

Il costo della terapia antibiotica e dell'antibiotico-resistenza nelle infezioni intraddominali e urinarie complicate: l'esperienza di un grande presidio ospedaliero campano

Paola Saturnino¹, Maria Pia Mannelli¹, Roberto Ravasio²

¹Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Antonio Cardarelli, Napoli - Italy

²Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

The cost of antibiotic therapy and antibiotic resistance for complicated intra-abdominal infections (cIAs) and complicated urinary tract infections (cUTIs) in Italy

Objective: To assess costs associated with the treatment of community-acquired cIAs and cUTIs, from the Italian National Health Service perspective.

Methods: A retrospective observational cohort study was conducted. This study analyzed the charts of patients discharged from one Italian hospital between January 1 and December 31, 2015, with a primary diagnosis of community-acquired cIAs or cUTIs. Patient characteristics, diagnosis, cost and length of antibiotic therapy, cost and length of hospital stay and antibiotic resistance were all recorded. Costs were calculated in Euros at 2015 values.

Results: The records of 324 patients (mean age 59.0 years; 48.8% males) were analyzed, 239 with cIAs (mean age 59.9 years; males 53.2%) and 85 with cUTIs (mean age 56.5 years; males 38.8%). The average cost of care for a patient hospitalized due to cIAI was €8,519 (±€7,239) and due to cUTI was €3,866 (±€2,915). The average cost of the antibiotic therapy for a patient with cIAI was €503 (±€1,059) and with cUTI was €239 (±€526). Patients with antibiotic resistance received additional days of antibiotic therapy (cIAI: +9.5 days - $p < 0.0001$; cUTI: +17.3 days - $p < 0.0001$). Furthermore, they incurred in additional hospitalization costs (cIAI: €933 - $p < 0.0001$; cUTI: €272 - $p < 0.0001$).

Conclusions: These findings show that antibiotic resistance could increase the cost of care of community-acquired cIAs or cUTIs.

Keywords: Antibiotic resistance, Antibiotic therapy, Complicated intra-abdominal infections, Complicated urinary tract infections, Cost

Introduzione

La resistenza agli antibiotici, o antibiotico-resistenza, si manifesta ogniqualvolta un antibiotico atto a contrastare uno specifico batterio non riesce più a "ucciderlo" o a impedirne la proliferazione (1). L'antibiotico-resistenza può essere "intrinseca" oppure "acquisita" (1). Nel primo caso coincide con la naturale resistenza dei batteri a determinati antibiotici; nel secondo caso, invece, si presenta quando batteri normalmente sensibili agli antibiotici diventano resistenti a seguito di

modificazioni genetiche (1). Seppure le mutazioni genetiche dei batteri rappresentino un fenomeno naturale, un uso eccessivo e improprio degli antibiotici ne accelera la comparsa e la diffusione. (1). Nella maggior parte dei casi l'antibiotico-resistenza determina un allungamento del decorso della malattia, mentre nei casi più gravi può causare anche il decesso del paziente (1).

La presenza di antibiotico-resistenze viene riscontrata più frequentemente nelle infezioni che insorgono durante il ricovero ospedaliero, più propriamente conosciute come infezioni correlate all'assistenza (2). Tra queste, le infezioni complicate del tratto urinario (*complicated urinary tract infection*, cUTI) o intraddominali (*complicated intra-abdominal infection*, cIAI) rivestono maggiore importanza per diffusione epidemiologica e gravità clinica. Le infezioni del tratto urinario (UTI) costituiscono il 20,8% delle infezioni correlate all'assistenza, di cui il 35,6% in forma complicata (cUTI), sostenute nel 77,6% dei casi da batteri Gram-negativi quali *Escherichia* e *Pseudomonas aeruginosa* (3). Le infezioni intraddominali (IAI) spiegano poco meno del 6% delle infezioni

Accepted: October 31, 2017

Published online: November 15, 2017

Corresponding author:

Roberto Ravasio
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano, Italy
rravasio@aboutpharma.com

correlate all'assistenza, e quasi tutte sono complicate (cIAI) (4). Anche quest'ultime sono causate principalmente da batteri Gram-negativi quali *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. (5-7).

L'infezione che insorge durante il ricovero ospedaliero, provocata dalle resistenze generate da batteri Gram-negativi, determina un prolungamento della degenza con un conseguente aggravio dei costi ospedalieri (8). Secondo i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo spagnolo, il costo medio per paziente con *P. aeruginosa* MDR (*Multi Drug Resistant*) è stato tre volte maggiore rispetto a quello di un paziente con ceppo sensibile all'antibiotico-terapia (€15.265 vs €4.933) (9). Una successiva analisi, condotta in Italia con l'obiettivo di stimare i costi di gestione delle cIAI a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano (10), ha mostrato come il fallimento della prima terapia antibiotica sia predittore dell'incremento dei giorni di terapia antibiotica (+8,2 gg), della degenza ospedaliera (+11 gg) e dei costi di ospedalizzazione (pari a €5.592 - circa 3 volte rispetto a quelli associati al successo clinico).

I tassi di resistenza agli antibiotici in Italia si mantengono tra i più alti in Europa. In particolare, alcune regioni italiane, ad esempio la Campania, sono state oggetto di intervento dell'ECDC (*European Centre for Disease prevention and Control*) e di recenti politiche regionali di sorveglianza (1, 3, 11). Oltre la sorveglianza clinica (raggiungimento dei livelli assistenziali di appropriatezza), diviene fondamentale stimare anche l'impatto economico conseguente al mancato controllo di queste infezioni con l'obiettivo di ottimizzare le risorse sanitarie disponibili.

Obiettivo

La presente analisi ha avuto come obiettivo la stima del costo della terapia antibiotica somministrata per il trattamento delle infezioni intraddominali e urinarie complicate. Inoltre, nei casi in cui i dati raccolti lo hanno consentito, è stata fornita anche una stima del costo delle antibiotico-resistenze.

Metodi

Disegno dello studio

Lo studio, osservazionale e retrospettivo, ha considerato i pazienti afferenti all'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Antonio Cardarelli di Napoli (d'ora in poi nel testo "Centro"). I dati raccolti sono stati analizzati nel rispetto della normativa in materia di privacy e, al fine di garantire l'anonimato dei pazienti nel rispetto del "Codice di tutela dei dati personali" (D. Lgs. 196/03) e della deliberazione del Garante per la Protezione dei Dati Personali, vengono qui presentati in forma aggregata (12).

I ricoveri, associati a episodi di cIAI o cUTI, sono stati identificati sulla base delle informazioni cliniche indicate nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) riferite all'anno 2015 (periodo di osservazione dell'analisi). Nello specifico, le SDO sono state individuate grazie a un elenco di codici di diagnosi disponibile nella Tabella Supplementare S1 (Elenco codici ICD-9. Disponibile online su www.grhta.com) e procedure potenzialmente associabili a complicanze post-operatorie per interventi all'addome

e/o alle vie urinarie e/o comorbidità. Così facendo, in prima battuta, sono state individuate circa 800 SDO. Tra queste, successivamente, sono state considerate solo quelle riferite a ricoveri effettuati in reparti di urgenza e terapia intensiva, caratterizzati da una degenza superiore alle tre giornate poiché, sulla base della casistica del Centro, generalmente associati a infezioni intraddominali e urinarie complicate.

Selezione dei pazienti ricoverati

La definizione dei pazienti oggetto della presente analisi è avvenuta applicando i seguenti criteri:

- di inclusione
 - o Diagnosi clinica confermata di cUTI o cIAI secondo evidenza, referto TAC o altre indagini radiografiche, in aggiunta a esami ematochimici e relazione di interventi chirurgici.
 - o Età uguale o maggiore a 18 anni.
 - o Valutazione completa della cartella clinica e quindi del percorso del paziente.
- di esclusione
 - o Età inferiore ai 18 anni.
 - o Solo diagnosi anamnestica o clinica senza evidenza radiografica o chirurgica.
 - o Ricovero inferiore alle 3 giornate.
 - o Pielonefriti non acute.

Raccolta dati

La raccolta dei dati, effettuata mediante consultazione per ogni ricovero della rispettiva cartella clinica (individuata grazie alla relativa SDO), ha permesso di descrivere le principali caratteristiche anagrafiche dei pazienti (data di nascita e sesso), oltre a una serie di informazioni riguardanti i ricoveri ospedalieri, il tipo di infezione (cIAI o cUTI), la terapia antibiotica somministrata e l'eventuale presenza di antibiotico-resistenze. Nello specifico, per ogni ricovero è stato possibile risalire alla data di ammissione e dimissione, al numero di giornate trascorse in terapia intensiva (*Intensive Care Unit*, ICU), al reparto di dimissione, al DRG e alla relativa tariffa rimborsata e all'eventuale decesso del paziente. Le informazioni raccolte per gli antibiotici hanno permesso di determinare per ogni singolo paziente il numero e la durata complessiva delle terapie somministrate durante il ricovero ospedaliero. Oltre a ciò, per ogni singolo antibiotico somministrato, è stato possibile individuare la data di inizio e fine somministrazione, la via di somministrazione, la dose/die e il costo di acquisto sostenuto della farmacia ospedaliera del Centro. Infine, l'incrocio dei dati contenuti nelle cartelle cliniche con quelli della microbiologia, ha consentito di verificare l'esecuzione (o meno) dell'antibiogramma. L'esame, quando effettuato, ha permesso di indagare l'eventuale presenza di resistenze e il tipo di patogeno.

Analisi dei dati

In primo luogo, è stata fornita una breve descrizione delle caratteristiche dei pazienti (età e sesso) suddivisi per tipologia di infezione. Successivamente sono stati esaminati i ricoveri

ospedalieri e le terapie antibiotiche somministrate. I primi sono stati valorizzati sulla base della tariffa DRG associata, le seconde considerando il prezzo di cessione a carico della farmacia ospedaliera del Centro. Per entrambe le infezioni, oltre ai costi di trattamento, sono state presentate altre informazioni quali, ad esempio, la durata del ricovero o la durata del trattamento antibiotico, la distribuzione dei DRG o della terapia antibiotica. Le giornate e il costo medio della terapia antibiotica sono stati stratificati per il numero di antibiotici somministrati durante il ricovero, alla ricerca di un'eventuale correlazione. Sono stati inoltre identificati i casi in cui, durante il ricovero ospedaliero, è stato effettuato l'antibiogramma. Per questi si è poi proceduto a verificare se l'esecuzione dell'esame avesse una qualche relazione con il numero di antibiotici somministrati e/o il costo di trattamento. Infine, limitatamente ai casi in cui è stato effettuato l'antibiogramma, è stata condotta un'analisi sulle antibiotico-resistenze alla ricerca di eventuali associazioni con la durata e/o il costo della terapia antibiotica e/o la presenza di resistenza documentata.

Analisi statistica

Poiché lo studio, osservazionale retrospettivo, è stato condotto in un solo Centro, non è stata fatta alcuna stima della dimensione e della potenza statistica degli episodi/ricoveri oggetto della presente analisi. Le variabili quantitative sono state descritte come valore medio (\pm deviazione standard), mentre quelle categoriche come valore numerico (percentuale). Quando possibile, applicando il test *t* di Student (a due code), è stata valutata la significatività delle differenze tra le variabili rilevate/elaborate per le due infezioni esaminate. Ciò è stato fatto con l'obiettivo di evidenziare se tra le due tipologie di infezioni fossero presenti delle differenze nei consumi di risorse sanitarie. L'analisi è stata supportata dai programmi Microsoft® Excel® per Windows® (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA) e SPSS® versione 13.0 per Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Caratteristiche generali

In totale, con riferimento all'anno 2015, sono stati raccolti i dati per 324 pazienti ricoverati [59,0 anni ($\pm 18,9$); maschi 48,8%], di cui 239 con diagnosi di cIAI [59,9 anni ($\pm 18,9$); maschi 52,3%] e 85 con diagnosi di cUTI (56,5 anni ($\pm 18,8$); maschi 38,8%).

Ricoveri ospedalieri

Tra gli episodi di infezione intraddominale complicata, la Chirurgia d'Urgenza è stato il reparto con il maggior numero di dimissioni ($n = 111$; 46,4%). In caso di infezione complicata del tratto urinario, in ordine decrescente, i reparti con più dimissioni sono stati Medicina ($n = 34$; 40,0%), Urologia ($n = 26$; 30,6%) e Nefrologia ($n = 18$; 21,2%). Nell'84,9% dei casi di cIAI e nel 90,6% dei casi di cUTI il motivo di dimissione è associato alla risoluzione dell'episodio. Il tasso di mortalità riscontrato durante la degenza è stato maggiore per le infezioni intraddominale complicata (cIAI: 7,9%; cUTI 3,5% - $p = 0,2$).

La degenza media di un ricovero per cIAI è stata di 18,6 giornate ($\pm 15,5$), di cui 2,4 ($\pm 8,6$) trascorse in terapia intensiva; quella associata al ricovero per cUTI è stata di 19,2 giornate ($\pm 15,2$) con un tempo medio trascorso in terapia intensiva praticamente nullo [0,1 giornate ($\pm 0,6$)]. Per ciascun DRG, a livello di tariffa, è definita una media di degenza oltre la quale il ricovero viene considerato anomalo (oltre soglia): ciò si è verificato in 29 casi di cIAI e in 26 casi di cUTI (cIAI: 12,1%; cUTI: 30,6% - $p = 0,0001$).

I 324 ricoveri hanno determinato un costo complessivo (rimborso tariffa DRG) a carico del SSN pari a €2.364.590, di cui €2.035.984 (86,1%) per cIAI ed €328.606 per cUTI (13,9%). Significativamente superiore ($p < 0,0001$) è il costo medio del ricovero associato a un episodio di cIAI [€8.519 ($\pm €7.239$)] rispetto a quello di cUTI [€3.866 ($\pm €2.915$)]. I DRG 569 (Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore), 204 (Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne) e 165 (Appendicectomia con diagnosi principale complicata senza CC) rappresentano circa il 50% dei ricoveri per infezione intraddominale complicata. In presenza d'infezione complicata del tratto urinario sono i DRG 321 (Infezioni del rene e delle vie urinarie, età >17 anni senza CC), 320 (Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni con CC) e 305 (Interventi su rene e uretere, non per neoplasia senza CC) a coprire oltre il 70% dei ricoveri.

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica somministrata durante il ricovero ha assorbito mediamente 16,1 giornate ($\pm 13,6$) e 17,8 giornate ($\pm 13,7$) per il trattamento delle cIAI e cUTI, rispettivamente. La differenza di circa 2 giornate non è risultata significativa ($p = 0,33$). In entrambi i casi la copertura relativa, data dal rapporto tra numero di giornate in terapia antibiotica e degenza, si attesta attorno al 90% (cIAI = 86,6%; cUTI = 92,7% - $p = 0,14$). Nel 92,6% dei casi la terapia antibiotica è iniziata nella prima giornata del ricovero (cIAI = 91,6%; cUTI = 95,3% - $p = 0,26$).

Il costo complessivo della terapia antibiotica a carico della struttura ospedaliera è stato, a fronte di 9.262 (cIAI: 6.602; cUTI: 2.660) giornate di trattamento erogate, pari a €140.598, di cui €120.272 per cIAI (85,5%) ed €20.326 per cUTI (14,5%). Mediamente il costo per la gestione di un episodio di cIAI o cUTI determinato dalla terapia antibiotica è stato di €503 (± 1.059) e di €239 (± 526), rispettivamente. La differenza di €264 è risultata statisticamente significativa ($p = 0,003$).

I principi attivi più frequentemente utilizzati nel trattamento delle infezioni intraddominale complicata sono stati meropenem (20,9%), metronidazolo (14,1%) e ceftriaxone (14,1%). Mentre sono levofloxacina (17,0%), meropenem (16,3%) e ceftriaxone (15,9%) gli antibiotici maggiormente prescritti nella gestione delle infezioni complicate del tratto urinario.

Le Figure 1 e 2, rispettivamente per cIAI e cUTI, riportano la durata media e il costo medio della terapia antibiotica in funzione del numero di antibiotici somministrati durante il ricovero ospedaliero. In entrambi i casi si evidenzia un'associazione tra il numero di antibiotici somministrati e il numero delle giornate di terapia (cIAI: $R^2 = 0,9514$; cUTI: $R^2 = 0,9472$) o il costo medio della terapia (cIAI: $R^2 = 0,9846$; cUTI: $R^2 = 0,9343$).

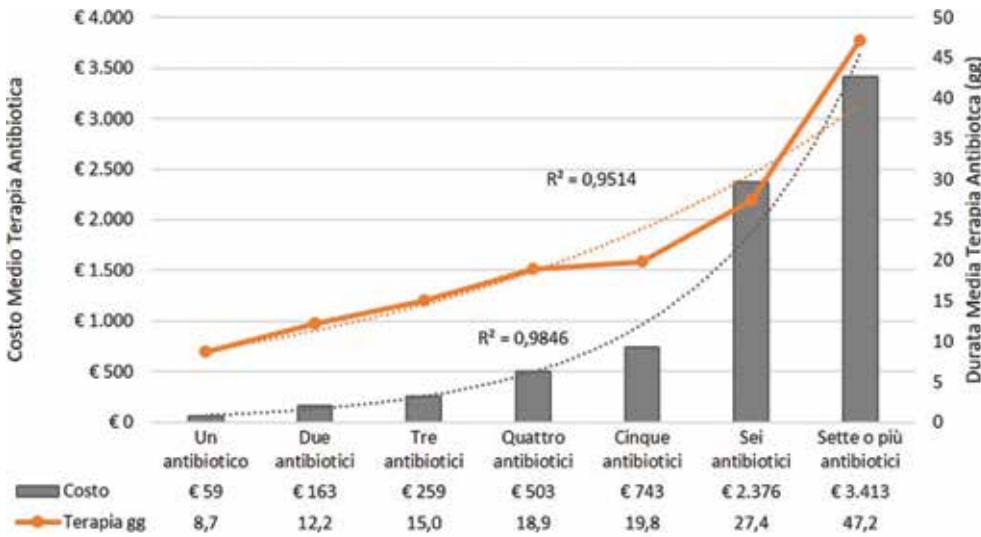


Fig. 1 - Durata media e costo medio della terapia antibiotica per numero di antibiotici (cIAI).

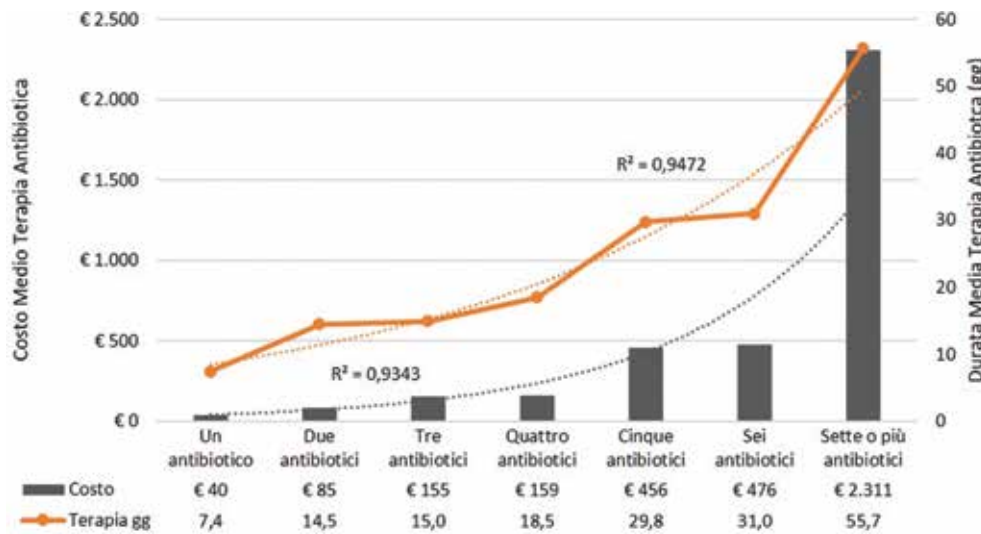


Fig. 2 - Durata media e costo medio della terapia antibiotica per numero di antibiotici (cUTI).

Antibiogramma e antibiotico-resistenze

In caso di infezione complicata intraddominale l'antibiogramma è stato effettuato nel 32,6% dei casi (n = 78); tale percentuale è poco superiore (p = 0,37) in caso di infezione complicata del tratto urinario (37,6%; n = 32). Quando richiesto, l'antibiogramma è stato effettuato mediamente 12,5 giorni (±14,0) dall'inizio della terapia antibiotica [cIAI: 12,3 giorni (±12,3); cUTI: 13,0 giorni (±17,7) - p = 0,836]. Nel complesso, solo nel 20% dei casi la terapia antibiotica è risultata mirata, ovvero impostata a seguito del riscontro della microbiologia.

Nelle cIAI circa il 70% dei patogeni è rappresentato da *Escherichia coli* (30,9%), *Staphylococcus* (15,5%), *Enterococcus* (14,4%) e *Klebsiella* (10,3%) (Tab. I). Le differenze nel costo medio associato alla terapia antibiotica per trattare questi quattro patogeni (a maggiore concentrazione - almeno 10 casi) non sono risultate significative. Gli stessi patogeni sono presenti anche nella maggior parte (circa l'84%) degli antibiogrammi

effettuati in caso di cUTI (*E. coli*: 36,8%; *Klebsiella*: 15,8%; *Enterococcus*: 15,8%; *Staphylococcus*: 10,5%) (Tab. II).

Confrontando il numero di antibiotici somministrati per la variabile "antibiogramma" si nota come, a parità di numero di antibiotici, il costo medio di trattamento sia sempre maggiore in presenza dell'esame di laboratorio (Tab. III). In assenza di antibiogramma la distribuzione degli episodi è maggiormente concentrata nelle classi da uno a tre antibiotici, mentre in presenza dell'esame la concentrazione degli episodi aumenta nelle classi da quattro a sette o più antibiotici.

Nel 65,4% (n = 51) degli antibiogrammi effettuati in caso di cIAI è stata rilevata la presenza di una antibiotico-resistenza; tale percentuale scende al 43,7% (n = 14) in caso di cUTI.

La Tabella IV riporta, suddiviso per tipo di infezione, il costo medio della terapia antibiotica calcolato in funzione dell'esecuzione dell'antibiogramma. Per entrambe le infezioni l'esame è stato eseguito in pazienti caratterizzati da una maggiore durata della terapia antibiotica e da un conseguente maggiore costo di trattamento. I pazienti con cIAI e antibiogramma (n = 78)



TABELLA I - Costo medio terapia antibiotica per specifico patogeno (CIAI)

Primo patogeno	N.	%	Durata media terapia antibiotica	Costo medio terapia antibiotica
Escherichia coli	30	30,9%	19,2	€794,07
Staphylococcus	15	15,5%	33,5	€1.681,93
Enterococcus	14	14,4%	37,6	€1.521,55
Klebsiella	10	10,3%	20,8	€846,87
Acinetobacter baumannii	7	7,2%	35,7	€3.738,44
Enterobacter cloacae ssp cloacae	5	5,2%	15,6	€688,08
Streptococcus	4	4,1%	13,8	€852,36
Pseudomonas aeruginosa	4	4,1%	47,3	€2.508,23
Proteus mirabilis	3	3,1%	22,7	€227,16
Stenotrophomonas maltophilia	1	1,0%	23,0	€4.006,56
Morganella morganii ssp	1	1,0%	16,0	€71,63
Corynebacterium spp	1	1,0%	27,0	€1.691,55
Bacteroides spp	1	1,0%	8,0	€943,12
Morganella morganii	1	1,0%	16,0	€71,63

TABELLA II - Costo medio terapia antibiotica per specifico patogeno (cUTI)

Primo patogeno	N.	%	Durata media terapia antibiotica	Costo medio terapia antibiotica
Escherichia coli	7	36,8%	40,0	€487,98
Klebsiella	3	15,8%	36,0	€392,67
Enterococcus	3	15,8%	28,3	€199,85
Staphylococcus	2	10,5%	42,0	€618,26
Clostridium spp	1	5,3%	24,0	€207,67
Enterobacter cloacae ssp cloacae	1	5,3%	21,0	€1.719,27
Acinetobacter baumannii	1	5,3%	14,0	€271,18
Proteus mirabilis	1	5,3%	8,0	€14,40

TABELLA III - Costo medio (CM) terapia con o senza antibiogramma

Numero antibiotici	No antibiogramma			Sì antibiogramma		
	N. ricoveri	Durata media terapia antibiotica (gg)	CM terapia antibiotica	N. ricoveri	Durata media terapia antibiotica (gg)	CM terapia antibiotica
Un antibiotico	45	8,0	€54,71	7	11,7	€62,72
Due antibiotici	71	11,8	€123,18	24	15,8	€202,14
Tre antibiotici	57	13,3	€145,94	30	18,3	€376,77
Quattro antibiotici	24	18,8	€261,25	15	18,9	€660,04
Cinque antibiotici	11	20,4	€342,64	13	25,5	€905,26
Sei antibiotici	3	26,0	€457,27	7	29,6	€2.384,03
Sette o più antibiotici	3	56,3	€2.400,38	14	47,1	€3.393,51
Totale	214	13,4	€178,22	110	22,6	€931,45

TABELLA IV - Durata media e costo medio (CM) della terapia antibiotica per antibiogramma

Antibiogramma	cIAI			cUTI		
	N. ricoveri	Durata media terapia antibiotica (gg)	CM terapia antibiotica	N. ricoveri	Durata media terapia antibiotica (gg)	CM terapia antibiotica
No antibiogramma	161	13,5	€202	53	13,2	€107
Sì antibiogramma	78	21,5	€1.126	32	25,4	€458
Totale	239	16,1	€503	85	17,8	€239

TABELLA V - Durata media e costo medio (CM) della terapia antibiotica per resistenza

Resistenza	cIAI			cUTI				
	N. ricoveri	Durata media degenza (gg)	Durata media terapia antibiotica (gg)	CM terapia antibiotica	N. ricoveri	Durata media degenza (gg)	Durata media terapia antibiotica (gg)	CM terapia antibiotica
Negativa	25	16,2	14,1	€837,81	18	22,4	21,7	€429,69
Positiva	51	29,4	25,6	€1.308,48	14	35,9	30,2	€494,85
- di cui pan-resistente	10	48,8	38,1	€3.259,53	2	52,5	43,5	€564,64

hanno evidenziato una significativa maggiore durata della terapia antibiotica [21,5 (\pm 16,1) vs 13,5 (\pm 11,3); $p = 0,0001$] e un significativo maggior costo di trattamento [€1.126 (\pm €1.541) vs €202 (\pm €494); $p < 0,00001$] rispetto a quelli che invece non erano stati sottoposti all'esame di laboratorio. Lo stesso risultato si evidenzia anche per i soggetti con cUTI [giornate di trattamento: 25,4 (\pm 18,1) vs 13,2 (\pm 7,2); $p = 0,0002$ - costo di trattamento: €458 (\pm €803) vs €107 (\pm €126); $p = 0,02$].

Tra le infezioni intraddominali complicate la presenza di una resistenza documentata è associata a un aumento della degenza (+13,2 giorni; $p = 0,0005$), della durata (+11,5 giorni; $p = 0,0002$) e del costo della terapia antibiotica (+€471; $p = 0,18$) rispetto all'assenza documentata di resistenze (Tab. V). Lo stesso scenario si presenta per le infezioni complicate del tratto urinario; la resistenza è associata a un aumento sia della degenza (+13,5 giorni; $p = 0,09$) che della durata (+8,5 giorni; $p = 0,24$) e del costo della terapia antibiotica (+€65; $p = 0,82$) (Tab. V). Tra i casi con resistenza documentata quelli pan-resistenti (cIAI = 10; cUTI = 2) sono caratterizzati da una maggiore degenza, durata e costo della terapia antibiotica (Tab. V).

Discussione

La presente analisi, osservazionale retrospettiva, ha cercato di fornire alcune informazioni in merito al costo generato dalla terapia antibiotica somministrata nel trattamento delle infezioni intraddominali e urinarie complicate. L'analisi, riferita all'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Antonio Cardarelli di Napoli, si è basata su 324 ricoveri effettuati nel 2015. Di questi, 239 hanno riguardato episodi di cIAI e 85 di cUTI.

I ricoveri sono stati presentati in termini di degenza e spesa a carico dell'SSN. Oltre a questi elementi descrittivi, per ciascuno di essi è stata confrontata la degenza rispetto a quella "soglia" definita dal DRG corrispondente. Nel 12,1% e 30,6% dei casi rispettivamente per cIAI e cUTI, la degenza

è stata "anomala", ovvero oltre soglia. Tali percentuali sono risultate tre e sette volte superiori, rispettivamente, a quella indicata, pari al 4%, per la Regione Campania dal Rapporto SDO 2015 (13). Questo dato, se considerato quale indicatore surrogato della gravità di malattia, potrebbe indicare una maggiore complessità dei casi qui selezionati.

La sensibile differenza nel costo medio del ricovero tra cIAI e cUTI (€4.635 - $p < 0,0001$) potrebbe essere in parte spiegata dal fatto che circa il 70% dei DRG in presenza di infezione intraddominale complicata sono chirurgici, mentre tale percentuale scende al 33% per le infezioni complicate del tratto urinario.

L'assenza di un criterio clinico per definire il successo o l'insuccesso della terapia antibiotica rappresenta probabilmente il principale limite dello studio. Va tuttavia ricordato che l'obiettivo dell'analisi riguarda la stima del costo delle terapie antibiotiche (e antibiotico-resistenze) e non quello del successo o insuccesso della terapia antibiotica somministrata. Tuttavia, la risoluzione dell'episodio, quale motivo di dimissione, può essere assunta come *proxy* del successo terapeutico. Così facendo, la risoluzione dell'episodio è stata dell'84,9% per le cIAI e del 90,6% per le cUTI.

Gli antibiotici maggiormente utilizzati sono stati ceftriaxone, meropenem, metronidazolo e levofloxacina. In circa il 90% dei casi la terapia antibiotica è stata somministrata nella prima giornata del ricovero con una durata media di 16,6 (\pm 13,6) giorni e una spesa media di €434 (\pm €955). Fra le molecole più utilizzate come prima linea va sottolineato il ricorso in 85 casi (26,2%) a una cefalosporina (ceftriaxone) e in 78 casi (24,4%) a un carbapenemico (meropenem). È stata evidenziata un'associazione tra il numero degli antibiotici somministrati e il numero delle giornate di terapia (cIAI: $R^2 = 0,9514$; cUTI: $R^2 = 0,9472$) o il costo medio (cIAI: $R^2 = 0,9846$; cUTI: $R^2 = 0,9343$). Il maggiore ricorso alla successiva somministrazione di antibiotici (nel 54,6% dei casi sono stati somministrati più di due farmaci) è associato a un prolungamento

della durata della terapia antibiotica e a un aumento dei costi a essa associati. Questo risultato trova conferma in quanto riportato nello studio di Dalfino e colleghi (10), dove un maggiore numero di antibiotici rappresenta un forte predittore di aumento dei costi di trattamento.

L'antibiogramma è stato mediamente effettuato in circa un terzo del campione (34,0%) a 12,5 giorni dall'inizio della terapia antibiotica. Anche nello studio condotto da Dalfino e colleghi (10) l'esame è stato effettuato in un numero limitato di pazienti ricoverati (18,5%). Gli stessi Autori affermano inoltre come iniziare un trattamento antibiotico con una terapia empirica possa determinare un aumento delle giornate di ricovero (+11 giornate) e un aumento dei costi associati alla gestione delle cIAI (+€5.500). Conseguentemente, visto che anche nella presente analisi i pazienti con antibiogramma presentano una degenza più lunga (+10,6 giornate; $p < 0,0001$) e un aumento del costo della terapia antibiotica (+€753; $p < 0,0001$), si potrebbe ipotizzare che l'esame venga richiesto a fronte di una risposta non adeguata alla terapia empirica somministrata.

L'antibiogramma è stato effettuato in soli 110 casi. La presenza di un'antibiotico-resistenza, rilevata nel 59,1% di questi casi, è stata associata, rispetto ai casi con esito negativo, a un aumento della degenza (cIAI: 13,2 giorni - $p = 0,0005$; cUTI: 13,5 giorni - $p = 0,09$), della durata (cIAI: 11,5 giorni - $p = 0,0002$; cUTI: 8,5 giorni - $p < 0,24$) e del costo della terapia antibiotica (cIAI: €471 - $p = 0,18$; cUTI: €65 - $p = 0,82$) (Tab. V). Dal confronto sono stati esclusi tutti i casi per i quali non è stato effettuato l'antibiogramma, anche se per questi ultimi potrebbe essere plausibile ipotizzare l'assenza di una resistenza. Considerando anche questi ultimi casi, le differenze tra i due gruppi sarebbero risultate più marcate.

Purtroppo il campione qui analizzato non ha permesso di condurre una più ampia analisi della variazione del carico assistenziale in funzione della presenza di resistenza per uno specifico patogeno o più patogeni (*Multi Drug Resistance*); aspetto che è stato invece oggetto di una revisione della letteratura condotta da Gandra e colleghi (14). Tale analisi ha mostrato che i costi di gestione della resistenza per un patogeno variano con un fattore moltiplicativo compreso tra 2 e 25 volte rispetto allo stesso patogeno con sensibilità alla terapia antibiotica impostata (14).

Lo studio condotto da Dalfino e colleghi (10), oltre alla percentuale di pazienti con antibiogramma, ha permesso di riscontrare i risultati di costo qui ottenuti. Il confronto è però limitato alle sole cIAI in quanto Dalfino e colleghi (10) hanno raccolto, nel corso del 2009, le informazioni per 260 pazienti ricoverati in quattro Centri (Bari, Firenze, Torino e Verona) con diagnosi di infezione intraddominale complicata. I pazienti sono risultati mediamente più giovani rispetto a quelli qui osservati (48,9 anni vs 59,9 anni), mentre in entrambi i casi più del 50% dei pazienti è di sesso maschile. Il costo medio per il ricovero, pari a €4.385, è risultato sensibilmente inferiore a quello trovato in questa sede (€8.519). Questa differenza potrebbe essere spiegata dalla diversa metodologia seguita. Nello studio di Dalfino e colleghi (10) i costi dei ricoveri sono stati calcolati al netto delle procedure chirurgiche e quindi inferiori alle tariffe DRG qui considerate. Anche per la terapia antibiotica somministrata si riscontra una sensibile differenza (€1.943 vs €503); questa potrebbe essere in parte spiegata

da differenti prezzi di acquisto, in quanto riferiti a diversi momenti temporali (2009 vs 2015), e dai diversi principi attivi somministrati (ampicillina, amoxicillina, piperacillina, tazobactam rispetto a ceftriaxone, meropenem, metronidazolo).

Poiché non è stato possibile risalire al reale importo rimborsato al Centro, la stima del costo del ricovero ospedaliero è stata effettuata utilizzando come *proxy* le tariffe DRG adottate dalla Regione Campania. Ciò non ha permesso di evidenziare eventuali differenze di costo tra ricoveri la cui degenza sia risultata superiore o inferiore rispetto a quella soglia. Come conseguenza non sono state condotte analisi finalizzate a confrontare il costo del ricovero rispetto a parametri quali, ad esempio, la durata della degenza, la presenza di resistenze, oppure l'esecuzione dell'antibiogramma.

Oltre ai limiti già citati (antibiogrammi effettuati, successo terapeutico) si ricorda che, nonostante l'ampia numerosità, essendo il campione riferito a un unico Centro, i risultati potrebbero non essere rappresentativi dell'intera realtà italiana. Non è stato inoltre possibile fornire alcun dato sull'appropriatezza delle terapie antibiotiche somministrate, mentre il costo della terapia antibiotica e delle antibiotico-resistenze è finalizzato al solo costo della terapia farmacologica somministrata, escludendo, di fatto, altre voci di spesa quali esami diagnostici, test di laboratorio, visite ecc. I nostri risultati vanno tuttavia nella direzione di identificare alcuni dei driver dell'aumento di costo della gestione delle infezioni ospedaliere. Una revisione qualitativa ed esaustiva di tali driver/determinanti è offerta da un recente *Policy paper* dall'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) in cui si descrivono come principali responsabili dell'aumento dei costi sanitari in presenza di infezioni resistenti: (i) l'utilizzo di terapie di seconda linea più selettive, aggressive e più costose secondo una strategia di "escalation" a partire da una terapia empirica, (ii) l'aumento dell'intensità di cura per trattare le resistenze (reinterventi, permanenza in ICU, isolamento); (iii) il prolungarsi della degenza con conseguente aumento delle risorse, strumentali e umane, coinvolte, e (iv) l'utilizzo indiscriminato di terapie selettive e costose come prima linea a fronte del sospetto di resistenza secondo, quindi, una strategia di "de-escalation" indiscriminata (15). I nostri dati non consentono di isolare questi pattern clinici ma lasciano supporre che vi siano anche nel Centro aree di miglioramento che richiedono una riflessione più approfondita sull'impatto clinico ed economico della *governance* degli antibiotici.

Conclusioni

Oltre ai vantaggi clinici, una somministrazione efficiente delle terapie antibiotiche nella gestione delle cIAI e delle cUTI dovrebbe accompagnarsi a un attento monitoraggio delle resistenze locali ed essere indirizzata da dati tempestivi di microbiologia, raccolti anche attraverso sistemi di sorveglianza antimicrobica. Similmente ad altre, la presente analisi mostra come i casi di cIAI e cUTI in cui la terapia è stata impostata correttamente (empiricamente o in presenza di antibiogramma) possano determinare, rispetto agli altri casi, un risparmio per l'SSN oltre a una eventuale maggiore redditività dei ricoveri per le strutture ospedaliere (minore degenza a parità di tariffe rimborsate).

Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from MSD Italia srl.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest related to the article.

Bibliografia

1. <http://ecdc.europa.eu/it/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/general-public.aspx>. Accessed May 2017.
2. Epicentro. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Infezioni correlate all'assistenza. Disponibile sul sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/infezioni_correlate/infezioni.asp. Accessed May 2017.
3. ECDC Surveillance Report. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012.
4. Malacarne P, Langer M, Nascimben E, et al. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: Findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med*. 2008; 36(4):1105-13.
5. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):1
6. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):36.
7. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012;72(6):e17-e32.
8. De Angelis GD, D'Inzeo T, Fiori B, et al. Burden of antibiotic resistant gram negative bacterial infections: evidence and limits. *J Med Microb Diagn*. 2014;3:132.
9. Morales E, Cots F, Sala M, et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:122.
10. Dalfino L, Bruno F, Colizza S, et al. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:39
11. <http://www.regione.campania.it/it/tematiche/antibiotico-resistenza-ed-infezioni-correlate-all-assistenza-64in>. Accessed May 2017.
12. Disponibile al sito: http://www.gazzettaufficiale.it/gazzetta/serie_generale/caricaDettaglio?dataPubblicazioneGazzetta = 2012-03-26&numeroGazzetta = 72. Accessed May 2017.
13. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero - Dati SDO 2015. Ministero della Salute. Disponibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2548_allegato.pdf. Accessed May 2017.
14. Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R, et al. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clin Microbiol Infect*. 2014;20: 973-9.
15. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond - OECD 2015 Antimicrobial resistance - Policy Insights (November 2016) OECD <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf>. Accessed May 2017.