



HTA Focus
Pills of Clinical Governance

ISSN 2531-999X



HTA Focus Volume 6, n. 2 (2019); 52 - 98

HTA Focus - Pills of Clinical Governance

© 2019 CLUSTER s.r.l.

Tutti i diritti riservati.

L'editore e gli Autori hanno fatto ogni sforzo per garantire l'accuratezza del testo ma non si assumono alcuna responsabilità per eventuali errori od omissioni.

Per quanto riguarda i farmaci consultare la scheda tecnica approvata dall'AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco).

I nomi registrati, i marchi ecc., usati nel presente testo, anche quando non contrassegnati come tali, non vanno considerati non protetti dalla legge.



Infezioni ospedaliere e resistenze agli antibiotici: situazione attuale e scenari futuri

DOI 10.23753/htafocus2019.02.007

La problematica connessa alle infezioni correlate all'assistenza e all'antibiotico-resistenza è fenomeno globale ed è in crescita, correlato ad aumento della spesa sanitaria, allungamento dei tempi di degenza, fallimento terapeutico e aumento della mortalità. Essa si configura a tutti gli effetti come una emergenza mondiale di salute pubblica.

Solo in Europa si stima che 3,2 milioni di pazienti si ammalino ogni anno per infezioni contratte durante la permanenza in strutture ospedaliere e 37.000 muoiano per le conseguenze correlate a tali infezioni. A livello globale si registrano oltre 700.000 decessi all'anno per infezioni da batteri resistenti; solo in Italia nel 2018 i decessi attribuibili sono stati circa 8.000. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) prevede che da qui al 2050 l'antibiotico-resistenza potrebbe determinare almeno 10 milioni di decessi annui, superando ampiamente i decessi per neoplasie (8,2 milioni), diabete (1,5 milioni) o incidenti stradali (1,2 milioni) e diventando la prima causa di morte nel mondo.

In Europa la resistenza agli antibiotici mostra grandi differenze in base alla specie batterica, alla classe di antibiotici e alla regione geografica, con un evidente gradiente Nord-Sud ed Est-Ovest: in generale nei Paesi del Nord Europa sono riportate percentuali di resistenza più basse mentre nei Paesi del Sud ed Est Europa si registrano percentuali più alte. Dal 2005 al 2014 l'**antibiotico-resistenza** è cresciuta con un incremento medio del 5% in quasi tutti i Paesi dell'OCSE (dal 10% del 2005 al 15% del 2014), ma in alcuni Paesi l'incremento è stato molto maggiore, portandosi a percentuali di resistenze tra il 30% ed il 45%. In particolare l'Italia ha registrato un incremento

superiore al 30%, collocandosi al terzo posto della classifica negativa dei Paesi a più elevata antibiotico-resistenza, preceduta solo da Turchia e Grecia (dati OCSE). I dati pubblicati dalla rivista Lancet nel Gennaio 2019 dal *Burden of AMR Collaborative Group* mostrano l'Italia tra i Paesi europei al primo posto per numero di infezioni e di morti attribuibili all'antibiotico-resistenza. Il pericolo principale viene dall'*Escherichia coli* resistente ai carbapenemi di terza generazione, dallo *Staphylococcus aureus* resistente alla Meticillina, dallo *Pseudomonas* resistente ai carbapenemi e dalla *Klebsiella pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione. Anche il consumo di antibiotici in Europa è cresciuto nello stesso periodo con un incremento medio

del 4%, portandosi ad una media europea di 20,5 dosi giornaliere per 1.000 abitanti (*daily dose per day*) e a valori addirittura doppi nei Paesi a maggior consumo di antibiotici. L'Italia si colloca anche in questo caso ai primi posti della classifica negativa, con un consumo medio di 28,3 dosi giornaliere per 1.000 abitanti.

Il recente rapporto Ears-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) pubblicato a Novembre 2019 ha confermato come la resistenza agli antibiotici continui a mantenersi in Europa a livelli elevati, pur con variazioni moderate tra il 2015 ed il 2018 almeno per i batteri gram-negativi, rappresentando un elemento di priorità per la politica sanitaria.

L'antibiotico-resistenza pesa infatti come un macigno sulla sostenibilità dei Sistemi Sanitari ed è responsabile di un significativo assorbimento di risorse (sanitarie e non); si stima che solo in Italia la spesa correlata all'antibiotico-resistenza raggiungerà entro il 2050 i 2 miliardi di euro.

Il Rapporto AIFA "**L'uso degli antibiotici in Italia**",

Solo in Europa si stima che 3,2 milioni di pazienti si ammalino ogni anno per infezioni contratte durante la permanenza in strutture ospedaliere e 37.000 muoiano per le conseguenze correlate a tali infezioni. A livello globale si registrano oltre 700.000 decessi all'anno per infezioni da batteri resistenti; solo in Italia nel 2018 i decessi attribuibili sono stati circa 8.000.

relativo al 2017 e pubblicato a Marzo 2019, evidenzia come il consumo di antibiotici in Italia, nonostante il *trend* in riduzione e la grande variabilità tra le Regioni, sia ancora superiore alla media europea e come il maggior utilizzo venga dal Medico di Medicina Generale e dal Pediatra di libera scelta, quindi in ambito territoriale più che ospedaliero.

A testimonianza dell'allarme crescente, l'OMS ha inserito nella lista aggiornata dei farmaci essenziali del 2018 ventuno antibiotici, suddividendoli in tre categorie (*access*, *watch* e *reserve*, in base alle indicazioni d'uso) al fine di garantirne la prescrizione appropriata, migliorando i risultati del trattamento e con l'obiettivo di ridurre lo sviluppo di batteri resistenti ai farmaci, preservando l'efficacia degli antibiotici cosiddetti "ultima risorsa", necessari quando tutti gli altri non risulteranno più efficaci. Inoltre ha ribadito alle aziende farmaceutiche la necessità di ricominciare ad investire nella ricerca per sviluppare antibiotici innovativi da inserire in nuove classi terapeutiche o appartenenti a classi conosciute ma con caratteristiche in grado di superare l'antibiotico-resistenza. Con un documento firmato da oltre 85 industrie farmaceutiche di 18 Paesi, *Big Pharma* ha dichiarato il suo impegno a combattere il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, ed ha avanzato ai Governi la richiesta di un aiuto per affrontare le spese in modo da rendere sostenibile la produzione di queste molecole. Secondo le attuali leggi di mercato il profitto dipende dalla quantità di prodotti venduti, ma gli antibiotici vengono impiegati per un periodo limitato di tempo e, proprio se efficaci, non devono essere oggetto di uso eccessivo o inappropriato. Preme in questo contesto sottolineare come i meccanismi di resistenza dei microrganismi si sviluppino con tempistiche mediamente superiori rispetto a quelle necessarie per produrre nuove molecole efficaci; in tale prospettiva va quindi considerata l'importanza di investire sull'utilizzo appropriato e misurato degli antibiotici, partendo dall'assunto, quasi sempre valido in microbiologia, che una molecola genererà comunque resistenze in maniera proporzionale all'utilizzo.

L'approccio che in quest'ambito è globalmente considerato essenziale e strategico è quindi quello *One Health*, che identifica un concetto olistico di salute delle persone, degli animali, degli ambienti di vita, lavoro e degli ecosistemi e promuove l'applicazione di un approccio multidisciplinare collaborativo per l'implementazione di programmi, politiche, legisla-

zione e ricerca. Le origini del problema risiedono infatti non solo nel consumo inappropriato nella medicina umana, ma anche nel consumo eccessivo negli allevamenti animali dove vengono usati la gran parte degli antibiotici: l'Unione Europea è la sola regione al mondo dove è vietato ormai dal 2006 l'uso degli antibiotici come promotori della crescita animale. Il piano *One Health* include una serie di misure, tra cui le linee guida per la prevenzione delle infezioni e l'uso prudente degli antibiotici, l'adozione delle nuove direttive sui medicinali veterinari e mangimi medicati, la promozione della ricerca di nuovi antibiotici e di test diagnostici rapidi per identificare le infezioni batteriche.

In ambito nazionale è relativamente recente il documento **Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza** (PNCAR) 2017-2020, approvato nel novembre 2017 di intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. La predisposizione di un Piano si è resa necessaria dovendo individuare strategie unitarie e un approccio intersettoriale, coerenti con le indicazioni fornite dall'OMS per affrontare e contrastare in maniera efficace il problema. Gli ambiti di interventi individuati dal PNCAR sono i seguenti:

1. sorveglianza
2. prevenzione e controllo delle infezioni
3. uso corretto degli antibiotici - compresa *Antimicrobial Stewardship*
4. formazione
5. comunicazione e informazione
6. ricerca e innovazione

disegnando un percorso per l'azione che include, quali componenti tecniche e operative, obiettivi precisi e azioni per i quali è previsto un processo di monitoraggio e valutazione basato su indicatori quantitativi misurabili, basati sulla riduzione del consumo degli antibiotici in ambito ospedaliero e territoriale, con l'obiettivo di ridurre la frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici e ridurre la frequenza di infezioni associate all'assistenza sanitaria ospedaliera e comunitaria. Per raggiungere gli obiettivi del PNCAR, il Ministero della Salute ha sottolineato l'importanza di strumenti quali i Piani terapeutici, le note AIFA, la richiesta motivata in ospedale, il Prontuario Ospedaliero, le Linee guida, tutti strumenti di tipo "restrittivo" e di limitazione della prescrizione che, secondo una revisione sistematica di Cochrane del 2017, si mostrano molto efficaci nel breve termine, mentre sarebbe

preferibile individuare per il medio-lungo termine interventi di *stewardship* formativa ed informativa. Programmi organici di *stewardship* antimicrobica prevedono il coinvolgimento di Medici Infettivologi, Igienisti, Microbiologi, di Farmacisti, di Infermieri epidemiologici e della componente clinica per la definizione e condivisione delle più appropriate terapie antibiotiche empiriche, dei protocolli di gestione del paziente colonizzato o infetto da patogeni multiresistenti e per la gestione post-dimissione ospedaliera. Le strategie che è possibile implementare in quest'ambito richiedono un percorso di cambiamento culturale di tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti, partendo dalla piena adesione delle buone pratiche assistenziali già riconosciute e valorizzando la responsabilizzazione proattiva di tutte le figure professionali coinvolte, intesa non come identificazione di elementi di debolezza del sistema e del singolo operatore ma come modalità di crescita e di miglioramento, configurando interattività ed integrazioni multidisciplinari. Basti pensare che da oltre cent'anni si parla dell'importanza del lavaggio delle mani, ma nel contesto nazionale il consumo dei prodotti idroalcolici per l'igiene delle mani in alcune realtà è inaspettatamente tra i più bassi d'Europa, considerando tale parametro come un indicatore sul livello di attenzione al processo di cura della pulizia ed igiene della mani.

L'importanza di un approccio multidisciplinare è evidente anche in ragione del modello di regime sanzionatorio presente nel nostro Paese; nelle cause per infezioni ospedaliere la Legge 24/2017 (c.d. Legge Gelli) attribuisce, infatti, la responsabilità alla Struttura Sanitaria, cui spetta l'onere di evidenziare non solo l'esistenza di procedure e protocolli ma anche i modelli applicativi implementati nel singolo Paziente. E' perciò in corso un cambiamento di paradigma che valorizza l'*accountability* delle organizzazioni sanitarie rispetto alla problematica delle infezioni ospedaliere e ciò comporta radicali cambiamenti anche nella gestione proattiva del rischio clinico.

La Regione Veneto è stata la prima a recepire nel

novembre 2017 il PNCAR ed è fortemente impegnata affinché esso diventi strumento di lavoro nelle Aziende Sanitarie. E' recente la pubblicazione della delibera Regionale del Veneto n° 1402 del 1 ottobre 2019 che definisce nuove modalità di approccio sia per quanto riguarda le strategie per l'uso corretto degli antibiotici in abito umano, sia un nuovo piano per la sorveglianza, la prevenzione ed il controllo delle infezioni correlate all'assistenza.

L'obiettivo è l'**implementazione in ambito regionale** di interventi coordinati finalizzati a migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici, promuovendo la selezione del regime terapeutico ottimale in termini di posologia, durata e via di somministrazione (il giusto antibiotico per il giusto paziente al giusto dosaggio per il giusto periodo) e prevede lo sviluppo di una rete regionale costituita attorno ad un gruppo multidisciplinare regionale al quale si interfacciano i

gruppi multidisciplinari degli ospedali *Hub*, ai quali si interfacciano quelli degli ospedali *Spoke*, che sono a loro volta il riferimento dei gruppi multidisciplinari territoriali. Se lo sviluppo di modelli di *antimicrobial stewardship* è importante all'interno dell'ospedale, ancor di più lo è infatti per l'ambito territoriale, considerando l'elevato consumo di antibiotici e la complessità degli ambiti assistenziali che coinvolgono Medici di Medicina Generale, Pediatri di libera scelta, ospedali di comunità, lungodegenze, RSA, Centri di riabilitazione e tutto il settore privato accreditato. I gruppi multidisciplinari competenti per i programmi di *antimicrobial stewardship* includono specialisti in Malattie Infettive, che svolgono un ruolo di *leadership*, Microbiologia, Farmacia, Igiene, Epidemiologia; sono coinvolti anche Servizi quali il Controllo di Gestione e l'*Information Technology* per tutti gli aspetti correlati all'informatizzazione, raccolta e lettura dei dati, implementazione di strumenti operativi a supporto della componente clinica. I limiti dei programmi di *antimicrobial stewardship* sono legati soprattutto alla difficoltà di modificare abitudini prescrittive e comportamentali che si sono consolidate negli anni e sulle quali grava la nota cronica carenza di personale, sia medico che infermieristico.

Per raggiungere gli obiettivi del PNCAR, il Ministero della Salute ha sottolineato l'importanza di strumenti quali i Piani terapeutici, le note AIFA, la richiesta motivata in ospedale, il Prontuario Ospedaliero, le Linee guida, tutti strumenti di tipo "restrittivo" e di limitazione della prescrizione che si mostrano molto efficaci nel breve termine, mentre sarebbe preferibile individuare per il medio-lungo termine interventi di *stewardship* formativa ed informativa.

In ambito regionale, l'Azienda Ospedaliera di Padova è ospedale *Hub* tra i più grandi in Italia, con circa 1.500 posti letto, che diventeranno presto circa 1.800 per la prossima acquisizione di un nuovo stabilimento Ospedaliero (ex Presidio S. Antonio) di Padova; l'attività assistenziale è dislocata in più padiglioni costruiti tra gli anni Cinquanta e Sessanta e il cui edificio più antico origina già nel 1800. Pur in presenza di evidenti criticità logistiche, basti pensare che le 47 sale operatorie presenti sono suddivise in 13 diverse piastre operatorie e sette diversi edifici, i dati di *performance* allineano l'Azienda Ospedaliera alle realtà più virtuose in Italia, in grado di gestire annualmente circa 100.000 accessi di Pronto Soccorso e più di 40.000 interventi chirurgici di medio-alta ed alta complessità, compreso mediamente un trapianto d'organo al giorno. Il percorso che l'Azienda Ospedaliera di Padova ha intrapreso in ambito di *antimicrobial stewardship* si basa su prospettive e modalità di azione innovative rispetto alle pratiche consolidate, e l'impegno a proseguire nel lavoro è sintetizzato in linee di indirizzo conformi al dettato Regionale e definite con deliberazione aziendale che traccia strategie aggiuntive ed integrative al fine di implementare l'attività di prevenzione e sorveglianza riguardo ai processi amministrativi e gestionali che sono interessati dalla problematica delle infezioni ospedaliere. Il tema delle infezioni ospedaliere e dell'antibiotico-resistenza è stato riconosciuto quindi come prioritario nella realtà aziendale e ciò significa che in ogni processo, assistenziale e non, debbono essere considerate le possibili implicazioni sull'epidemiologia delle infezioni ospedaliere. Anche nella predisposizione di procedure aziendali e nella definizione dei percorsi clinico-assistenziali non deve mancare un'analisi specifica relativa alle infezioni. Per quanto attiene la formazione degli operatori, vengono privilegiati interventi mirati *custom made* che tengano in considerazione competenze e specificità dei diversi ambiti assistenziali, quale ad esempio quello trapiantologico, con azioni specifiche anche per singola tipologia di trapianto.

Un ulteriore elemento che rappresenta una sfida

continua è la formazione e l'aggiornamento delle specifiche competenze in tema di prevenzione e cura delle infezioni ospedaliere, che possano e debbano essere declinate in ragione del quadro epidemiologico, della tipologia di Pazienti e delle strutture di cura esistenti, in un processo di adeguamento progressivo finalizzato a mantenere elevata la consapevolezza e la sensibilità riguardo ad una tematica per la quale esistono evidenze scientifiche dimostrate di inevitabili criticità qualora ciò non avvenisse.

La domanda che molti si pongono è per quale motivo l'Italia abbia percentuali così elevate di resistenza agli antibiotici nonostante vi siano competenze e professionalità. Anche se le risorse sono limitate, abbiamo processi di organizzazione di primo livello. Per fornire una risposta soddisfacente è necessario analizzare ed affrontare in maniera puntuale le criticità principali che sono universalmente riconosciute:

- la percezione della gravità, in particolare la consapevolezza della dimensione del problema e degli impatti conseguenti in termini di salute e risorse assorbite;
 - la rimozione del problema, strettamente collegata al punto precedente ed alle difficoltà ad affrontare una problematica che ha per definizione un andamento cronico e come tale deve essere affrontato e gestito;
 - il supporto istituzionale che, in un momento storico di grandi cambiamenti, soffre in particolare del contingentamento delle risorse destinate al SSN;
 - il concetto di *leadership*, strettamente intrecciato alla logica della responsabilità, quale elemento distintivo non tanto *ex post*, ma quale motore proattivo di miglioramento;
 - la *accountability*, che assume rilevanza se strutturata come paradigma culturale che deve necessariamente esulare dall'autoreferenzialità;
 - l'azione di coordinamento per garantire la sinergia ed il valore sinergico additivo derivante dalla coesistenza di uno o più dei fattori sopra riportati.
- Tutti aspetti che non hanno valenza strutturale ma organizzativa/gestionale e dinamica.

Giovanni Carretta

Direttore f.f. UOC Direzione Medica, Azienda Ospedaliera di Padova

Per approfondire

1. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) *Antimicrobial resistance Policy insights* <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf> (ultimo accesso dicembre 2019)
2. World Health Organization *One Health*, 2017 <https://www.who.int/features/qa/one-health/en/> (ultimo accesso dicembre 2019)
3. Epicentro: il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura dell'Istituto superiore di sanità *Antibiotico-resistenza: Aspetti epidemiologici* <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/epidemiologia-europa> (ultimo accesso dicembre 2019)
4. Azzani T *BigPharma contro l'antibiotico-resistenza. L'impegno e le richieste*. NCF 25-2- 2016 <https://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2016/02/25/bigpharma-contro-lantibiotico-resistenza/> (ultimo accesso dicembre 2019)
5. Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS and the Burden of AMR Collaborative Group *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis*. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-6
6. AIFA *L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2017* (Marzo 2019) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/1%E2%80%99uso-degli-antibiotici-italia-rapporto-nazionale-anno-2017> (ultimo accesso dicembre 2019)
7. Testori Coggi P *Approccio One Health sull'antibiotico resistenza* https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2017-07-17/approccio-one-health-sull-antibiotico-resistenza-122209.php?uuid=AEBnTXyB&refresh_ce=1 (ultimo accesso dicembre 2019)
8. Ministero della Salute *Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020* http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf (ultimo accesso dicembre 2019)
9. Regione del Veneto *Strategia della Regione Veneto per l'uso corretto degli antibiotici in ambito umano* DGR nr. 1402 del 1 ottobre 2019



Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale di infezioni di cute e strutture cutanee (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections - ABSSSI*) nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze

DOI 10.23753/htafocus2019.02.008

Filippo Lagi [1], Letizia Ottino [1], Elisabetta Mantengoli [2], Giampaolo Corti [1,2], Alberto Farese [2], Bassam Dannaoui [3], Alessandra Ipponi [4], Tiziana Falai [4], Gian Maria Rossolini [1,5], Alessandro Bartoloni [1,2], Filippo Bartalesi [2]

- [1] Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze
[2] SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze
[3] Direzione Sanitaria, AOU Careggi, Firenze
[4] Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco, AOU Careggi, Firenze
[5] SOD Microbiologia e Virologia, AOU Careggi, Firenze

Abstract

Introduction The acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) are the most common cause of Emergency Departments admission among skin diseases. Their clinical management may be challenging and is associated with a high cost that weighs on the health care system and on the community. A multi-professional patient-oriented diagnostic and treatment protocol (DTP) has been defined to meet the need of individuals with ABSSSIs.

Methods The ABSSSI DTP has been developed basing on available evidence in the literature, on local epidemiology and a retrospective research conducted at Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, a tertiary hospital in Florence, Italy.

Results The DTP is summarized in the following flowcharts describing two different scenarios:

- from the first assessment of a patient with ABSSSI to the empiric treatment choice;
- evaluation of early discharge criteria after 72 hours of hospitalization.

Conclusions Raising awareness among clinicians about well-defined early discharge

criteria is crucial. Shorter hospitalization for patients with ABSSSIs would improve the quality of care, decrease the risk for health care-associated infections, and reduce costs. New antimicrobial agents with longer half-life can encourage the early discharge and improve, in certain patients, the compliance to the home treatment.

Key words

ABSSSI, DPT, early disclosure, home therapy, long acting antibiotics

Introduzione

Le infezioni di cute e tessuti molli sono, fra le patologie cutanee, una delle cause più comuni di accesso al Dipartimento di Emergenza-Accettazione (DEA) e possono rappresentare un problema di difficile gestione clinica associato ad un elevato costo, sia diretto che indiretto, che grava sul Sistema sanitario e sulla comunità. Nel 2013 la *Food and*

Drug Administration (FDA) ha emanato nuove raccomandazioni per lo sviluppo di *trial* clinici relativi ai farmaci destinati al trattamento delle infezioni batteriche di cute e tessuti molli [1]. Secondo la definizione dell'FDA, le infezioni batteriche acute di cute e strutture cutanee (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*, ABSSSI) sono infezioni con un'area di lesione di almeno 75 cm². Rientrano nella categoria di ABSSSI: cellulite/erisipela, infezione di ferita ed ascesso cutaneo maggiore. I batteri più comunemente coinvolti nell'eziologia delle ABSSSI sono *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*. Allo scopo di rispondere in modo adeguato alle esigenze del paziente è ormai necessario passare da un approccio malattia-centrico ad un processo assistenziale individualizzato, multi-professionale, *patient-oriented*.

Innanzitutto, è ormai obiettivo comune cercare di **trattare sul territorio** quelle patologie di minore gravità e riservare la degenza ai casi più impegnativi dal punto di vista clinico. L'introduzione in prontuario di antibiotici *long-acting* risponde coerentemente alla logica di questo processo assistenziale.

Inoltre, al fine di ottimizzare le risorse economiche in ambito sanitario, sempre più spesso l'approccio terapeutico al paziente con ABSSSI è volto alla **dimissione precoce** [2,3]. Il beneficio di una precoce de-ospedalizzazione è duplice: non solo rappresenta un risparmio per le risorse del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ma impatta positivamente sul benessere psicofisico e sulla qualità di vita del paziente. Secondo Dryden et al. [4], tra il 22% ed il 34% dei pazienti affetti da ABSSSI è eleggibile a una dimissione precoce sulla base di determinati criteri che verranno successivamente analizzati.

In assenza di segni sistemici di infezione e di comorbidità è quindi opportuno valutare il possibile utilizzo di un antibiotico *long-acting* che renda concreta la possibilità di una dimissione precoce.

Un recente studio condotto all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Careggi, a Firenze, ha mostrato come circa la metà dei pazienti ospedalizzati per ABSSSI avessero tutti i criteri per una dimissione precoce, con un potenziale risparmio di quasi il 50% delle giornate di degenza [5]. Da questa esperienza e sulla base della epidemiologia locale delle resistenze batteriche è nato un per-

corso di gestione delle ABSSSI con l'obiettivo di:

- migliorare l'*outcome* clinico del paziente;
- ridurre i tempi di degenza;
- migliorare l'appropriatezza diagnostico-terapeutica;
- ridurre i costi delle terapie antibiotiche inadeguate e l'*overtreatment* del paziente ospedalizzato;
- ridurre il rischio clinico;
- ridurre la pressione selettiva da uso di antibiotici, con riduzione delle resistenze batteriche agli antibiotici;
- migliorare l'integrazione tra professionisti di diverse discipline.

Materiali e Metodi

I contenuti del documento sono destinati alla definizione assistenziale del paziente con ABSSSI.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è stato definito sulla base delle evidenze presenti in letteratura [2-4], dei risultati di uno studio condotto nell'AOU Careggi di Firenze [5] e dell'epidemiologia locale delle resistenze batteriche. I soggetti con neutropenia (<1.500/mm³), lesioni da ustione, infezioni da piede diabetico, lesioni da morso di uomo/animale, punture di insetto, presenza di ulcere croniche infette, lesioni necrotizzanti, lesioni post-traumatiche, osteomieliti e lesioni < 75 cm² seguono un percorso di gestione alternativo non preso in considerazione da questa procedura.

Il protocollo si articola in due distinte modalità operative illustrate con due *flowchart*:

- **Modalità operativa 1:** da applicare al momento della prima valutazione del paziente con ABSSSI fino alla somministrazione della terapia antibiotica empirica illustrata nell'Allegato 1.
- **Modalità operativa 2:** da applicare dopo 72 h di degenza nel soggetto ricoverato con ABSSSI illustrata nell'Allegato 2.

Risultati

Modalità operativa 1: dalla prima valutazione alla terapia antibiotica empirica (Allegato 1)

Accesso del paziente

I pazienti con ABSSSI possono essere valutati dal personale medico/infermieristico in tre diversi ambienti: Ambulatorio, Dipartimento Emergenza Accettazione (DEA) e Reparto ospedaliero. La diversità degli accessi si traduce in un differente approccio clinico al paziente sulla base delle risorse umane e strumentali disponibili.

Valutazione di ricovero ospedaliero in seguito a prima valutazione in ambulatorio o DEA

Quando il paziente viene valutato in DEA o in Ambulatorio, la procedura identifica il paziente da ospedalizzare o da trattare sul territorio.

Se la prima valutazione avviene in ambiente ambulatoriale, il medico può decidere di inviare il paziente in DEA per ulteriori approfondimenti nel caso in cui siano presenti comorbidità o un'instabilità emodinamica, lesioni ad alto rischio per sede (es. mano/volto), quando vi sia il sospetto di una fascite necrotizzante, un'artrite settica o osteomielite. La necessità di invio al DEA dall'Ambulatorio viene

comunque lasciata alla discrezione del clinico che ha il paziente in carico al momento della valutazione. Se la prima valutazione avviene in DEA, o nel caso di invio al DEA dall'Ambulatorio, il medico del DEA valuta la necessità di ospedalizzazione sulla base della presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- instabilità emodinamica valutata sulla base di frequenza respiratoria, alterazione dello stato di coscienza intesa come *Glasgow Coma Scale* (GCS) per la valutazione combinata delle risposte oculari, verbali e motorie, pressione arteriosa, *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA e *quick SOFA*), per determinare l'entità della funzione d'organo di un paziente, basato su sei diverse categorie cliniche (sistema respiratorio, cardiovascolare, neurologico, coagulazione, funzione renale ed epatica) mostrato in Tabella 1 e 2.
- comorbidità in fase di scompenso;
- presenza di lesioni a volto, collo, genitali, mano o tronco;
- presenza di raccolte purulente;
- possibilità di fascite necrotizzante (NF) che richiede esame clinico e l'esecuzione del *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis* (LRINEC) mostrato in Tabella 3 [6]. Si tratta di una valutazione basata sui sei esami di laboratorio routinari e con elaborazione di uno *score*, che ini-

Tabella 1. *Sequential Organ Failure Assessment score* (SOFA), per determinare l'entità della funzione d'organo del paziente con ABSSSI

SOFA score				
Parametro/punteggio	1	2	3	4
Respiratorio PaO₂/FiO₂ (mmHg)	<400	<300	<200 (con VM)	<100 (con VM)
Coagulazione Piastrine x 10³/µl	<150	<100	<50	<20
Funzionalità epatica Bilirubina (mg/dl) [µmol/L]	1,2 - 1,9 (20 - 30)	2 - 5,9 (33 - 101)	6 - 11,9 (102 - 204)	>12 (>204)
Emodinamica MAP o farmaci inotropi (µg/Kg/min) Somministrati almeno 1 ora	<70	DA ≤5 o DOB (qualsiasi dosaggio)	DA >5 o A ≤0,1 o NA ≤ 0,1	DA >15 o A >0,1 o NA >0,1
Neurologico Scala di Glasgow	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Funzionalità renale Creatinina (mg/dl) [µmol/L] o diuresi (ml/die)	1,2 -1,9 (110 - 170)	2 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 440) o <500 ml/die	>5 (>440) o <500 ml/die

MAP: pressione arteriosa media; DOB: dobutamina; A: adrenalina; DA: dopamina; VM: ventimask

Tabella 2. Criteri di valutazione per il *quick-SOFA*, utilizzato per l'identificazione rapida dei pazienti con sospetta infezione a rischio di evoluzione negativa (decesso o ricovero prolungato in rianimazione)

Il qSOFA è positivo se almeno due dei seguenti criteri sono soddisfatti
Frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min
Alterazione dello stato di coscienza GCS < 13
Pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg

Tabella 3. *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*, valutazione basata sui sei esami di laboratorio routinari che consente l'elaborazione di uno score per distinguere i pazienti in tre diverse categorie di rischio di andare incontro a fascite necrotizzante

Parametro	Valore	Punteggio
Proteina C reattiva (mg/l)	< 150	0
	≥ 150	4
Conta dei globuli bianchi (cellule/mm ³)	< 15	0
	15 - 25	1
	> 25	2
Emoglobina (g/dl)	$> 13,5$	0
	11 - 13,5	1
	< 11	2
Sodio (mmol/L)	≥ 135	0
	< 135	2
Creatinina (mg/dl)	$\leq 1,6$	0
	$> 1,6$	2
Glucosio (mg/dl)	≤ 180	0
	> 180	2
Rischio	Probabilità	Punteggio
Basso	$< 50\%$	≤ 5
Moderato	50 - 75%	6 - 7
Alto	$> 75\%$	≥ 8
Nel caso di non esecuzione degli esami ematochimici per assenza di significativi segni di flogosi assumere LRINEC < 5		

zialmente è stato utilizzato per distinguere precocemente la NF dalle altre gravi infezioni dei tessuti molli e successivamente si è dimostrato utile per classificare i pazienti in diverse categorie di rischio di NF e facilitarne la gestione ospedaliera.

Se il ricovero è indicato, il paziente viene trasferito in Reparto di degenza o in Osservazione breve (OB). Nel caso in cui il ricovero non sia ritenuto necessario il medico del DEA prescrive una terapia domiciliare come indicato nella sezione "Definizione della terapia antibiotica empirica" e indirizza il paziente al medico di medicina generale (MMG) per il *follow-up*.

Approfondimento clinico-microbiologico

Stabilita la necessità del paziente ad essere ospedalizzato/trattenuto in osservazione, la procedura suggerisce il seguente approfondimento clinico-microbiologico:

- prelievo di almeno 2 *set* di emocolture se il paziente è in DEA/reparto;
- eventuale esame colturale effettuato su materiale biologico prelevato dalla lesione, facendo attenzione che il prelievo sia rappresentativo (prelievo profondo, i tamponi superficiali non sono rappresentativi);
- consulenza chirurgica nel caso di raccolta ascessuale;
- misurazione dell'area approssimativa della lesione. Qualora gli esami svolti in DEA non completino il *set* standard degli approfondimenti clinico-microbiologici, il medico di Reparto/ OB richiede le valutazioni previste ma non ancora eseguite.

Definizione della terapia antibiotica empirica

Il medico che ha in carico il paziente, indipendentemente dal luogo di prima valutazione, riceve e valuta i risultati degli esami (se eseguiti) e prescrive la terapia farmacologica. La terapia ha una durata

complessiva di circa 7-14 giorni. La posologia e le indicazioni degli antibiotici citati nella procedura sono riportate in Tabella 4.

I diversi antibiotici sono riportati nella procedura senza una gerarchia, in modo che il medico possa ottimizzare la terapia sulla base delle caratteristiche del paziente a eccezione di Dalbavancina, Tedizolid e Ceftarolina che attualmente richiedono la consulenza infettivologica per la prescrizione.

La terapia antibiotica empirica, oltre alle caratteristiche cliniche del paziente, è influenzata dalla presenza/assenza dei seguenti elementi:

- fattori di rischio per *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) indicati in Tabella 5;
- fattori di rischio indicativi di scarsa aderenza alla terapia indicati in Tabella 6;
- presenza di una disfunzione d'organo diffusa (qSOFA ≥ 2) in corso di episodio infettivo secondo i criteri indicati in Tabella 2.

In **ambito ospedaliero**, nel caso in cui sia presente **almeno un fattore di rischio per MRSA**, i farmaci suggeriti sono: Vancomicina ev, Teicoplanina ev, Daptomicina ev, Linezolid ev.

I farmaci Dalbavancina ev, Tedizolid ev e Ceftarolina ev richiedono la consulenza infettivologica per la loro prescrizione.

Nel caso in cui **non siano presenti fattori di rischio per MRSA** i farmaci suggeriti sono: Cotrimossazolo o Amoxicillina/Ac. clavulanico ev.

La terapia antibiotica potrà essere modificata sulla base del risultato microbiologico e dell'antibiogramma, nel caso sia disponibile.

Il chirurgo, in seguito a richiesta di valutazione da parte del medico di Ambulatorio/Reparto/OB, pone indicazione a eventuale terapia chirurgica in associazione alla terapia antibiotica.

Tabella 4. Antibiotici presenti nel PDTA del paziente con ABSSSI

Molecola	Posologia ev	Posologia per os	Note
Amoxicillina/Ac.clavulanico	2,2 g x 3/die	1000 mg x 3/die	
Ceftarolina	600 mg x 2/die	-	Betalattamico anti-MRSA. Da considerare nei casi di elevate comorbidità e rischi di interazioni farmacologiche. Prescrivibile dopo consulenza infettivologica.
Cotrimossazolo	800/160 mg x 3/die	800/160 mg x 3/die	
Dalbavancina	1.500 mg al giorno 1	-	Attività anti MRSA. Da considerare nei soggetti con fattori di rischio per scarsa aderenza alla terapia. Prescrivibile dopo consulenza infettivologica e compilazione scheda AIFA.
Daptomicina	8 mg/kg	-	
Doxiciclina	-	100 mg x 2/die	
Linezolid	600 mg x 2/die	600 mg x 2/die	
Meropenem	1.000 mg x 3/die	-	
Piperacillina/Tazobactam	4,5 g x 3/die	-	
Tedizolid	200 mg/die	200 mg/die	Da preferire a Linezolid nei casi di interazioni farmacologiche con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Prescrivibile dopo consulenza infettivologica.
Teicoplanina	Dose di carico 12 mg/kg ev ogni 12 ore x 3 dosi poi dose di mantenimento 12 mg/kg ogni 24 ore	-	
Vancomicina	15 mg/kg (max 2 g) x 2/die	-	Eeguire dosaggio ematico del farmaco almeno una volta all'interno del ricovero per valutare attività e tossicità.

Le dosi indicate si riferiscono a soggetti con normale funzionalità renale. Considerare l'aggiustamento posologico nei casi di alterata eGFR o in soggetti dializzati.

Tabella 5. Fattori di rischio per infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) da valutare per la scelta dell'antibiotico da utilizzare nel paziente con ABSSSI

Fattori di rischio per infezione da <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA)
Ospedalizzazione >2 giorni nei 90 giorni precedenti
Infezione di ferita chirurgica
Residenza in strutture di lungodegenza
Trattamento dialitico cronico
Infezione o colonizzazione da MRSA nei 12 mesi precedenti
Veterinario o allevatore di suini
Praticante sport di contatto (lotta, rugby)

Tabella 6. Fattori di rischio per non aderenza terapeutica da valutare nella scelta dell'antibiotico più indicato e della sua via di somministrazione

Fattori di rischio per non aderenza terapeutica
Tossicodipendente attivo e/o in trattamento con metadone
Senza fissa dimora
Migrante senza assistenza sanitaria
Individui con necessità di assistenza per assunzione della terapia

In **ambito ambulatoriale**, o quando il ricovero dal DEA non risulta indicato, nel caso in cui sia presente **almeno un fattore di rischio per MRSA**, le molecole suggerite per una terapia orale sono Linezolid, Cotrimossazolo e Tedizolid. Quest'ultimo richiede la consulenza infettivologica per la prescrizione.

Nel caso in cui **non siano presenti fattori di rischio per MRSA** la molecola suggerita, sempre per via orale, è Amoxicillina/Ac. clavulanico o una tra Doxiciolina, Cotrimossazolo e Moxifloxacina in presenza di allergia a betalattamici.

Qualora siano presenti **fattori di rischio per non aderenza e/o impossibilità da parte del paziente ad assumere la terapia orale**, il farmaco consigliato è Dalbavancina, la cui prescrizione è possibile dopo consulenza infettivologica con compilazione dell'apposita scheda AIFA da parte del medico infettivologo.

I pazienti verranno poi seguiti in regime di *follow-up* dal proprio MMG oppure ambulatorialmente, secondo le modalità consigliate dal medico che ha in carico il paziente.

Nel caso in cui sia presente una **disfunzione d'organo diffusa o instabilità emodinamica** in corso dell'episodio infettivo (qSOFA score ≥ 2) è suggerita l'associazione ad ampio spettro, per via endove-

nosa, con Meropenem + Vancomicina, Linezolid o Daptomicina.

Se viene intrapresa la terapia con Vancomicina, si consiglia di eseguire il dosaggio ematico del farmaco almeno una volta all'interno del periodo di ricovero per valutarne attività e tossicità. Il medico del Reparto di degenza/DEA/ambulatorio è responsabile della prescrizione. L'infermiere del Reparto di degenza/DEA/ambulatorio è responsabile della somministrazione del farmaco.

Modalità operativa 2: la dimissione precoce (Allegato 2)

Prevede la rivalutazione del soggetto ospedalizzato con ABSSSI a 72 h dal ricovero ospedaliero.

Il soggetto appare candidabile a una dimissione precoce quando a 72 h sono presenti tutti i seguenti criteri adattati da Nathwani et al. [7]:

- tempo di terapia antibiotica endovenosa effettuata superiore alle 24 ore;
- apiressia, intesa come temperatura corporea $< 38^{\circ}\text{C}$ per > 24 ore;
- riduzione del 20% delle dimensioni della lesione;
- normalizzazione della conta dei globuli bianchi ($4.000 - 10.000/\text{mm}^3$);

- assenza di tachicardia inspiegabile;
- nessuna procedura chirurgica e/o invasiva prevista nelle successive 48 ore;
- comorbidità stabili.

Nel caso in cui il paziente risulti candidabile a una dimissione precoce, e sia disponibile il risultato dell'esame microbiologico e l'antibiogramma, il medico prescrive una terapia mirata.

Nel caso di pazienti senza isolamento microbiologico, il paziente viene valutato sulla base della presenza di fattori di rischio per non aderenza alla terapia (Tabella 6) e sulla capacità di tollerare una particolare terapia orale (es. pazienti in terapia con SSRI - Tabella 4).

Nei pazienti perfettamente aderenti alla terapia per caratteristiche cliniche e sociali definite come in Tabella 6 ed in grado di assumere farmaci per via orale, la scelta alla dimissione viene presa sulla base del tipo di terapia eseguita durante il ricovero. Se la terapia effettuata ha incluso farmaci anti-MRSA, i farmaci di scelta per la terapia orale sono Linezolid, Cotrimossazolo e Tedizolid (quest'ultimo dopo consulenza infettivologica).

Se la precedente terapia ha escluso farmaci anti-MRSA, i farmaci di scelta sono Cotrimossazolo e Amoxicillina/Ac. clavulanico.

Qualora siano presenti fattori di rischio per ridotta aderenza alla terapia (Tabella 6) e/o impossibilità del paziente ad assumere farmaci orali, l'antibiotico suggerito è Dalbavancina 1.500 mg ev, prescrivibile dopo consulenza infettivologica e compilazione dell'apposita scheda AIFA.

Conclusioni

L'esperienza condotta presso l'AOU Careggi di Firenze supporta l'importanza di sensibilizzare i clinici sull'esistenza di precisi criteri di **dimissione precoce** nei pazienti con ABSSSI. L'adesione a questi criteri determina la riduzione:

- del tempo di ricovero, migliorando la soddisfazione e la qualità della vita del paziente,
- del rischio di contrarre un'infezione correlata all'assistenza,
- della spesa sanitaria che può essere razionalizzata in modo appropriato.

La recente disponibilità di nuovi antibiotici caratterizzati da una lunga emivita che, garantendo la copertura antibiotica per 1-2 settimane, rende possibile la terapia in mono-somministrazione, facilita una dimissione precoce e risolve in specifici pazienti la difficoltà di adesione alle terapie domiciliari.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Food and Drug Administration *Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections : Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections : Developing Drugs for Treatment 2013*. <https://www.fda.gov/files/Acute-Bacterial-Skin-and-Skin-Structure-Infections---Developing-Drugs-for-Treatment.pdf> (ultimo accesso novembre 2019)
2. Nathwani D, Eckmann C, Lawson W, Solem CT, Corman S, Stephens JM et al. *Influence of real-world characteristics on outcomes for patients with methicillin-resistant Staphylococcal skin and soft tissue infections : a multi-country medical chart review in Europe*. BMC Infect Dis 2014;14:476
3. Esposito S, Bassetti M, Concia E, Simone G De, Rosa FG De, Grossi P et al. *Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update*. J Chemother 2017;9478:0
4. Dryden M, Saeed K, Townsend R, Winnard C, Bourne S, Parker N et al. *Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: Impact of a structured approach to antimicrobial management*. J Antimicrob Chemother 2012;67:2289-96
5. Lagi F, Ottino L, Mantengoli E, Distefano A, Corti G, Farese A et al. *Early discharge criteria in patients with acute bacterial skin and skin structure infections in a large tertiary-care teaching hospital in Florence, Italy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019:1781-5
6. Wong C, Wang Y *The diagnosis of necrotizing fasciitis*. Curr Opin Infect Dis 2005;18(2):101-6
7. Nathwani D, Dryden M, Garau J, Hampshire R, Hospital C, Road R et al. *Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft tissue infections*. Int J Antimicrob Agents 2016;48:1-10

Elenco delle abbreviazioni

A: adrenalina

ABSSSI: Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections - infezioni batteriche acute di cute e strutture cutanee

AOU: Azienda Ospedaliero-Universitaria

DA: dopamina

DEA: Dipartimento di Emergenza-Accettazione

DOB: dobutamina

DTP: Diagnostic and Treatment Protocol

FDA: Food and Drug Administration

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate -valore stimato della velocità di filtrazione glomerulare

GCS: Glasgow Coma Scale

LRINEC: Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis

MAP: pressione arteriosa media

MMG: Medico di Medicina Generale

NF: Necrotizing Fasciitis - fascite necrotizzante

OB: Osservazione breve

PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment

SOD: Struttura Organizzativa Dipartimentale

SOFA Sequential Organ Failure Assessment

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor - inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

VM: ventimask

Allegato 1

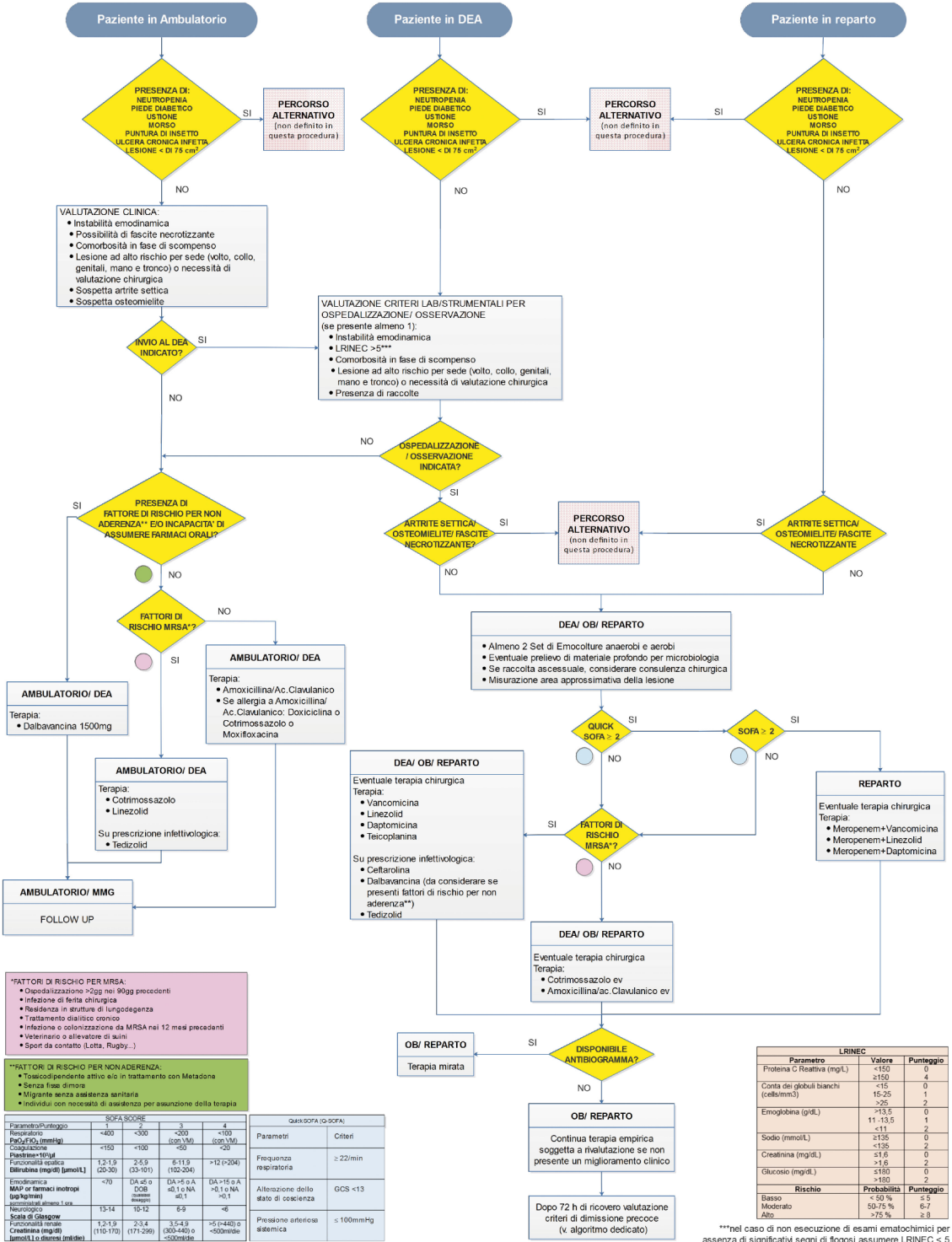
FLOWCHART 1

PDTA di infezione batterica acuta di cute e strutture cutanee (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections - ABSSSI)

Percorso del paziente con sospetta ABSSSI, intesa come infezione batterica della cute e dei tessuti molli con un'area di lesione di almeno 75 cm². Rientrano nella categoria: cellulite, erisipela, grande ascesso cutaneo e ferita infetta da chirurgia pulita

LEGENDA

- ◆ S nodi decisionali
- Attività
- Tabella

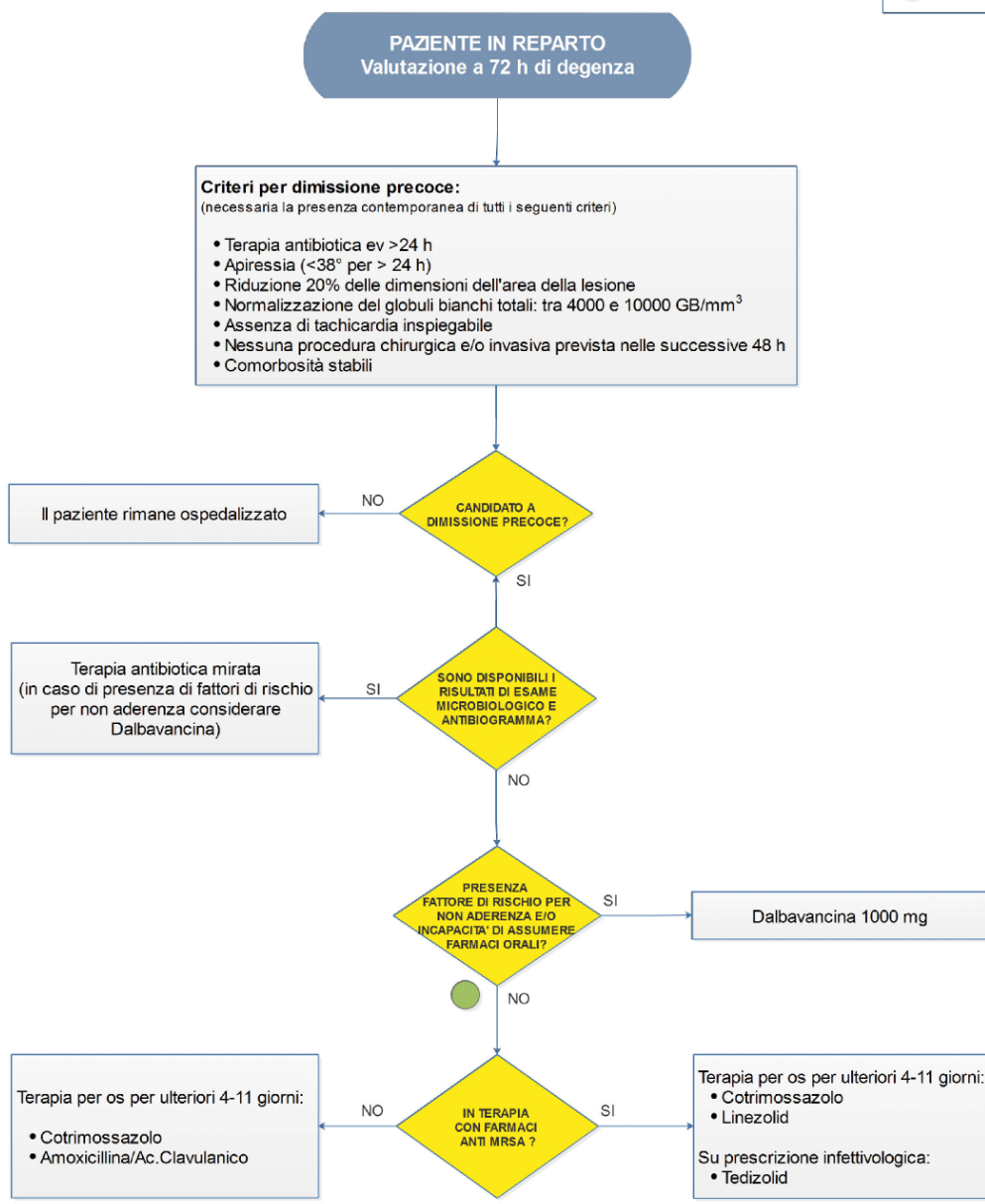


Allegato 2

FLOWCHART 2
PDTA di infezione della cute e strutture cutanee (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections - ABSSSI)
Protocollo per Dimissione Precoce per pazienti con ABSSSI degenti nelle AOUC

LEGENDA

-  Snodi decisionali
-  Attività
-  Tabella



***FATTORI DI RISCHIO PER NON ADERENZA:**

- Tossicodipendente attivo e/o in trattamento con Metadone
- Senza fissa dimora
- Migrante senza assistenza sanitaria
- Individui con necessità di assistenza per assunzione della terapia



Dalbavancina *long-acting* per il trattamento delle infezioni batteriche acute di cute e strutture cutanee (ABSSSI): confronto con gli schemi terapeutici tradizionali

DOI 10.23753/htafocus2019.2.009

Giulia Magnani [1], Marco Libanore [1], Camilla Taglietti [2], Anna Marra [3], Francesco Turrini [1], Brunella Quarta [3], Rosario Cultrera [1]

[1] UO Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

[2] OPT S.r.l. Consulenza di Direzione, Milano

[3] Area del Farmaco, UO Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Abstract

Introduction Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) have increased in incidence and severity. The involvement of resistant organisms, particularly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, presents additional challenges. Dalbavancin, a lipoglycopeptide antibiotic agent active against gram-positive pathogens, has a prolonged half-life allowing for one shot (one single dose) or once-weekly treatment for ABSSSI. The objective of the analysis was to assess the non-inferiority of dalbavancin when compared with other conventional therapies and evaluate the economic impact of dalbavancin in the hospital setting for patients with ABSSSI.

Methods We retrospectively reviewed patients with ABSSSI hospitalized in Azienda Ospedaliero-Universitaria in Ferrara during 2017-2018. Patients received several antibiotic treatments, including daptomycin, vancomycin, linezolid, tigecycline, clindamycin, amoxicillin/clavulanic acid. The clinical outcome was evaluated considering the clinical improvement, C-reactive protein (CRP) level, adverse effects and recurrences. For the economical evaluation we considered the comparison between the cost of therapy with dalbavancin

versus daptomycin.

Results Seventy nine patients with ABSSSI hospitalized between 2017-2018 were analyzed (18 with dalbavancin and 61 patients with conventional treatment). Only the 82% of patients who received conventional treatments had a CRP level decrease compared to 100% of those treated with dalbavancin. The use of intravenous dalbavancin 1,000 mg plus 500 mg once a week versus the use of daptomycin was associated with a cost saving of approximately € 4,400 in a day hospital setting and € 2,400 for an hospitalization of 6 days.

Conclusions Once-weekly intravenous dalbavancin was not inferior to daily intravenous conventional therapies and has the potential of being a cost saving option from a hospital perspective, because the patients with acute bacterial skin and skin structure infections could have discharged earlier.

Key words

ABSSSI, gram-positive infection, dalbavancin, long-acting antibiotic, non-inferiority, early discharge, cost saving

Introduzione

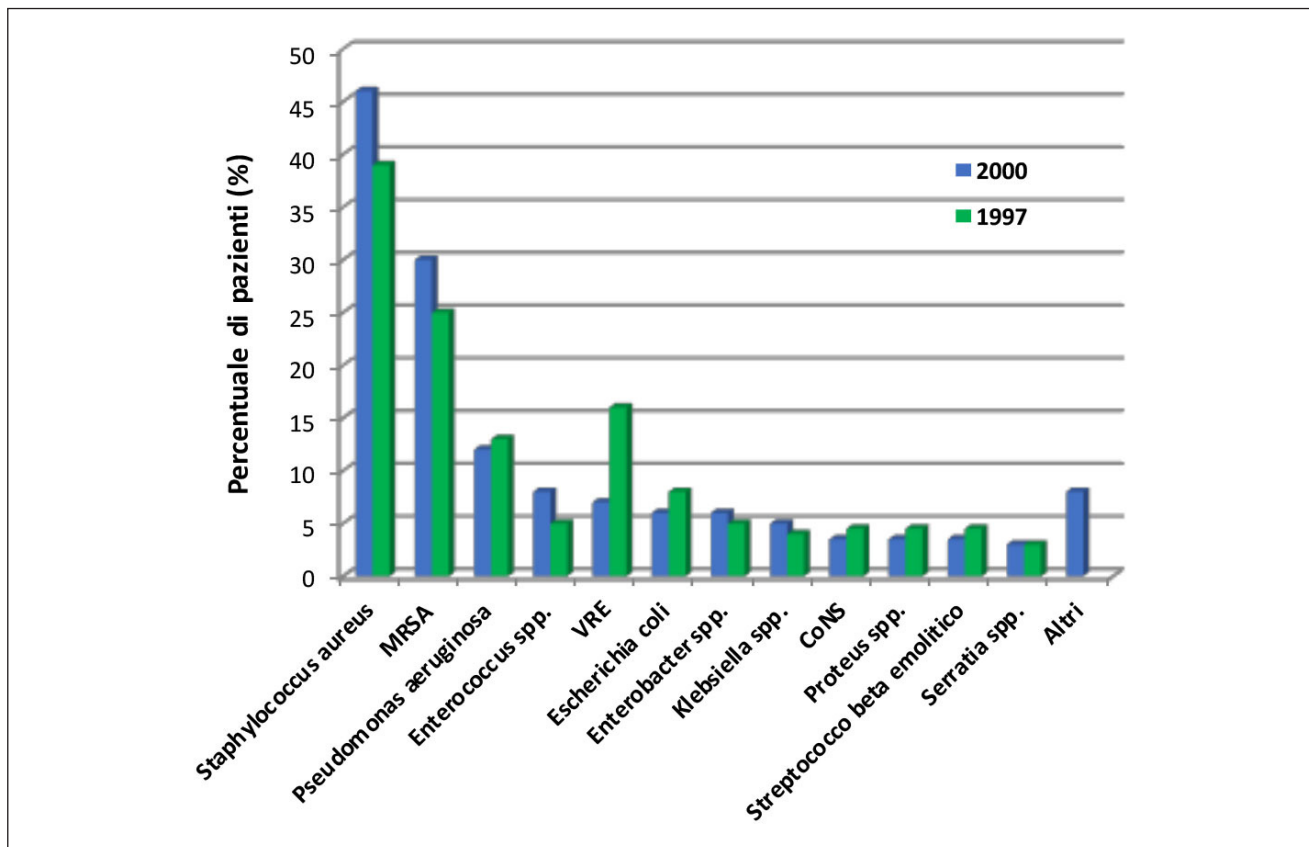
I termini *skin and skin structures infection* (SSSI) e *skin and soft tissue infection* (SSTI) sono stati conati per descrivere i processi infettivi della pelle e dei tessuti associati. Le SSSI/SSTI includono diverse entità cliniche classificate secondo specifici criteri, tra i quali le strutture anatomiche coinvolte, la severità dei segni locali e sistemici, l'assenza o presenza di lesioni necrotizzanti e la severità complessiva del quadro clinico. Quest'ultima dipende dal coinvolgimento dei tessuti profondi, e/o dalla presenza di comorbidità significative che possano inficiare il trattamento del paziente [1]. La severità della SSTI è legata a diversi fattori e lo spettro clinico varia da forme lievi a varianti mortali che hanno portato all'introduzione della definizione di *complicated skin and soft tissue infection* (cSSTI). Questo sottoinsieme identifica pazienti con infezione dei tessuti molli profondi che necessitano di una gestione complessa, come procedure chirurgiche o trattamenti antibiotici parenterali, e/o che hanno significative comorbidità quali diabete, immunosoppressione sistemica o deficit neurologici [2]. Le SSTI non complicate includono invece i piccoli ascessi, le lesioni impetiginose, foruncoli, celluliti. Questa classificazione è stata ampiamente utilizzata nei *trial* clinici, con parziali vantaggi legati agli ampi criteri d'inclusione; tuttavia generava una mancanza di chiarezza nella valutazione dei pazienti con quadro clinico in rapida progressione. Nel 2013, per poter identificare più chiaramente un sottoinsieme di SSTI che necessitava di antibiotico-terapia parenterale, la FDA ha coniato una nuova classificazione/nomenclatura in riferimento alle infezioni acute della pelle e delle strutture cutanee (*acute bacterial skin and skin structures infection* - ABSSSI) [3]. L'acquisizione della definizione di ABSSSI ha rappresentato un grande cambiamento poiché adotta un approccio meno soggettivo e introduce criteri di valutazione più specifici. In particolare, una ABSSSI viene definita come un'infezione batterica della cute, con dimensione dell'area di lesione di almeno 75 cm² e include cellulite/erisipela, ferite infette e grandi ascessi cutanei. Il piede diabetico, la fascite necrotizzante, le lesioni da pressione, ustioni e ferite infette croniche sono escluse

da questa nuova definizione, così come le infezioni meno gravi quali impetigine e ascessi cutanei minori. Infine, per una definita diagnosi di ABSSSI è richiesta la presenza di segni sistemici di infezione (febbre) e/o linfadenopatia prossimale al sito infetto. Questa nuova classificazione rappresenta una buona base per misurare l'efficacia clinica dei nuovi antibiotici, individuando specifici parametri quantificabili, come il miglioramento della dimensione della lesione e dei segni sistemici dell'infezione.

Eziologia

La gamma di patogeni coinvolti nell'ABSSSI è ampia. Ciascun agente eziologico si associa nella maggior parte dei casi ad uno specifico quadro clinico infettivo che deve essere necessariamente valutato insieme alle caratteristiche del paziente e ai fattori di rischio predisponenti. Gli agenti maggiormente implicati nelle ABSSSI sono illustrati nella Figura 1 [4]. In particolare, lo *Staphylococcus aureus* è uno degli agenti eziologici predominanti, causando dal 44,6% al 46,9% delle infezioni della cute e dei tessuti molli e, tra gli stafilococchi isolati dagli esami colturali, la prevalenza di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è molto elevata [5]. In uno studio decennale (1998-2007), gli ascessi e le ferite infette da cui sono stati isolati MRSA sono cresciuti rispettivamente di 8 (70,4%) e 4 (55,2%) volte [6]. Ray et al. riportano che la quota di infezioni da MRSA si è stabilizzata o è lievemente diminuita tra il 2005 e il 2009, tuttavia dell'80% di colture positive per *Staphylococcus aureus* circa la metà era dovuta a MRSA [7]. La gamma di batteri coinvolti nelle ABSSSI include ceppi sensibili alla meticillina di *Staphylococcus aureus* (MSSA) e i più problematici ceppi MRSA, che mostrano resistenza ad un ampio range di farmaci correntemente disponibili. In merito ad altri patogeni causa di ABSSSI, alcune analisi del SENTRY *Antimicrobial monitoring programme* forniscono informazioni sul tasso di incidenza dei patogeni meno comuni isolati nelle infezioni della cute e dei tessuti molli durante un periodo di 7 anni (1998-2004) [5]. La frequenza di presentazione di questi patogeni include specie *Enterococcus* spp. (9,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,2%), *Enterobacter* spp. (4,1%) e *Klebsiella* spp. (4,0%). Gli agenti Gram-negativi sono più fre-

Figura 1. Frequenza dei patogeni isolati da SSTI nei pazienti SENTRY *Antimicrobial Surveillance Program*, relativo agli anni 1997 e 2000



quentemente riscontrabili in pazienti immunocompromessi, infezione del piede diabetico, infezioni necrotizzanti o infezioni del sito chirurgico. In particolare, nei pazienti post-chirurgici, diabetici, con vasculopatie periferiche, ulcere da decubito, lacerazioni spontanee della mucosa del tratto gastrointestinale o genitourinario, le infezioni necrotizzanti dei tessuti molli devono sempre far sospettare un'eziologia polimicrobica [8]. Le infezioni necrotizzanti dei tessuti molli monomicrobiche possono essere causate da *Streptococcus pyogenes*, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila*, streptococchi anaerobi e occasionalmente da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente di acquisizione comunitaria (CA-MRSA) [8]. Le infezioni dei siti chirurgici sono in genere causate da *Staphylococcus aureus* e specie streptococciche, tuttavia se il sito coinvolge tessuti della mucosa colica, vaginale, biliare o respiratoria, possiamo avere una combinazione di patogeni aerobi e anaerobi.

Diagnosi

Le infezioni della cute e dei tessuti molli sono entità caratterizzate da una variabilità in termini di presentazione, eziologia e severità ma l'individuazione del tipo di infezione in causa è estremamente importante per orientare la decisione terapeutica [9]. Il non corretto riconoscimento del quadro clinico può portare ad un'inappropriata prescrizione farmacologica, da un *overtreatment* di infezioni cutanee di moderata gravità a un *undertreatment* delle infezioni severe. Inoltre, durante il percorso diagnostico è necessario distinguere i quadri di moderata gravità, che richiedono esclusivamente una terapia antibiotica, da quelli complicati che possono richiedere una gestione più complessa in un *setting* ospedaliero basata su tecniche di *imaging* e per l'eventuale trattamento chirurgico. È possibile valutare lo stato di flogosi con l'esame obiettivo e i valori aumentati di proteina C-reattiva (PCR).

L'iter diagnostico prevede anche l'esecuzione di esami microbiologici sui tamponi cutanei e delle

ferite, la cui necessità dipende da diversi fattori, tra cui la tipologia d'infezione, la severità del quadro clinico e le condizioni di base del paziente [10, 11].

Terapie disponibili

Se la valutazione clinica mira a stabilire le cause d'infezione e la severità del quadro clinico, le diverse forme infettive ad eziologia batterica stanno diventando progressivamente resistenti agli antibiotici disponibili ed il trattamento dei pazienti è complicato da diversi fattori quali l'età avanzata, l'obesità, il diabete e altre comorbidità. In molte zone del mondo sono stati riscontrati ceppi di stafilococchi multiresistenti come maggiore causa di ABSSSI contratte in ambiente ospedaliero o in comunità. Il drammatico incremento nella frequenza e nella severità delle ABSSSI e l'elevata resistenza a molti antibiotici comunemente utilizzati nella pratica clinica hanno portato a formulare delle linee guida per indirizzare i medici verso scelte terapeutiche appropriate. A tal fine sono state redatte specifiche raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle ABSSSI dalla *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recentemente aggiornate [12]. Queste linee guida, sviluppate da un gruppo interdisciplinare di esperti che hanno revisionato la letteratura disponibile, forniscono raccomandazioni sulla diagnosi e sulla terapia appropriata dei differenti tipi di infezioni della cute e dei tessuti molli, da quelle minori superficiali fino a quelle severe e pericolose come la fascite necrotizzante. Le raccomandazioni enfa-

tizzano l'importanza delle competenze cliniche nel raggiungimento tempestivo di una diagnosi, identificando il patogeno responsabile e impostando il trattamento più adeguato nel minor tempo possibile. Attualmente gli approcci terapeutici disponibili includono l'utilizzo di un elevato numero di antibiotici, sia per il trattamento mirato, che per quello empirico. Fino ad ora il trattamento cardine delle infezioni severe da Gram-positivi in ambienti con elevata o moderata prevalenza di infezioni da MRSA sono stati i glicopeptidi, come la vancomicina e la teicoplanina. Ulteriori opzioni più recentemente introdotte includono linezolid e daptomicina (contro i batteri Gram-positivi) ma anche tigeciclina, ceftarolina e moxifloxacina (attivi sia contro i Gram-positivi che negativi) [13].

Più recentemente due nuovi lipoglicopeptidi, dalbavancina e oritavancina, ed un nuovo oxazolidinone, tedizolid, con differenti meccanismi d'azione, spettro d'attività e caratteristiche farmacocinetiche sono stati approvati per il trattamento delle ABSSSI. In Tabella 1 sono riportati gli antibiotici più frequentemente utilizzati nelle ABSSSI MDR (*multi-drug resistant*) con i relativi dosaggi.

Opportunità di cambiamento

Nella pratica clinica moderna c'è un'indicazione all'utilizzo razionale e prudente dei farmaci antimicrobici, con spettro ristretto e mirato al patogeno, per combattere l'emergenza della resistenza antibiotica e delle infezioni correlate all'assistenza, in

Tabella 1. Dosaggi dei principali antibiotici utilizzati nelle ABSSSI MDR

Classe	Antibiotico	Dose	Via di somministrazione	Spettro	Indicazioni
Glicopeptidi	Vancomicina	1 - 1,5 g bd 15 mg/kg	ev	Gm+	Infezioni MDR-Gm+
	Teicoplanina	400-800 mg bd 6-12 mg/kg	ev	Gm+	Infezioni MDR-Gm+
	Dalbavancina	1.000+500 mg/ow	ev	Gm+	ABSSSI
Ossazolidinoni	Linezolid	600 mg bd	ev	Gm+	ABSSSI, CAP
Glicocicline	Tigeciclina	100 mg poi 50 mg bd	ev/os	Gm+, Gm-	ABSSSI, IAI
Lipopeptidi	Daptomicina	4-6 mg/kg	ev	Gm+	ABSSSI, endocarditi
Fluorochinoloni	Moxifloxacina	400 mg od	ev/os	Gm+, Gm-	ABSSSI, CAP, PID, DFI
Beta-lattamici	Ceftarolina	600 mg bd	ev	Gm+, Gm-	ABSSSI, CAP

bd = bis in die; ow = once a week; od = once a day; ev = endovena; os = orale; MDR = multiresistente ai farmaci; CAP = polmonite acquisita in comunità; PID = malattia infiammatoria pelvica; DFI = infezione del piede diabetico; IAI = infezione intra-addominale

un quadro di *stewardship* antimicrobica [14]. Tuttavia, per le infezioni da MRSA gli approcci alla *stewardship* variano considerevolmente a seconda dei paesi europei (disparità nella possibilità di dimissione, *switch* da terapia intravenosa a orale, protocolli *Day Hospital*, ecc.), in un quadro di maggiore attenzione da parte dei clinici.

Inoltre, la necessità di migliorare il rapporto costo-efficacia dei servizi di cura ha portato ad una significativa riduzione del numero dei ricoveri in favore di un investimento a supporto del trattamento in regime *Day Hospital* o ambulatoriale o nei centri di cura specializzati [15].

In questo senso assumono importanza crescente le strategie di dimissione precoce (*early discharge* - ED) che permettono ai pazienti di terminare il trattamento in *Day Hospital* e di ricevere antibiotici a somministrazione endovenosa dopo la dimissione ospedaliera, oppure le strategie di *early switch* (ES) che promuovono il passaggio della terapia da intravenosa a orale. Le strategie ES ed ED portano ad una riduzione del volume di antibiotici utilizzati, riducono il rischio di infezioni e complicazioni associate alla permanenza in ambiente ospedaliero, sono considerate relativamente a basso costo e sono strategie ad alto impatto sulla *stewardship* antimicrobica [16].

Dalbavancina

Appartenente alla famiglia dei lipoglicopeptidi, la dalbavancina ha come *target* le tappe enzimatiche di sintesi del peptidoglicano e mostra attività battericida nei confronti di molti patogeni Gram-positivi; se confrontata con i vecchi lipoglicopeptidi, mostra un'attività antibatterica più potente, associata ad un maggiore profilo di sicurezza [17,18]. La caratteristica innovativa della dalbavancina è data dalla sua prolungata emivita, che è nettamente superiore rispetto ai lipoglicopeptidi già conosciuti. Ciò consente il trattamento con un regime terapeutico basato su due somministrazioni con una settimana di intervallo oppure in una singola somministrazione [19].

Il regime terapeutico a due somministrazioni a distanza di una settimana o in monosomministrazione semplifica il *management* dei pazienti che avranno la possibilità della dimissione precoce e della ge-

stione della terapia in *Day Hospital*, senza la necessità di un accesso vascolare centrale per terapie a medio/lungo termine ma con un dispositivo vascolare periferico temporaneo.

Obiettivo

L'obiettivo primario dello studio era la dimostrazione della non inferiorità della dalbavancina nei confronti dei regimi terapeutici fino ad oggi utilizzati nella terapia delle ABSSSI.

Come obiettivo secondario, è stata condotta una valutazione farmacoeconomica dell'impatto dell'impiego della dalbavancina rispetto alla terapia convenzionale sui costi di gestione ospedaliera.

Materiali e Metodi

È stata eseguita un'analisi retrospettiva dei dati forniti dalla Farmacia ospedaliera, dal Controllo di Gestione e dall'Ufficio DRG dell'Arcispedale Sant'Anna di Ferrara.

Tramite un *database* informatizzato sono stati considerati tutti i pazienti dimessi dall'Arcispedale Sant'Anna dal gennaio 2017 al gennaio 2018 con un *Diagnosis Related Group* (DRG) indicativo di un quadro di ABSSSI.

Le informazioni cliniche relative ai singoli pazienti sono state estrapolate dalle cartelle cliniche digitalizzate presenti sul *database* CUP2000, dalla documentazione inerente ai singoli pazienti presente sul *database* SAP e dalle cartelle cliniche in formato cartaceo presenti nei rispettivi reparti.

Sono state distinte due popolazioni: i pazienti trattati con la dalbavancina e quelli trattati con terapia convenzionale per ABSSSI.

Criteri di inclusione

L'analisi ha preso in considerazione i pazienti ricoverati presso la Struttura Ospedaliera di Ferrara che rispondevano ai seguenti criteri di selezione:

- pazienti affetti da ABSSSI ospedalizzati o in *Day Hospital* dal 01/01/2017 al 31/01/2018 compresi;
- età >18 anni;
- pazienti in cui è stata rilevata la PCR ad inizio e fine terapia.

Sono stati esclusi i pazienti:

- con quadri clinici non corrispondenti ai criteri di inclusione per ABSSSI;
- con quadri clinici complessi e fuorvianti;
- sottoposti in regime *Day Hospital* a intervento per asportazione di cisti pilonidale;
- per i quali non è stato possibile reperire la documentazione necessaria allo studio.

Modalità di estrazione dei dati

Sono stati identificati tutti i codici ICD9 corrispondenti alla diagnosi d'interesse. In seguito i codici sono stati ricercati tra le diagnosi principali e secondarie di tutte le schede di dimissione ospedaliera (SDO) completate dall'ospedale, relative agli anni di riferimento, in modo da poter prendere in considerazione tutti i pazienti affetti dalla patologia d'interesse.

Dall'elenco di SDO sono stati estratti i rispettivi DRG, in particolare quelli d'interesse sono stati:

- cellulite età > 17 anni con CC (Complicazioni e/o Comorbilità);
- cellulite età > 17 anni senza CC;
- flemmone e ascesso di braccio e avambraccio;
- flemmone e ascesso del tronco;
- flemmone e ascesso dell'arto inferiore escluso il piede;
- flemmone e ascesso del piede;
- flemmone e ascesso alle dita della mano;
- flemmone e ascesso del collo;
- erisipela;
- cellulite e ascesso dei tessuti molli orali;
- infezioni localizzate non specificate della cute e del tessuto sottocutaneo.

Per ciascun paziente individuato sono stati raccolti e registrati i seguenti parametri:

- data di nascita del paziente;
- sesso;
- patologie concomitanti: diabete, insufficienza vascolare venosa o arteriosa, patologie oncologiche, terapia immunomodulante in atto;
- antibiotico-terapia precedente al ricovero in esame;
- esecuzione e positività dei campioni microbiologici (tampone profondo e sangue);
- farmaci impiegati nel protocollo terapeutico e relativa durata della terapia;
- effetti avversi;
- terapia in dimissione;

- PCR all'inizio del ricovero e PCR a fine trattamento;
- durata della degenza.

Campioni microbiologici

Sono stati valutati i referti dei campioni microbiologici risultati positivi relativi a ciascun paziente ottenuti dal prelievo profondo della lesione.

Farmaci somministrati

Sono stati raccolti i dati relativi alla terapia farmacologica convenzionale ed agli schemi terapeutici utilizzati nei pazienti selezionati. Tuttavia, sono stati considerati nell'analisi dei dati solamente i farmaci aventi uno spettro d'azione rapportabile a quello della dalbavancina. La scelta dei farmaci considerati si è basata sulle conoscenze farmacologiche e sulla letteratura scientifica inerente all'argomento. In particolare, negli studi di non inferiorità DISCOVER1 e DISCOVER2 [17] la dalbavancina è stata confrontata con daptomicina, vancomicina, linezolid, tigeciclina, poiché questi sono gli antibiotici attualmente disponibili contro i ceppi di batteri Gram-positivi con resistenza antibiotica. Per completezza sono stati considerati i trattamenti con amoxicillina/acido clavulanico e clindamicina fosfato, due principi attivi ancora molto importanti nella farmacopea e nel trattamento delle ABSSSI.

La somministrazione della dalbavancina prevedeva una somministrazione per via endovenosa di 1.000 mg in prima giornata e 500 mg dopo una settimana. I farmaci endovenosi per la terapia convenzionale sono stati considerati con i seguenti schemi posologici:

- daptomicina 6 mg/kg al giorno;
- vancomicina 15 mg/kg al giorno, con dose di carico di 1.000 mg;
- linezolid 600 mg per due volte al giorno;
- tigeciclina 50 mg per due volte al giorno, con dose di carico di 100 mg;
- clindamicina fosfato 600 mg per 3 volte al giorno;
- amoxicillina/acido clavulanico 2.200 mg per 4 volte al giorno.

Outcome clinico

L'*outcome* clinico è stato valutato sulla base del miglioramento clinico e del valore della PCR prima

dell'inizio della terapia e al termine della stessa. Inoltre è stata considerata la percentuale di pazienti che ha presentato una recidiva al trattamento in entrambi i gruppi. Per recidiva si intende una ri-ospedalizzazione per ABSSSI o la somministrazione di antibiotico-terapia domiciliare o in regime *Day Hospital* per il trattamento delle ABSSSI.

Analisi farmacoeconomica

Per la valutazione farmacoeconomica, sono stati richiesti il costo medio giornaliero di una giornata di degenza in un reparto di Medicina Interna dell'Arcispedale Sant'Anna di Ferrara ed il costo medio per l'inserimento di un catetere venoso centrale e periferico relativi all'anno 2017.

Quindi sono stati considerati i giorni di degenza media necessari con la terapia tradizionale ed i giorni di degenza media dei pazienti trattati con la dalbavancina. In merito al trattamento con la dalbavancina in regime di *Day Hospital*, il valore dei giorni di degenza assegnato è stato di 0 giorni, mentre è stato calcolato separatamente il costo di un trattamento in *Day Hospital*.

Per la valutazione del costo della terapia antibiotica si è deciso di applicare un modello semplificato che prevedeva il confronto tra la dalbavancina e la daptomicina. In particolare, per la terapia convenzionale di confronto è stata considerata l'infusione endovenosa di daptomicina 500 mg/die per 12 giorni in regime di ricovero in Medicina Interna. La terapia con la dalbavancina è stata invece considerata alla posologia di 1.000 mg + 500 mg somministrati a distanza di una settimana in regime di *Day Hospital*. Il costo della terapia è stato calcolato sulla base dei

costi mostrati in Tabella 2.

Analisi statistica

Per analizzare le caratteristiche del campione e la correlazione delle determinazioni dei parametri laboratoristici e clinici si è effettuata un'analisi statistica, condotta utilizzando il programma STATA® versione 13.0 per Windows (StataCorp, College Station, TX).

I dati categorici sono stati descritti usando frequenze assolute in percentuale. I dati quantitativi sono stati descritti con indici di sintesi come media, mediana, deviazione standard.

A seconda del tipo di distribuzione si è preferito un indice di sintesi differente: rispettivamente media e deviazione standard per età e giorni di degenza; frequenze assolute e in percentuale per sesso, comorbidità e farmaci utilizzati. La PCR è stata valutata in quanto variabile qualitativa, ponendo come variabili l'abbassamento o meno del valore a fine terapia.

Il confronto fra gruppi è stato fatto utilizzando differenti test di significatività: per le variabili quantitative è stato usato il test di T di Student, per i dati categorici è stato usato il test di Fisher. Un valore $p < 0,05$ è stato considerato significativo in termini statistici.

Risultati

Caratteristiche della popolazione

Ne periodo preso in esame sono stati selezionati 240 pazienti con ABSSSI, 40 dei quali sono stati esclusi perché con età minore di 18 anni. Dei 200 pazienti

Tabella 2. Principali parametri di costo considerati per la valutazione del costo della terapia convenzionale e con la dalbavancina in regime di *Day Hospital*

Parametri di costo considerati	Costo (€)
Terapia convenzionale	
Inserimento di un accesso venoso centrale	460,00
Costo/die della daptomicina (500 mg/die; ~ 6 mg/kg per una persona di 80 kg)	107,19
1 giorno di ospedalizzazione in un reparto di Medicina Interna	364,94
Terapia con dalbavancina in <i>Day Hospital</i>	
Inserimento di un catetere venoso periferico	90,00
Costo totale della dalbavancina 1.000 mg + 500 mg in 2 somministrazioni	1.276,24
Gestione infermieristica e medica per un monitoraggio di 2 ore	120,00

rimanenti sono state analizzate le cartelle cliniche ed i dati disponibili. Il campione che rispettava i criteri imposti dal disegno dello studio e che è stato analizzato era di 79 pazienti (n = 18 pazienti trattati con la dalbavancina, n = 61 pazienti con trattamento convenzionale). Le caratteristiche di base del campione oggetto di studio sono riportate in Tabella 3. L'età media del campione era di 64,2 anni ($\pm 17,3$) per i pazienti trattati con terapia convenzionale e di 62,6 anni ($\pm 19,2$) per i pazienti trattati con la dalbavancina.

Sono state valutate le frequenze assolute ed in percentuale delle comorbidità di maggiore interesse, selezionate sulla base del supporto della letteratura scientifica e dei *trial* clinici sulla non-inferiorità della dalbavancina. Nel gruppo con terapia convenzionale il 14,8% è risultato essere diabetico, mentre nel gruppo della dalbavancina il 12,1% ($p = 0,98$). Le patologie oncologiche sono state riscontrate nel 4,9% e nel 27,3% rispettivamente della popolazione con terapia convenzionale e con la dalbavancina ($p = 0,5$). Insufficienza venosa o arteriosa sono state riscontrate nel 31,1% dei pazienti in terapia conven-

zionale, mentre nel gruppo della dalbavancina è stata riscontrata nel 27,3% dei casi ($p = 0,04$).

Era in atto una terapia immunomodulante nel 4,9% dei pazienti con terapia convenzionale e nel 50% dei pazienti in terapia con la dalbavancina ($p = 0,0001$). Il 34,4% dei pazienti in terapia convenzionale era stato precedentemente sottoposto a terapia antibiotica; nel caso del gruppo trattato con la dalbavancina la percentuale era del 86,4% ($p = 0,01$).

Indagini microbiologiche

Considerando il campione nella sua totalità (n = 79) le indagini microbiologiche sono state eseguite nell'86,1% dei casi. Il microorganismo è stato identificato nel 73% dei casi. I risultati sono mostrati in Tabella 4.

Nel gruppo dei pazienti trattati con la dalbavancina il 70% dei campioni positivi ha riscontrato la presenza esclusivamente di microrganismi Gram-positivi; nel 30% dei casi il referto laboratoristico mostrava la presenza contemporanea di Gram-positivi e Gram-negativi; non c'è stata in nessun caso una positività del referto ai soli Gram-negativi.

Tabella 3. Caratteristiche della popolazione analizzata

Popolazione	Terapia antibiotica convenzionale n = 61	Terapia con dalbavancina n = 18	p
Maschio	59%	61%	0,58
Età media (\pm ds) (anni)	64,2 ($\pm 17,3$)	62,6 ($\pm 19,2$)	0,4
Diabete	14,8%	12,1%	0,98
Patologia oncologica	4,9%	27,3%	0,5
Patologia vascolare	31,1%	27,3%	0,04
Terapia immunomodulante	4,9%	50,0%	0,0001
Terapia antibiotica pregressa	34,4%	86,4%	0,01

ds = deviazione standard

Tabella 4. Risultati delle indagini microbiologiche

Popolazione	Terapia antibiotica convenzionale n = 61	Terapia con dalbavancina n = 18	p
Test microbiologico effettuato	86,3%	100%	0,04
Identificazione microorganismo	78,4%	55,6%	0,1
Gram-positivi	57,5%	70,0%	0,7
Gram-negativi	22,5%	0%	0,1
Gram-positivi e Gram-negativi	20,0%	30,0%	0,6
MSSA	43,8%	30,0%	0,4
MRSA	6,2%	20,0%	0,4
Altro	50,0%	50,0%	0,97

MSSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile; MRSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Nel campione trattato con terapia convenzionale il 57,5% dei campioni positivi presentava esclusivamente microrganismi Gram-positivi; nel 20% dei casi il referto laboratoristico mostrava la presenza contemporanea di Gram-positivi e Gram-negativi; nel 22,5% dei casi erano presenti soli Gram-negativi. Tuttavia, a causa del limitato campione, questi dati non sono risultati significativi. Un dato significativo ($p = 0,04$) si riferisce, invece, ai pazienti trattati con la dalbavancina che nel 100% dei casi hanno effettuato il test microbiologico mentre nel gruppo con terapia tradizionale è stato effettuato solo nell'86,3% dei casi.

Tra i campioni positivi per microrganismi Gram-positivi sono stati individuati MSSA nel 30% del gruppo della dalbavancina, rispetto al 43,8% del gruppo in terapia convenzionale. Nel 6,2% dei campioni del gruppo in terapia convenzionale, sono stati riscontrati campioni positivi per MRSA rispetto al 20% dei trattati con la dalbavancina. A causa dell'esiguo campione, i dati non sono risultati significativi ($p = 0,4$).

Farmaci somministrati

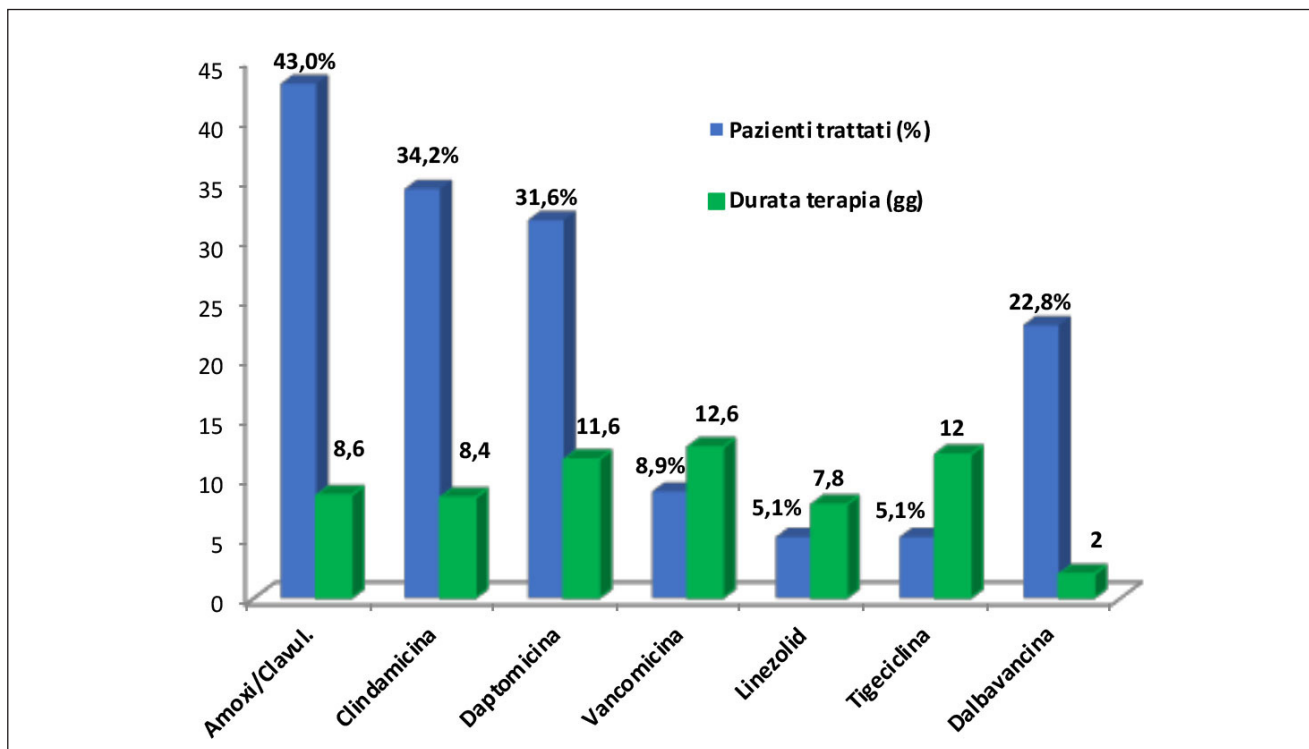
Prendendo in esame la totalità dei pazienti ($n = 79$) è stato riscontrato l'utilizzo di: amoxicillina clavulanato nel 43% dei casi, con una durata media della terapia di 8,6 giorni; clindamicina fosfato nel 34,2% dei casi, con una durata media della terapia di 8,4 giorni; daptomicina nel 31,6% dei casi, con un tempo medio di trattamento di 11,6 giorni; vancomicina nell'8,9% dei casi, con una durata media della terapia di 12,6 giorni; linezolid nel 5,1% dei casi, con una durata media della terapia di 7,8 giorni; tigeciclina nel 5,1% dei casi, con una durata media della terapia di 12 giorni ed infine dalbavancina nel 22,8% dei casi, con una terapia limitata di 2 giorni (Figura 2).

Le stime percentuali sono calcolate sull'uso del farmaco rapportato al numero dei pazienti, non è stato differenziato l'uso contemporaneo di agenti antimicrobici tra loro sinergici.

Outcome clinico

L'outcome clinico è stato valutato in base al miglioramento del quadro clinico obiettivato al termine della degenza (che è stato uno dei criteri per

Figura 2. Antibiotico-terapia e relativa durata in giorni di trattamento dei pazienti con ABSSSI



la dimissione) e mediante la valutazione della PCR (Tabella 5).

In particolare, sebbene tutti i pazienti siano stati dimessi sulla base della valutazione della risposta clinica, solo nell'82% dei pazienti trattati con terapia convenzionale è stata rilevata anche una diminuzione del valore della PCR tra l'inizio e la fine del trattamento, mentre tale riduzione della PCR è stata riscontrata nel 100% dei pazienti trattati con la dalbavancina ($p = 0,06$ valore al limite della significatività statistica).

È stata anche valutata la percentuale dei pazienti che hanno avuto una recidiva al trattamento: l'8% nei pazienti con terapia convenzionale vs l'11% nei pazienti in terapia con la dalbavancina ($p = 0,6$). Infine, si è osservata una differenza non significativa nel riscontro di effetti avversi che è stato del 3% nel gruppo con terapia convenzionale vs il 6% con la dalbavancina ($p = 0,4$).

Analisi farmacoeconomica

Come illustrato nella Tabella 6, la degenza media dei pazienti con terapia convenzionale è stata di 14,6 giorni ($\pm 10,51$); la degenza media dei pazienti trattati con la dalbavancina è stata di 6,17 giorni ($\pm 7,04$) con una differenza di 8,43 giorni altamente significativa ($p = 0,001$). In particolare, nella popolazione trattata con la dalbavancina ($n = 18$) sono stati solo 8 i pazienti ad essere ricoverati in regime ordinario a causa di concomitanti quadri morbosi che hanno necessitato di un monitoraggio in regime ospedaliero; i restanti 10 pazienti hanno ricevuto un trattamento esclusivamente in regime di *Day Hospital*.

Come descritto nei Materiali e Metodi, per il confronto semplificato dei costi delle terapie è stata considerata come terapia convenzionale la daptomicina 500 mg/die somministrata in infusione endovenosa per 12 giorni in regime di ricovero in Medicina Interna, con inserimento di un accesso venoso centrale. Dalbavancina, è stata considerata alla posologia di 1.000 mg + 500 mg con la somministrazione per via endovenosa a distanza di una settimana in regime di *Day Hospital*. In Tabella 7 sono illustrati i risultati: i costi di terapia di 12 giorni con daptomicina sono in media di € 6.125,56 mentre per un trattamento esclusivamente in regime *Day Hospital* con la dalbavancina sono risultati di € 1.696,24, con una differenza di € 4.429,32.

Inoltre, per completezza, è stato calcolato il costo della terapia relativa ai pazienti trattati con la dalbavancina sommando anche il costo dei giorni medi di degenza (6 giorni) effettuati dal campione di pazienti trattati nell'Ospedale di Ferrara da dicembre 2016 a gennaio 2018 (Tabella 8). Il confronto con la terapia convenzionale a base di daptomicina è ancora fortemente a vantaggio della terapia con la dalbavancina, nonostante l'elevato costo di questa terapia innovativa.

Discussione

Le ABSSSI sono patologie frequenti che presentano quadri clinici estremamente variabili per gravità clinica. Con questo studio si è valutata la terapia innovativa con la dalbavancina *versus* le terapie

Tabella 5. Outcome clinico nella popolazione analizzata

Outcome	Terapia antibiotica convenzionale n = 61	Terapia con dalbavancina n = 18	p
Successo terapeutico (PCR ↓)	82%	100%	0,06
Insuccesso terapeutico (PCR↑)	18%	0%	0,06
Recidiva	8%	11%	0,6
Effetti avversi	3%	6%	0,4

PCR = Proteina C-reattiva

Tabella 6. Degenza media dei pazienti con ABSSSI trattati con terapia convenzionale o con la dalbavancina

	Terapia convenzionale	Terapia con dalbavancina	Δ	p
Degenza media (gg)	14,60 ($\pm 10,51$)	6,17 ($\pm 7,04$)	8,43	0,001

Tabella 7. Costi medi della terapia antibiotica dei pazienti con ABSSSI trattati con la daptomicina 500 mg/die per 12 giorni per via endovenosa in regime di ricovero o con la dalbavancina 1.000 mg + 500 mg somministrata per via endovenosa a distanza di una settimana in regime di *Day Hospital*

	Costo unitario (€)	Numero	Costo totale (€)
Terapia con la daptomicina con 12 giorni di ricovero in Medicina Interna			
Inserimento di accesso venoso centrale	460,00	1	460,00
Daptomicina 500 mg/die	107,19	12	1.286,28
1 giorno di ricovero in Medicina Interna	364,94	12	4.379,28
Totale			6.125,56
Terapia con la dalbavancina in 2 somministrazioni in Day Hospital			
Inserimento di catetere venoso periferico	90,00	2	180,00
Dalbavancina 1.000 mg + 500 mg	1.276,24	1	1.276,24
Gestione infermieristica e medica per 2 ore	120,00	2	240,00
Totale			1.696,24
Differenza di costo tra le terapie			4.429,32

Tabella 8. Costi medi stimati della terapia antibiotica dei pazienti con ABSSSI trattati con la daptomicina 500 mg/die per 12 giorni per via endovenosa in regime di ricovero o con la dalbavancina 1.000 mg + 500 mg con la prima somministrazione per via endovenosa in regime di ricovero (media di 6 giorni per esperienza di Ferrara) e la seconda in regime di *Day Hospital*

	Costo unitario (€)	Numero	Costo totale (€)
Terapia con daptomicina con 12 giorni di ricovero in Medicina Interna			
Inserimento di accesso venoso centrale	460,00	1	460,00
Daptomicina 500 mg/die	107,19	12	1.286,28
1 giorno di ricovero in Medicina Interna	364,94	12	4.379,28
Totale			6.125,56
Terapia con dalbavancina con 6 giorni di ricovero e 1 somministrazione in Day Hospital			
Inserimento di catetere venoso periferico	90,00	2	180,00
Dalbavancina 1.000 mg + 500 mg	1.276,24	1	1.276,24
1 giorno di ricovero in Medicina Interna	364,94	6	2.189,64
Gestione infermieristica e medica per 2 ore	120,00	1	120,00
Totale			3.765,88
Differenza di costo tra le terapie			2.359,68

convenzionali per dimostrare la non inferiorità clinica e la riduzione dei costi di gestione ospedaliera nella realtà dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara.

Partendo dall'analisi delle tipologie di popolazione messe a confronto sono emersi alcuni dati significativi: solo il 34% dei pazienti trattati con terapia convenzionale aveva ricevuto una precedente terapia antibiotica, mentre l'86% dei pazienti trattati con la dalbavancina era stato precedentemente sottoposto a terapie antibiotiche, risultate inefficaci ($p = 0,01$).

Il farmaco di recente introduzione, con elevata efficacia contro microrganismi Gram-positivi antibiotico-resistenti, è stato impiegato secondo razionale. Interessante notare che il 50% dei pazienti trattati con la dalbavancina era contemporaneamente sottoposto a terapia immunomodulante contro il 4,9% del campione trattato con terapia convenzionale ($p = 0,0001$). Questo dato introduce un aspetto importante riguardante la scelta terapeutica: il trattamento con la dalbavancina permette una gestione ospedaliera del paziente diversa rispetto alle al-

tre terapie antibiotiche. In pazienti con alterazioni della risposta immunitaria, nella scelta razionale del farmaco da impiegare va considerata la durata della degenza che può incidere sulla prognosi del paziente stesso. Poter optare, in questi casi di difficile gestione, verso una terapia con la dalbavancina consente una dimissione precoce riducendo i rischi legati all'ospedalizzazione.

Come illustrato nei risultati, le indagini microbiologiche sono state eseguite nell'86,1% dei casi ed il microrganismo è stato identificato nel 73% dei casi. Un dato significativo ($p = 0,04$) è riferito ai pazienti trattati con la dalbavancina nel 100% dei quali sono stati riscontrati microrganismi Gram-positivi in confronto al 77,5% dei casi positivi nel gruppo con terapia tradizionale. Questo conferma che l'impiego della dalbavancina è stato razionalmente adottato nei casi di accertata infezione da Gram-positivi. Tuttavia, ricordiamo che nel caso delle ABSSSI non è sempre facile individuare il microrganismo mediante prove microbiologiche ed inoltre esiste il rischio di contaminazione dei campioni laddove non eseguiti secondo le metodiche corrette.

I farmaci maggiormente utilizzati nell'Ospedale di Ferrara sono stati amoxicillina clavulanato, clindamicina e daptomicina. Questa scelta terapeutica è legata al fatto che per quanto riguarda le ABSSSI nella realtà ferrarese c'è ancora una buona sensibilità nei confronti di questi antibiotici, poiché la frequenza delle infezioni di cute e strutture cutanee da MRSA non è per ora allarmante. La media delle giornate di terapia effettuata con questi tre farmaci oscilla dagli 8 agli 11 giorni. Vancomicina, linezolid e tigeciclina sono stati utilizzati meno frequentemente.

L'obiettivo primario dello studio era la dimostrazione di non inferiorità clinica della dalbavancina *versus* le terapie convenzionali prima indicate. Come parametro indicativo dell'*outcome* clinico sono stati rilevati i valori della PCR, prima dell'inizio della terapia e al termine della stessa. Lo studio mostra che nei pazienti trattati con la dalbavancina ($n = 18$), è stata riscontrata una diminuzione del valore della PCR nel 100% dei casi, mentre nei casi trattati con terapia convenzionale ($n = 61$) si è osservata una diminuzione del valore nell'82% dei casi ($p = 0,06$). Data la bassa numerosità del campione, questi dati

risultano non statisticamente significativi. Nel 18% dei pazienti trattati con terapia convenzionale non è stata osservata una riduzione della PCR e i pazienti sono stati comunque dimessi e considerati guariti alla luce dell'obiettività clinica rilevata.

La dalbavancina è stata utilizzata nel 22% dei casi, con una durata della terapia di 2 giorni. Questo è uno degli importanti vantaggi del farmaco, sia in termini di gestione del paziente (soprattutto per alcune categorie che necessitano di una dimissione precoce per poter evitare l'esposizione ad ulteriori rischi) sia in termini di gestione organizzativa. Ovviamente, nella realtà ferrarese, non tutti i pazienti trattati con la dalbavancina sono stati gestiti in regime di *Day Hospital*, ma, al contrario, hanno affrontato giorni di degenza a causa della concomitanza di quadri morbosi che hanno necessitato di un monitoraggio in regime ospedaliero. Nella stima dei costi è stato considerato il regime in *Day Hospital* con una spesa presuntiva della gestione di un paziente di € 1.696,24, confrontata con la spesa di una terapia convenzionale di 12 giorni di somministrazione endovenosa di daptomicina al dosaggio di 6 mg/kg/die pari a € 6.125,56. Anche considerando il ricovero medio di 6 giorni osservato nello studio per la popolazione trattata con la dalbavancina, il costo complessivo della terapia è ancora in grado di generare un considerevole risparmio. Si tratta di dati semplificati, che rendono però l'idea di come la scelta terapeutica con la dalbavancina razionalmente decisa possa offrire un vantaggio non solo in termini di beneficio per il paziente ma anche in termini economici per la gestione dei costi ospedalieri, anche considerando che la daptomicina viene somministrata abitualmente alla dose di 8-10 mg/kg/die.

Limiti dello studio

I limiti dello studio sono dati principalmente dalla presenza di un campione poco numeroso, che spesso non ha permesso alle valutazioni statistiche di raggiungere la significatività. Il farmaco, infatti, è di recente introduzione nella terapia delle ABSSSI e i casi trattati con la dalbavancina sono ancora limitati. Anche il disegno retrospettivo dello studio ha determinato difficoltà nel reperire alcuni parametri, poiché nelle cartelle cliniche analizzate non erano stati riportati alcuni dati di interesse per questo stu-

dio e, nella valutazione dei costi della terapia antibiotica, si è ricorsi ad un modello di valutazione semplificato.

Prospettive future

È in corso in Emilia Romagna – con capofila l’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara – il progetto Analisi *Real World Evidence* della presa in carico del paziente con ABSSSI.

Il progetto ha il fine di ottimizzare le risorse economiche in ambito sanitario, promuovendo nei pazienti con ABSSSI un approccio avente come punto di arrivo l’*early switch* (ES) e l’*early discharge* (ED).

Conclusioni

La dalbavancina si è dimostrata un farmaco efficace nel trattamento delle ABSSSI, con vantaggi sia in termini di *outcome* clinico che in termini di gestione organizzativa: un trattamento per ABSSSI con la dalbavancina permette la riduzione dei giorni di degenza, parametro importante soprattutto per i pazienti nei quali una dimissione precoce riduce i rischi di acquisizione di infezioni ospedaliere con una significativa riduzione dei costi di gestione ospedaliera.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l’assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

- Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, Finley R, Kaye KS, Nguyen HH et al. *Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the Emergency Department and Hospital*. J Emerg Med 2015;48(4):508-19
- Russo A, Concia E, Cristini F, De Rosa FG, Esposito S, Menichetti F et al. *Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections*. Clin Microbiol Infect 2016;(22) Suppl 2:S27-36
- Food and Drug Administration *Guidance for Industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment* - U.S. Department of Health and Human Services Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2013 - Clinical/Antimicrobial <https://www.fda.gov/files/Acute-Bacterial-Skin-and-Skin-Structure-Infections---Developing-Drugs-for-Treatment.pdf> (ultimo accesso dicembre 2019)
- Esposito S, Noviello S, Leone S *Infezioni della cute e dei tessuti molli: opzioni terapeutiche - Skin and soft tissue infections: current therapeutic options*. Le Infezioni in Medicina 2008;2:65-73 https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_16_2_2008_1.pdf (ultimo accesso dicembre 2019)
- Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR *Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004)*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57(1):7-13
- Mera MR, Suaya JA, Amrine-Madsen H, Cosmina S, Hoge CS, Miller LA et al. *Increasing role of Staphylococcus aureus and community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States: a 10-year trend of replacement and expansion*. Microbiol Drug Resist 2011;17(2):321-328
- Ray GT, Suaya JA, Baxter R *Microbiology of skin and soft tissue infections in the age of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;76(1):24-30
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL et al. *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*. Clin Infect Dis 2005;41(10):1373-406
- Amin AN, Cerceo EA, Deitelzweig SB, Pile JC, Rosenberg DJ, Sherman BM *Hospitalist perspective on the treatment of skin and soft tissue infections*. Mayo Clin Proc 2014;89(10):1436-51
- Esposito S, Bassetti M, Bonnet E, Bouza E, Chan M, De Simone G et al. - International Society of Chemotherapy (ISC) *Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections*. Int J Antimicrob Agents 2016;48(1):19-26
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB Jr et al. *A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(A)*. Clin Infect Dis 2013;57(4):e121-2
- Infectious Diseases Society of America (IDSA) *Practice Guidelines* https://www.idsociety.org/practiceguidelines/#/name_na_str/ASC/0/+/ (ultimo accesso dicembre 2020)
- Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, Bouza E, Chastre J, Baguneid M et al. *Managing skin and soft-tissue infection and nosocomial pneumonia caused by MRSA: a 2014 follow-up survey*. Int J Antimicrob Agents 2015;45(Suppl. 1):S1-14
- Gilchrist M, Seaton RA *Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists*. J Antimicrob Chemother 2015;70:965-70
- Hensher M, Edwards N *Hospital provision, activity, and productivity in England since the 1980s*. BMJ 1999;319:911-14
- Nathwani D, Eckmann C, Lawson W, Solem CT, Corman S, Stephens JM et al. *Influence of real-world characteristics on outcomes for patients with methicillin-resistant staphylococcal skin and soft tissue infections: a multi-country medical chart review in Europe*. BMC Infect Dis 2014;14:476
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW *Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection*. N Engl J Med 2014;370(23):2169-79

18. Ferriero AM *Dalbavancina: aspetti di efficacia, sicurezza e descrizione degli aspetti organizzativi legati all'utilizzo*. QJPH 2016;(5)N.4:25-36
19. Dalbavancin - Xydalba® - Summary of product characteristic https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xydalba-epar-product-information_en.pdf (ultimo accesso dicembre 2019)

Elenco delle abbreviazioni

ABSSSI: Acute Bacterial Skin and Skin Structures Infection
 bd: bis in die
 CA-MRSA: MRSA di acquisizione comunitaria
 CAP: polmonite acquisita in comunità
 CC: Complicazioni e/o Comorbidità
 CoNS: stafilococchi coagulasi-negativi
 CPR: C-reactive protein
 cSSTI: complicated Skin and Soft Tissue Infection
 DFI: infezione del piede diabetico
 DRG: Diagnosis Related Group
 ds: deviazione standard
 ED: early discharge
 ES: early switch
 ev: endovena
 FDA: Food and Drug Administration
 IAI: infezione intra-addominale
 ICD9: Classificazione Internazionale delle Malattie - 9° revisione
 IDSA: Infectious Diseases Society of America
 MDR: multi-drug resistant - multiresistente ai farmaci
 MRSA: Staphylococcus aureus meticillino-resistente
 MSSA: Staphylococcus aureus meticillino-sensibile
 od: once a day
 ow: once a week
 os: orale
 PCR: proteina C-reattiva
 PID: malattia infiammatoria pelvica
 SDO: schede di dimissione ospedaliera
 SSSI: Skin and Skin Structures Infection
 SSTI: Skin and Soft Tissue Infection
 UO: Unità Operativa
 VRE: enterococchi vancomicina-resistenti



Analisi retrospettiva dei consumi ospedalieri nelle infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea (ABSSSI): valutazione della riduzione delle giornate di degenza e dei relativi costi organizzativi con l'impiego di dalbavancina nell'Ospedale di Fermo

DOI 10.23753/htafocus2019.02.010

Carlo Livini, Walter Del Rosso, Massimo Fioretti

UOC Farmacia, Ospedale "Augusto Murri" di Fermo

Abstract

Introduction The early discharge strategy may improve patient and National Health Service convenience, leading to potential savings in inpatient days, reduction of costs and improvement in patients' quality of life. Dalbavancin is a long-acting lipoglycopeptide antibiotic, active against gram-positive pathogens. The long plasma half-life allows, for treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections (ABSSSI), the administration either as a one shot 30-min infusion or two 30-min infusions at day 1 and day 8.

The analysis is aimed to assess the organisational and economic impact of dalbavancin adoption in hospital setting in Italy.

Methods A retrospective observational analysis is performed on patients with ABSSSI, admitted to Fermo Hospital between 2017 and 2018. The potential saving obtained with dalbavancin was evaluated considering two different scenarios: a worst case scenario in which patients were hospitalised until full recovery and a best case scenario, in which patients eligible to early discharge, completed their treatment in an outpatient setting.

Results One hundred fifty-six patients with ABSSSI were hospitalized between 2017 and 2018, with a total of 2,156 days of hospitalization in two years. The early discharge using dalbavancin was associated with a reduction of inpatient days ranging from 136 to 240 in 2017 and from 239 to 310 in 2018, respectively in worst and best scenario. We estimated the average reduction of hospitalization with dalbavancin in 3 days. The economic evaluation showed a potential hospitalization costs reduction between € 281,250 (worst scenario) and € 412,500 (best scenario). The average savings remain above € 230,000 even considering the cost of dalbavancin therapy.

Conclusions Using dalbavancin for ABSSSI may facilitate an early discharge strategy leading to a substantial cost saving.

Key words

ABSSSI, gram-positive infection, dalbavancin, long-acting antibiotics, early discharge, cost saving, real word analysis

Introduzione

Le infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli (*Skin and Soft Tissue Infections* - SSTI) sono un'entità nosologica che comprende varie patologie di diversa gravità che coinvolgono la cute ed i tessuti sottostanti. Queste infezioni rappresentano un problema di difficile gestione a causa del loro grado di diffusione in ambiente extra-ospedaliero ma soprattutto intra-ospedaliero e sono oggi riconosciute con il termine di ABSSSI (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*).

Negli ultimi decenni, il numero di visite in pronto soccorso a causa delle infezioni della cute è triplicato e continua ad aumentare ad un tasso allarmante [1]. La Figura 1 mostra l'andamento del numero di emergenze annuali per infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli presso le strutture di primo soccorso degli Stati Uniti e la relativa quota percentuale di terapie antibiotiche attive prescritte [1].

All'interno di esse sono comprese le infezioni che nella precedente classificazione venivano indicate come uSSSI (*uncomplicated Skin and Skin Structure Infection*) e successivamente come cSSSI (*complicated Skin and Skin Structure Infections*).

Le infezioni batteriche della cute e della struttura cutanea (*Skin and Skin Structure Infection* - SSSI), anche definite come SSTI, rappresentano alcune tra le più frequenti infezioni trattate in ambito ospedaliero.

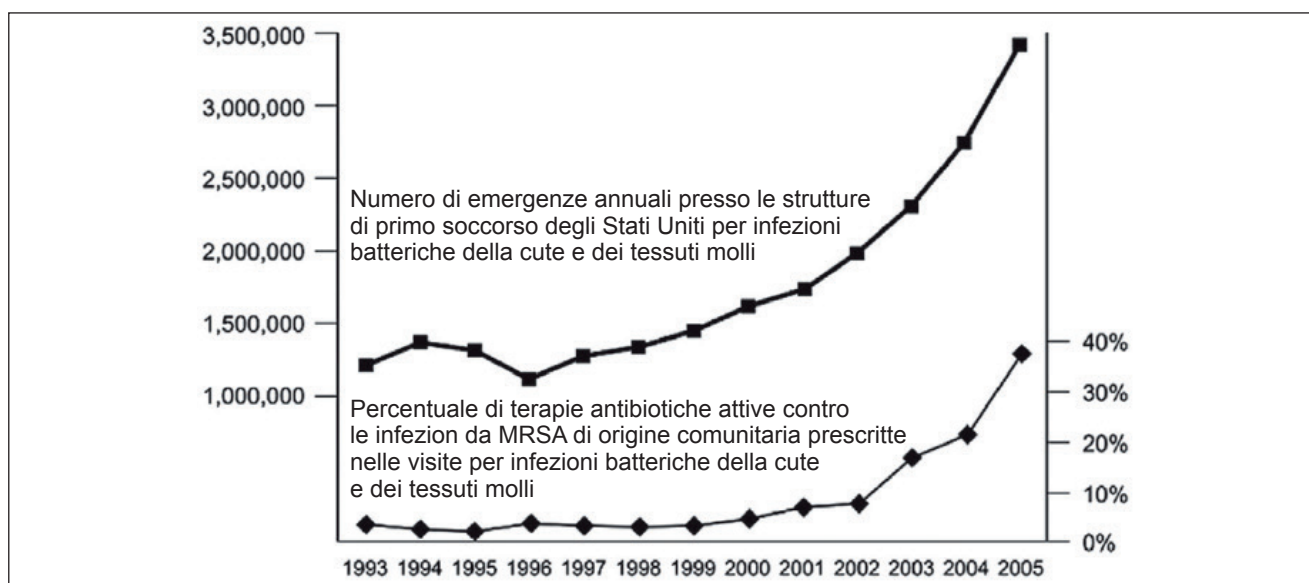
Nelle infezioni non complicate venivano identificate patologie cutanee di minore gravità come ascessi minori, impetigine, foruncoli e celluliti, mentre in quelle complicate le infezioni più serie come ulcere, ustioni e ascessi maggiori.

A causa della notevole diversità epidemiologica e clinica, le ABSSSI sono patologie di interesse per gli specialisti che operano a livello sia ambulatoriale che ospedaliero (chirurghi generali e specialisti, specialisti in medicina interna e d'urgenza, intensivisti, infettivologi, diabetologi, ecc.).

I patogeni batterici più frequentemente responsabili delle ABSSSI sono i batteri Gram-positivi e, tra questi, lo *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e gli streptococchi β -emolitici. Altri patogeni coinvolti includono i bacilli Gram-negativi, gli enterococchi e i batteri anaerobi, questi ultimi spesso in un contesto polimicrobico. Il responsabile principale è lo *S. aureus*, coinvolto in circa il 40% dei casi e spesso meticillino-resistente (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA).

Numerosi antibiotici possono essere utilizzati per il trattamento delle ABSSSI quali vancomicina, doxiciclina, minociclina, linezolid, daptomicina, trimetoprim/sulfametossazolo (TMP-SMX), ecc., ma negli ultimi anni l'emergenza e la diffusione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza ha ridotto progressivamente le opzioni terapeutiche. In particolare, la diffusione su scala globale di MRSA, che è re-

Figura 1. Numero di emergenze annuali per infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli presso le strutture di primo soccorso degli Stati Uniti



sistente all'azione di tutti i β -lattamici convenzionali e spesso anche ad altri antibiotici anti-stafilococchi (es. macrolidi, clindamicina, fluorochinoloni, tra cui ciprofloxacina), ha reso notevolmente più complesso il trattamento delle ABSSSI [2]. La diffusione di MRSA verificatasi a livello globale ha promosso la ricerca di nuovi antibiotici attivi nei confronti di questo patogeno, in grado di presentare caratteristiche vantaggiose rispetto a quelli già disponibili [3]. In questo ambito, alcuni nuovi antibiotici attivi nei confronti di MRSA sono stati sviluppati e sono recentemente entrati (o stanno entrando) nella pratica clinica per il trattamento delle ABSSSI. Questi nuovi antibiotici appartengono a tre diverse classi di farmaci (glicopeptidi, β -lattamici e oxazolidinoni) e, rispetto ai precedenti delle stesse classi, presentano caratteristiche innovative che li rendono interessanti per il trattamento delle ABSSSI [4].

L'introduzione di dalbavancina (lipoglicopeptide), primo farmaco *long-acting* con indicazione per ABSSSI, può consentire la riduzione della durata delle degenze ospedaliere, favorendo la sostenibilità del costo del farmaco con ulteriore risparmio complessivo sui costi sanitari diretti [5].

ICD-9-CM e SDO

La classificazione internazionale delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche (ICD-9-CM) deriva dalla classificazione ICD-9 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed è il sistema da utilizzare per la codifica delle informazioni cliniche, quali diagnosi, interventi chirurgici e procedure diagnostico-terapeutiche, contenute nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO) [6].

Una codifica accurata delle diagnosi e delle procedure nella descrizione delle prestazioni sanitarie erogate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) costituisce un aspetto fondamentale dell'appropriatezza prescrittiva ed è uno degli elementi che contribuiscono in modo significativo al miglioramento della qualità del SSN. In particolare, un sistema di codifica strutturato risponde all'esigenza di descrivere in modo omogeneo, su tutto il territorio nazionale, le patologie che determinano il ricorso alle strutture sanitarie e le procedure diagnostiche e terapeutiche che vi vengono erogate. Le informazioni

cliniche contenute nella SDO, infatti, consentono di descrivere e analizzare la casistica ospedaliera nella sua composizione e complessità e rappresentano lo strumento indispensabile per i processi di remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera secondo le modalità vigenti nel nostro Paese.

Dalbavancina

La dalbavancina è un antibiotico lipoglicopeptide derivato dalla teicoplanina, analogo della vancomicina, con una buona penetrazione nei tessuti e un basso potenziale di insorgenza di resistenza batterica, con attività *in vitro* e *in vivo* verso un ampio spettro di patogeni Gram-positivi, tra cui l'MRSA [7]. È stato approvato per il trattamento delle ABSSSI, patologie che riconoscono una eziologia per lo più da cocchi Gram-positivi ed è stato registrato dalla FDA (*Food and Drug Administration*) nel maggio 2014 [8] e dall'EMA (*European Medicines Agency*) nel febbraio 2015 [9] con una modalità di somministrazione endovenosa che prevede la somministrazione di 1.000 mg in prima giornata, seguita da 500 mg al giorno 8 per una dose totale di 1.500 mg. A Marzo 2016 ne è stato approvato anche l'uso in singola somministrazione da 1.500 mg [10]. La Figura 2 mostra la concentrazione ematica raggiunta con la doppia somministrazione di 1.000 mg + 500 mg e con la monosomministrazione da 1.500 mg nelle due settimane successive alla prima somministrazione [11].

Solitamente le prime due fiale, ovvero la dose di carico effettuata al giorno 1, vengono somministrate in regime di ricovero, mentre l'ultima fiala viene eseguita al giorno 8 in regime ambulatoriale e rimborsabile in File F poiché il farmaco è inserito in fascia H (ospedaliera), rendicontabile in tipologia 2 (farmaci ambulatoriali somministrati), con il rimborso del costo del farmaco dalla Regione; inoltre la procedura di infusione non richiederebbe la presenza di un medico, ma solo di un infermiere (codice di prestazione: 992A "Iniezione o infusione di farmaci specifici").

La Figura 3 mostra la struttura molecolare della dalbavancina caratterizzata dal gruppo lipoglicopeptide e dal gruppo ad attività antibatterica [12].

Il suo meccanismo d'azione sui batteri Gram-positivi sensibili consiste nell'interruzione della sintesi

Figura 2. Curve di concentrazione ematica di dalbavancina relative alla doppia somministrazione di 1.000 mg + 500 mg e alla monosomministrazione da 1.500 mg

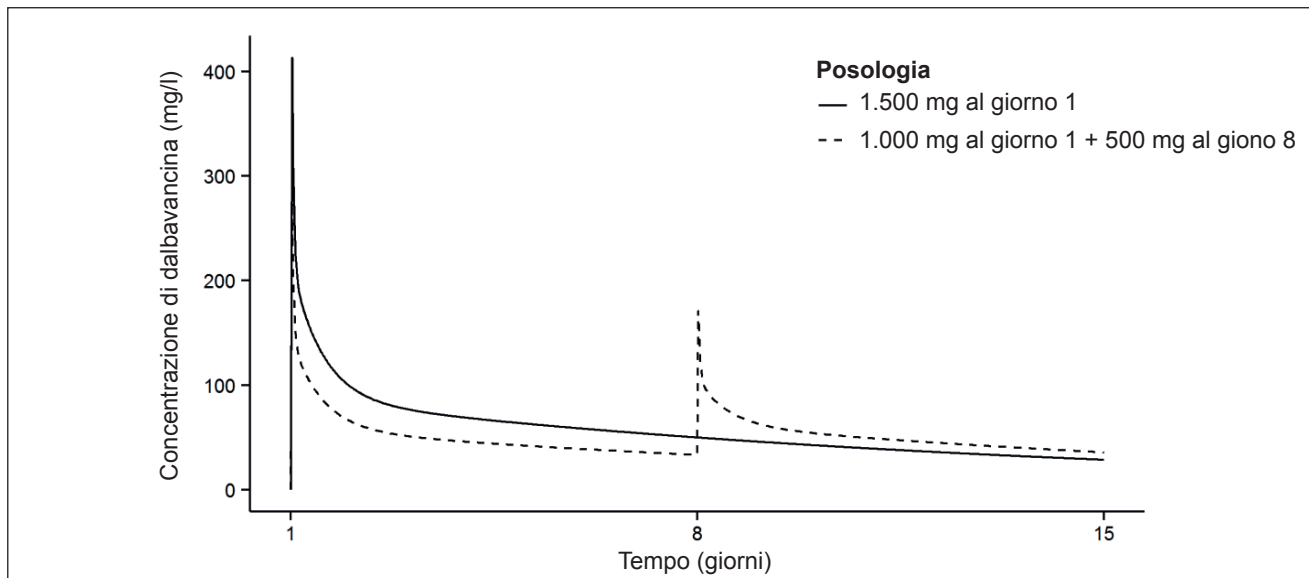
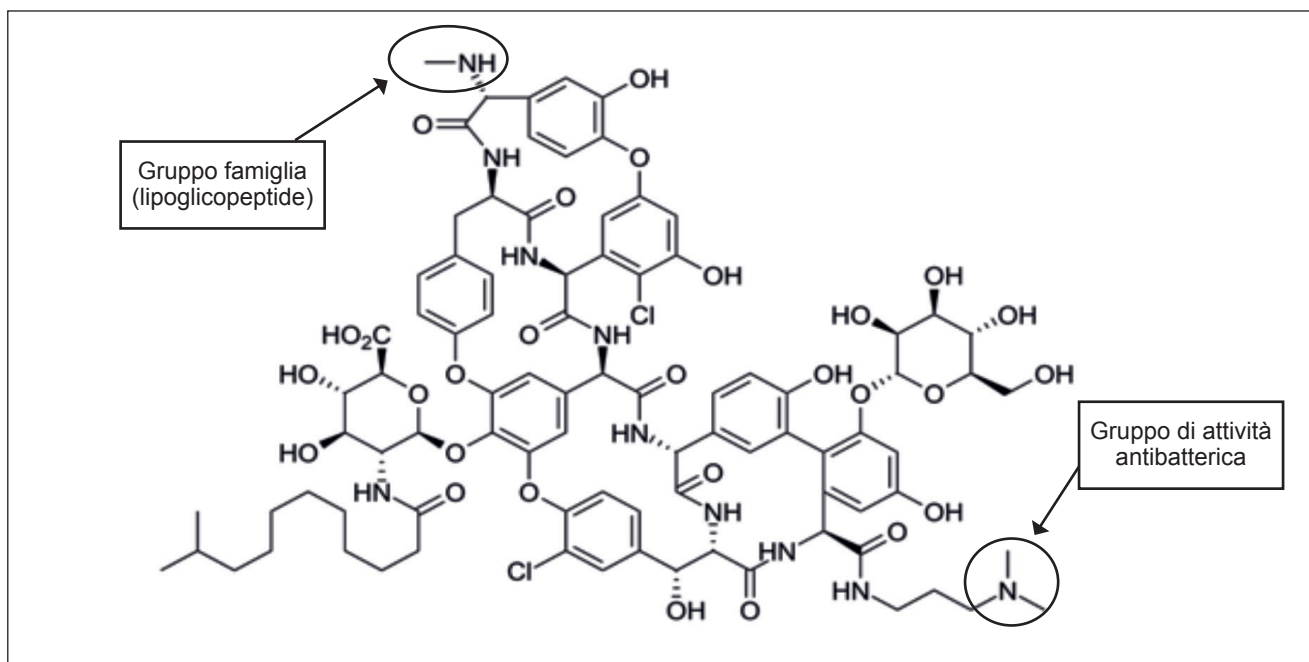


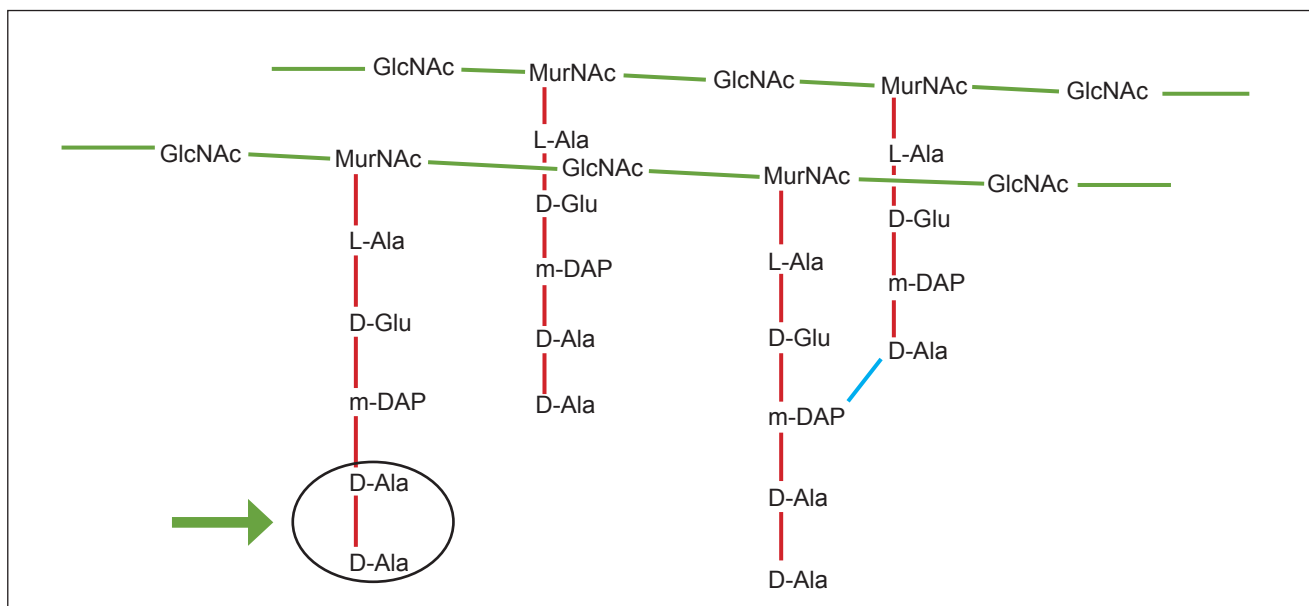
Figura 3. Struttura chimica della dalbavancina



della parete cellulare, attraverso il legame al terminale D-alanil-D-alanin dell'estremità peptidica nel peptidoglicano della parete cellulare nascente (Figura 4), prevenendo il *cross-linking* (transpeptidazione e transglicolazione) delle subunità del disaccaride; il risultato è la morte della cellula batterica. Le caratteristiche farmacocinetiche della dalbavan-

cina ne permettono la somministrazione settimanale precedentemente indicata: 1.000 mg somministrati il giorno 1 e 500 mg somministrati al giorno 8, per infusione endovenosa di 30 minuti (*double shot*). I dati farmacocinetici ottenuti da studi clinici sull'uomo dimostrano che la dalbavancina possiede una farmacocinetica lineare dose-correlata con

Figura 4. Terminale D-alanil-D-alanin dell'estremità peptidica nel peptidoglicano della parete batterica nascente a cui si lega la dalbavancina per interromperne la sintesi e determinare la morte cellulare



un prolungata emivita di eliminazione di circa 14,5 giorni (346 ore), permettendo il lungo intervallo tra le dosi [13].

Il secondo regime posologico, di recente approvazione (maggio 2016), prevede la somministrazione di una singola dose di 1.500 mg (*one shot*), sempre mediante un'infusione endovenosa di mezz'ora. Si tratta di un'opportunità di particolare importanza in quanto, oltre a garantire un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile al regime *double shot* e a limitare l'insorgenza di resistenze, incrementa l'aderenza terapeutica, rendendola pressoché ottimale. Questa modalità di somministrazione può consentire una dimissione anticipata del paziente, offrendo al medico la certezza di aver eseguito tutta la terapia in un'unica infusione e di potersi svincolare dalla possibilità di errori o defezioni legati alle somministrazioni ripetute domiciliari od ospedaliere.

Materiali e Metodi

Lo studio ha previsto l'esecuzione di un'analisi retrospettiva, relativa al biennio 2017-2018, dei pazienti ricoverati per trattamento di ABSSSI nell'Ospedale "Augusto Murri" di Fermo.

Il modello di valutazione adottato in questo studio

prevedeva due possibili scenari.

Nel primo scenario i pazienti con ABSSSI rimangono ospedalizzati per tutta la durata della terapia antibiotica; situazione derivante dalla necessità di somministrazione degli antibiotici iniettabili "tradizionali" ad oggi disponibili (scenario attuale).

Il secondo percorso prevede la possibilità di ridurre il numero di giornate di ricovero grazie alla nuova strategia di gestione del paziente trattato con la dalbavancina che consente la dimissione in quarta giornata, se entro i primi tre giorni di trattamento antibiotico non vengano a verificarsi rilevanti complicanze dovute al trattamento stesso (scenario con dalbavancina).

In primo luogo è stato individuato il *range* di popolazione effettivamente trattabile con la dalbavancina, facendo ricorso all'estrapolazione dei dati ricavati dal flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

L'estrazione dei dati è avvenuta come di seguito riportato:

- identificazione di tutti i codici ICD9 corrispondenti alle diagnosi ABSSSI interessate (Tabella 1);
- estrazione dalle SDO delle diagnosi primarie ICD9 relative alle ABSSSI interessate;
- con l'utilizzo di *software* e programmi amministrativi dell'Ospedale di Fermo, in particolare:

Tabella 1. Elenco degli ICD 9 CM relativi alle diagnosi ABSSSI oggetto dello studio

ICD9CM	Descrizione
682	Altri flemmoni e ascessi
6820	Altri flemmoni e ascessi della faccia
6821	Altri flemmoni e ascessi del collo
6822	Altri flemmoni e ascessi tronco
6823	Altri flemmoni e ascessi, braccio e avambraccio
6824	Altri flemmoni e ascessi, mano eccetto le dita e il pollice
6825	Altri flemmoni e ascessi dei glutei
6826	Altri flemmoni e ascessi, arto inferiore eccetto il piede
6827	Altri flemmoni e ascessi del piede eccetto le dita
6828	Altri flemmoni e ascessi di altre sedi specificate
6829	Altri flemmoni e ascessi sedi non specificate
681	Flemmone e ascesso delle dita delle mani e delle dita dei piedi
6810	Dita della mano
68100	Flemmone e ascesso, non specificato
68101	Patereccio
68102	Onichia e paronichia delle dita della mano
6811	Dita del piede
68110	Flemmone e ascesso, non specificato
68111	Onichia e paronichia delle dita del piede
6819	Flemmone e ascesso di dito non specificato
686	Altre infezioni localizzate della cute e del tessuto sottocutaneo
6860	Pioderma
68600	Pioderma, non specificato
68601	Pioderma gangrenoso
68609	Altro pioderma
6861	Granuloma piogenico
6868	Altre infezioni localizzate specificate della cute e del tessuto sottocutaneo
6869	Infezioni localizzate non specificate della cute e del tessuto sottocutaneo
9985	Infezione postoperatoria, non classificata altrove
99851	Sieroma infetto postoperatorio
99859	Altra infezione postoperatoria
9583	Infezione post-traumatica, non classificata altrove

- ADT Ausylia della Ditta SCS per estrarre il flusso SDO in versione XML;
- MSSQL-Server per l'archiviazione dei flussi;
- da piattaforma gestionale, mediante un DWH, per interrogare i dati in forma decodificata.

I reparti dell'Ospedale di Fermo interessati sono stati i seguenti:

- Cardiologia
- Chirurgia
- Gastroenterologia

- Malattie Infettive
- Medicina
- Ortopedia
- Ostetricia e Ginecologia
- Otorinolaringoiatria
- Pediatria
- Urologia

Inoltre è stato coinvolto il reparto di Medicina dell'Ospedale di Amandola mentre sono stati esclusi dal presente studio i pazienti ricoverati in UU.OO.

di UTIC/Rianimazione.

Nel presente studio sono stati presi in considerazione i dati di letteratura degli studi di Eckmann et al, 2014 [14], Bettoni et al, 2017 [15] e Bartoloni et al, 2019 [16], nei quali viene considerato dimissibile il paziente con ABSSSI in assenza di comorbidità già alla terza giornata di ricovero. Negli studi vengono inoltre riportate degenze medie inferiori a 15 gg e 8 gg medi di terapia. Si è deciso pertanto di dividere l'analisi relativa alla dimissibilità precoce considerando:

Worst case

- Per ricoveri fino a 15 giorni di degenza la dimissione è possibile al giorno 3 di ricovero (esempio di calcolo: 7 gg di degenza: $7-3 = 4$ gg di ricovero evitabili).
- Per ricoveri maggiori o uguali a 15 giorni non vengono considerate le dimissioni precoci pur in assenza di comorbidità.

Best case

- Per ricoveri fino a 15 giorni di degenza la dimissione è possibile al giorno 3 di ricovero (esempio di calcolo: 7 gg di degenza: $7-3 = 4$ gg di ricovero evitabili).
- Per ricoveri maggiori o uguali a 15 giorni di degenza viene fatto il seguente calcolo: si considera per i pazienti che superano le 15 giornate di degenza una terapia antibiotica media per ABSSSI pari a 8 giorni, con dimissione possibile al giorno 3 solo in assenza di comorbidità e procedure chirurgiche (esempio di calcolo: ricovero 23 gg - 5 gg di degenza = dimissibile al giorno 18).

Per la selezione del paziente è stato adottato il Metodo di **Early Discharge**: ossia la tipologia di paziente che presenta tutti i criteri sopra riportati e nessun'altra condizione alla permanenza in ospedale se non il trattamento dell'infezione.

L'*outcome* atteso è stato riferito esclusivamente a parametri di tipo economico-organizzativo e non considera le opzioni da un punto di vista clinico.

L'analisi ha incluso i pazienti ricoverati presso la struttura dell'Ospedale di Fermo rispondenti al seguente criterio di selezione: pazienti adulti affetti da ABSSSI, ospedalizzati dal 01/01/2017 al 31/12/2018.

Per ogni paziente sono stati selezionati e considerati i seguenti dati:

- Progressivo SDO
- Codice Istituto di cura
- Regime di ricovero
- Classe di priorità
- Unità Operativa di Ammissione
- Data di ricovero
- Tipo Ricovero
- Diagnosi Primaria
- Diagnosi secondarie (fino al quarto grado)
- Procedure
- Unità Operativa di Dimissione
- Data di dimissione/decesso
- Modalità di dimissione
- DRG
- Peso medio DRG

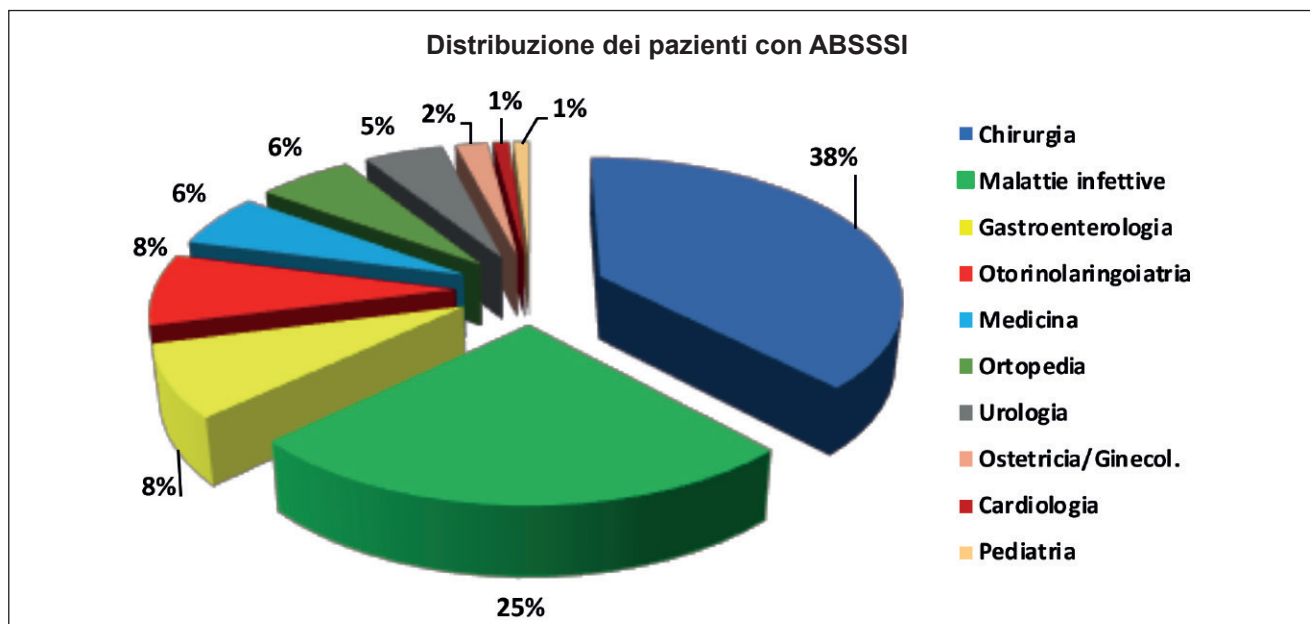
Per la valutazione economica è stato considerato il costo medio per giornata di degenza, presente nel libro bianco operativo a livello nazionale del Ministero della Salute, pari a € 750.

Il costo complessivo per il farmaco Dalbavancina è stato calcolato moltiplicando il costo per una terapia completa di 1.500 mg pari a € 1.160 (IVA esclusa) per il numero di pazienti eleggibili ad una dimissione precoce nei due scenari considerati, escludendo dal calcolo i pazienti che non avrebbero comunque usufruito dei vantaggi di una dimissione precoce quali quelli con degenze inferiori ai 3 gg e quelli superiori ai 15 gg nel caso dello scenario *Worst case*.

Risultati

I pazienti selezionati in base ai criteri di inclusione sono stati in totale 156 di cui 75 ricoverati nel 2017 e 81 nel 2018. L'analisi retrospettiva dei reparti presso i quali tali pazienti erano ricoverati mostra che il reparto maggiormente interessato è risultato la Chirurgia, seguito da Malattie infettive e da altri meno critici (Figura 5).

Le Tabelle 2a e 2b mostrano, per anno di ricovero e con i pazienti suddivisi nei reparti, i giorni di ricovero effettivo. Inoltre, applicando i criteri del *Worst case* e del *Best case* precedentemente descritti, sono stati calcolati i giorni di degenza evitabili per l'*Early Discharge* con la dalbavancina.

Figura 5. Distribuzione dei pazienti affetti da ABSSSI ricoverati nei diversi reparti dell'Ospedale di Fermo nel 2017 - 2018**Tabella 2a.** Valutazione retrospettiva della possibile riduzione dei giorni di ricovero dovuti all'*Early Discharge* con la dalbavancina nell'anno 2017

Reparto	Numero di pazienti	Giorni di degenza totali	Giorni di degenza evitabili in <i>worst case</i>	Giorni di degenza evitabili in <i>best case</i>
Chirurgia	27	330	43	80
Gastroenterologia	8	311	24	31
Malattie infettive	20	328	52	88
Medicina (Amandola)	1	58	0	5
Medicina (Fermo)	3	29	2	12
Ortopedia	7	84	0	9
Otorinolaringoiatria	8	37	13	13
Pediatria	1	5	2	2
Totale	75	1.182	136	240

Tabella 2b. Valutazione retrospettiva della possibile riduzione dei giorni di ricovero dovuti all'*Early Discharge* con la dalbavancina nell'anno 2018

Reparto	Numero di pazienti	Giorni di degenza totali	Giorni di degenza evitabili in <i>worst case</i>	Giorni di degenza evitabili in <i>best case</i>
Cardiologia	1	29	0	5
Chirurgia	33	425	91	128
Gastroenterologia	5	75	24	29
Malattie infettive	19	274	66	81
Medicina (Fermo)	4	62	25	34
Ortopedia	3	14	5	5
Ostetricia/Ginecologia	3	35	2	2
Otorinolaringoiatria	5	31	16	16
Pediatria	1	2	0	0
Urologia	7	27	10	10
Totale	81	974	239	310

Complessivamente, la somministrazione di un antibiotico *long-acting* come la dalbavancina avrebbe potuto comportare una riduzione di 375 giorni di ricovero evitabili nello scenario *Worst case* e di 550 giorni nello scenario *Best case*. Per singolo paziente il risparmio di degenza va da - 2,4 gg nel *Worst case* a - 3,5 gg nel *Best case* con un risparmio medio di circa 3 gg.

Considerando il costo medio per giornata di degenza di € 750, è stato calcolato il costo complessivo del ricovero ed il costo delle giornate evitabili per le singole UU.OO. mostrati in Tabella 3.

Nella Tabella 4 viene mostrato sia il risparmio possibile nello scenario *Worst* e *Best case* che la media del risparmio derivante nei due scenari, considerando i giorni di trattamento evitabili per un costo di ricovero giornaliero di € 750. In particolare, il risparmio medio sui costi di ospedalizzazione è di € 346.875.

Per completare la valutazione economica, a fronte del risparmio ottenuto con la dimissione precoce

dovuta all'utilizzo della dalbavancina, è necessario considerare il costo di questa terapia innovativa.

Come descritto nei Metodi, il costo complessivo della terapia con la dalbavancina (Xydalba®) è stato calcolato considerando € 1.160 (IVA esclusa) per la somministrazione di 1.500 mg, moltiplicato per il numero di pazienti eleggibili ad una dimissione precoce nei due scenari presi in considerazione. Sono stati esclusi dal calcolo i pazienti che non avrebbero comunque usufruito dei vantaggi di una dimissione precoce quali quelli con degenze inferiori ai 3 gg e superiori ai 15 gg nel caso del modello *Worst case*.

In base a questi criteri di inclusione:

- i pazienti inclusi nel modello *Worst case* sono stati 82;
- i pazienti inclusi nel modello *Best case* sono stati 123.

Pertanto in Tabella 5 è riportato il costo totale della terapia con la dalbavancina nella popolazione selezionata per lo scenario *Worst case* (€ 95.120) e *Best case* (€ 142.680) ed il costo medio per i due scenari pari a € 118.000.

Tabella 3. Costi di ospedalizzazione dei pazienti affetti da ABSSSI, ricoverati nei diversi reparti dell'Ospedale di Fermo dal 01/01/2017 al 31/12/2018, considerando il costo di un giorno di degenza pari a € 750

Reparto	Numero di pazienti 2017-2018	Giorni di trattamento	Costo degenza pazienti trattati (€)
Cardiologia	1	29	21.750
Chirurgia	60	755	566.250
Gastroenterologia	13	386	289.500
Malattie infettive	39	602	451.500
Medicina (Amandola)	1	58	43.500
Medicina (Fermo)	7	91	68.250
Ortopedia	10	98	73.500
Ostetricia/Ginecologia	3	35	26.250
Otorinolaringoiatria	13	68	51.000
Pediatria	2	7	5.250
Urologia	7	27	20.250
Totale	156	2.156	1.617.000

Tabella 4. Costo complessivo di ospedalizzazione dei pazienti affetti da ABSSSI, ricoverati nell'Ospedale di Fermo dal 01/01/2017 al 31/12/2018, e risparmi possibili ottenibili con l'*Early Discharge* con la dalbavancina nel *Worst case* e nel *Best case*

Scenario	Giorni di trattamento	Giorni di trattamento evitabili	Costo ospedalizzazione (€)	Risparmio per <i>Early Discharge</i> (€)
Totale pazienti (n. 156)	2.156	-	1.617.000	-
<i>Worst case</i>	1.781	375	1.335.750	281.250
<i>Best case</i>	1.606	550	1.204.500	412.500
Media <i>Worst</i> e <i>Best case</i>	1.694	462	1.270.125	346.875

Tabella 5. Costo complessivo della terapia con la dalbavancina nei pazienti affetti da ABSSSI, ricoverati nell'Ospedale di Fermo dal 01/01/2017 al 31/12/2018, e inclusi negli scenari *Worst case* e *Best case*

Scenario	Numero di pazienti	Costo Xydalba® (€)	Costo terapia totale (€)
<i>Worst case</i>	82	1.160	95.120
<i>Best case</i>	123	1.160	142.680

Infine, in Tabella 6 sono indicati i risultati principali dello studio che hanno portato al valore complessivo di € 235.150 risparmiati a garanzia della “Sostenibilità della dalbavancina” quale margine derivante dai ridotti costi di ospedalizzazione ottenuti con la dimissione precoce ai quali è stato sottratto il costo del farmaco utilizzato per la terapia dei pazienti.

In particolare, i risultati dell'analisi di *budget impact* oggetto del presente studio indicano che:

- i 156 pazienti del biennio 2017-2018 hanno comportato un totale di 2.156 giorni di degenza;
- i giorni di ricovero evitabili (media *Worst e Best case*) sarebbero stati 462;
- i costi di ospedalizzazioni evitati (media *Worst e Best case*) sarebbero pari a € 346.875;
- i costi della terapia con la dalbavancina (media *Worst e Best case*) sarebbero pari a € 118.900;
- il margine di risparmio complessivo sarebbe di € 235.150.

Discussione

Il concetto di deospedalizzazione, una volta risolta la patologia in fase acuta, è una scelta di economicità, per un uso efficiente delle risorse, di appropria-

tezza organizzativa e di corretto utilizzo delle nuove tecnologie disponibili. Inoltre è una scelta che permette di preservare il paziente dai possibili rischi legati ad una lunga degenza che oltre a peggiorarne le condizioni andrebbero a loro volta ad aumentare i costi. Tale percorso vede, a parità di efficacia per il paziente e di sicurezza per l'operatore, la possibilità di erogare attività sanitarie in *setting* assistenziali diversi. L'individuazione delle migliori scelte terapeutiche comporta l'ottimizzazione della terapia antibiotica con la semplificazione della somministrazione del farmaco, migliore appropriatezza, riduzione della durata del ricovero e dei costi sanitari associati.

L'entità del vantaggio economico e la potenzialità di risparmio, o quantomeno di migliorata efficienza nella erogazione del servizio, dipendono da una serie di parametri quali il costo per giornata di degenza, il numero di giorni di ricovero evitati e l'entità dell'investimento necessario per ottenere la riduzione nella degenza.

In questo studio si è valutato, in particolare, il potenziale impatto economico-organizzativo di un nuovo antibiotico ospedaliero per le ABSSSI: la dalbavancina.

Come sottolineato in precedenza, la dalbavancina

Tabella 6. Risultato dell'analisi di sostenibilità della terapia con la dalbavancina considerando la riduzione dei costi di ospedalizzazione dovuti alla dimissione precoce e il costo della terapia con Xydalba®

Analisi di sostenibilità	
Pazienti 2017 - 2018 (n.)	156
Totale giorni di degenza (n.)	2.156
Costo giornaliero di degenza (€)	750
Costo complessivo della degenza (€)	1.617.000
Giorni evitabili di ricovero (media <i>Worst e Best case</i>) (n.)	462
Risparmio per ospedalizzazione (media <i>Worst e Best case</i>) (€)	+ 346.875
Costo Xydalba®	1.160
Costo medio per dalbavancina (media <i>Worst e Best case</i>) (€)	- 118.900
Risparmio complessivo ottenuto con la dalbavancina (€)	+ 235.150

possiede una farmacocinetica lineare dose-correlata con un prolungata emivita di eliminazione di circa 14,5 giorni (346 ore), permettendo la somministrazione una volta alla settimana.

In base ai dati di letteratura disponibili viene considerato dimissibile il paziente con ABSSSI in assenza di comorbidità già al terzo giorno di ricovero. In base ai risultati del nostro studio retrospettivo relativo al biennio 2017 - 2018, l'utilizzo di un farmaco *long-acting* come la dalbavancina nei periodi osservati avrebbe potuto consentire:

- la deospedalizzazione precoce, non effettuabile in assenza di dalbavancina *long-acting*, vista la frequenza della terapia antibiotica ospedaliera convenzionale che richiede da 1 a 3 somministrazioni endovena al giorno per almeno 8 giorni;
- un risparmio di giornate di degenza di 375 gg in *Worst case* e 550 gg in *Best case* per l'Ospedale di Fermo, pari ad una riduzione media di 3 gg di ricovero per paziente;
- un'ottimale aderenza alla terapia e maggiore *compliance* per il paziente, non sostenibile completamente con altre terapie;
- la riduzione del rischio di contrarre infezioni ospedaliere (*Hospital-Acquired Infection - HAI*) in seguito alla minor degenza media;
- la sostenibilità del costo del farmaco con ulteriore risparmio complessivo sui costi di degenza.

Relativamente al biennio 2017-2018 è stata stimata una spesa complessiva per il trattamento di 156 pazienti di € 1.617.000; qualora si introducesse la terapia con la dalbavancina, una quota parte di pazienti potrebbe usufruire di una dimissione precoce riducendo il costo totale di trattamento a € 1.270.125, con un risparmio di € 346.875. In giorni di degenza il risparmio si tradurrebbe in 462 gg in meno su un totale di 2.156 gg. Il risparmio complessivo decurtato del costo del farmaco è stimabile in € 235.150. Le limitazioni di questo lavoro sono essenzialmente legate al disegno retrospettivo per la selezione dei pazienti ed alla modalità di calcolo delle spese di ospedalizzazione basate su un costo medio giornaliero sul territorio nazionale e non sull'analisi dei costi effettivi sostenuti per la cura dei pazienti con ABSSSI nei singoli reparti.

Conclusioni

L'introduzione di nuovi antibiotici *long-acting*, come la dalbavancina nell'ambito delle infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea (ABSSSI), potrebbero essere un valido strumento per la dimissione precoce del paziente (*Early Discharge*) in regime di appropriatezza terapeutica.

Le analisi effettuate volgono all'attuazione di un modello di *governance* clinico - economica tesa al raggiungimento di obiettivi come la riduzione delle ospedalizzazioni e conseguente riduzione delle infezioni ospedaliere; la qualità e l'appropriatezza delle cure; la possibilità di passare la propria convalescenza in un ambiente casalingo con miglioramento della qualità di vita del paziente con ABSSSI. Nel controllo del *budget* di spesa da parte del SSN e dei differenti Sistemi Regionali assume particolare importanza anche l'uso razionale delle risorse ed il risparmio ottenuto grazie alla riduzione dei giorni di degenza con terapia antibiotica *long-acting* innovativa rispetto ad una terapia antibiotica convenzionale.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, Finley R, Kaye KS, Nguyen HH et al. *Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital*. J Emerg Med 2015;48(4):508-19
2. Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, Daum RS, David MZ. *Epidemics of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the United States: A meta analysis*. PLoS ONE. 2013;8(1):e52722
3. Food and Drug Administration *Guidance for industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment*. 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf> (ultimo accesso settembre 2019)
4. Russo A, Concia E, Cristini F, De Rosa FG, Esposito S, Menichetti F. *Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections*. Clin Microbiol Infect 2016;22:S27-S3
5. Kim A, Kuti JL, Nicolau DP. *Review of dalbavancin, a novel semisynthetic lipoglycopeptide*. Expert Opin Investig

- Drugs. 2007;16:717-733
6. Ministero della Salute *La classificazione delle malattie ICD9CM* http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?area=ricoveriOspedaliere&menu=classificazione (ultimo accesso settembre 2019)
 7. Dalvance (dalbavancin) for injection [package insert]. Chicago, IL: Durata; Rev 05/1
 8. Food and Drug Administration *Full prescribing information* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021883s0031bl.pdf (ultimo accesso settembre 2019)
 9. European Medicines Agency (EMA) *Xydalba authorization details [Internet]*, 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002840/human_med_001848.jsp (ultimo accesso settembre 2019)
 10. European Medicines Agency (EMA) *Xydalba: Riepilogo delle Caratteristiche del Prodotto* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xydalba-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso settembre 2019)
 11. European Medicines Agency (EMA) *Xydalba Summary of Product Characteristics* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xydalba-epar-product-information_en.pdf (ultimo accesso settembre 2019)
 12. Chen AY, Zervos MJ, Vazquez JA *Dalbavancin: a novel antimicrobial*. *Int J Clin Pract* 2007;61(5):853-63
 13. Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ *Dalbavancin: A Novel Lipoglycopeptide Antibiotic with Extended Activity Against Gram-Positive Infections*. *Infect Dis Ther* 2015;4:245-58
 14. Eckmann C, Lawson W, Nathwani D, Solem CT, Stephens JM, Macahilig C et al. *Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a plea for implementation of early switch and early discharge criteria*. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:56-64
 15. Bettoni D, Taglietti C, Festa E, Loardi G, Gattuso G, Garilli S et al. *Analisi retrospettiva dei consumi ospedalieri degli antibiotici utilizzati nelle infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea (ABSSSIs): valutazione della riduzione delle ospedalizzazioni e dei relativi costi organizzativi con l'ottimizzazione dell'antibioticoterapia*. Estratto da volume 63 | numero 1. Bollettino SIFO bimestrale gennaio-febbraio 2017
 16. Lagi F, Ottino L, Mantengoli E, Distefano A, Corti G, Fareseet A et al. *Early discharge criteria in patients with acute bacterial skin and skin structure infections in a large tertiary-care teaching hospital in Florence, Italy*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38(9):1781-5

Elenco delle abbreviazioni

ABSSSI: Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections
 cSSSI: complicated Skin and Skin Structure Infections
 EMA: European Medicines Agency
 FDA: Food and Drug Administration
 gg: giorni
 HAI: Hospital-Acquired Infection
 ICD-9-CM: International Classification of Diseases, 9th edition, Clinical Modification
 MIC: concentrazione minima inibente
 MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus
 OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
 S. aureus: Staphylococcus aureus
 SDO: Scheda di Dimissione Ospedaliera
 SSN: Servizio Sanitario Nazionale
 SSSI: Skin and Skin Structure Infection
 SSTI: Skin and Soft Tissue Infections
 uSSSI: uncomplicated Skin and Skin Structure Infection
 TMP-SMX: trimetoprim/sulfametossazolo
 UOC: Unità Operativa Complessa
 UTIC: Unità di Terapia Intensiva Cardiologica
 UU.OO.: Unità Operative



Protocollo diagnostico-terapeutico del paziente con infezioni acute di cute e strutture cutanee (ABSSSI) nel setting ospedaliero e ambulatoriale: *take home messages*

DOI 10.23753/htafocus2019.02.011

Rosario Cultrera [1], Giulia Magnani [1], Brunella Quarta [2], Anna Marra [2], Francesco Turrini [1], Marco Libanore [1], Camilla Taglietti [3]

[1] UO Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

[2] Area del Farmaco, UO Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

[3] OPT S.r.l. Consulenza di Direzione, Milano

Abstract

Acute bacterial skin and skin-structure infections (ABSSSIs) collect a cluster of common types of infection, including abscesses, cellulitis, and wound infections, that require an immediate effective antibacterial treatment.

The high level of resistance to many antibiotic drugs in the prevalent pathogens, mainly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and the presence of risk factors and comorbidities make the appropriate selection of the antibiotic highly challenging.

In recent years, new antibiotics have been developed with a spectrum targeted at Gram-positive bacteria and MRSA. Among them, dalbavancin, an effective long-acting an-

tibiotic, can reduce the hospitalization time of patients, decreasing the risk of hospital infections and saving the costs of therapy.

The current paper highlights the key management time-points that treating physicians must be aware of in order to achieve clinical success and to discharge patients from the hospital as early as possible.

Key words

acute bacterial skin and skin structure infection, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, diagnosis, appropriate antibiotic therapy, early discharge

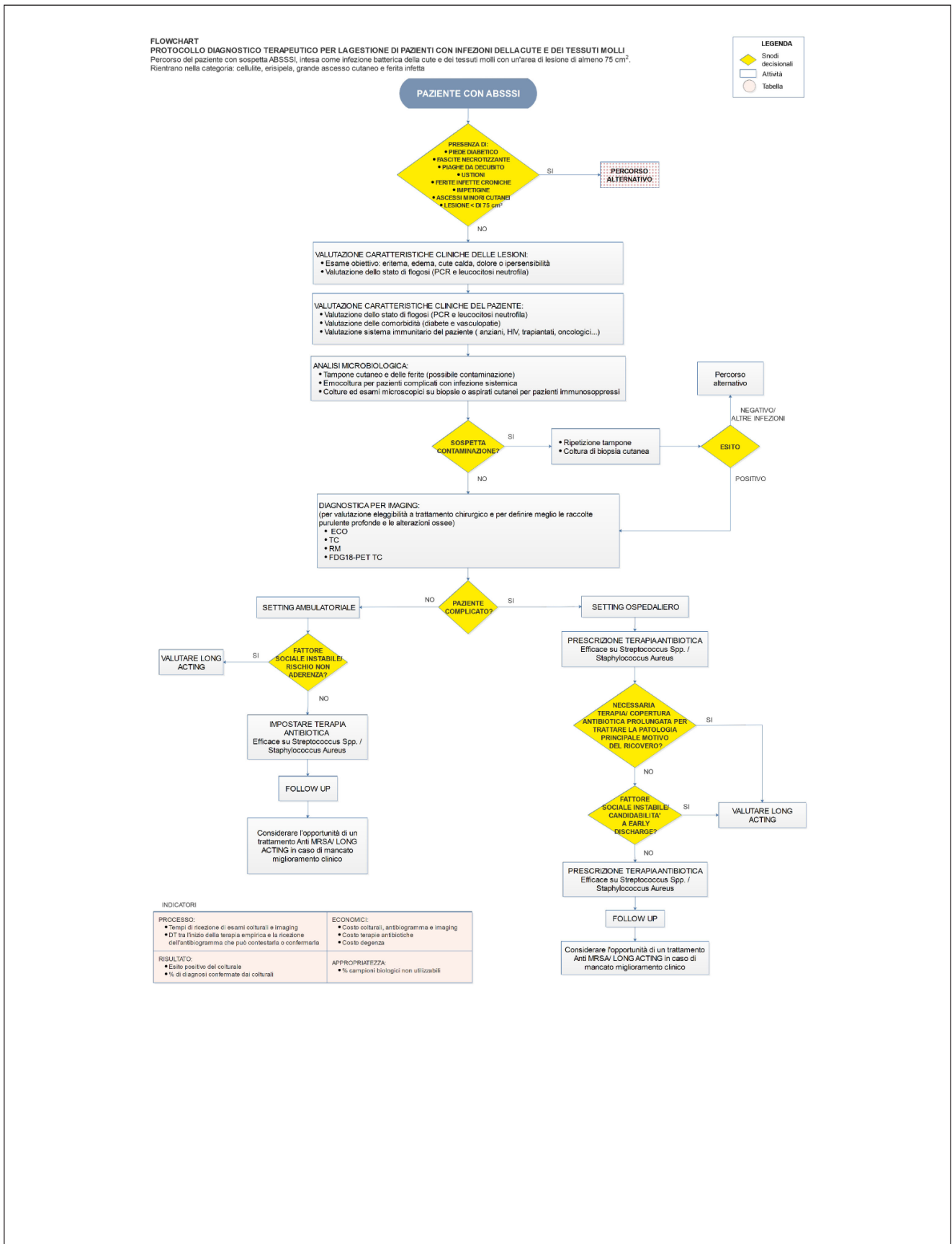
Introduzione

Le infezioni della cute e dei tessuti molli sono tra le più comuni; ognuno di noi nell'arco della vita ne ha sofferto e ciascun medico ne ha avuto ampia esperienza. La clinica spazia da quadri di gravità moderata, fino ad arrivare a infezioni severe, che possono rapidamente diffondersi comportando un esteso danno tissutale e la disseminazione ematica

dell'agente eziologico. Il percorso diagnostico-terapeutico illustrato nella *flowchart* di Figura 1 fa riferimento allo specifico gruppo delle infezioni acute della cute e delle strutture cutanee (*acute bacterial skin and skin structures infections* - ABSSSI).

Sono state redatte, e recentemente aggiornate, specifiche raccomandazioni per il trattamento delle ABSSSI dalla *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [1].

Figura 1. Flowchart



Analisi della *flowchart*

Definizione di ABSSSI

Una ABSSSI viene definita come un'infezione batterica della cute, con dimensione dell'area di lesione di almeno 75 cm² e include cellulite/erisipela, ferite infette e ascessi cutanei maggiori. Per rientrare nella categoria ABSSSI è richiesta la presenza di segni sistemici di infezione (febbre) e/o linfadenopatia prossimale al sito infetto [2].

Pazienti esclusi dal percorso di ABSSSI

Il piede diabetico, la fascite necrotizzante, le lesioni da pressione, ustioni e ferite infette croniche sono escluse da questa nuova definizione, così come le infezioni meno gravi quali impetigine, ascessi cutanei minori e comunque le lesioni inferiori a 75 cm².

Valutazione delle caratteristiche cliniche delle lesioni

Il primo segno clinico all'esame obiettivo è una tipica lesione infiammatoria della pelle. I criteri diagnostici minimi sono: **eritema, edema, cute calda e dolore o ipersensibilità**.

Dopo l'esecuzione dell'esame obiettivo, è possibile documentare lo stato di flogosi e l'infezione batterica in atto mediante la rilevazione di leucocitosi neutrofila e di valori aumentati di **proteina C-reattiva (PCR)**.

Valutazione delle caratteristiche cliniche del paziente

Per valutare la severità complessiva del quadro clinico è necessario indagare la presenza di significative **comorbidità** sottostanti che possano inficiare il trattamento del paziente quali diabete e vasculopatie.

E' richiesto anche un approfondimento della funzione del sistema immunitario in condizioni di **immunosoppressione** sistemica che può verificarsi nei pazienti anziani, con infezione da HIV, trapiantati o con patologie oncologiche.

Analisi microbiologica

L'individuazione della tipologia di infezione in causa è estremamente importante per la scelta di un trattamento appropriato [3].

Il processo diagnostico prevede l'esecuzione di prelievi microbiologici a livello del focolaio infettivo mediante **tampone profondo** per limitare la possibilità di avere campioni contaminati.

Nel caso di pazienti complicati, nei quali l'infezione ha verosimilmente raggiunto il circolo sistemico, può essere importante l'esecuzione di un'**emocoltura**. Se si tratta di una situazione complicata, associata ad essudati o ascessi, i campioni devono essere rapidamente raccolti ed inviati al laboratorio con dettagliate informazioni.

Culture ed esami microscopici su biopsie o aspirati cutanei devono essere considerate nei casi di pazienti immunosoppressi, con ferite contaminate dal suolo o con morsi di animale.

Le colture del tampone cutaneo non sono significative in caso di infezione dei tessuti profondi, a causa della presenza del microbiota cutaneo che ne potrebbe falsare i risultati.

Poiché le tradizionali colture sono associate ad un ritardo nella comunicazione dei risultati e le tecnologie molecolari basate sulla PCR non risultano sufficientemente sensibili rispetto alle colture tradizionali (in particolare nei casi di cellulite) le tecniche molecolari risultano cruciali. In particolare, nei casi di infezioni da *Staphylococcus aureus*, è indicata la rapida ricerca della leucocidina di Pantone - Valentine (pVL) da campioni di essudato (è una citochina prodotta da alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus* che causa distruzione dei leucociti e necrosi tissutale), oppure effettuare il riconoscimento di resistenza antibiotica criptica, non riconoscibile con i classici approcci microbiologici.

Sospetta contaminazione?

Quando si sospetta una contaminazione può essere utile ripetere il prelievo con tampone cutaneo a livello del focolaio infettivo e le colture su biopsie o aspirati cutanei, quando indicato.

Diagnostica con *Imaging*

Per fare la giusta diagnosi e/o individuare i pazienti che possono necessitare di un trattamento chirurgico la diagnostica si avvale maggiormente di tecniche di *imaging*.

L'**Ecografia (ECO)** per la diagnosi di ascessi (sensibilità 96,7%, specificità 85,7%) è più sensibile

della tomografia computerizzata (sensibilità 76,7%, specificità 91,4%) ed è da favorire come indagine diagnostica iniziale [4]. E' di rapida esecuzione, priva di effetti indesiderati e non ha un costo elevato. Recenti studi hanno inoltre dimostrato come possa suggerire l'eziologia: esistono infatti diversi criteri ultrasonografici che sono associati all'infezione da Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA): irregolarità, mancanza di margini ben definiti della lesione e lesione di volume ridotto [5]. L'ecografia al letto del paziente può essere eseguita nei reparti d'urgenza per migliorare l'accuratezza diagnostica durante l'esame clinico, con i vantaggi di portabilità, immediata disponibilità, bassi costi e comodità per il paziente che non deve essere trasportato. Può, inoltre, essere usata come guida all'aspirazione diagnostica e terapeutica di raccolte fluide per evitare complicazioni.

La **Tomografia Computerizzata (TC)** dovrebbe essere riservata ai pazienti nei quali le indagini ecografiche sono poco chiare o l'ascesso si estende ai tessuti profondi. Aiuta a determinare la portata del processo infettivo, guida l'aspirazione dei fluidi e rivela la presenza di corpi estranei o di raccolte fluide nei tessuti molli.

La **Risonanza Magnetica (RM)** è spesso considerata l'indagine di scelta per le ABSSSI grazie alla grande capacità di discriminare le diverse strutture dei tessuti molli. È particolarmente utile nella discriminazione tra cellulite purulenta ed ascessi neofornati. Inoltre, la RM provvede a fornire un'accuratezza migliore rispetto alla TC nell'individuare necrosi, edema infiammatorio e coinvolgimento della fascia muscolare; il suo uso è però limitato dall'elevato costo [5,6].

La **FDG18 - PET TC** è una tecnica ibrida che unisce la Tomografia ad emissione di positroni con la TC e l'infusione endovenosa di un tracciante radioattivo (fluorodesossiglucosio) e che ha aumentato la specificità delle tecniche di *imaging* della medicina nucleare.

Paziente complicato?

Durante il percorso diagnostico è necessario distinguere i quadri di moderata gravità, che richiedono esclusivamente una terapia antibiotica in un *setting* ambulatoriale, dai casi complicati, che possono ri-

chiedere una gestione più complessa in un *setting* ospedaliero. Per indirizzare in modo corretto il paziente con ABSSSI verso il *setting* più adeguato è necessario avere, nel più breve tempo possibile:

- la valutazione clinica per stabilire le cause dell'infezione e la severità del quadro, unitamente alla presenza di comorbidità quali diabete, obesità, patologie cardiovascolari, immunosoppressione, ecc.;
- la valutazione microbiologica per individuare le caratteristiche specifiche del patogeno interessato e impostare la terapia antibiotica che, dati i livelli crescenti di antibiotico-resistenza, dovrà tener conto anche della resistenza antibiotica locale;
- le valutazioni di *imaging* per avere un utile supporto all'indicazione di intervento chirurgico.

Paziente complicato nel *setting* ospedaliero

La scelta dell'**ospedalizzazione** del paziente è spesso motivata da un quadro clinico complicato e dalla richiesta di una **terapia antibiotica** in grado di garantire una **copertura prolungata** per trattare la patologia principale.

Attualmente gli approcci terapeutici disponibili includono l'utilizzo di un elevato numero di antibiotici, sia per il trattamento mirato che per quello empirico, che vengono somministrati generalmente **per via endovenosa per un periodo di circa 7-14 giorni**.

Il trattamento cardine delle infezioni severe da Gram-positivi (principalmente Stafilococco auro e Streptococchi) **in assenza di fattori di rischio per MRSA** è ancora amoxicillina/ac. clavulanico o cotrimissazolo.

In ambienti ospedalieri **con elevata o moderata prevalenza di infezioni da MRSA**, gli antibiotici di riferimento sono i glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), oppure linezolid e daptomicina (contro i batteri Gram-positivi) e anche tigeciclina e cefartrolina e moxifloxacina (contro i Gram-positivi e negativi) [7].

Più recentemente due nuovi lipoglicopeptidi (dalbavancina e oritavancina) ed un nuovo oxazolidinone (tedizolid) con differenti caratteristiche, per meccanismo d'azione e spettro d'attività o per profilo farmacocinetico, sono stati approvati per il trattamento delle ABSSSI.

Sia nella fase di impostazione della prima terapia antibiotica che al successivo *follow-up* può essere presa in considerazione la terapia con un **antibiotico long-acting** come la dalbavancina che prevede una somministrazione endovenosa di 1.000 mg in prima giornata, seguita da 500 mg al giorno 8 per una dose totale di 1.500 mg oppure una singola somministrazione da 1.500 mg con copertura antibiotica per 2 settimane. Questo regime terapeutico consente la dimissione precoce e la gestione della terapia in *Day Hospital*.

Al *follow-up*, se il paziente **non ha avuto il miglioramento clinico** atteso dalla terapia antibiotica empirica è indispensabile approfondire l'analisi microbiologica per individuare ceppi multiresistenti quali i MRSA e mirare la terapia antibiotica.

E' utile valutare la dalbavancina per l'elevata efficacia di sui Gram-positivi multiresistenti.

Se il paziente **ha avuto un miglioramento clinico e in assenza di complicazioni**, le attuali strategie promuovono:

- il passaggio della terapia da intravenosa a orale (*early switch*) o
- la somministrazione di **antibiotici long-acting** che rendono possibile la dimissione precoce (*early discharge*) e permettono ai pazienti di terminare il trattamento a domicilio o in *Day Hospital*.

La dalbavancina è consigliata anche in presenza di fattori sociali di rischio per non aderenza e/o impossibilità da parte del paziente ad assumere la terapia orale.

La riduzione del tempo di ricovero migliora la soddisfazione e la qualità della vita del paziente, riduce il rischio di contrarre un'infezione correlata all'assistenza e consente un risparmio della spesa sanitaria.

Paziente non complicato nel *setting* ambulatoriale

La necessità di un approccio focalizzato sul migliore rapporto costo-efficacia dei servizi di cura ha determinato una significativa riduzione del numero dei ricoveri in favore di un investimento a supporto del trattamento in regime *Day Hospital* o ambulatoriale o nei centri di cura specializzati [8].

La scelta dell'**antibiotico long-acting** come la dalbavancina prevede una somministrazione endovenosa di 1.000 mg in prima giornata, seguita da

500 mg al giorno 8 per una dose totale di 1.500 mg oppure una singola somministrazione da 1.500 mg con copertura antibiotica per 2 settimane. Questo regime terapeutico semplifica il *management* dei pazienti che avranno la possibilità di evitare l'ospedalizzazione ed essere gestiti in *Day Hospital*, senza la necessità di un accesso venoso centrale per terapie a medio/lungo termine ma con un catetere venoso periferico.

Indicatori

Perché l'algoritmo illustrato abbia una validità pratica nella gestione dell'ABSSSI devono essere attentamente monitorati alcuni indicatori.

Gli **indicatori di processo** sono principalmente correlati alla rapidità di fare diagnosi e di impostare la terapia, in particolare:

- tempi di ricezione di esami colturali e *imaging*
- tempo che intercorre tra l'inizio della terapia empirica e la ricezione dell'antibiogramma che può confermarla o meno.

Gli **indicatori di risultato** devono valutare le *performance* del gruppo multi-professionale coinvolto nella valutazione del paziente con ABSSSI in merito a:

- esito positivo dell'esame colturale,
- percentuale di diagnosi confermate dai risultati delle indagini colturali.

In una Sanità in costante limitazione di risorse a alla ricerca di un equilibrio virtuoso tra costi e benefici è necessario monitorare come **indicatori economici**:

- i costi per la diagnosi: esami colturali, antibiogramma e indagini *imaging*;
- i costi delle terapie antibiotiche;
- i costi di degenza.

Infine per la valutazione degli indicatori di **appropriatezza**, per limitare la mancanza di individuazione del patogeno, la terapia empirica e favorire la terapia mirata è utile monitorare:

- la percentuale di campioni non utilizzabili.

Conclusioni

Le infezioni batteriche acute della cute e delle strutture cutanee (ABSSSI) sono la causa di numerose richieste di intervento anche nei Dipartimenti di

Emergenza/Acettazione.

Lo *Staphylococcus aureus* è il principale patogeno in causa in questa patologia ed i ceppi resistenti alla meticillina (MRSA) rappresentano una sfida difficile per l'antibiotico-terapia.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi antibiotici con uno spettro mirato a Gram-positivi e MRSA. Tra di essi la dalbavancina, antibiotico *long-acting*, a fronte di un'efficacia documentata, può evitare il ricovero o ridurre i tempi di ospedalizzazione dei pazienti con conseguente riduzione del rischio di infezioni ospedaliere e dei costi della degenza.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL et al. *Infectious Diseases Society of America Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2014; 59:e10–52 https://www.idsociety.org/practiceguidelines/#/name_na_str/ASC/0/+/ (ultimo accesso novembre 2019)
2. Food and Drug Administration *Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment U.S. Department of Health and Human Services; Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*, 2013 <https://www.fda.gov/files/acute-bacterial-skin-and-skin-structure-infections---developing-drugs-for-treatment.pdf> (ultimo accesso novembre 2019)
3. Amin AN, Cerceo EA, Deitelzweig SB, Pile JC, Rosenberg DJ, Sherman BM *Hospitalist Perspective on the Treatment of Skin and Soft Tissue Infections*. Mayo Clin Proc 2014;89(10):1436-51
4. Gaspari R, Dayno M, Briones J, Blehar D *Comparison of computerized tomography and ultrasound for diagnosing soft tissue abscesses*. Crit Ultrasound J 2012;4(1):5
5. Gottlieb J, Mailhot T, Chilstrom M *Point-of-care ultrasound diagnosis of deep space hand infection*. J Emerg Med 2016;50(3):458-61
6. Testa A, Giannuzzi R, De Biasio V *Case report: role of bedside ultrasonography in early diagnosis of myonecrosis rapidly developed in deep soft tissue infections*. J Ultrasound 2015;19(3):217-21
7. Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, Bouza E, Chastre J, Baguneid M et al. *Managing skin and soft-tissue infection and nosocomial pneumonia caused by MRSA: a 2014 follow-up survey*. Int J Antimicrob Agents 2015;45(Suppl. 1): S1-14
8. Hensher M, Edwards N *Hospital provision, activity, and productivity in England since the 1980s*. BMJ 1999;319:911-14

Elenco delle abbreviazioni

ABSSSI: acute bacterial skin and skin structures infections - infezioni acute della cute e delle strutture cutanee

ECO: Ecografia

FDG: fluorodesossiglucosio

MRSA: Stafilococco aureo meticillino-resistente

PCR: Proteina C-reattiva

PET: Tomografia a Emissione di Positroni

pVL: leucocidina di Panton - Valentine

RM: Risonanza Magnetica

TC: Tomografia Computerizzata

UO: Unità Operativa



HTA Focus

Pills of Clinical Governance

www.htafocus.it • info@htafocus.it

Seguici su

