncologico. Ulteriori criteri d'inclusione sono stati: la presenza del referto dalla microbiologia, SDO completa e terapia antibiotica documentata.

La trascrizione delle terapie ha permesso di definire la sequenza e la concomitanza degli antibiotici somministrati e di classificare l'approccio terapeutico in base alla presenza o meno del referto microbiologico antecedente la data di inizio terapia. Le resistenze dei singoli patogeni o di più di essi a uno o più farmaci di una classe è stata analizzata a partire dalla trascrizione degli antibiogrammi. Appositi cluster sono stati generati al fine della presente analisi per i casi *multi-drug-resistant* (MDR), ESBL e KPC.

Altre variabili prese in esame sono: l'esito e la durata del ricovero, la poli-terapia antibiotica e i costi, le resistenze, la redditività del DRG e gli accessi in ICU.

Il costo delle terapie è stato ricavato moltiplicando il costo dell'unità posologica riferito dalla farmacia ospedaliera per le unità somministrate e la durata effettiva delle terapie. Al momento della rilevazione erano presenti diverse molecole generiche, in particolare fra i fluorochinoloni, cefalosporine e penicilline, a cui si associa un costo terapia molto basso se confrontate con altre analisi svolte utilizzando i prezzi *ex-factory* dei farmaci originator. Le tariffe DRG, i valori soglia e la remunerazione decrescente delle giornate fuori-soglia sono riferite al tariffario regionale in vigore in Regione e in uso presso il Policlinico [9]. L'analisi statistica è stata condotta con STATA (Software for Statistics and Data Science), l'associazione statistica tra degenza/costi e le caratteristiche del ricovero, è stata verificata tramite test non parametrico Kruskal-Wallis con α pari a 0,05.

Risultati

La ricerca in base ai criteri di inclusione ha selezionato 95 casi di cIAI ricoverati nel corso del 2015 nei reparti di Chirurgia Generale e Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico (Tabella 1). La maggior parte della popolazione analizzata era rappresentata da uomini (N = 61; 64% del totale), l'età media era di 65 anni e mezzo, con età superiore per le pazienti donna (69 anni vs. 63,6). Il 29% dei pazienti aveva almeno una comorbidità primaria; il 18% era diabetico, mentre un 4% presentava un'insufficienza renale cronica. Il 66% dei casi è rappresentato dai pazienti afferenti al reparto di Chirurgia ad indirizzo oncologico. La morte ospedaliera si è verificata per 4 casi, mentre 8 pazienti hanno avuto un accesso a ICU come parte del ricovero post-operatorio.

I principali DRG registrati sono stati relativi a "Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore", segue il medesimo DRG non associato a complicanze (Tabella 2). Questo DRG è particolarmente rappresentato essendo associato a patologia oncologica del tratto intestinale trattata dal reparto di Chirurgia Generale ad indirizzo oncologico. Seguono le c-IAI riscontrate in casi di "Malattie delle vie biliari senza CC", "Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas", "Resezione rettale con CC", quest'ultime associate anch'esse all'attività del reparto oncologico.

Passando all'analisi degli antibiogrammi rinvenuti per i casi selezionati e limitandone l'analisi al solo primo antibiogramma, si osserva come questo sia presente in 89 casi sul totale (pari al 93%) (Tabella 3). I 6 casi per i quali non si ha un riscontro microbiologico provenivano dalla Chirurgia generale, non sono andati incontro a mortalità ospedaliera e hanno ricevuto terapie antibiotiche empiriche a base di chinoloni o cefalosporine della durata inferiore rispetto al ricovero, facendo ipotizzare quindi che si sia trattato di casi clinici per i quali non si è ritenuto necessario di richiedere l'antibiogramma. Nel complesso dei casi con antibiogramma, il 30% ha ricevuto una prima terapia antibiotica mirata. Ciò è stato definito osservando un tempo fra la refertazione dell'antibiogramma e la data di inizio del primo antibiotico pari o inferiore a 1 giorno. Nella restante parte del campione (61 casi di 89), il referto è arrivato successivamente all'impostazione della terapia che pertanto possiamo definire empirica in prima istanza. Nel complesso, solo 1 paziente su 3 riceve una terapia mirata (28 su 95), se si considera che si tratta di pazienti fragili

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti con cIAI

	F	M	Totale
Pazienti, N (%)	34 (36%)	61 (64%)	95 (100%)
Età (media)	69	63,6	65,6
Deviazione standard	14,6	18,5	17,3
Comorbidità			
Cirrosi epatica, N (%)	1 (3%)		1 (1%)
Diabete, N (%)	7 (20%)	10 (16%)	17 (18%)
Patologia ematologica, N (%)	1 (3%)		1 (1%)
Insufficienza renale cronica, N (%)	1 (3%)	3 (5%)	4 (4%)
Malattia di Crohn, N (%)	1 (3%)	3 (5%)	4 (4%)
Reparto di provenienza			
Chirurgia Generale	11	21	32
Chirurgia ad Indirizzo Oncologico	23	40	63
Morte ospedaliera, N (%)			
	1 (1%)	3 (5%)	4 (4%)
Accesso in ICU, N (%)			
	2 (2%)	6 (9,8%)	8 (8,3%)

Tabella 2. Frequenza DRG associati ai ricoveri

N DRG	Descrizione DRG	N casi	%
569	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	24	25
149	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	10	10
570	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	6	6
208	Malattie delle vie biliari senza CC	5	5
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	4	4
146	Resezione rettale con CC	3	3
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	3	3
568	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	3	3
xxx	Altri interventi	37	40

Tabella 3. Prevalenza dell'antibiogramma e ricorso a terapia mirata

Presenza antibiogramma	Strategia terapeutica				Totale
	Empirica	Mirata	Nessuna terapia antibiotica	Non definibile	
No	6 (100%)				6 (100%)
Sì	55 (62%)	28 (32%)	3 (3%)	3 (3%)	89 (100%)
Totale	61 (65%)	28 (29%)	3 (3%)	3 (3%)	95 (100%)

perciò meno remunerativi di un ricovero svolto entro la soglia prevista poiché non devono incoraggiare il prolungamento delle degenze ma al contempo devono riconoscere lo sforzo assistenziale in eccesso sostenuto della struttura. Nel caso di ricoveri fuori soglia in sostanza il posto letto occupato per la gestione di un'infezione intraddominale diviene quindi 'meno produttivo' e meno redditizio per la struttura rispetto al medesimo DRG che rispetti il valore soglia, in quanto il ricovero successivo porterebbe ad una remunerazione aggiuntiva.

Per 24 ricoveri dei 95 analizzati (25%) si è verificato lo sfioramento del valore limite dei giorni soglia (Tabella 4). I ricoveri totali hanno comportato 2042 giornate di degenza (av. $29,3 \pm 11,6$ gg), di cui 405 fuori soglia. La somma delle tariffe DRG riconosciute al Centro per i ricoveri ammontava a 944.314 euro, mentre per le giornate fuori soglia venivano corrisposti ulteriori 91.223,5 euro per lo sforzo organizzati-

vo profuso, tuttavia questa compensazione rappresenta una perdita di produttività per l'ente come verrà discusso di seguito (Tabella 5).

Oltre al tipo di DRG, il cui valore soglia è definito dal Ministero in base alla complessità assistenziale, nel campione osservato la presenza della complicanza dell'infezione intraddominale, definita come presenza di patogeni MDR, comporta un significativo aumento della degenza rispetto ai ricoveri con referto positivo per un patogeno o più patogeni ma con profilo di sensibilità agli antibiotici. Esclusi i pazienti deceduti, i ricoveri per cIAI MDR hanno comportato mediamente 13 giornate in più di ricovero (Tabella 6).

Stratificando i costi medi per DRG e per la terapia antibiotica associata per alcune variabili del database si osservano aumenti significativi di spesa in presenza di: trasferimento in Terapia intensiva (ICU), presenza di patogeni MDR, ricorso a terapie antibiotiche concomitanti e, nel complesso,

Tabella 4. Durata dei ricoveri per DRG: valore soglia, giorni fuori soglia e costi

DRG	Etichette di riga	N ricoveri	Valore soglia (giorni di ricovero)	Totale giorni di ricovero	di cui fuori soglia	Somma tariffe DRG	Somma remunerazione extra-soglia
569	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	24	41	662	97	€ 378.323,2	€ 24.892,1
149	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	10	19	207	63	€ 85.411,6	€ 10.099,5
570	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	6	34	174	37	€ 81.642,5	€ 9.494,9
208	Malattie delle vie biliari senza CC	5	15	74	15	€ 8.359,3	€ 2.417,7
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	4	26	51	3	€ 17.953,9	€ 708,1
568	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	3	40	158	54	€ 54.999,7	€ 15.721,0
146	Resezione rettale con CC	3	31	34		€ 35.960,2	
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	3	27	41		€ 30.680,7	
193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	2	53	30		€ 28.909,6	
567	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	2	48	40		€ 29.343,3	
120	Altri interventi sull'apparato circolatorio	2	25	44	7	€ 16.735,9	€ 2.357,4
188	Altre diagnosi relative all'apparato digerente, età > 17 anni con CC	2	21	14		€ 6.880,3	
175	Emorragia gastrointestinale senza CC	2	15	22		€ 4.474,4	
151	Lisi di aderenze peritoneali senza CC	2	14	59	40	€ 17.293,0	€ 8.126,8
157	Interventi su ano e stoma con CC	2	14	36	8	€ 9.499,6	€ 1.800,2
xxx	Altri DRG singoli	23	-	396	81	€ 137.846,8	€ 15.605,8
		95	min 9 max 61	2042	405	€ 944.314,0	€ 91.223,5

Tabella 5. Costo DRG scorporato per “ordinario” e fuori soglia

Tipo DRG	N DRG	Giorni di ricovero (max.)	Giorni di ricovero (totale)	di cui fuori soglia
Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore	24	41	662	97
Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC	10	19	207	63
Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	3	40	158	54
Lisi di aderenze peritoneali senza CC	2	14	59	40
Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore	6	34	174	37
Esofagite, gastroenterite e miscelanea di malattie dell'apparato digerente, età >17 anni con CC	1	16	46	30
Malattie delle vie biliari con CC	1	22	52	30
Malattie delle vie biliari senza CC	5	15	74	15
Versamento pleurico con CC	1	26	36	10
Interventi per ernia, eccetto inguinale e femorale, età > 17 anni con CC	1	19	27	8
Interventi su ano e stoma con CC	2	14	36	8
Altri interventi sull'apparato circolatorio	2	25	44	7
Tendinite, miosite e borsite	1	21	26	5
Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas	4	26	51	3
Resezione rettale senza CC	1	9	12	3
Altri interventi	23	min 13-max 53	404	-
Totale	87	av. 23	2068	410

Tabella 6. Durata della degenza (in giorni) in presenza di patogeni MDR

	N	Durata media	Dev Std	Durata minima	Durata massima
Altro	63	17,97	13,19	3	59
MDR	26	30,92	23,52	3	99

Kruskal-Wallis	
Chi-Square	7,2651
DF	1
Pr > Chi-Square	0,0070

a più di 4 antibiotici nel corso della terapia. Impostare una strategia mirata vs una strategia empirica non si associava a costi significativamente distinti per i ricoveri né in termini di costo terapia (Tabella 7).

Discussione

L'aumento delle resistenze nel contesto italiano non dipende esclusivamente dalla mancanza di protocolli terapeutici e di sistemi locali di *stewardship*, ma anche dal case-mix, che in Italia vede una forte prevalenza di anziani e lungodegenti (i pazienti over 65 in Italia sono sempre più spesso immunodepressi, portatori di dispositivi invasivi, allettati) e quindi spesso esposti a quadri infettivi sempre più complessi e dalla mancata applicazione delle norme igieniche e delle misure di controllo delle infezioni.

In Italia i microorganismi più spesso causa di ICA sono risultati *Klebsiella* spp (13,4%), *Escherichia coli* (12,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,7%), *Candida* spp (9,4%), stafilococchi coagulasi negativi (9,3%), *Staphylococcus aureus* (8,3%), *Enterococcus* spp (7,1%), *Acinetobacter baumannii* (5,7%), *Proteus* spp (3,9%), *Clostridium difficile* (3,8%), ecc. [10]. La nostra analisi ha evidenziato una prevalenza di *Escherichia coli* rispetto a *Klebsiella* spp, ciò come si è detto è dovuto alla peculiarità dei reparti selezionati. La resistenza agli antibiotici in caso di *Escherichia coli* richiede una particolare attenzione, a causa della crescente percentuale di isolati resistenti agli antibiotici comunemente utilizzati, ovvero i fluorochinoloni. Dalla nostra analisi si vedono inoltre confermate la resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi e la resistenza ai farmaci di prima

Tabella 7. Costi associati alla terapia antibiotica e ai ricoveri

		Costo medio DRG	Deviazione standard DRG	Costo medio terapia	Deviazione standard terapia
Tutte le cIAI	95	€ 10.900,4	€ 7.097,9	€ 268,1	€ 868,3
Trasferimento in ICU					
SI *	8	€ 20.793,2*	€ 12.580,9	€ 1.064,8*	€ 2.168,2
NO	87	€ 9.990,7	€ 5.678,3	€ 194,8	€ 614,0
Totale	95	€ 10.900,4	€ 7.097,9	€ 268,1	€ 868,3
Reparto					
Chirurgia Generale	32	€ 10.105,1	€ 6.931,3	€ 274,6	€ 861,0
Chirurgia a Indirizzo Oncologico	63	€ 11.304,3	€ 7.202,1	€ 264,8	€ 878,9
Totale	95	€ 10.900,4	€ 7.097,9	€ 268,1	€ 868,3
Antibiogramma					
SI	89	€ 11.017,8	€ 7.168,1	€ 283,0	€ 895,3
NO	6	€ 9.159,0	€ 6.240,8	€ 46,5	€ 74,4
Totale	95	€ 10.900,4	€ 7.097,9	€ 268,1	€ 868,3
Profilo di resistenza					
MDR *	26	€ 14.450*	€ 9.552,9	€ 1.410*	€ 6.378
Altro patogeno	63	€ 9.601	€ 5.399,9	€ 540	€ 3.252
Strategia terapeutica					
Empirica	61	€ 10.692,2	€ 5.927,1	€ 274,1	€ 728,4
Mirata	28	€ 12.049,5	€ 9.576,4	€ 312,5	€ 1.194,9
Numero antibiotici					
1	31	€ 8.456	€ 4.864	€ 37	€ 74
2	21	€ 9.389	€ 5.869	€ 44	€ 59
3	15	€ 13.042	€ 6.652	€ 125	€ 299
4	10	€ 10.110	€ 4.326	€ 187	€ 266
>4	10	€ 21.131	€ 10.838	€ 1.967	€ 2.006

*Pr > Chi-Square > 0,05 Kruskal-Wallis Test

linea per il trattamento delle infezioni causate da *Staphylococcus aureus*.

Altri studi hanno evidenziato come le resistenze alle diverse classi di antibiotici, compresi i carbapenemi, generate da patogeni Gram-negativi comportino un significativo incremento della durata di degenza e un conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione. In uno studio retrospettivo condotto in Spagna, il costo medio totale per i pazienti con *P. aeruginosa* MDR è stato di € 15.265, più di 3 volte rispetto a quello per i pazienti con ceppi sensibili alla terapia antibiotica (€ 4.933). La presenza di patogeni di *P. aeruginosa* MDR ha predetto in maniera indipendente un aumento dei

costi totali di ospedalizzazione, con un incremento maggiore del 70% rispetto ai ceppi non resistenti [11]. Uno studio condotto in Italia sull'impatto economico delle infezioni intraddominali [12], sviluppato sulla base dei dati SDO e delle tariffe DRG nazionali, riporta un costo annuo attribuibile alle cIAI pari a € 1,5 miliardi, con un costo medio/paziente pari a € 5.719. Considerando anche i costi indiretti, i costi totali ammonterebbero a € 3 miliardi/anno. Un secondo studio, volto a valutare i costi di gestione delle c-IAI per il SSN in Italia [13], ha evidenziato come il fallimento della terapia antibiotica iniziale sia predittore dell'aumento dei costi totali ospedalieri, comportando: incremento dei giorni di terapia

antibiotica (+8,2 gg), incremento della durata di degenza ospedaliera (+11 giorni), incremento dei costi di ospedalizzazione di +€ 5.592 (circa 3 volte quelli relativi al successo clinico). Altri studi presenti in letteratura evidenziano come le antibiotico-resistenze generate da patogeni Gram-negativi comportino un significativo incremento della durata di degenza e conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione [14]. I nostri risultati sull'aumento della durata della degenza (+13 giorni) e sia del ricovero che della terapia antibiotica in presenza di patogeni MDR e di antibiogramma, sono in linea con quanto evidenziato in un'altra analisi svolta in un nosocomio italiano [15]. Lo stesso studio evidenzia uno sfioramento della soglia di degenza, nel caso delle c-IAIA intorno al 16% dei casi analizzati, inferiore rispetto al 25% da noi riscontrato.

Entrando nello specifico dei pattern di resistenza osservati nel nostro campione, appaiono in linea con quelli evidenziati anche dal PNCAR [16], dove si mostra che l'incremento delle resistenze in Italia è relativo soprattutto a fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi in *E. coli* e *K. pneumoniae*. L'aumento è stato rilevato anche per piperacillina+tazobactam, ceftazidime, aminoglicosidi nel trattamento di *Pseudomonas aeruginosa*. I patogeni Gram-negativi, già prevalenti fra gli isolati, sono responsabili del 62% delle infezioni nosocomiali ed è proprio fra le specie Gram-negative che si è osservato un trend in aumento delle resistenze. Il nostro campione non è rappresentativo delle resistenze complessive essendo ristretto a due reparti e ad una sola tipologia di infezione.

La maggior parte delle terapie antibiotiche sono state empiriche (67%) di cui solo 3 iniziate con carbapenemico, altre 8 terapie iniziano con meropenem o imipenem ma a seguito di antibiogramma. La nostra analisi univariata non ha mostrato differenza di costo terapia di una strategia empirica rispetto ad una terapia mirata. La numerosità del nostro campione non consente inoltre di valutare l'impatto economico della strategia di de-escalation da un carbapenemico somministrato in empirica che, presumibilmente, dovrebbe mostrare vantaggi economici rispetto ad una terapia empirica che aggiunge farmaci di seconda linea solo a seguito della conferma antimicrobica in quanto la de-escalation comporta l'utilizzo di meno DDD di carbapenemico per proseguire con altra classe. Tuttavia l'utilizzo del carbapenemico in prima linea rappresenta una strategia non *carbapenem-sparing* e aumenta il tasso di resistenze a questa classe, si è detto infatti che secondo gli ultimi dati italiani *Klebsiella* spp è resistente al carbapenemico nel 33,5% dei casi vs. 8,1% della media EU. Questi risultati economici apparirebbero molto diversi a partire dal 2017, anno in cui sono apparse diverse versioni generiche del meropenem, abbattendo il costo anche di eventuali terapie mirate col carbapenemico. Nella nostra analisi due variabili si associano ad aumentato costo della terapia antibiotica: la presenza di patogeni MDR e l'escalation e il ricorso a più di 4 antibiotici. Dai nostri risultati si può desumere che la terapia antibio-

tica, sia essa mirata o empirica e con carbapenemico, rappresenti una voce marginale del ricovero per la gestione di una cIAI, il costo delle terapie aumenta in presenza di complicanze microbiologiche a causa del prolungarsi e susseguirsi delle somministrazioni.

La nostra analisi ha però evidenziato anche che il costo del DRG, incluso il valore fuori soglia, aumenta nei casi MDR (responsabili del 37% dei casi fuori soglia). Lo sfioramento del valore soglia ha comportato una compensazione media supplementare di 3.800 € a caso (225 € per ciascuno dei 405 giorni erogati fuori soglia). Ciò, dal punto di vista della farmacia ospedaliera, significa la copertura della spesa per terapie lunghe e con più antibiotici. Considerando però che un DRG erogato entro il valore soglia, quindi in appropriatezza, può essere valorizzato sino a 767 € giornalieri (MEF, stime 2014) [17] si comprende come i ricoveri prolungati da infezioni resistenti rappresentino, oltre che una concreta minaccia per il paziente e per il nosocomio, una perdita di produttività per l'ente.

Conclusioni

Nelle infezioni cIAI la presenza di patogeni MDR aumenta significativamente la durata della degenza, il costo del ricovero e i costi delle terapie antibiotiche. Il sostegno a strategie locali di *stewardship* antimicrobica prevede non solo il potenziamento del ricorso alla microbiologia e alle competenze infettivologiche ma anche l'analisi delle strategie terapeutiche da parte della Farmacia ospedaliera. In particolare, si è osservato un utilizzo limitato dei carbapenemici in empirica e un complessivo scarso ricorso a terapie mirate (1 su 3). Oltre a confermare il beneficio clinico ed organizzativo del ricorso a strategie terapeutiche mirate e di *carbapenem-sparing*, la nostra analisi di impatto economico delle resistenze nelle cIAI suggerisce anche che l'introduzione di nuove alternative terapeutiche efficaci nei casi MDR, e con il potenziale di ristabilire una pressione selettiva sull'epidemiologia locale, possono evitare l'insorgenza di costi ospedalieri significativi.

Bibliografia

1. ECDC (2010) Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3 <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-consumption-point-prevalence-survey-long-term-care-facilities-2010.pdf>
2. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS et al (2011) Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 69:357-362.
3. Capone A, Giannella M, Fortini D et al (2013) High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 19:E23-E30.
4. Tamma PD, Cosgrove SE (2011) Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 25:245-260.
5. Menichetti F, Sganga G (2008) Infezioni intraddominali: ambiti e definizioni. *Le Infezioni in Medicina* [Suppl. 1] febbraio 2008.
6. Sartelli M., Catena F, Ansaloni L et al (2012) Complicated in-

- tra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg* 7:36.
7. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al (2013) Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1-14.
 8. Studio di prevalenza europeo sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti. Protocollo 4.2 Codebook – Libro dei codici, luglio 2011.
 9. Allegato 1 - Classificazione Diagnosis Related Groups versione 24 - Tariffe ricoveri ordinari e DH per acuti http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStruttura-Regionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_AreeTematiche/PIR_Altricontenuti/PIR_TariffariDRGPrestazioni/PIR_DA923
 10. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), Stockholm 2017.
 11. Morales E, Cots F, Sala M et al (2012) Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res* 12:122.
 12. Eandi M (2009) Hospital management of complicated intra-abdominal infections: pharmacoeconomic evaluation. *J Chemother* 21[Suppl.1]:44-55.
 13. Dalfino L, Bruno F, Colizza S et al (2014) Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. *World J Emerg Surg* 9:39.
 14. De Angelis GD, D'Inzeo T, Fiori B et al (2014) Burden of antibiotic resistant gram negative bacterial infections: evidence and limits. *J Med Microbiol Diagn* 3:132.
 15. Saturnino P, Mannelli MP, Ravasio R (2017) Il costo della terapia antibiotica e dell'antibiotico-resistenza nelle infezioni intraddominali e urinarie complicate: l'esperienza di un grande presidio ospedaliero campano. *GHRTA* 4:e235-e234.
 16. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf
 17. The European House – Ambrosetti, Impatto economico dell'Antimicrobico resistenza in Italia, elaborazione su dati Ministero della Salute, CEIS, ECDC e Ministero dell'Economia e delle Finanze, 2017.