

Gestione ospedaliera dei pazienti affetti da infezioni intraddominali complicate: considerazioni farmacoeconomiche

Hospital management of complicated intra-abdominal infections: pharmacoeconomic evaluations

Mario Eandi

Istituto di Farmacologia, Università degli Studi di Torino, Italy

INTRODUZIONE

Le infezioni intra-addominali costituiscono un rilevante problema sanitario e rappresentano un grave onere economico per gli ospedali, i sistemi sanitari nazionali (SSN) e le società dei paesi industrializzati, come l'Italia.

Le infezioni intra-addominali complicate, in particolare, sono eventi gravi che richiedono il ricovero ospedaliero in un reparto di chirurgia e/o rianimazione e sono associate ad un tasso di mortalità variabile, ma tendenzialmente elevato, stimato in un range oscillante dall'1% fino al 60% in funzione della causa e della gravità dell'infezione [1-3].

Secondo un'indagine a campione attuata negli anni 1993-95, le infezioni intra-addominali rappresentano circa il 20% del totale delle infezioni trattate negli ospedali italiani e, come incidenza annuale, sono seconde solo alle infezioni delle vie respiratorie: nel 1995 oltre 260.000 pazienti risultavano essere stati ricoverati per infezioni intra-addominali, per un totale di oltre 2.200.000 giornate di terapia antibiotica [4]. Si stima che circa l'80-90% di queste infezioni sia acquisita in ambito extra-ospedaliero [4, 5]. Secondo una nostra stima approssimativa, attuata assumendo i valori attuali delle tariffe DRG (vedi oltre), l'onere finanziario di questi ricoveri grava annualmente sul SSN italiano per circa 1,5 miliardi di Euro. Il SSN deve, poi, farsi carico dei costi dell'assistenza sanitaria extra-ospedaliera (medica, specialistica, farmaceutica) di questi pazienti nel periodo della convalescenza

e/o dell'invalidità post-ricovero. Infine, sui pazienti e sulle loro famiglie, nonché sul mondo produttivo, pesano i costi diretti non sanitari ed i costi indiretti indotti dalla morbidità e dalla mortalità delle infezioni intra-addominali. Pertanto, il costo totale di malattia delle infezioni intra-addominali potrebbe essere almeno due volte l'onere economico dei ricoveri ospedalieri e comportare per l'Italia un peso finanziario di oltre 3 miliardi di euro all'anno.

La gestione terapeutica dei pazienti affetti da cIAIs prevede il ricovero ospedaliero per fornire la necessaria assistenza di supporto, effettuare l'intervento chirurgico per rimuovere il focolaio infettivo ed attuare una adeguata terapia antibiotica empirica-ragionata ad ampio spettro per via parenterale [6-8]. La terapia antibiotica generalmente viene completata in ambito ospedaliero e solo raramente continua a domicilio secondo programmi di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) o di ospedalizzazione domiciliare.

Numerose sono le alternative oggi disponibili nella scelta della terapia antibiotica empirica delle infezioni intra-addominali, come precedentemente discusso da vari autori in questo volume in relazione alla composta eziologia batterica, alle diverse sedi e manifestazioni cliniche delle infezioni intra-addominali, alle caratteristiche farmacocinetiche-farmacodinamiche degli antibiotici ed alle linee guida esistenti.

La molteplicità delle alternative tra cui poter scegliere e la ben nota scarsità delle risorse disponibili per la gestione del servizio sanitario

ad ogni livello della sua organizzazione (ospedale, ASL, Regione, Ministero) sono le fondamentali motivazioni che supportano l'opportunità di attuare una corretta valutazione farmacoeconomica della terapia antibiotica dei pazienti affetti da cIAIs [9].

Minimizzazione dei costi vs valorizzazione dei percorsi terapeutici individuali

La scelta di una terapia antibiotica, come ogni tipo di decisione, comporta un insieme complesso e specifico di conseguenze positive o negative, dirette ed indirette, reversibili o irreversibili, che si manifestano a breve o lunga distanza di tempo dalla scelta. Le conseguenze di una scelta terapeutica riguardano contemporaneamente la salute dei pazienti e delle popolazioni e l'economia dei SSN e della società.

Ogni terapia antibiotica genera un differente profilo di efficacia, utilità e sicurezza, e comporta un differente profilo di consumo delle risorse economiche a carico del SSN, dei pazienti e più in generale della società. Mentre il valore terapeutico di un farmaco viene giudicato dal rapporto tra rischi e benefici, ovvero dal confronto dei profili di efficacia-utilità e di tollerabilità-sicurezza, il suo valore economico viene giudicato dal rapporto tra costi e benefici e soprattutto dalla possibilità di incrementare i benefici sanitari ad un costo sostenibile per il SSN e per la società.

Sotto il profilo tecnico l'analisi farmacoeconomica completa consiste nella "valutazione delle relazioni tra costi (input) e conseguenze (output) di uno o più programmi terapeutici" [10]. In pratica, quando le alternative confrontate presentano livelli medi di efficacia (tassi di guarigione e/o di utilità) significativamente differenti, viene utilizzata la tecnica dell'analisi costo-efficacia (CEA); quando, invece, le alternative confrontate possono essere considerate mediamente equivalenti come efficacia terapeutica, viene utilizzata la minimizzazione dei costi (CM), una tecnica relativamente più semplice che, limitandosi a confrontare il costo netto delle diverse opzioni, pone il criterio decisionale nel minor costo.

Nell'ambito di terapie antibiotiche la minimizzazione dei costi viene più frequentemente utilizzata, soprattutto perché, oggi, per la maggior parte delle infezioni anche gravi possiamo disporre di uno o più antibiotici in grado di raggiungere praticamente il massimo livello possibile di efficacia terapeutica. Inoltre, ogni nuovo antibiotico ottiene l'autorizzazione all'immis-

sione in commercio (AIC) solo se risulta essere mediamente efficace almeno quanto il farmaco di riferimento in una data infezione: un esempio è la recente AIC di tigeciclina per le cIAIs ottenuta con studi pivotali che hanno documentato un livello di efficacia clinica e batteriologica statisticamente non inferiore al farmaco di confronto selezionato (imipenem/cilastatina) [11].

A conferma di ciò, una recente meta-analisi della Cochrane, avendo analizzato comparativamente il profilo di efficacia e di tollerabilità degli antibiotici utilizzati come terapia empirica di 1ª linea nelle cIAIs, ha dovuto concludere che i 16 differenti regimi terapeutici che è stato possibile confrontare non potevano essere differenziati sotto il profilo dell'efficacia e della mortalità [12]. Lo studio, basato sulla selezione di 40 studi clinici controllati, ha incluso 5.094 pazienti. Gli autori, tuttavia, non hanno potuto elaborare alcuna raccomandazione sulla scelta dell'antibiotico da usare empiricamente in 1ª linea nelle cIAIs, limitandosi ad osservare che altri fattori come linee guida e preferenze locali, facilità di somministrazione, disponibilità e costi degli antibiotici, possono contribuire ad indirizzare la scelta del trattamento antibiotico iniziale [12].

Gli studi di non inferiorità ed anche quelli di equivalenza terapeutica non affrontano il tema cruciale della equivalenza individuale dei vari trattamenti, ovvero non sono in grado di stabilire se le diverse alternative terapeutiche disponibili possono garantire la stessa probabilità di successo nel singolo paziente. D'altra parte, nessun antibiotico risulta microbiologicamente e clinicamente efficace nel 100% dei pazienti (nel caso delle cIAIs la quota di efficacia è stimata attorno al 75-80%). I pazienti che non rispondono all'antibiotico di prima scelta devono essere trattati con altri antibiotici lungo un percorso personalizzato nel quale non sempre è possibile attuare la strategia, ritenuta ottimale, della scelta mirata dell'antibiotico. Questo dato di fatto rende ancora più centrale la rilevanza di una scelta razionale ed appropriata della terapia antibiotica, non solo per le ricadute sulla salute dei pazienti, ma anche per le conseguenze economiche a carico del SSN, dei pazienti e della società nel suo insieme.

La terapia antibiotica empirica delle infezioni intra-addominali complicate (cIAIs) è un chiaro esempio della complessità e della rilevanza delle relazioni esistenti tra appropriatezza dei percorsi diagnostico-terapeutici e produzione di e-

siti sanitari (morbilità e mortalità) ed economici (consumo di risorse sanitarie e non sanitarie) che impattano sui pazienti, sul SSN, sugli ospedali, nonchè sulla società nel suo insieme.

Nella presente analisi farmacoeconomica adottiamo, in linea prioritaria, il criterio realistico di garantire ad ogni paziente affetto da cIAI il miglior trattamento possibile secondo i canoni di appropriatezza d'uso degli antibiotici condivisi dalla letteratura scientifica e dagli autori di questo volume: siamo, infatti, consapevoli che l'obiettivo astratto di raggiungere la massima efficienza allocativa delle risorse attraverso i paradigmi dell'analisi costo-efficacia o della minimizzazione dei costi ha significato solo per l'insieme dei pazienti, mentre può portare a soluzioni di fatto conflittuali con gli interessi individuali di una buona parte di questi pazienti.

Le alternative terapeutiche

La maggior parte delle terapie antibiotiche delle cIAIs si polarizza attorno a due strategie principali:

- 1) la monoterapia attuata con un antibiotico parenterale ad ampio spettro da scegliere tra le betalattamine protette, i carbapenemi o tigeciclina;
- 2) l'associazione di due antibiotici parenterali, uno dei quali ad ampio spettro come le cefalosporine, i fluorochinoloni o gli aminoglicosidi, e l'altro attivo sui germi anaerobi (metronidazolo) o su patogeni difficili, multiresistenti, più frequentemente responsabili delle infezioni di origine nosocomiale [6].

La Tabella 1 riassume le principali alternative disponibili in Italia per la terapia antibiotica delle cIAIs, raccolte in base alle indicazioni più recenti della letteratura, comprese le linee guida esistenti, ed alle valutazioni degli autori di questo volume. Per ogni antibiotico o associazione di antibiotici sono riportati i costi giornalieri di somministrazione a carico dell'ospedale, suddivisi in costo per l'acquisto del farmaco ed in costi dei materiali e del lavoro infermieristico necessari. In nessun caso questi costi di somministrazione devono essere analizzati secondo la logica della minimizzazione dei costi e portare all'automatica esclusione dei trattamenti più costosi. Infatti, le alternative indicate non sono necessariamente equivalenti, sotto il profilo sia dell'efficacia sia della tollerabilità e sicurezza, né per il singolo paziente né mediamente per l'insieme dei pazienti affetti da cIAIs. Piuttosto, esse rappresentano il ventaglio delle principali opzioni entro le quali un medico preparato può

scegliere, caso per caso, per attuare un appropriato e personalizzato trattamento di prima linea ed eventualmente un trattamento di salvataggio dopo il possibile fallimento di questa.

La consapevolezza dei costi di trattamento delle diverse opzioni può aiutare il medico ad attuare scelte più responsabili e mature e ad includere nelle sue valutazioni non solo criteri di beneficiabilità verso il proprio paziente ma anche criteri di equità verso la moltitudine nascosta degli altri pazienti i cui bisogni possono essere adeguatamente soddisfatti solo se l'intero sistema sanitario riesce ad essere non solo efficiente ma anche parsimonioso.

Appropriatezza, eradicazione ed esiti

L'appropriatezza di un trattamento antibiotico su base empirica viene definita dal grado di copertura antimicrobica teoricamente raggiungibile (spettro d'azione dell'antibiotico o dell'associazione di antibiotici in relazione alla prevalenza dei patogeni responsabili dell'infezione) e dall'ottimizzazione delle condizioni che favoriscono l'eradicazione e minimizzano il rischio di reazioni avverse (via e modalità di somministrazione, schema posologico e durata del trattamento, eventuale disegno sequenziale).

Le analisi farmacoeconomiche degli antibiotici adottano quasi sempre, come parametro di efficacia, il tasso di successi terapeutici, definiti generalmente come guarigioni cliniche dell'infezione senza dover aggiungere antibiotici o modificare la terapia iniziale. Diversi studi, compresi quelli clinici di fase III su tigeciclina, hanno documentato come l'eradicazione dei patogeni (efficacia microbiologica) sia strettamente correlata con il pieno successo clinico, mentre i casi di mancata eradicazione siano correlati alla necessità di utilizzare altri antibiotici, all'insorgenza di complicazioni cliniche e talvolta alla morte del paziente [13].

Eradicare, dunque, nel singolo paziente i patogeni responsabili dell'infezione è il primo fondamentale obiettivo di una adeguata ed appropriata terapia antibiotica delle cIAIs ed il raggiungimento di questo obiettivo nel maggior numero possibile di pazienti può essere considerato il principale indicatore di un uso appropriato degli antibiotici.

Diversi autori hanno evidenziato e documentato la relazione esistente tra appropriatezza della terapia antibiotica empirica iniziale ed esiti clinici di gravi infezioni trattate in ospedale: risoluzione del processo infettivo, insorgenza di complicazioni, aggiunta o cambio di antibiotici-

Tabella 1 - Principali alternative nella terapia antibiotica empirica delle infezioni intra-addominali complicate e loro costi giornalieri per l'ospedale (prezzi ospedalieri: Maggio 2007).

Alternative terapeutiche	Costi giornalieri terapia antibiotica			
	Acquisto €	Materiali €	Lavoro €	Totale €
Monoterapie				
Betalattamine protette				
Ampicillina/sulbactam 3 g QID	7,92	20,84	36,00	64,76
Amoxicillina/ac. clavulanico 2 g TID	9,21	15,63	27,00	51,84
Piperacillina/tazobactam 4 g TID	38,91	15,63	27,00	81,54
Piperacillina/tazobactam 4 g QID	51,88	20,84	36,00	108,72
Carbapenemi				
Imipenem/cilastatin 500 mg QID	40,24	18,44	36,00	94,68
Imipenem/cilastatin 1 g TID	60,36	15,63	28,80	104,79
Meropenem g TID	58,25	15,63	27,00	100,88
Ertapenem g UID	40,61	5,21	9,00	54,82
Altri				
Tigeciclina 50 mg BID	98,00	10,42	18,00	126,42
Associazioni				
Cefalosporina + altro				
Cefazolin 1 g QID + Metronidazolo 500 mg QID	13,73	41,68	72,00	127,41
Cefoxitin 2 g QID + Metronidazolo 500 mg QID	25,09	41,68	72,00	138,77
Ceftriaxone 2 g UID + Metronidazolo 500 mg QID	15,23	26,05	45,00	86,28
Cefotaxime 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID	19,10	36,47	63,00	118,57
Ceftazidime 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID	41,27	36,47	63,00	140,74
Cefepime 2 g BID + Metronidazolo 500 mg QID	34,17	31,26	54,00	119,43
Fluorochinolone + altro				
Ciprofloxacina 400 mg BID + Metronidazolo 500 mg QID	63,55	31,26	54,00	148,81
Ciprofloxacina 400 mg TID + Metronidazolo 500 mg QID	92,24	36,47	63,00	191,71
Levofloxacina 500 mg BID + Metronidazolo 500 mg QID	55,91	30,06	54,00	139,97
Ciprofloxacina 400 mg BID + Metronidazolo 500 mg QID + Amikacina 1 g UID	68,08	36,47	63,00	167,55
Aminoglicoside + altro				
Gentamicina 240 mg UID + Clindamicina 600 mg BID	6,17	15,63	28,20	50,00
Amikacina 1 g UID + Clindamicina 600 mg BID	9,08	15,63	27,00	51,71
Amikacina 1 g UID + Piperacillina/Tazobactam 4 g TID	43,44	20,84	36,00	100,28
Amikacina 1 g UID + Piperacillina/Tazobactam 4 g QID	56,41	26,05	45,00	127,46
Amikacina 1 g UID + Imipenem 500 mg QID	44,77	23,65	45,00	113,42
Amikacina 1 g UID + Imipenem 1 g TID	64,89	20,84	37,80	123,53
Amikacina 1 g UID + Meropenem 1 g TID	62,78	20,84	36,00	119,62
Amikacina 1 g UID + Piperacillina/Tazobactam 4 g TID + Metronidazolo 500 mg QID	49,61	41,68	72,00	163,29
Amikacina 1 g UID + Piperacillina/Tazobactam 4 g QID + Metronidazolo 500 mg QID	62,58	46,89	81,00	190,47
Altre associazioni				
Aztreonam 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID	57,77	36,47	64,80	159,04
Aztreonam 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID + Amikacina 1 g UID	62,30	41,68	73,80	177,78
Antibiotici Antienterococchi*				
Vancomicina 500 mg QID	15,60	20,84	36,00	72,44
Teicoplanina 400 mg UID	87,60	5,21	9,60	102,41

*Da usare in aggiunta ad altri antibiotici quando vi sia un'evidenza della presenza di enterococchi.

co, necessità di reintervento chirurgico, comparsa di reazioni avverse, prolungamento della degenza, grado di soddisfazione del paziente ed anche mortalità [2, 14-20]. Alcuni di questi studi hanno preso in considerazione specificamente le cIAIs [2, 14, 15, 19]. Si tratta di studi retrospettivi, condotti su data base ospedalieri, che hanno documentato su ampie casistiche di infezioni intra-addominali complicate la relazione tra appropriatezza della terapia antibiotica empirica iniziale e gli esiti sanitari ed economici.

Oltre 15 anni or sono Mosdell et al. avevano già documentato l'importanza di una adeguata copertura antibiotica ad ampio spettro nel trattamento delle peritoniti acquisite in comunità, dimostrando come l'adozione di un'appropriata terapia antibiotica empirica iniziale fosse in grado di ridurre di circa il 50% il rischio di complicazioni, infezioni della ferita, ascessi postoperatori e reinterventi [18]. Più recentemente lo studio di Peter Davey et al. ha stimato che la scelta appropriata dell'antibiotico iniziale aumenta la percentuale di successi clinici, riduce la durata della degenza e riduce i costi dell'assistenza ospedaliera [19].

In uno studio molto recente, condotto in Germania su 425 pazienti affetti da peritonite secondaria acquisita in comunità e sottoposti ad intervento chirurgico, è stato documentato che nel 13% dei casi la terapia antibiotica parenterale iniziale era inadeguata perché non copriva tutti i batteri isolati o non copriva sia gli aerobi sia gli anaerobi nei casi di assenza di risultati microbiologici [15]. Il tasso di successi clinici, ottenuti con la terapia empirica iniziale (even-

tualmente secondo la strategia sequenziale) instaurata dopo l'intervento, è stato complessivamente del 75,7% (95% CI: 70,6-81,2). La probabilità di successo è risultata significativamente più elevata quando la terapia antibiotica iniziale era appropriata (78,6%; 95% CI: 73,6-83,9) rispetto a quando era inappropriata (53,4%; 95% CI: 41,1-69,3).

La Tabella 2 riporta le percentuali degli esiti clinici osservati sull'intero campione di pazienti, mentre la Tabella 3 riassume la relazione tra esiti clinici e durata del trattamento antibiotico o della degenza. In caso di successo clinico i pazienti hanno avuto una degenza media in ospedale di 13,9 giorni (95% CI: 13,1-14,7), mentre in caso di insuccesso la degenza media è stata di 19,8 giorni (95% CI: 17,3-2,3). Questo studio dimostra, quindi, che l'appropriatezza della terapia antibiotica parenterale iniziale è un buon predittore di successo clinico al quale è associata una minore durata della degenza e quindi dei costi di gestione ospedaliera [15].

Uno studio, appena pubblicato, condotto in ospedali spagnoli da Barè et al. su 376 casi di infezioni intra-addominali secondarie ha confermato la stretta correlazione tra appropriatezza della terapia empirica iniziale ed esiti clinici (Tabella 4) [14]. Anche in questa casistica il 13,6% dei pazienti (95% CI: 10-17) ha ricevuto un trattamento antibiotico empirico iniziale giudicato inappropriato. L'appropriatezza dell'antibiotico iniziale è risultata essere significativamente correlata con il tasso di successi clinici ($p < 0,001$). L'inappropriatezza è risultata significativamente correlata con la necessità di utilizzare altri antibiotici di seconda linea

Tabella 2 - Esiti clinici del trattamento antibiotico di prima linea in un campione di 425 pazienti affetti da infezione intra-addominale secondaria acquisita in comunità sottoposti ad intervento chirurgico, trattati in Germania nel periodo gennaio 1999 - settembre 2001 (modificata da: Krobot et al., 2004) [15].

<i>Esito clinico</i>	<i>N° (%) secondo classificazione gerarchica</i>	<i>N° (%) secondo classificazione non gerarchica*</i>
Successi		
Ottenuti solo con terapia antibiotica iniziale	293 (69%)	293 (69%)
Ottenuti con terapia sequenziale	29 (7%)	29 (7%)
Fallimenti		
Aggiunta di altri antibiotici	61 (14%)	79 (19%)
Reintervento nella sede d'infezione	21 (5%)	23 (5%)
Morte causata dall'infezione	12 (3%)	12 (3%)
Morte per altre cause	9 (2%)	9 (2%)
*Nella classificazione non gerarchica, le percentuali non sommano a 100 perché alcuni pazienti sono stati classificati in diverse categorie di fallimento: 18 pazienti sono stati trattati con antibiotici aggiuntivi e sono stati rioperati o sono morti; 2 pazienti sono stati rioperati e sono morti.		

Tabella 3 - Relazione tra esiti clinici e durata (giorni) della terapia antibiotica e della degenza ospedaliera stimata in un campione di pazienti affetti da infezione intra-addominale secondaria acquisita in comunità sottoposti ad intervento chirurgico, trattati in Germania nel periodo gennaio 1999 - settembre 2001 (modificata da: Krobot et al., 2004) [15].

<i>Esito clinico</i>	<i>N° (%) Pazienti</i>	<i>N° giorni (95% CI) di terapia antibiotica parenterale*</i>	<i>N° giorni (95% CI) di degenza in ospedale*</i>
Successi	322 (76%)	6,4 (6,1-6,7)	13,9 (13,1-14,7)
Fallimenti	103 (24%)	10,6 (9,3-11,9)	19,8 (17,3-22,3)
Aggiunta di altri antibiotici	61 (14%)	8,9 (7,9-9,8)	18,2 (15,5-20,9)
Reintervento nella sede d'infezione	21 (5%)	13,3 (10,2-16,3)	29,4 (23,0-35,8)
Morte per ogni causa	21 (5%)	12,9 (8,3-17,5)	15,0 (9,9-20,0)
Tutti i pazienti	425 (100%)	7,4 (7,0-7,8)	15,3 (14,4-16,2)

*Stime effettuate sulle curve di sopravvivenza non troncate di Kaplan-Meier.

($p < 0,001$), ma non con la necessità di reinterventi né con la mortalità intra-ospedaliera o la durata della degenza [14].

Uno studio retrospettivo, condotto su una casistica di 2.150 pazienti dimessi tra febbraio 2002 e giugno 2003 da 33 ospedali americani, ha focalizzato l'attenzione sulla correlazione tra durata dei ricoveri e 6 diverse alternative di terapia antibiotica empirica iniziale [21]. Stratificato il campione per diagnosi, le terapie con ampicillina/sulbactam e con ertapenem sono state correlate con una durata significativamente in-

feriore a quella registrata dopo somministrazione di levofloxacina, ceftriaxone e piperacillina/tazobactam ($p < 0,05$). L'analisi di regressione multipla ha tuttavia evidenziato che le variabili associate con la gravità del quadro clinico (diagnosi, comorbidità, necessità di terapia intensiva, ecc.) sono quelle che hanno il maggior impatto sulla durata della degenza ($p < 0,001$). Secondo gli autori, la minor durata della degenza osservata con ampicillina/sulbactam e con ertapenem potrebbe essere spiegata dal comportamento dei chirurghi che ten-

Tabella 4 - Esiti clinici nel campione totale di pazienti affetti da infezione intra-addominale secondaria acquisita in comunità e nei relativi sottocampioni stratificati secondo l'appropriatezza della terapia antibiotica iniziale (modificata da: Barè M, et al., 2006) [14].

<i>Esiti clinici</i>	<i>N° Totale pazienti (% colonna)</i>	<i>N° pazienti con terapia appropriata (% riga)</i>	<i>N° pazienti con terapia inappropriata (% riga)</i>	<i>P</i>	<i>Rischio Relativo (95% CI)</i>
	376 (100%)	325 (86,4%)	51 (13,6%)		
Successi*	239 (63,6%)	220 (92,1%)	19 (7,9%)	<0,001	0,34 (0,20-0,58)
Insuccessi					
Aggiunta di antibiotici	46 (12,2%)	29 (63,0%)	17 (37,0%)	<0,001	3,59 (2,19-5,88)
Reintervento	39 (10,4%)	32 (82,1%)	7 (17,9%)	0,46	1,37 (0,67-2,84)
Morte durante ricovero	52 (13,8%)	44 (84,6%)	8 (15,4%)	0,67	1,16 (0,58-2,32)
Giorni degenza					
Media (SD)	18,64 (23,95)	18,22 (22,6)	21,35 (31,34)	0,36	3,14 (-5,99-12,27)
Mediana	10	10	9		

*Guariti con terapia antibiotica iniziale

derebbero a stratificare la scelta degli antibiotici in funzione della gravità del quadro clinico dei pazienti [21].

Uno studio farmaco-economico, commissionato dalla Wyeth alla società di servizi Policy Analysis Inc. (PAI), ha rilevato retrospettivamente gli esiti di 2.061 casi di cIAIs registrati nel più grande database ospedaliero degli USA, il *Premiere Perspective Comparative Database* (contiene le informazioni relative a 13 milioni di ricoveri in 400 ospedali per acuti) [22]. I risultati, riportati sinteticamente nella Tabella 5, hanno evidenziato che la terapia antibiotica endovenosa iniziale su base empirica non ha avuto successo in circa il 25% dei pazienti. Il fallimento, oltre ad aver indotto il consumo di altri antibiotici, ha comportato un significativo prolungamento dei giorni di terapia (9,9 vs 5,1) e di degenza (11,3 vs 6,7), un incremento della mortalità (9,3% vs 1,4%) e del costo medio di ospedalizzazione depurato del costo degli antibiotici (\$ 16.568 vs \$ 8.847).

Complessivamente, questi lavori retrospettivi, mentre concordano sull'importanza dell'appropriatezza della terapia antibiotica iniziale delle cIAIs per le correlazioni che essa presenta con il tasso di successi clinici e la qualità-quantità di risorse sanitarie consumate, evidenziano anche come accanto alla scelta dell'antibiotico possano esistere diversi altri fattori assistenziali strutturali, culturali e comportamentali, capaci di influenzare l'efficacia e l'efficienza della gestione di questa condizione clinica ed i relativi esiti, compresa la mortalità.

Risulta, dunque, problematico trasferire i risultati delle analisi epidemiologiche (appropriatezza d'uso) e farmaco-economiche (consumo di risorse e loro valorizzazione in termini moneta-

ri) da un paese ad un altro, essendo spesso molto differenti i contesti socio-culturali ed assistenziali che li caratterizzano. Spesso le stesse linee guida messe a punto da società scientifiche internazionali per razionalizzare la gestione clinica di questi pazienti non vengono seguite uniformemente nei vari paesi [23, 24].

Scarsi o assenti sono, d'altra parte, gli studi farmaco-economici che analizzano comparativamente le diverse scelte antibiotiche disponibili per la gestione delle cIAIs. Da una ricerca bibliografica su MEDLINE, aggiornata a dicembre 2006, abbiamo potuto estrarre solo due lavori su questo tema, entrambi effettuati sugli outcomes di due studi clinici controllati in doppio cieco, comparativi, ciascuno, di due sole alternative [25, 26].

Messick et al. hanno stimato i costi di acquisto ospedaliero ed i costi dei fallimenti terapeutici per gli ospedali statunitensi, valorizzando i risultati clinici ed il consumo di risorse sanitarie registrati nel corso di uno studio controllato di confronto tra ampicillina-sulbactam e cefoxitina [26]. Secondo la stima degli autori, l'utilizzo di ampicillina-sulbactam, invece di cefoxitina, comportava un risparmio potenziale di \$ 37,24/paziente sul costo di acquisto ed un risparmio medio di \$ 425/paziente (95% CI: \$ 618 - \$ 1516) sulla differenza di insuccessi.

Il più recente studio di Barie et al. ha confrontato la costo-efficacia dell'associazione cefepime+metronidazolo versus imipenem/cilastatin, valorizzando retrospettivamente i risultati di uno studio controllato, multicentrico, condotto in 17 centri universitari degli Stati Uniti e del Canada su un totale di 323 pazienti [25]. La casistica è stata stratificata secondo la gravità clinica, stimata dallo score APACHE II. Sono stati valo-

Tabella 5 - Esiti clinici ed economici della terapia antibiotica parenterale iniziale nelle infezioni intra-addominali complicate (cIAIs) rilevate dal "Premiere Perspective Comparative Database" (USA) nel periodo Aprile 2003-Marzo 2004 (modificata da studio: PAI, report in file Wyeth, 2005) [22].

	<i>Esiti della terapia antibiotica iniziale nelle cIAIs (N=2.061)</i>	
	<i>Successi (75%)</i>	<i>Fallimenti (25%)</i>
Giorni di terapia antibiotica parenterale (media)	5,1	9,9
Terapia empirica di 1 ^a linea	5,1	2,6
Terapia di 2 ^a linea	0,0	7,3
Giorni di degenza (media)	6,7	11,3
Mortalità intra-ospedaliera (%)	1,4%	9,3%
Costo medio di ospedalizzazione (escluso antibiotici)	\$8.847	\$16.568

rizzati i costi degli antibiotici, della degenza, dei reinterventi. Il costo medio di gestione per paziente è risultato sensibilmente inferiore con l'associazione cefepime + metronidazolo (\$ 8.218) in confronto con imipenem/cilastatina (\$ 10.414). Analogamente, il rapporto costo/efficacia è risultato più favorevole con cefepime+metronidazolo (\$ 10.058/successo vs \$ 13.685/successo). I pazienti più gravi (APACHE II score 0,15) inducevano costi superiori sia con cefepime+metronidazolo (\$ 12.962) che con imipenem/cilastatin (\$ 23.153) ed i rispettivi rapporti costo/efficacia aumentavano rispettivamente a \$ 15.321/successo ed a \$ 64.313/successo. Pertanto l'associazione cefepime+metronidazolo è risultata maggiormente costo-efficace, rispetto ad imipenem/cilastatin, nel trattamento empirico della cIAIs, soprattutto per la superiore efficacia evidenziata con una minor incidenza di reinterventi ed una minore durata della degenza [25].

I costi della terapia antibiotica delle infezioni intra-addominali

Le analisi farmacoeconomiche pubblicate sul tema dell'antibiotico terapia presentano alcune criticità rilevanti: incompletezza nell'analisi dei costi (spesso si valuta solo il costo di acquisto dei farmaci e non le altre voci di costi della terapia); parzialità della valutazione economica effettuata spesso solo secondo la prospettiva di decisori secondari (es. l'ospedale, come nel caso degli esempi sopra discussi) e non di quelli ritenuti primari, come la società ed il SSN. La farmacoeconomia *"è la descrizione e l'analisi dei costi di una terapia farmacologica sostenuti dal sistema sanitario e dalla società"* [27]. Questa definizione, oltre ad identificare la società ed il SSN come decisori principali e privilegiati di ogni valutazione farmacoeconomica, pone anche l'accento sulla necessità di analizzare i costi in funzione del tipo di decisore e degli oneri che gli competono. *"Alla base di ogni valutazione farmacoeconomica si collocano le opzioni di valori e di obiettivi di un committente o decisore, sia esso un singolo individuo, una comunità ristretta o un'intera nazione"* [28].

La gestione del paziente affetto da cIAI è incentrata sul ricovero ospedaliero in un reparto di chirurgia generale. L'ospedale è un fornitore di servizi sanitari ad alta tecnologia medica e chirurgica. Nel caso di un paziente affetto da cIAIs il costo di produzione del servizio ospedaliero è costituito da diverse voci: acquisto degli antibiotici, loro stoccaggio e sprechi, materiali e lavoro necessari per la preparazione e la sommi-

nistrazione parenterale degli antibiotici, esami strumentali e di laboratorio, compresi gli eventuali monitoraggi dei livelli plasmatici di alcuni antibiotici (aminoglicosidi, vancomicina), gestione delle reazioni avverse, gestione degli insuccessi della 1^a linea, interventi chirurgici per rimuovere ascessi o effettuare drenaggi, permanenza in reparti ad alto costo come la rianimazione. Il costo di acquisto degli antibiotici è facilmente analizzabile da parte di ogni farmacia ospedaliera o centro di costo. Altre voci di costo, come il costo dei materiali e del lavoro necessari per la somministrazione parenterale degli antibiotici, sono facilmente stimabili, sia pure approssimativamente o come range di variazione.

Nella Tabella 1, accanto al costo giornaliero di acquisto degli antibiotici, abbiamo riportato le stime da noi effettuate sui costi dei materiali e del lavoro necessari, assumendo come base alcune ipotesi ragionevoli e verosimili:

- 1) ogni singola somministrazione di un antibiotico per via parenterale comporta il consumo di un flacone di soluzione fisiologica, un deflussore, un agocannula, una siringa monouso, materiale vario, come disinfettante, cerotto, guanti, ecc. per un valore stimato di 5,11 euro (4,61 nel caso di antibiotici pre-confezionati in flaconi pronto per l'uso);
- 2) ogni singola somministrazione di un antibiotico parenterale per infusione comporta un consumo variabile da 15 a 17 minuti di lavoro infermieristico (tempo necessario per la preparazione, la somministrazione e la vigilanza), pari ad un costo per l'ospedale stimato da 9 a 10,20 euro (€ 0,60/min).

Pertanto, si può ragionevolmente assumere che ogni somministrazione parenterale di un antibiotico comporti un costo in materiali e lavoro infermieristico variabile da un minimo di 13,61 ad un massimo di € 15,31. Pertanto gli antibiotici che richiedono un maggior numero di somministrazioni giornaliere inducono un maggior incremento del costo di somministrazione: si noti che in alcuni casi questi costi, da alcuni autori definiti come "nascosti", risultano superiori allo stesso costo di acquisto del farmaco. Tigeciclina deve essere somministrata solo due volte al giorno e quindi comporta un certo risparmio sulla voce "materiali e lavoro" rispetto alla maggior parte degli altri antibiotici utilizzati in monoterapia (Tabella 1).

Altri costi direttamente correlati alla scelta dell'antibiotico, come le reazioni avverse e l'insuccesso, sono meno facili da stimare, sebbene

possano pesare in modo rilevante sul bilancio dell'ospedale. In particolare, la mancata risposta terapeutica al farmaco di 1^a linea comporta come minimo la necessità di cambiare antibiotico e di prolungare i giorni di trattamento e di degenza, come sopra evidenziato. Prendendo in considerazione esclusivamente la spesa farmaceutica, si può facilmente osservare come l'insuccesso terapeutico comporti un incremento di tale voce pari almeno al costo di trattamento del ciclo attuato con il farmaco inefficace. Alcune rilevazioni indicano che in caso di insuccesso, la terapia antibiotica di 1^a linea delle cIAIs viene effettuata mediamente per oltre 3 giorni [29].

Il costo complessivo della terapia antibiotica per ogni paziente dipende dal farmaco o associazione di farmaci utilizzati in 1^a ed eventualmente in 2^a linea, dalla loro posologia giornaliera e dal numero di giorni di trattamento. Il costo medio/paziente della terapia antibiotica dipende, poi, dal mix di percorsi terapeutici effettuati. La durata del trattamento antibiotico e l'esito della terapia antibiotica di 1^a linea condizionano la durata del ricovero e l'eventuale permanenza in reparti di cura intensiva.

La Tabella 6 riporta i risultati di una valutazione dei costi di trattamento e dei costi di ricovero che abbiamo condotto sulla base di un albero decisionale che riproduce gli esiti descritti dagli studi di Krobot et al. [14] e di Barè et al. [13].

I pazienti affetti da cIAIs sono stati suddivisi in tre categorie in funzione della gravità clinica e della presunta origine comunitaria o nosocomiale dell'infezione. In via ipotetica il 62% dei pazienti è stato attribuito alla categoria delle infezioni lievi-moderate, il 30% alle infezioni gravi comunitarie ed il rimanente 8% alla gravi nosocomiali.

Ad ognuna delle tre categorie di pazienti abbiamo, quindi, attribuito le terapie antibiotiche di 1^a linea ritenute adeguate secondo le linee guida internazionali e le opzioni degli autori di questo volume, indicando la presuntiva percentuale di utilizzo di ciascuna terapia nell'ambito del gruppo (Tabella 6). Nel caso di insuccesso dell'antibiotico di 1^a linea abbiamo assunto che sia utilizzata in 2^a linea una nuova strategia terapeutica più forte, consistente nell'utilizzare uno degli schemi previsti per la categoria di gravità superiore, oppure, nel caso delle infezioni gravi nosocomiali, lo scambio tra penicilline e carbapenemi; inoltre, abbiamo ipotizzato che l'eventuale aggiunta di vancomicina o di teicoplanina, quando fosse documentata la presenza di ente-

rococchi, avvenga nel 5% dei casi di infezioni lievi-moderate, nel 10% delle infezioni gravi comunitarie e nel 40% delle gravi nosocomiali.

Sulla base dei risultati dello studio di Krobot et al. [14] abbiamo assunto che gli esiti di ciascuna strategia fossero equivalenti in termini di percentuale di successo, di casi rioperati e di morti, nonché di giorni di trattamento e durata del ricovero (Tabelle 2 e 3).

Il costo medio di un giorno di ricovero in reparto di chirurgia è stato valutato 600 euro (depurato del costo dei farmaci) e quello di un giorno in rianimazione 2.570 euro (dati rilevati in ospedali piemontesi); il costo medio di un reintervento è stato stimato in 2.400 euro.

La tabella 6 riporta il costo medio/paziente per l'acquisto e la somministrazione degli antibiotici di 1^a linea a tutti i pazienti e per la somministrazione degli antibiotici di 2^a linea in caso di insuccesso; le ultime due colonne indicano il costo medio/paziente complessivo per la somministrazione di antibiotici ed il costo medio paziente per ricovero dei pazienti affetti da cIAIs. Le diverse opzioni terapeutiche iniziali, sia in generale sia entro una medesima categoria di gravità dell'infezione, sono caratterizzate da costi di acquisto dell'antibiotico sensibilmente differenti. I costi dei materiali e del lavoro infermieristico necessari per la somministrazione modificano talvolta il rango relativo dei costi totali di somministrazione sia degli antibiotici di 1^a linea sia della somma di questi con quelli di 2^a linea. Ad esempio, tigeciclina che presenta il più alto costo di acquisto non risulta essere l'opzione più costosa come costo totale di trattamento, collocandosi circa a metà del range dei costi delle diverse alternative previste. Le differenze tra varie opzioni terapeutiche si riducono ulteriormente quando si consideri il costo medio per ricovero sul quale incidono soprattutto la durata (giorni) di ricovero, i giorni di permanenza in rianimazione e la percentuale e tipo di reinterventi.

Una giornata di degenza in un reparto di chirurgia (circa 600 euro escluso il costo dei farmaci) ed una in un reparto di rianimazione (2.570 euro) hanno un costo sempre nettamente superiore al costo per l'acquisto degli antibiotici di 1^a linea necessari per un intero ciclo terapeutico. È dunque molto più efficiente per l'ospedale risparmiare giorni di degenza, soprattutto in rianimazione, piuttosto che risparmiare sui farmaci: il farmaco più adatto per il singolo paziente consente di aumentare la percentuale di successi e di ridurre la durata dei ricoveri. Pur-

Tabella 6 - Costo medio/paziente della terapia antibiotica di 1^a e 2^a linea e del ricovero ospedaliero per infezione intra-addominale complicata: stima attuata utilizzando i dati di outcome di Krobot et al. [14] ed i costi italiani di tabella 1.

Strategia Terapeutica*	Distrib.		Acquisto	Totale somministratz.			Totale
	cIAIs (%)	Antib (%)	Antib. 1 ^a linea €	(acquisto+materiali+lavoro)			ricovero €
				Antib. 1 ^a linea €	Antib. 2 ^a linea €	Totale antib. €	
cIAIs LIEVI-MODERATE	62		184	578	218	796	10.530
Ampicillina/Sulbactam 3 g QID		5	46	375	218	593	10.326
Amoxicillina/Clavulanico 2,2 g TID		30	53	300	218	518	10.251
Ertapenem 1 g UID		10	235	317	218	535	10.269
Tigeciclina 50 mg BID		5	568	732	218	950	10.683
Cefazolina 1 g QID + Metronidazolo 500 mg QID		15	79	738	218	956	10.689
Cefoxitina 2 g QID + Metronidazolo 500 mg QID		10	145	804	218	1.022	10.755
Ciproflo. 400 mg BID + Metronidaz. 500 mg QID		15	368	862	218	1.080	10.813
Levoflox. 500 mg BID + Metronidaz. 500 mg QID		10	324	811	218	1.029	10.762
		100					
cIAIs GRAVI COMUNITARIE	30		245	620	272	891	10.625
Piperacillina/Tazobactam 4 g TID		16	225	472	272	744	10.477
Piperacillina/Tazobactam 4 g QID		4	300	630	272	901	10.634
Imipenem 500 mg QID		4	233	548	272	820	10.553
Imipenem 1 g TID		8	350	607	272	878	10.612
Meropenem 1 g TID		12	337	584	272	856	10.589
Tigeciclina 50 mg BID		4	568	732	272	1.004	10.737
Ceftriaxone 2 g UID + Metronidazolo 500 mg QID		20	88	500	272	771	10.504
Cefotaxime 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID		8	111	687	272	958	10.691
Ceftazidime 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID		4	239	815	272	1.087	10.820
Cefepime 2 g BID + Metronidazolo 500 mg QID		4	198	692	272	963	10.696
Ciproflo. 400 mg TID + Metronidaz. 500 mg QID		4	534	1.110	272	1.382	11.115
Ciproflo. 400 mg BID + Metronidaz. 500 mg QID + Amikacina 1 g UID		4	394	970	272	1.242	10.975
Gentamic.a 240 mg UID + Clindamic. 600 mg BID		2	36	290	272	561	10.294
Amikacina 1 g UID + Clindamicina 600 mg BID		2	53	299	272	571	10.304
Aztreonam 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID		2	335	921	272	1.193	10.926
Aztreonam 2 g TID + Metronidazolo 500 mg QID + Amikacina 1 g UID		2	361	1.030	272	1.301	11.034
		100					
cIAIs GRAVI NOSOCOMIALI	8		327	756	393	1.149	10.882
Piperacil./Tazobac. 4 g TID + Amikacina 1 g UID		10	252	581	395	975	10.708
Piperacil./Tazobac. 4 g QID + Amikacina 1 g UID		5	327	738	395	1.133	10.866
Piperacil./Tazobac. 4 g TID + Amikacina 1 g UID + Metronidazolo 500 mg QID		20	287	946	395	1.340	11.073
Piperacil./Tazobac. 4 g QID + Amikacina 1 g UID + Metronidazolo 500 mg QID		5	362	1.103	395	1.498	11.231
Imipenem 500 mg QID + Amikacina 1 g UID		10	259	657	395	1.049	10.782
Imipenem 1 g TID + Amikacina 1 g UID		20	376	715	395	1.107	10.840
Meropenem 1 g TID + Amikacina 1 g UID		30	364	693	395	1.084	10.818
		100					
TUTTI	100		214	605	248	853	10.586

*L'uso di vancomicina o teicoplanina non è riportato esplicitamente ma è stato conteggiato tra gli antibiotici di 2^a linea come aggiunta agli altri antibiotici, quando siano presenti enterococchi: 5% dei casi di cIAIs lievi moderate, 10% delle gravi comunitarie e 40% delle gravi nosocomiali.

troppo, nel caso delle cIAIs non abbiamo evidenze definitive che ci aiutino ad indicare le strategie più efficienti ed il medico deve affidarsi alle indicazioni delle linee guida ed alla sua esperienza personale.

La Tabella 6 dimostra che il risultato economico complessivo per l'ospedale dipende dal mix di pazienti (ripartizione percentuale delle tre categorie per gravità clinica) e dalle percentuali d'uso delle singole strategie terapeutiche. In base allo scenario base del nostro modello, che riteniamo realistico, il costo medio/paziente per l'acquisto di antibiotici di 1^a linea sarebbe di 214 euro, mentre il costo medio complessivo di trattamento antibiotico (1^a e 2^a linea) sarebbe di 853 euro.

Differenze sensibili nel costo medio/paziente per acquisto dell'antibiotico di 1^a linea sono state stimate per i tre livelli di gravità dell'infezione, con valori minimi rispettivamente di € 184 per le cIAIs lievi-moderate, intermedi di € 245 per le cIAIs gravi comunitarie e di € 327 per le cIAIs gravi nosocomiali. Analogamente differenze sensibili nel costo medio/paziente per ciclo totale di trattamento antibiotico di 1^a e 2^a linea sono state evidenziate per i tre livelli di gravità dell'infezione, con stime rispettivamente di € 796, € 891 e € 1.149.

Questi risultati dipendono anche dall'utilizzo del nuovo antibiotico tigeciclina, che nel modello abbiamo ipotizzato essere somministrato nel 5% di infezioni lievi moderate e nel 4% di infezioni gravi comunitarie. L'introduzione di questo nuovo antibiotico a tali quote di utilizzo comporta un incremento modesto del costo medio/paziente per acquisto antibiotico di 1^a linea (da € 197 a € 214) e per ciclo complessivo di trattamento antibiotico con antibiotici di 1^a e 2^a linea (da € 847 a € 853).

Le Figure 1 e 2 riportano l'aumento rispettivamente del costo medio/paziente per acquisto antibiotico di 1^a linea e del costo medio/paziente per trattamento antibiotico totale in funzione di quote percentuali di utilizzo di tigeciclina in 1^a linea variabili dallo 0 al 20% dei pazienti.

Secondo il nostro modello, il costo medio di acquisto degli antibiotici di 1^a linea sul totale dei pazienti affetti da cIAIs rappresenta soltanto circa il 2% del costo medio di ricovero stimato in € 10.586 e nelle tre categorie di gravità dell'infezione rappresenta rispettivamente circa l'1,75%, il 2,3% ed il 3% dei relativi costi medi di ricovero (Tabella 6).

Il costo medio totale del trattamento antibiotico

di 1^a e 2^a linea, comprensivo dei costi dei materiali e del lavoro necessari per la somministrazione, rappresenta circa l'8% del costo medio di ricovero sul totale dei pazienti e nelle tre categorie di gravità rappresenta rispettivamente il 7,6%, l'8,4% ed il 10,6% dei relativi costi medi di ricovero stimati con il nostro modello (Tabella 6). Le differenze nel costo di acquisto dei vari antibiotici e nel costo di somministrazione possono avere un certo peso nell'economia dell'ospedale e sottolineano l'importanza che il medico scelga con cura il trattamento più appropriato. L'ansia di risparmiare sulla spesa farmaceutica ospedaliera non deve, tuttavia, far trascurare l'obiettivo primario di questo essenziale erogatore di servizi sanitari, quello cioè di attuare interventi efficaci ed utili per i pazienti nel rispetto non solo dei criteri di efficienza ma anche dei criteri condivisi di equità.

Quando la scelta della terapia antibiotica è appropriata e l'esito è la guarigione, i costi globali del ricovero a carico dell'ospedale sono ottimali e, non essendoci complicazioni o sequele, anche i costi extra-ospedalieri della convalescenza a carico del SSN e quelli non sanitari o indiretti a carico della società sono ridotti al minimo. Al contrario, quando la scelta dell'antibiotico non è appropriata, i costi ospedalieri di gestione del paziente aumentano notevolmente, possono anche raddoppiare (Tabella 5), a causa soprattutto della necessità di effettuare reinterventi chirurgici, ricorrere alla terapia intensiva, aumentare i giorni di terapia antibiotica e di degenza. Inoltre, è verosimile che anche i costi sanitari extra-ospedalieri post-ricovero tendano ad aumentare per la necessità di fare controlli più intensi, attuare piani di riabilitazione, ricorrere a visite specialistiche. Infine, l'insorgenza di complicazioni ed eventualmente la morte prematura costituiscono significativi costi aggiuntivi a carico dei pazienti, dei familiari e della società nel suo insieme.

In questa complessa concatenazione di relazioni, il costo di acquisto degli antibiotici finisce per assumere un ruolo secondario, mentre le sue qualità terapeutiche, correttamente valorizzate da un'appropriata condotta medica, rappresentano il fattore determinante per ottimizzare il consumo di tutte le altre risorse e quindi i costi a carico dell'ospedale, ma anche del SSN e della società.

In Italia, come in molte altre nazioni, il ricovero ospedaliero viene remunerato dal SSN secondo il sistema tariffario DRG. La sommatoria dei DRG pagati agli ospedali rappresenta l'onere finanzia-

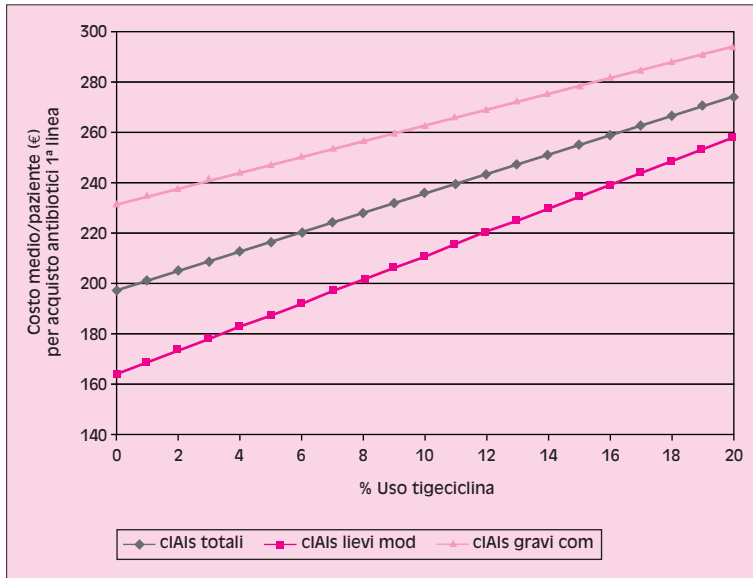


Figura 1 - Variazione del costo medio/paziente per acquisto antibiotici di 1ª linea nei sottogruppi di cIAs e nel totale dei pazienti, in funzione della percentuale di utilizzo di tigeciclina.

rio diretto cui il SSN italiano viene esposto per garantire l'assistenza ospedaliera (Figura 1). L'insieme dei DRGs prodotti da un ospedale dovrebbe garantire l'intera copertura finanziaria della sua gestione ordinaria. Il valore del DRG è una stima ponderata del costo medio di un insieme di prestazioni ospedaliere che richiedono un equivalente consumo di risorse. Mentre risulta ovvio che, per mantenere in equilibrio il bilancio di gestione dell'ospedale, il costo medio di produzione del servizio ospedaliero non dovrebbe scostarsi significativamente dalla relativa remunerazione tariffaria secondo

DRG, deve essere altrettanto chiaro che i singoli pazienti non possono essere penalizzati in alcun modo limitando la disponibilità di beni costosi, come possono essere alcuni tipi di antibiotici innovativi, qualora questi siano necessari per la cura appropriata di alcuni pazienti, soprattutto nel caso che l'infezione ponga in serio pericolo la sopravvivenza. La massima efficienza di un sistema sanitario non può essere raggiunta da un'astratta applicazione di protocolli o linee guida, ma da una attenta e personalizzata gestione dei problemi clinici differenti da paziente a paziente. Così il costo di gestione o-

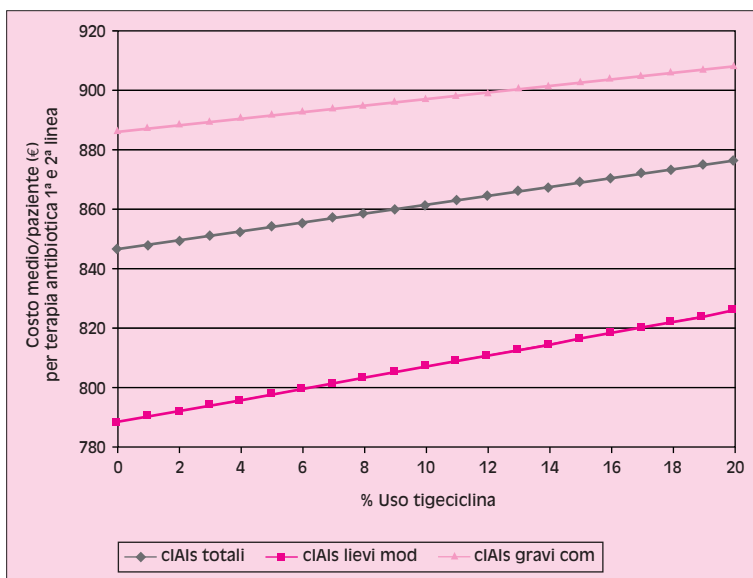


Figura 2 - Variazione del costo medio/paziente per totale trattamento antibiotici di 1ª e 2ª linea nei sottogruppi di cIAs e nel totale dei pazienti, in funzione della percentuale di utilizzo di tigeciclina.

Tabella 7 - Statistica dei DRGs, presuntivamente attribuiti ai pazienti ricoverati negli ospedali italiani per CIAI, selezionati dal data-base nazionale 2003. Le tariffe DRG sono aggiornate al 2007 (www.ministerosalute.it).

N. DRG	N. MDC	Descrizione DRG	Tariffa 2007 ricovero ordinario €	N. ricoveri 2003	Costo per il SSN 2003 €	Media giorni	Totale giorni
146	6	C Resezione rettale, con CC	9.190,75	4.251	39.069.878,25	20,67	87.868
147	6	C Resezione rettale, senza CC	5.835,96	5.046	29.448.254,16	14,13	71.300
148	6	C Interventi maggiori su intestino crasso e tenue, con CC	9.667,39	34.255	331.156.444,45	19,96	683.730
149	6	C Interventi maggiori su intestino crasso e tenue, senza CC	5.137,71	30.191	155.112.602,61	12,22	368.934
152	6	C Interventi minori su intestino crasso e tenue, con CC	4.979,68	1.006	5.009.558,08	14,08	14.164
153	6	C Interventi minori su intestino crasso e tenue, senza CC	3.491,77	2.846	9.937.577,42	8,77	24.959
154	6	C Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età >17 con CC	11.179,11	11.841	132.371.841,51	21,28	251.976
155	6	C Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età >17 senza CC	4.891,88	9.030	44.173.676,40	14	126.420
164	6	C Appendicectomia con diagnosi principale complessa, con CC	4.306,73	2.029	8.738.355,17	9,38	19.032
165	6	C Appendicectomia con diagnosi principale complessa, senza CC	2.239,87	12.089	27.077.788,43	5,45	65.885
166	6	C Appendicectomia con diagnosi principale non complessa, con CC	3.112,17	2.865	8.916.367,05	7,3	20.915
167	6	C Appendicectomia con diagnosi principale non complessa, senza CC	1.630,97	45.456	74.137.372,32	4,11	186.824
170	6	C Altri interventi sull'apparato digerente, con CC	7.782,99	4.509	35.093.501,91	16,54	74.579
171	6	C Altri interventi sull'apparato digerente, senza CC	3.925,07	4.293	16.850.325,51	9,7	41.642
191	7	C Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC	12.993,06	8.091	105.126.848,46	20,09	162.548
192	7	C Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC	8.034,66	5.512	44.287.045,92	14,44	79.593
193	7	C Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC	9.649,78	2.945	28.418.602,10	21,75	64.054
194	7	C Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC	7.209,21	2.142	15.442.127,82	16,05	34.379
195	7	C Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune, con CC	7.631,88	907	6.922.115,16	16,22	14.712
196	7	C Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune, senza CC	4.528,81	1.318	5.968.971,58	9,05	11.928
197	7	C Colecistectomia senza esplorazione del dotto biliare comune, con CC	5.058,70	17.861	90.353.440,70	11,87	212.010

continua

segue **Tabella 7** - Statistica dei DRGs, presuntivamente attribuiti ai pazienti ricoverati negli ospedali italiani per cIAI, selezionati dal data-base nazionale 2003. Le tariffe DRG sono aggiornate al 2007 (www.ministerosalute.it).

N. DRG	N. MDC	Descrizione DRG	Tariffa 2007 ricovero ordinario €	N. ricoveri 2003	Costo per il SSN 2003 €	Media giorni	Totale giorni
201	7	C Altri interventi epatobiliari o sul pancreas	9.375,96	1.089	10.210.420,44	17,04	18.557
354	13	C Interventi su utero e su annessi per neoplasie maligne non dell'ovaio o degli annessi con CC	5.703,75	824	4.699.890,00	14,35	11.824
355	13	C Interventi su utero e su annessi per neoplasie maligne non dell'ovaio o degli annessi senza CC	3.238,18	5.035	16.304.236,30	8,31	41.841
357	13	C Interventi su utero e annessi per neoplasie maligne dell'ovaio o degli annessi	6.742,24	4.028	27.157.742,72	11,86	47.772
358	13	C Interventi su utero e annessi non per neoplasie maligne, con CC	3.551,16	7.798	27.691.945,68	8,35	65.113
415	18	C Interventi chirurgici per malattie infettive e parassitarie	7.669,94	3.888	29.820.726,72	18,24	70.917
Sommatoria totale				227.257	1.299.676.930,15		2.802.560
Media ponderata			5.718,97			12,33	

spedaliera di ogni tipologia di paziente classificabile sotto uno specifico DRG, presenta una distribuzione il cui valore medio dovrebbe coincidere con il valore della tariffa.

Le diagnosi di dimissione dei pazienti trattati per cIAIs non corrispondono in modo univoco e semplice alla classificazione dei DRG. Tali informazioni sono contenute nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) in base alle quali vengono contabilizzati i DRG, ma non sono facilmente reperibili su scala nazionale. Per dare una stima sia pur approssimativa ed incerta del valore finanziario dei DRG indotti dai pazienti affetti da cIAIs trattati negli ospedali italiani, abbiamo analizzato il data-base dei DRG pubblicato sul sito Web del Ministero della Salute (www.ministerosalute.it). I dati più recenti completi su scala nazionale si riferiscono al 2003.

La Tabella 7 riporta i codici DRG che abbiamo incluso nella nostra analisi, nella presunzione che siano quelli che dovrebbero essere attribuiti ai pazienti affetti da cIAIs, almeno nella maggior parte dei casi. Non abbiamo alcun elemento per ritenere che tutti i casi riportati in questa statistica siano stati trattati con antibiotici né tanto meno che tutti fossero affetti da cIAIs. Tuttavia è ragionevole assumere che i pazienti affetti da cIAI siano attribuiti, in una elevata percentuale, ad uno dei DRG selezionati. Avendo presente questi limiti, abbiamo stimato alcuni parametri che riteniamo interessanti per il te-

ma che stiamo esaminando. Il numero totale dei pazienti (227.257) considerati in questa analisi ed il numero totale dei giorni di degenza (2.802.560) è dello stesso ordine di grandezza dei dati stimati in una nostra precedente indagine, che indicava in circa 260.000 i casi di infezioni intra-addominali trattati negli ospedali italiani nel 1995, per un totale di oltre 2.200.000 giornate di terapia antibiotica [4].

Ai valori delle tariffe DRG aggiornati al 2007, l'insieme dei ricoveri considerati in Tabella 7 comporterebbe una spesa di circa 1,3 miliardi di euro a carico del SSN. Per i motivi appena sottolineati non possiamo riferire con certezza queste cifre alle sole infezioni intra-addominali. Tuttavia, poiché riteniamo che questa statistica rifletta la distribuzione dei DRG utilizzati per tariffare i ricoveri dei pazienti affetti da cIAIs, dobbiamo accettare come robuste le stime che indicano in 5.719 euro ed in 12,33 giorni rispettivamente il valore medio dei DRG tariffati per le cIAIs ed il valore medio della durata della degenza per questo tipo di infezione.

Il valore medio dei DRGs così stimato è sensibilmente inferiore a quello da noi sopra stimato come costo di produzione del ricovero. D'altra parte i dati di letteratura citati riportano durate medie di ricovero sensibilmente superiori a quelle ricavate dalla statistica italiana dei DRGs. In ogni caso, considerando robuste e conservative la stimadi circa 260.000 pazienti/anno af-

fetti da infezione intra-addominale e quella di 5.719 euro per il valore medio dei DRG tariffati, possiamo facilmente calcolare in circa 1,5 miliardi di euro l'onere finanziario sostenuto annualmente dal nostro SSN per questa infezione. L'inefficienza complessiva della gestione dell'ospedale può comportare un bilancio negativo tra costi di produzione e remunerazione. In linea di principio non è corretto riferire tale eventuale deficit ad una sola voce di spesa, come quella farmaceutica, e l'incremento della spesa farmaceutica potenzialmente inducibile in un ospedale dall'introduzione nel prontuario ospedaliero di un farmaco innovativo come tigeciclina non può rappresentare una barriera insormontabile al suo utilizzo sia pure solo in casi selezionati secondo le linee guida e l'esperienza del medico. Molto superiore è l'incremento dei costi indotto dall'insuccesso terapeutico nella gestione di pazienti difficili come quelli affetti da cIAIs.

Quando l'ospedale produce deficit di bilancio, questi normalmente vengono ricaricati sul SSN e quindi dal SSN sulla società, attraverso manovre di ripiano, introduzione di tickets o di altri sistemi di compartecipazione, aumento di tasse e tariffe pubbliche. In definitiva, un'eventuale

spesa irrazionale che produca un incremento di spesa ingiustificata a livello ospedaliero finisce per avere ripercussioni anche sull'intero SSN e sulla società.

È quindi interesse di tutti gli attori, medici, operatori sanitari, pazienti e decisori istituzionali, far sì che le scarse risorse sanitarie disponibili siano utilizzate nel modo più efficiente possibile e nel rispetto di criteri di equità condivisi. Per raggiungere questi obiettivi è necessario che ogni paziente riceva la miglior cura personalizzata, che solo in casi limitati consiste nell'utilizzo dell'ultimo farmaco innovativo, generalmente più costoso, introdotto sul mercato. In questo processo la preparazione ed il senso di responsabilità del medico assumono un ruolo determinante.

Parole chiave: infezioni intra-addominali complicate, farmacoeconomia, costo acquisto antibiotici, costo somministrazione antibiotici, costo ricovero ospedaliero.

Key words: complicated intra-abdominal infections, pharmacoeconomics, antibiotic acquisition cost, antibiotic administration cost, hospitalization cost.

RIASSUNTO

Le infezioni intra-addominali complicate (cIAIs), per incidenza e quantità di risorse consumate, rappresentano un grande onere per il SSN e per la società italiana, con un costo annuale stimato rispettivamente in circa 1,5 e 3 miliardi di euro.

La varie strategie terapeutiche indicate nelle cIAIs, classificate in monoterapie ed in terapie di associazione, comportano costi di acquisto e di somministrazione dell'antibiotico sensibilmente differenti a fronte di risultati terapeutici che risultano essere mediamente equivalenti con tassi di efficacia clinica tra il 70% e l'80%. L'apparente equivalenza dei diversi protocolli terapeutici dipende verosimilmente sia dalla diffusa tendenza ad individualizzare la strategia antibiotica sulla base della gravità clinica e dell'origine comunitaria o nosocomiale dell'infezione intra-addominale, sia da un certo grado ineliminabile di non appropriatezza nella scelta empirica dell'antibiotico di 1^a linea.

Il costo medio di gestione ospedaliera di un paziente affetto da cIAI dipende da diversi fattori: schemi posologici e costi di acquisto e di somministrazione degli antibiotici, giorni di terapia antibiotica, mix di strategie terapeutiche adottate, tasso di insuccessi che inducono ulteriore consumo di antibiotici, prolungano la degenza, comportano in mol-

ti casi la necessità di reinterventi e di rianimazione. L'introduzione nell'armamentario terapeutico di un nuovo antibiotico come tigeciclina comporta un lieve incremento del costo medio/paziente per acquisto e per trattamento antibiotico: tale incremento è proporzionale alla percentuale di pazienti trattati con il nuovo antibiotico.

Secondo un modello decisionale costruito su dati di outcome internazionali e costi italiani, il costo medio/paziente per acquisto degli antibiotici di 1^a linea ed il costo medio/paziente per trattamento con antibiotici di 1^a e 2^a linea rappresentano rispettivamente soltanto il 2% e l'8% del costo complessivo medio di un ricovero. Il costo medio di ricovero stimato con il modello è sensibilmente superiore al valore medio delle tariffe DRG presuntivamente pagate dal SSN italiano agli ospedali per i ricoveri delle cIAIs. Maggiori livelli complessivi di efficienza nella gestione ospedaliera dei pazienti affetti da cIAIs sono raggiungibili principalmente mediante la riduzione dei tassi di non appropriatezza nella scelta degli antibiotici di 1^a linea e la migliore individualizzazione dei trattamenti, offrendo al medico il maggior numero di opzioni terapeutiche valide tra cui scegliere per poter garantire ad ogni paziente la cura migliore.

SUMMARY

Due to their high incidence and large resource consumption, complicated intra-abdominal infections (cAIs) represent a heavy burden for the Italian National Health System (NHS) and the Italian society, with estimated annual costs of 1,5 and 3 billions Euro, respectively. The different strategies, monotherapy or antibiotic combinations, indicated for treating cAIs induce significantly different acquisition and administration costs but substantially equivalent therapeutic results, with average clinical effectiveness rates of 70-80%. This apparent equivalence among different antibiotic protocols presumably depends on the widespread trend to individualize the therapeutic strategy according to the clinical severity and the community or nosocomial origin of cAIs, as well as on some degree of non-appropriateness when empirically choosing a first-line antibiotic. The average cost for the nosocomial management of cAI patients depends on several factors: posologies and antibiotic drug acquisition and administration costs, days of antibiotic therapy, mix of antibiotic schedules, rates of the therapeutic failures that induce further drug consumption, prolong hospitalization and often

require re-intervention and ICU utilization. The introduction in the therapeutic arsenal of a new antibiotic like tigecycline leads to a mild increase of the average antibiotic acquisition and treatment costs per patient: this increase is proportional to the percentage of patients treated with the new antibiotic.

According to a decisional model, implemented on international outcome data and Italian costs, the mean cost for first-line antibiotic acquisition and the mean cost for first- and second-line antibiotic treatment represent respectively only 2% and 8% of the mean overall hospitalization cost. The mean hospitalization cost estimated by the model is noticeably higher than the mean value of DRG tariffs presumably reimbursed by the Italian NHS to hospitals for cAI-related hospitalizations.

Greater overall efficiency levels in the nosocomial management of cAI patients are achievable mainly through the reduction of non-appropriateness rates in first line antibiotic choices and better treatment individualization, possible if the physician is offered the choice of as many valid therapeutic options as possible, in order to guarantee the best cure chances to each patient.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Pacelli P., Doglietto G.B., Alfieri S., et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch. Surg.* 131, 641-645, 1996.
- [2] Grunau G., Hecmken R., Hau T. Predictors of outcomes in patients with post-operative intra-abdominal infection. *Eur. J. Surg.* 162, 619-625, 1996.
- [3] McLean K.L., Sheehan G.J., Harding G.K.M. Intra-abdominal infections: a review. *Clin. Infect. Dis.* 19, 100-116, 1994.
- [4] De Lalla F., Eandi M. Indagine sull'uso di antibiotici nel trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie negli ospedali italiani: considerazioni farmacoeconomiche. *Giornale Italiano di Chemioterapia* 45, 59-87, 1998.
- [5] Solomkin J.S., Hemsell D.L., Sweet R., et al. Evaluation of new antifungal drugs for the treatment of intraabdominal infections. *Clin. Infect. Dis.* 15 (Suppl 1), 33-42, 1992.
- [6] Blot S., De Waele J.J., Blot S., De Waele J.J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 65 (12), 1611-1620, 2005.
- [7] Christou N.V., Turgeon P., Wassef R., et al. Management of intra-abdominal infections. The case for intraoperative cultures and comprehensive broad-spectrum antibiotic coverage. *Arch. Surg.* 131, 1193-1201, 1996.
- [8] Bohnen J.M.A., Solomkin J.S., Dellinger E.P., et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. *Arch. Surg.* 127, 83-89, 1992.
- [9] Weinstein M.C., Fineberg H.V. *Clinical Decision Analysis* W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
- [10] Drougalis J.L.R., Bootman J.L., Larson L.N., Mc-Ghan W.F. *Farmacoeconomia: lo stato dell'arte* Centro Informazione Sanitaria (CIS), Milano, 1991.
- [11] Babinchak T., Ellis-Grosse E., Dartois N., et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin. Infect. Dis.* 41 (Suppl 5), S354-S367, 2005.
- [12] Wong P.F., Gilliam A.D., Kumar S., et al. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD004539, 2005.
- [13] Babinchak T., Ellis-Grosse E., Dartois N., et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin. Infect. Dis.* 41 (Suppl 5), S354-S367, 2005.
- [14] Barè M., Castells X., Garcia A., et al. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int. J. Tech. Ass. Health Care* 22, 242-248, 2006.
- [15] Krobot K., Yin D., Zhang Q., et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23, 682-687, 2004.
- [16] Desharnais S., McMahon L., Wroblewski R., Hogan A. Measuring hospital performance. The development and validation of risk-adjusted indexes of mortality, readmissions and complications. *Med. Care* 28, 1127-1141, 1990.

- [17] Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115, 462-474, 1999.
- [18] Mosdell D.M., Morris D.M., Voltura A., et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Am. Surg.* 214, 543-549, 1991.
- [19] Davey P., Libby G., Hunter K., et al. How important is appropriate empirical antibiotic treatment for intra-abdominal infections? *Value Health* 4, 126-127, 2001.
- [20] Battleman D.S., Callahan S., Thaler H.T. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospitalization stay of patients with community-acquired pneumonia. Link between quality of care and resource utilization. *Arch. Intern. Med.* 162, 682-688, 2002.
- [21] Wilson S.E., Turpin R.S, Hu X.H., et al. Does initial choice of antimicrobial therapy affect length of stay for patients with complicated intra-abdominal infections? *Am. Sur.* 71 (10), 816-820, 2005.
- [22] Policy Analysis Inc. Economic evaluation of tigecycline as initial empiric therapy in complicated skin and skin structure and intra-abdominal infections. Jun. Report No.: File Wyeth, 2005.
- [23] Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg. Infect.* 3 (3), 175-233, 2002.
- [24] Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin. Infect. Dis.* 37 (8), 997-1005, 2003.
- [25] Barie P.S., Rotstein O.D., Dellinger E.P., et al. The cost-effectiveness of cefepime plus metronidazole versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infection. *Surg. Infect.* 5 (3), 269-280, 2004.
- [26] Messick C.R., Mamdani M., McNicholl I.R., et al. Pharmacoeconomic analysis of ampicillin-sulbactam versus cefoxitin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacotherapy* 18(1), 175-183, 1998. Erratum in: *Pharmacotherapy* 18(3), 662, 1998.
- [27] Bootman L., Townsend R., McGhan W. Principles of Pharmacoeconomics Harvey Whitney Books Company, Cincinnati. (Traduzione italiana con aggiunte: Introduzione alla farmacoeconomia, a cura di Recchia G., De Carli F., OEMF, 1993), 1991.
- [28] Drummond M, Stoddart G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes Oxford Medical Publications, Oxford (traduzione italiana: Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari, a cura di Ghetti V., Franco Angeli, Milano, 1993), 1987.
- [29] Policy Analysis Inc. Economic evaluation of tigecycline as initial empiric therapy in complicated skin and skin structure and intra-abdominal infections. Jun. Report No.: File Wyeth, 2005.

