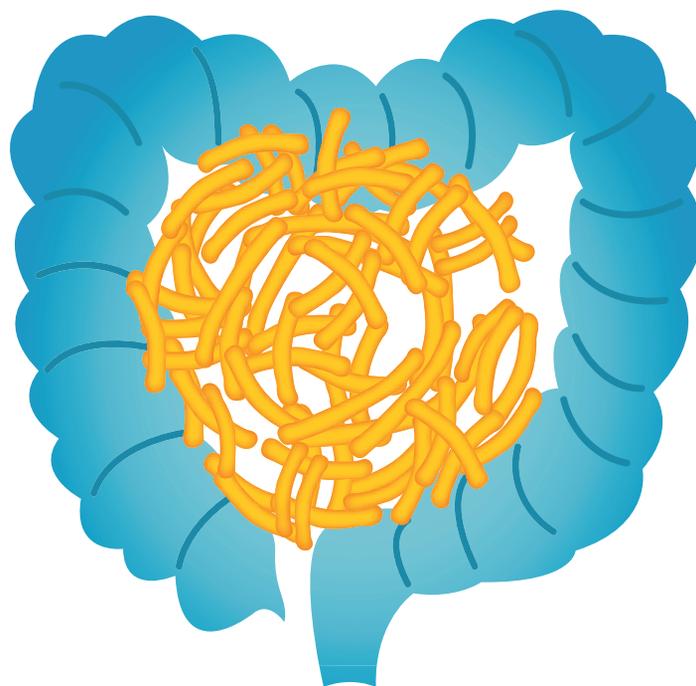


VOL 12 / ANNO 2017 / PAG 77-88

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Costi diretti sanitari dell'infezione da *Clostridium difficile*
in Italia: risultati dello studio osservazionale prospettico
Close-Up



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Elena Varin
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2017

Volume n. 12 / 2017 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Costi diretti sanitari dell'infezione da *Clostridium difficile* in Italia: risultati dello studio osservazionale prospettico Close-Up

Roberto Stellini¹, Giorgio L. Colombo^{2,3}, Sergio Di Matteo³, Chiara Martinotti³, Martina Oselin³, Chiara Distante³, Giacomo M. Bruno³

¹ UOC di Malattie Infettive, ASST Spedali Civili di Brescia

² Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

³ S.A.V.E. S.r.l. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

ABSTRACT

INTRODUZIONE

L'infezione da *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* Infection, CDI) è la maggiore causa di diarrea nosocomiale negli ultimi anni. I ceppi patogeni di *Clostridium difficile* (CD) possono causare diarrea, colite con e senza pseudomembrane, megacolon tossico, perforazione intestinale e morte. La contaminazione avviene per via oro-fecale tramite esposizione alle spore, provenienti dall'ambiente ospedaliero o dalla comunità. Le principali linee guida sul trattamento delle CDI concordano nel raccomandare metronidazolo come farmaco di 1^a scelta nelle forme lievi-moderate e vancomicina nelle forme gravi. Negli ultimi anni c'è stato un forte incremento dei tassi di incidenza della malattia in diversi Paesi e la prevalenza dell'infezione è aumentata dallo 0,039% del 1999 allo 0,122% del 2007. L'impatto economico delle CDI è considerevole. Ad oggi in Italia gli studi sull'incidenza dell'infezione CD e sui costi da essa generati sono ancora pochi. L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la gestione clinica ed i costi diretti associati alle infezioni causate da *C. difficile* e alle loro recidive in Italia.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto tramite un'analisi osservazionale, prospettica e multicentrica di pazienti con CDI provenienti da cinque diversi centri ospedalieri italiani. Sono state analizzate diverse informazioni cliniche di questi pazienti in accordo alle linee guida internazionali, quali ospedalizzazione, anamnesi patologica e i principali parametri di laboratorio. La prospettiva è stata quella del SSN Italiano. Sono stati stimati i costi diretti sanitari di pazienti con infezione da CD ospedalizzati. Le analisi sono state eseguite utilizzando Microsoft Excel®. La valorizzazione degli esami clinici eseguiti è stata fatta utilizzando il Tariffario Nazionale delle Prestazioni di Assistenza Specialistica Ambulatoriale.

RISULTATI

In totale sono stati arruolati 111 pazienti con CDI, 63 (56,8%) maschi ed età media di 63,8 anni.

La maggior parte dei pazienti (n°89 su 111, 80,2%) ha acquisito l'infezione in ambiente ospedaliero, la restante parte (n=21, 18,9%) in comunità. Il tempo medio intercorso tra l'insorgenza dei sintomi di CDI e l'esecuzione del test diagnostico è stato di 5,1 giorni, con una mediana di 2 giorni e un range compreso tra 1 e 72 giorni.

L'analisi del numero di pazienti con recidive durante il follow-up ha rivelato che 18 pazienti sono andati incontro a una recidiva (16,2%), in linea con quanto recentemente pubblicato da Cioni et al. in uno studio di sorveglianza prospettica Italiano presso i Reparti di Medicina Interna. In particolare sono state osservate 4 recidive nella coorte di pazienti trattati con metronidazolo e 14 in quella trattata con vancomicina. Per cogliere le differenze di costo determinate dall'essere o meno affetti da CDI, dal database di 111 pazienti dello studio sono stati selezionati pazienti CDI con una diagnosi principale o secondaria diversa da CDI. Questi sono stati confrontati con pazienti del database amministrativo del centro coordinatore dello studio (database di Bergamo) ospedalizzati con una diagnosi principale identica, ma non affetti da CDI.

I valori inseriti nel presente articolo si riferiscono quindi ad un totale di 49 confronti generati dal raffronto del singolo valore del DB dello studio Close-Up rispetto alla media dei pazienti con medesima diagnosi appartenenti al DB amministrativo di Bergamo.

I risultati dell'analisi economica dei 49 pazienti con CDI del DB Close-Up mostrano che il costo medio totale diretto sanitario per paziente con CDI per anno è stato pari a 5.215,30 €. In particolare il costo relativo all'ospedalizzazione è stato pari a 4.231,66 € (81,14% del totale) e il costo delle prestazioni sanitarie a 983,61 € (18,86% del totale). Il costo totale diretto sanitario per paziente con CD con recidive è stato pari a 5.710,56 €.

CONCLUSIONI

I risultati del confronto fra i due database mostrano che la differenza di costo fra pazienti con CDI e pazienti senza CDI è pari a 1.848,17 €, come incremento di costo dovuto all'infezione da CD. L'ampia variabilità che si osserva negli intervalli sopra riportati per le analisi sui costi è certamente legata alla bassa numerosità del campione analizzato.

In conclusione i risultati mostrano un aumento importante dei costi dei pazienti ospedalizzati con CDI.

KEYWORDS

Clostridium difficile; ospedalizzazione; costi diretti sanitari; recidive.

INTRODUZIONE

L'infezione da *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* Infection, CDI) è la maggiore causa di diarrea nosocomiale negli ultimi anni. Il *Clostridium difficile* (CD) è un batterio Gram positivo, anaerobio e sporigeno. I ceppi patogeni di CD possono causare diarrea, colite con e senza pseudomembrane, megacolon tossico, perforazione intestinale e morte.¹ La contaminazione avviene per via oro-fecale tramite esposizione alle spore, provenienti dall'ambiente ospedaliero o dalla comunità. Queste spore sono resistenti al calore, ai comuni disinfettanti e all'ambiente acido dello stomaco e si trasformano nello stato vegetativo infettivo a livello dell'intestino tenue.^{2,3} Il meccanismo d'azione citotossico è mediato principalmente da due tossine prodotte dal CD, la tossina A e la tossina B. Queste tossine, in seguito al legame specifico con un recettore sulla membrana plasmatica delle cellule epiteliali intestinali, vengono endocitate e, una volta nel citosol, catalizzano la glicosilazione della proteina Rho-GTPasi portando alla disaggregazione del citoscheletro e quindi alla morte cellulare. La degradazione dello strato epiteliale dell'intestino ha come diretta conseguenza l'aumento della permeabilità intestinale che si manifesta come diarrea.⁴ L'esposizione al CD avviene soprattutto in ambiente ospedaliero. In seguito all'esposizione al batterio, circa due terzi dei pazienti diventa un portatore asintomatico.⁵ I fattori di rischio dell'infezione da CD sono: l'esposizione al batterio, (il numero delle ospedalizzazioni, la loro durata e il contatto con pazienti infetti); i fattori che favoriscono la colonizzazione (l'utilizzo degli antibiotici ad ampio spettro d'azione, i farmaci che riducono la produzione degli acidi gastrici, come gli inibitori di pompa protonica, la chemioterapia, gli interventi di chirurgia addominale e le malattie infiammatorie croniche); infine i fattori che dipendono strettamente dall'ospite (età >65 anni, presenza di comorbidità rilevanti, immunodepressione e precedenti infezioni da CD).⁶ Le principali linee guida sul trattamento delle infezioni da CD concordano nel raccomandare metronidazolo (500 mg 3 volte/die per 10-14 giorni) come farmaco di 1^a scelta nelle CDI lievi-moderate e vancomicina nelle forme gravi (125 mg 4 volte/die per 10-14 giorni) o complicate (500

mg 4 volte/die).⁷ Le CDI recidivano in circa il 20-30% dei pazienti, in genere entro un mese dal termine della terapia.⁸ Le recidive devono essere trattate analogamente a quanto fatto per il primo episodio, tenendo conto della loro gravità.⁷

Negli ultimi anni c'è stato un forte incremento dei tassi di incidenza della malattia in diversi Paesi. Secondo i dati del Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) la prevalenza dell'infezione da CD è aumentata dallo 0,039% del 1999 allo 0,122% del 2007. Questo ha posto l'attenzione sul fatto che il rischio di infezione da CD è sensibilmente incrementato anche nelle popolazioni a basso rischio di contagio, come puerpere, bambini, anziani non sottoposti a terapie antibiotiche o non esposti ad ambienti ospedalieri, e ha portato a considerare la CDI come un caso sanitario di notevole importanza.

L'impatto economico delle infezioni da CD è considerevole. In Inghilterra la spesa ammonta a 5.000-15.000 € per caso e, se si riporta questo dato sull'intera popolazione europea, si stima un potenziale costo aggiuntivo di 3.000 milioni di euro all'anno.⁹ La spesa degli ospedali USA per l'infezione da CD è stata stimata in 3,2 miliardi di dollari/anno.⁹

Ad oggi in Italia gli studi sull'incidenza dell'infezione CD e sui costi da essa generati sono ancora pochi.

Uno studio condotto da Di Bella e colleghi¹⁰ ha analizzato l'incidenza dell'infezione da CD in 5 ospedali della città di Roma, evidenziando un aumento significativo ($p < 0,001$) dal 2006 al 2011 da 0,3 a 2,3 episodi per 1.000 giorni di ospedalizzazione.

Uno studio successivo di Asensio e colleghi¹¹ ha analizzato 126 pazienti con CDI (età media 65,8 anni) dell'ospedale Spallanzani di Roma, nel periodo compreso fra gennaio 2011 e agosto 2013, stimando un costo medio per paziente/anno di 14.023 €.

Un altro studio di Magalini e colleghi¹² ha analizzato 133 pazienti affetti da CDI, età media 70,2 anni, ospedalizzati al Policlinico Gemelli di Roma fra novembre 2009 e feb-

braio 2012. Sono stati inclusi anche pazienti immunodepressi (21% del totale), in trattamento con chemioterapici (11%) e con trapianto di fegato (79%). Il costo medio annuale per paziente attribuibile all'ospedalizzazione è stato stimato di 13.957,89 €.

Infine Poli e colleghi¹³ hanno analizzato il costo di 69 pazienti (età media 82,2 anni) affetti da CDI e ospedalizzati nel 2013 in 5 ospedali di Firenze. Il costo medio annuale per paziente CDI ospedalizzato è stato stimato di 3.270,52 €.

Su queste basi appare evidente che la presenza di un'infezione primaria da CD seguita da possibili recidive rappresenta una spesa ingente per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) Italiano.

OBIETTIVO

L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la gestione clinica e i costi diretti associati alle infezioni primarie causate da *C. difficile* e alle loro recidive.

MATERIALI E METODI

MODALITÀ DI SELEZIONE DEI PAZIENTI

Lo studio è stato condotto tramite un'analisi osservazionale, prospettica e multicentrica di pazienti con infezione da CD provenienti da 5 diversi centri ospedalieri italiani.

La popolazione CDI studiata è composta da pazienti adulti risultati positivi al test dell'antigene glutammato deidrogenasi (GDH) e/o al test per la ricerca delle tossine A, B o A+B. Erano esclusi dallo studio pazienti precedentemente arruolati in studi con farmaci sperimentali per CDI, o con un'aspettativa di vita inferiore a 30 giorni.

I pazienti arruolati nello studio, una volta firmato il consenso informato e registrati i dati basali, sono stati seguiti fino a 30 giorni dopo la fine del trattamento per CDI, con rivalutazioni ogni 10 giorni (3 rivalutazioni in totale).

CONSUMO DI RISORSE

Sono state analizzate diverse informazioni cliniche dei pazienti CD in accordo alle principali linee guida inter-

nazionali: ospedalizzazione (data ricovero, diagnosi di accettazione, regime di ricovero, tipo di ricovero); anamnesi patologica prossima (sede di acquisizione dell'infezione, data inizio sintomi, tipo di test diagnostico, numero di episodi di diarrea). Sono state anche registrate informazioni riguardo al trattamento farmacologico in corso di infezione: antibiotici per CDI, antibiotici concomitanti, inibitori di pompa protonica, anti H-2. Di queste terapie sono stati considerati nomi, dose, durata del trattamento.

Al basale sono stati registrati i dati clinici relativi a: conta dei leucociti, albuminemia plasmatica, creatininemia plasmatica e clearance della creatinina.

La prospettiva è stata quella del SSN Italiano. Sono stati stimati i costi diretti sanitari di pazienti con infezione da CD ospedalizzati nel periodo compreso tra il 19 luglio 2012 e il 29 maggio 2014. Il database (DB) dei pazienti CDI è stato denominato "Database Close-Up". Questi pazienti sono stati poi confrontati con altri senza infezione da CD, derivanti dal database amministrativo di un ospedale di Bergamo ("Database amministrativo di Bergamo"). In totale sono stati osservati i dati sanitari di 3.165 pazienti con e senza infezione da CD.

Per cogliere le differenze di costo determinate dall'essere o meno affetti da CDI, dal database Close-Up sono stati selezionati pazienti CDI con una diagnosi principale o secondaria diversa da CDI e sono stati confrontati con pazienti del Database amministrativo di Bergamo ospedalizzati con una diagnosi principale identica.

È stato così ottenuto un sottogruppo del DB Close-Up costituito da 49 pazienti che presentavano una diagnosi primaria o secondaria identica alla diagnosi primaria di 1.513 pazienti del database amministrativo di Bergamo. I valori inseriti nel presente articolo si riferiscono quindi ad un totale di 49 confronti generati dal raffronto del singolo valore del DB Close-Up rispetto alla media dei pazienti con medesima diagnosi appartenenti al DB amministrativo di Bergamo.

Nel database amministrativo di Bergamo è stata considerata soltanto la diagnosi principale per evitare il

confronto di pazienti aventi storia clinica differente e di conseguenza costi di ricovero non confrontabili indipendentemente dall'infezione da CD. Confrontando il costo del singolo paziente del DB Close-Up con il costo dell'omologo gruppo di pazienti del database di Bergamo, per differenza è stato possibile determinare i costi aggiuntivi generati dall'aver contratto l'infezione da CD. Sono stati valutati anche i costi dei pazienti con CDI che hanno sviluppato o meno recidive e i costi dei pazienti CDI in funzione del trattamento impiegato.

La valorizzazione delle ospedalizzazioni è stata fatta in base alle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti e dell'assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie.¹⁴ I raggruppamenti diagnostici DRG sono stati valorizzati secondo la tipologia del ricovero (degenza ordinaria, day hospital), età del paziente, modalità di dimissione (ordinaria o deceduto).¹⁴

La valorizzazione degli esami clinici eseguiti è stata fatta utilizzando il Tariffario Nazionale delle Prestazioni di Assistenza Specialistica Ambulatoriale.¹⁵

ANALISI STATISTICA

Le analisi sono state eseguite utilizzando Microsoft Excel®. Le variabili categoriche sono state descritte calcolando il numero di soggetti e percentuali. I test statistici sono stati eseguiti con un livello di confidenza $\alpha=0,05$, con approccio a due code.

Un'analisi logistica multipla è stata eseguita con lo scopo di conoscere i fattori predittivi (covariate) indipendentemente correlati con la guarigione al termine del primo trattamento. La selezione delle variabili deputate ad entrare nel modello logistico è stata fatta applicando il metodo di selezione "stepwise" con un cut off di $p < 0,10$.

È stato calcolato il Gravity Index Score considerando un punto per ognuna delle seguenti condizioni: età >60 anni, temperatura $>38,3$ °C, livello di albumina $<2,5$ mg/dl, o conta assoluta dei globuli bianchi >15.000 cellule/mm³; 2 punti per rilevazione endoscopica di colite

pseudomembranosa o per trattamento in unità di rianimazione. I pazienti con indice >2 sono stati considerati affetti da un'infezione grave da CD. Il punteggio totale è stato categorizzato in due gruppi: score ≤ 2 e score >2 . Non essendo gli obiettivi di questo studio volti alla valutazione di uno specifico trattamento per infezione da CD, non sono stati raccolti dati di efficacia e sicurezza.

RISULTATI

DB CLOSE-UP

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da CDI (DB Close-Up) sono riassunte nella Tabella 1.

In totale sono stati arruolati nello studio 111 pazienti con CDI, 63 (56,8%) maschi con età media di 63,8 anni.

Alla visita basale l'analisi dell'ospedalizzazione ha rivelato che il 99,1% dei pazienti con CDI (n=110) ha avuto un ricovero di tipo ordinario e 1 paziente in regime di day hospital. Nel 17,1% dei casi l'unità operativa di accettazione è stata quella di Medicina Interna (la più frequente). Il ricovero è stato effettuato nel 93,7% dei casi in regime di urgenza, nel 4,5% in regime programmato e nel restante 1,8% non è noto. Le diagnosi di accettazione maggiormente presenti ($\geq 10\%$) sono state infezioni e infestazioni (n=44 pazienti), disordini gastrointestinali (n=19), disordini generali e condizioni al sito di amministrazione (n=17), disordini renali e urinari (n=15), disordini respiratori, del torace e mediastino (n=15), neoplasmi benigni, maligni e aspecifici (n=14) e disordini epatobiliari (n=13). Infine la durata media delle ospedalizzazioni è stata di 23 giorni.

La maggior parte dei pazienti con CDI (n=89, 80,2%) ha acquisito l'infezione da CD in ambiente ospedaliero, la restante parte (n=21, 18,9%) in comunità e soltanto per un paziente non è stato possibile determinare il luogo dell'infezione. Il tempo medio intercorso tra l'insorgenza dei sintomi di CDI e l'esecuzione del test diagnostico è stato di 5,1 giorni, con una mediana di 2 giorni e un range compreso tra 1 e 72 giorni. 94 pazienti (84,7%) sono stati sottoposti al test diagnostico per GDH e all'identificazione delle tossine A, B o A+B, e i restanti 17

TABELLA 1
Caratteristiche
demografiche e cliniche dei
pazienti del DB Close-Up

Caratteristiche demografiche e cliniche	Pazienti del DB Close-Up
Sesso maschile, n (%)	n= 63 (56,76%)
Età media, anni	63,8
Pazienti per tipo di ricovero, n (%)	Ricovero ordinario n= 110 (±99,1%) Day hospital n= 1 (0,9%)
Sede di acquisizione dell'infezione CD, n (%)	Ospedale n= 89 (80,18%) Comunità n=21 (18,92%) Indeterminata n=1 (0,90%)
Esami di laboratorio, media	Leucociti= 8.620,23 Albumina= 2,58 Creatinina= 1,60 Clearance creatinina= 67,81
Episodi di diarrea, n	n= 4,66
Gravity Index Score	1,60
Giorni di ospedalizzazione, media	23
Pazienti che utilizzano antibiotici per CD, n (%)	Vancomicina n= 80 (64,52%) Metronidazolo n= 44 (35,48%) Vancomicina/Metronidazolo in combinazione n= 14 (12,60%)
Pazienti con recidive, n (%)	SÌ n= 18 (16,22%) NO n= 93 (83,78%)

pazienti (15,3%) al solo test per l'identificazione delle tossine A, B o A+B.

Al basale il numero medio di episodi di diarrea nei pazienti con CDI è stato di 4,7 scariche. Al basale la quasi totalità dei pazienti (110 pazienti) era in trattamento con antibiotici per CD. Soltanto un paziente, pur essendo positivo al test per GDH, era asintomatico e quindi non aveva assunto la terapia. Il tempo medio intercorso fra la diagnosi e l'inizio della terapia antibiotica per CD era di 2,18 giorni. I principi attivi impiegati per la terapia per CDI erano vancomicina o metronidazolo, in mono terapia o in combinazione con altri antibiotici. Al basale 80 pazienti (72,1%) assumevano vancomicina e 43 pazienti (38,7%) assumevano metronidazolo. Il 12,6% dei pazienti era in trattamento con vancomicina e metronidazolo in contemporanea.

71 pazienti (64%) erano in trattamento con altri antibiotici per cause diverse da CDI. Il 78,4% dei pazienti assumeva un farmaco inibitore di Pompa Protonica (IPP) e 4 pazienti farmaci H2-antagonisti.

L'analisi del Gravity Index Score ha rivelato che i fattori di rischio più frequenti sono stati l'età superiore ai 60

anni (64 pazienti, 57,7%) e un valore dell'albumina > di 2,5 mg/dl (31 pazienti, 27,9%). In particolare 27 pazienti (24,3%) non presentavano alcun fattore di rischio, 50 pazienti (45,0%) un solo fattore, 24 (21,6%) due fattori e 10 pazienti (9,0%) tre fattori. Il valore medio del Gravity Index Score, calcolato in 84 pazienti, era di 1,6 ±0,7. Inoltre 71 pazienti (84,5%) avevano un Gravity Index Score ≤ 2 punti e 13 pazienti (15,5%) uno score >2 punti.

Nei 28 giorni precedenti la visita basale il 7,2% dei pazienti (n=8) ha riportato almeno una precedente infezione da CD con durata media di 12,8 giorni. Il 78,4% dei 111 pazienti CD ha assunto almeno una terapia antibiotica nei 28 giorni precedenti l'episodio corrente di diarrea. 30 pazienti (27%) hanno assunto un farmaco IPP e il motivo principale è stata la profilassi contro l'ulcera gastrointestinale (24 pazienti). Soltanto 2 pazienti hanno assunto farmaci H2-antagonisti.

Le comorbilità erano presenti al basale nell'88,3% dei pazienti. Le comorbilità più frequenti erano ipertensione/ipertensione essenziale (n=47), diabete mellito (n=29), bronchite cronica (n=21), fibrillazione atriale (n=14) e cirrosi epatica (n=10).

In seguito al trattamento con antibiotici per infezione da CD 57 pazienti (51,8%) erano stati dimessi, 53 (48,2%) erano ancora ospedalizzati e per un paziente il dato non era disponibile.

I risultati della durata media dell'ospedalizzazione dei pazienti trattati con vancomicina erano di 23,6 giorni, mentre quella dei pazienti trattati con metronidazolo di 21,4 giorni.

L'analisi dell'outcome a fine trattamento con antibiotici per infezione da CD ha dimostrato che al momento della visita finale la maggioranza dei pazienti (n=105) non presentava sintomi di infezione, mentre 3 pazienti manifestavano ancora sintomi e per altri 3 pazienti il dato non era disponibile.

L'analisi logistica multipla, eseguita per conoscere i fattori predittivi indipendentemente correlati con la guarigione al termine del primo trattamento, ha dimostrato che nessuna covariata era associata in maniera statisticamente significativa al raggiungimento della guarigione.

L'analisi delle terapie concomitanti assunte dai pazienti ha messo in evidenza che 9 pazienti hanno avuto emotrasfusioni (n=1 ha avuto un'unità trasfusa, n=6 due unità trasfuse, n=2 quattro o più unità trasfuse), 88 pazienti hanno assunto IPP, 66 pazienti antibiotici per altri motivi, e 4 pazienti hanno assunto H2-antagonisti.

A fine trattamento per CDI è stato evidenziato che 31 pazienti con CDI sono stati sottoposti a indagini strumentali, quali ECG, TAC e RMN. In particolare 22 pazienti sono stati sottoposti a ECG, 8 pazienti a TAC e 1 paziente a RMN.

Dalle analisi effettuate è emerso che un paziente con CDI è stato ricoverato in un'unità di rianimazione e 97 pazienti sono stati sottoposti ad isolamento con un numero medio di giorni di isolamento pari a 11,7 giorni.

Nel corso dell'ospedalizzazione soltanto un paziente ha subito un intervento di chirurgia addominale, in particolare un trapianto di fegato. Nel corso del follow-up due pazienti hanno subito interventi di chirurgia addominale, uno per rafia di perforazione gastrica e l'altro per trapianto di fegato.

L'analisi volta a stabilire il numero di decessi e l'overall survival rivela che durante la prima ospedalizzazione 2 pazienti (1,8%) sono deceduti [95% CI: 0 a 20,2%] e le cause del decesso sono state la presenza di micosi e l'insufficienza respiratoria acuta e cronica. Nel corso del follow-up i pazienti deceduti sono stati 7 (6,3%) [95% CI: 0 a 24,3%] e nessun caso è stato causato da CDI.

L'analisi del numero di pazienti con recidive durante il follow-up ha rivelato che 18 pazienti sono andati incontro a una recidiva (16,2%). In particolare sono state osservate 4 recidive nella coorte di pazienti trattati con metronidazolo e 14 in quella trattata con vancomicina.

Al termine dell'analisi logistica multipla per indagare i fattori predittivi (covariate) indipendentemente correlati con la comparsa di recidiva dell'infezione da CD, l'unica covariata risultata significativamente associata alla comparsa di recidiva era l'immunocompromissione del paziente (p = 0.0385). L'odds-ratio (OR) era di 8,89 con 95% CI: da 1,13 a 70,32. L'estrema ampiezza dell'intervallo di confidenza dell'OR è un indicatore della debolezza predittiva del modello logistico. Il modello logistico ottenuto ha un indice di concordanza del 33,6% che conferma lo scarso fitting predittivo del modello.

Le analisi condotte mostrano che nel corso del follow-up soltanto tre pazienti (2,7%) sono stati sottoposti a emotrasfusione, così come una bassa percentuale di pazienti è stata sottoposta ad indagini strumentali quali ECG, TAC e RMN.

L'analisi delle terapie antibiotiche ricevute durante il follow-up rivela che 28 pazienti (25,2%) hanno ricevuto una terapia antibiotica. Dall'analisi relativa ai principi attivi maggiormente impiegati ($\geq 5\%$) si evince che i più utilizzati sono stati vancomicina (7 pazienti, 6,3%), meropenem, etambutolo, isoniazide, rifampicina e trimetoprim/sulfametossazolo (6 pazienti, 5,4%, ciascuno).

Nel corso del follow-up il 39,6% dei pazienti era in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica, di cui il 35,1% era in terapia con un solo farmaco IPP e il 4,5% con due IPP. È stato osservato che i principi attivi maggiormente utilizzati erano pantoprazolo (21 pazienti,

18,9%), omeprazolo (13 pazienti, 11,7%) e lansoprazolo (9 pazienti, 8,1%). Al termine del follow-up l'89,8% dei pazienti era ancora in trattamento con IPP.

Nel follow-up solo 2 pazienti (1,8%) hanno assunto farmaci H2-antagonisti. In entrambi i casi il principio attivo usato era la ranitidina. Al termine del follow-up le terapie con H2-antagonisti erano entrambe in corso.

Alla fine del trattamento con antibiotici 87 pazienti con CDI (78,4%) erano guariti e non sono andati incontro ad alcuna recidiva.

ANALISI DEI COSTI

Per quanto riguarda i pazienti appartenenti al database amministrativo di Bergamo si è osservato che nel 12% dei casi la diagnosi principale per cui il paziente è stato ricoverato è stata identificata con il codice 1550¹⁶ che, incrociato con l'intervento principale, ha restituito il codice DRG 311, corrispondente a neoplasia maligna dell'apparato epatobiliare o del pancreas/interventi sul pancreas fegato e di shunt senza complicanze (CC) con un costo medio pari a 1.749 €. A pari percentuale troviamo pazienti ricoverati con codice identificativo 4280 corrispondente al codice DRG 127 (insufficienza cardiaca e shock) con un costo medio di 785 €. Infine il 10% dei pazienti identificati con interventi per via transuretrale senza CC, con codice identificativo 1889, hanno restituito DRG variabili (303, 309, 311, 319) per un costo medio pari a 2.500 €.

Per quanto riguarda la diagnosi secondaria, nel 10% dei casi la diagnosi è stata identificata con il codice 20280 e con DRG variabili per un costo medio pari a 14.400 €. A seguire troviamo pazienti con il codice 42731 con DRG variabili per un valore medio pari a 4.860 €.

A seguito delle diagnosi sopra esposte gli interventi principali effettuati corrispondenti al codice identificativo 5749 (interventi per via transuretrale senza CC) hanno avuto un costo medio pari a 2.257 € e si sono verificati nel 10% dei pazienti circa.

In merito agli interventi secondari nell'8% dei casi il costo medio del paziente è stato pari a 18.700 €, in questa

categoria di pazienti il costo medio risulta particolarmente elevato in quanto una parte di essi effettua trapianto di midollo osseo.

Analizzando i codici DRG ottenuti dall'incrocio diagnosi/interventi nel 10% dei casi il database ha restituito il codice 127 (insufficienza cardiaca e shock) con valore medio pari a 2.553 €, seguito dal codice 311 (8%), interventi per via transuretrale senza CC, con un valore medio di 2.100 €.

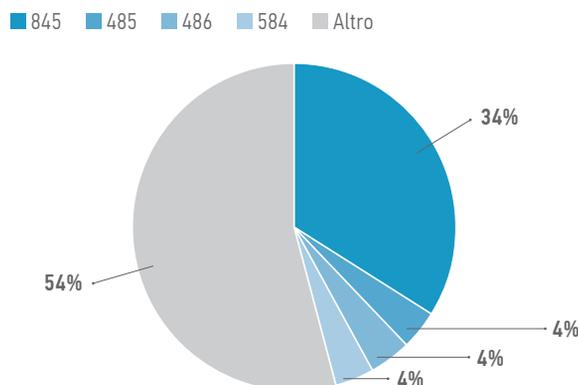
Dei 111 pazienti del DB Close-Up soltanto 49 presentavano una diagnosi primaria/secondaria sovrapponibile alla diagnosi primaria di 1.513 pazienti senza CDI dell'ospedale di Bergamo. Le diagnosi principali e secondarie identificate sono presentate nella Figura 1.

Dai 49 confronti generati dal raffronto del singolo valore del DB Close-Up e la media dei pazienti con medesima diagnosi appartenenti al DB amministrativo di Bergamo è stato possibile calcolare il costo incrementale dovuto all'infezione da CD.

I risultati dell'analisi economica dei 49 pazienti con CDI del DB Close-Up mostrano che il costo medio totale diretto sanitario per paziente con CDI per anno è stato pari a 5.215,30 €. In particolare il costo relativo all'ospedalizzazione è stato pari a 4.231,66 € (81,14% del totale) e il costo delle prestazioni sanitarie a 983,61 € (18,86% del totale) (Tabella 2).

FIGURA 1

Analisi delle frequenze delle diagnosi principali e secondarie nei pazienti DB Close-Up e DB di Bergamo.



Il costo medio totale diretto sanitario nei pazienti corrispondenti dell'ospedale di Bergamo è stato, invece, pari a 3.367,10 €. La differenza fra pazienti con CDI del DB Close-Up e pazienti dell'Ospedale di Bergamo corrispondenti per diagnosi di malattia, ma senza CDI è quindi pari a 1.848,17 €, come incremento di costo dovuto all'infezione da CD (Tabella 2).

L'analisi dei costi dei pazienti con CDI con recidive (n=9) ha rivelato che il costo totale diretto sanitario annuale per paziente con CDI con recidive è stato pari a 5.710,56 €. Questo costo totale è formato dal costo delle ospedalizzazioni (4.531,22 €, 79,35%) e dal costo delle prestazioni sanitarie eseguite (1.179,33 €, 20,65%) (Tabella 3).

Il costo medio totale corrispondente nel DB di Bergamo è invece pari a 4.488,22 €. La differenza di costo fra pazienti affetti da CDI e con recidive e pazienti non affetti da CDI è, quindi, pari a 1.222,34 €.

I pazienti con CDI non recidivanti (40 pazienti), invece, hanno un costo medio diretto sanitario pari a 5.117,58 €, suddiviso in 4.182,95 € per le ospedalizzazioni (81,74%) e 934,60 € per le prestazioni (18,26%). I pazienti corrispon-

denti del DB di Bergamo, invece, hanno un costo medio totale diretto sanitario per paziente per anno pari a 3.111,93 €. Emerge quindi una differenza di costo fra pazienti con CDI senza recidive e pazienti corrispondenti per diagnosi principale, ma non affetti da CDI, di 2.005,62 € (Tabella 3).

Prendendo in considerazione i pazienti affetti da CD trattati con vancomicina è stato osservato un costo pari a 5.174,56 €, suddiviso in 4.153,13 € per le ospedalizzazioni (80,26%) e 1.021,41 € per le prestazioni (19,74%). Considerando i pazienti equivalenti del DB di Bergamo si ottiene un costo pari a 3.362,59 €, con una differenza di costo fra pazienti con CDI trattati con vancomicina e pazienti equivalenti senza CDI pari a 1.811,95 € (Tabella 4).

Selezionando poi i pazienti affetti da CDI e trattati con metronidazolo, il costo medio totale diretto sanitario risulta pari a 4.883,55 €, suddiviso in 4.153,13 € per le ospedalizzazioni (80,26%) e 1.021,41 € (19,74%) per le prestazioni. Il costo medio totale diretto dei pazienti corrispondenti del DB di Bergamo è pari a 3.010,09 €, con una differenza di costo fra pazienti CDI trattati con metronidazolo e pazienti senza CDI pari a 1.873,44 €.

TABELLA 2

Costi diretti sanitari dei pazienti con CDI vs pazienti senza CDI

	DB Close-Up, 49 pazienti	DB di Bergamo	Differenza (DB Close-Up - DB Bergamo)
Ospedalizzazione	4.231,66 (81.14%) €		
Prestazioni	983,61 (18.86%) €		
Costo totale diretto sanitario, media (SD)	5.215,30 € (3.120,61 €)	3.367,10 € (1.965,83 €)	1.848,17 € (3.268,72 €)

TABELLA 3

Costo dei pazienti CDI con e senza recidiva

	Costo diretto sanitario totale (SD)
Pazienti DB Close-Up con recidiva, n= 9	5.710,56 € (3.989,13 €)
Pazienti DB di Bergamo, corrispondenti a DB Close-Up per diagnosi di malattia, ma senza CDI	4.488,22 € (2.809,40 €)
Differenza (DB Close-Up - DB Bergamo)	1.222,33 € (4.894,66 €)
Pazienti DB Close-Up senza recidiva, n= 40	5.117,58 € (2.982,75 €)
Pazienti DB di Bergamo, corrispondenti a DB Close-Up per diagnosi di malattia, ma senza CDI	3.111,93 € (1.696,81 €)
Differenza (DB Close-Up - DB Bergamo)	2.005,62 € (2.895,27 €)

TABELLA 4

Costo diretto sanitario dei pazienti CDI in base al trattamento farmacologico per CDI

	Costo diretto sanitario totale (SD)
Pz DB Close-Up trattati con vancomicina, (n =32)	5.174,56 € (2.707,64 €)
Pazienti DB di Bergamo, corrispondenti a DB Close-Up per diagnosi di malattia, ma senza CDI	3.362,59 € (1.815,17 €)
Differenza (DB Close-Up - DB Bergamo)	1.811,95 € (2.247,13 €)
Pz DB Close-Up trattati con metronidazolo, n=11	4.883,55 € (3.318,16 €)
Pazienti DB di Bergamo, corrispondenti a DB Close-Up per diagnosi di malattia, ma senza CDI	3.010,09 € (766,32 €)
Differenza (DB Close-Up - DB Bergamo)	1.873,44 € (3.248,78 €)

Infine, considerando i pazienti con CDI trattati con metronidazolo e vancomicina in combinazione, si osserva un costo medio di 6.132,17 €, suddiviso in 4.623,50 € per le ospedalizzazioni (75,40%) e 1.508,63 € per le prestazioni (24,60%). I pazienti corrispondenti del DB di Bergamo presentano un costo medio di 4.026,17 €, con una differenza fra i pazienti dei due DB di 2.105,97 €.

DISCUSSIONE

Le infezioni causate da CD sono le infezioni gastrointestinali più comunemente associate all'assistenza sanitaria¹⁷ e la loro prevenzione rappresenta una delle principali sfide nell'ambito della salute pubblica.

Inoltre, le recidive da CDI, dovute alla persistenza delle spore o a casi di reinfezione, costituiscono un ulteriore ostacolo da superare nella gestione delle infezioni da CD.

Il problema gestionale più complesso è infatti rappresentato dal trattamento delle recidive, che possono essere espressione sia di reinfezione da ceppi differenti sia di mancata eradicazione del ceppo originario. Posto che la recidiva non è definita dalla sola positività della ricerca di tossine, ma dall'associazione del parametro microbiologico con quello clinico, il rischio aumenta esponenzialmente con il numero di episodi; esso infatti è stimato intorno al 20% dopo il primo evento di CDI, ma sale al 40% dopo la prima recidiva ed al 60% dopo le successive.⁸ La gestione delle ricorrenze è un problema clinico non indifferente, verso il quale non sono disponibili soluzioni standardizzate. Un attento monitoraggio delle condizioni

cliniche deve comunque essere messo in atto per decidere le modalità di utilizzo di un trattamento antimicrobico specifico, che allo stato attuale ha come farmaci di riferimento metronidazolo e vancomicina.

Sul fronte della prevenzione e del controllo delle infezioni, in particolare nell'ambito delle infezioni correlate all'assistenza, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (ECDC) ha fornito un quadro aggiornato del fenomeno per l'Europa con la pubblicazione dell'Annual epidemiological report - Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections (2014) e ha elaborato nuovi protocolli per la sorveglianza.

Il protocollo prescrive la metodologia e fornisce gli strumenti di raccolta dei dati richiesti per raggiungere gli obiettivi della sorveglianza, ossia: stimare l'incidenza e valutare gli oneri delle CDI nelle strutture ospedaliere per acuti in Europa; fornire alle strutture che partecipano uno strumento standardizzato per misurare e confrontare i propri tassi di incidenza con quelli osservati nelle altre strutture partecipanti; valutare gli effetti avversi delle CDI inclusa la morte; descrivere l'epidemiologia del *Clostridium difficile* a livello locale, nazionale ed europeo, in termini di fattori quali la sensibilità agli antibiotici, il ribotipo, la presenza delle tossine A, B e binaria del *Clostridium difficile*, la morbilità e la mortalità dell'infezione e la presenza di ribotipi nuovi/emergenti.

La percentuale di recidive emersa in questo studio (16,2%) risulta in linea con quanto recentemente pubblicato da Cioni et al.¹⁸ in uno studio di sorveglianza prospettica Ita-

liano presso i Reparti di Medicina Interna. Questa percentuale è leggermente inferiore alle percentuali riportate in letteratura in altri Paesi.

Inoltre, il tasso relativamente alto di infezioni CD comunitarie (18,9%) in questo studio è in linea con i recenti trend riportati in letteratura di aumento delle infezioni contratte in comunità.

Come già rilevato da numerosi studi precedenti, una buona percentuale di pazienti (64%) con CDI era in trattamento con altri antibiotici, noto fattore predisponente per questo tipo di infezioni.

L'analisi logistica multipla eseguita per conoscere i fattori predittivi indipendentemente correlati con la guarigione ha dimostrato che nessuna covariata era associata in maniera statisticamente significativa al raggiungimento della guarigione, mentre l'unica covariata risultata significativamente associata alla comparsa di recidiva era l'immunocompromissione, diversamente da altri studi, probabilmente a causa della modesta dimensione del campione in questo studio. Nonostante la debolezza del dato in questo particolare studio, l'immunocompromissione è un tipico fattore predisponente a questo tipo di infezioni, riportato in letteratura.¹⁸

Nel presente studio sono stati analizzati i costi diretti sanitari di pazienti affetti da CDI in diversi ospedali italiani. L'analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN italiano. I risultati mostrano che il costo totale diretto sanitario è pari a 5.215,30 € nei pazienti affetti da CDI e 3.367,10 € nei pazienti corrispondenti dell'ospedale di Bergamo. La differenza quindi fra pazienti con CDI del DB Close-Up e pazienti dell'Ospedale di Bergamo corrispondenti per diagnosi di malattia, ma senza CDI è pari a 1.848,17 €, come incremento di costo dovuto all'infezione da CD.

Il costo totale diretto sanitario per paziente con CD con recidive è stato pari a 5.710,56 €. Questo costo totale è for-

mato dal costo delle ospedalizzazioni (4.531,22 €, 79,35%) e dal costo delle prestazioni sanitarie eseguite (1.179,33 €, 20,65%). Il costo medio totale nei pazienti corrispondenti del DB di Bergamo è invece pari a 4.488,22 €. La differenza di costo fra pazienti affetti da CDI e con recidive e pazienti non affetti da CDI è, quindi, pari a 1.222,34 €.

Infine è stata anche eseguita un'analisi di costo dei pazienti CDI in base al trattamento antibiotico assunto. Prendendo in considerazione i pazienti affetti da CDI trattati con vancomicina è stato osservato un costo pari a 5.174,56 €. I pazienti equivalenti del DB di Bergamo invece hanno un costo stimato di 3.362,59 €, con una differenza di costo fra pazienti CDI trattati con vancomicina e pazienti equivalenti senza CDI pari a 1.811,95 € (Tabella 4).

Selezionando poi i pazienti affetti da CDI e trattati con metronidazolo, il costo medio totale diretto sanitario risulta pari a 4.883,55 €. Il costo medio totale diretto dei pazienti corrispondenti del DB di Bergamo è pari a 3.010,09 €, con una differenza di costo fra pazienti CDI trattati con metronidazolo e pazienti senza CDI pari a 1.873,44 €.

L'ampia variabilità che si osserva negli intervalli sopra riportati, è certamente legata alla bassa numerosità del campione analizzato.

I risultati mostrano un aumento considerevole dei costi dei pazienti ospedalizzati a causa della presenza dell'infezione da CD.

Un limite di questa analisi è aver confrontato i pazienti con CDI e senza CDI soltanto in base alle caratteristiche cliniche e non anche in base a quelle demografiche. Tuttavia si tratta di uno studio condotto nella pratica reale e in cui è stato analizzato un buon numero di pazienti.

Ulteriori studi sono necessari per stimare i costi dei pazienti con CDI in Italia. È necessario un rapporto completo, aggiornato e costante dei dati dell'infezione da CD in Italia per poter pianificare strategie di prevenzione e di cura.

CONFLITTO DI INTERESSI

Lo studio Close-up è stato sponsorizzato da Astellas Pharma SpA.

Il presente lavoro è stato realizzato da S.A.V.E. S.r.l grazie al contributo di Astellas Pharma S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile – Associated Diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998;26:1027-1034.
2. Shaughnessy MK, Micielli RL, Depestel DD, et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of Clostridium difficile infection. *Infect Control Epidemiol* 2011; 32:201-6.
3. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 1989;320: 204-10.
4. Reineke J, Tenzer S, Rupnik M, et al. Autocatalytic cleavage of Clostridium difficile toxin B. *Nature* 2007; 446:415-9.
5. Muto CA. Asymptomatic Clostridium difficile colonization: is the tip of another iceberg? *Clin Infect Dis* 2007;45:999-1000.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431-55.
7. Debast, SB., Bauer, MP. and Kuiper, EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 2): 1–26.
8. Cornely AO. Current and emerging management options for Clostridium difficile infection: what is the role of fidaxomicin? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 6): 28–35.
9. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, Dupont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2010; 74:309-318.
10. Di Bella S, Musso M, Cataldo MA, Meleandri M, Bordi E, Capozzi D, et al. Clostridium Difficile infection in Italian urban hospital. Data from 2006 through 2011. *BMC Infect Dis* 2013;13:146.
11. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart W, Isidoro B, Scotto R, Petrosillo N, Watt M, Nazir J. The impact of Clostridium difficile infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *International Journal of Infectious Diseases* 36 (2015) 31–38.
12. Magalini S, Pepe G, Panunzi S, Spada PL, De Gaetano A, Gui D., An economic evaluation of Clostridium difficile infection management in an Italian hospital environment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012;16:2136-2141.
13. Poli A, Di Matteo S, Bruno GM, Fornai E, Valentino M, Colombo G. Economic burden of Clostridium difficile in five hospitals of the Florence health care system in Italy. *Risk Management and Healthcare Policy* 2015;8 207–213.
14. Ministero Italiano della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti [DRG]. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie N.23; Supplemento N.8 del 28 gennaio 2013.*
15. Ministero Italiano della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie N.23; Supplemento N.8 del 28 gennaio 2013.*
16. Classificazione internazionale delle malattie, modificazione clinica. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2251_allegato.pdf [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1278&area=ricoveriOspedalieri&menu=classificazione.](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1278&area=ricoveriOspedalieri&menu=classificazione)
17. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of Clostridium difficile infection epidemiology. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl):S65-70.
18. Cioni G, Viale P, Frasson S, Cipollini F, Menichetti F, Petrosillo N, Brunati S, Spigaglia P, Vismara C, Bielli A, Barbanti F, Landini G, Panigada G, Gussoni G, Bonizzoni E, Gesu GP; Research Department of FADOI. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 8;16(1):656.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it