

Infezione ospedaliera da *Clostridium difficile*: l'importanza della prevenzione

Petrosillo N, Ravasio R

Il costo ospedaliero di trattamento di un episodio di infezione da Clostridium difficile in Italia

Glob Reg Health Technol Assess 2017; 4:e77-83

L'aumentata incidenza di infezioni in ambito comunitario e nosocomiale ha portato ad una aumentata prescrizione di antibiotici, il cui utilizzo da un lato si dimostra fondamentale per la cura del paziente, dall'altro presenta come effetto collaterale principale (specie per i fluorochinoloni e le cefalosporine di terza generazione) la comparsa di diarrea da *Clostridium difficile*.

L'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) colpisce prevalentemente il paziente ospedalizzato: negli USA è responsabile di circa 3 milioni di casi di diarrea/colite per anno e la sua frequenza negli ultimi 15 anni si è quasi triplicata, con un'incidenza media di circa 41/100.000 pazienti/giorno. Peraltro, sotto il profilo epidemiologico, le realtà europea e italiana non sono molto dissimili da quella statunitense. Il tasso di mortalità associata a CDI in Europa e negli USA è pari al 2-7% dei casi.

Oltre alla terapia antibiotica recente o in atto, fattori di rischio per CDI sono l'età (≥ 65 anni), il ricovero in strutture sanitarie o per lungode-

genza e la presenza di comorbidità o immunodepressione. Le manifestazioni cliniche variano da uno stato di portatore asintomatico, frequente soprattutto nei bambini, fino alla forma più grave di enterite necrotizzante e colite pseudomembranosa. Tuttavia il quadro clinico più frequente è caratterizzato dalla presenza di diarrea e febbre. Uno degli aspetti critici della CDI è l'elevata percentuale di recidive (fino al 20-30% dei casi), cioè la ricomparsa di malattia entro 8 settimane dal precedente episodio di infezione. Le recidive rappresentano un ulteriore problema perché, oltre ad essere più difficili da trattare, generano la necessità di ricoverare di nuovo il paziente, hanno costi maggiori e comportano un esito generalmente peggiore.

Va da sé che il peso economico della CDI è considerevole: se negli USA una stima risalente al 2011 parlava di una spesa annuale pari a 40 miliardi di dollari, un'analisi retrospettiva condotta in Italia nel 2012 evidenziava un costo medio per il trattamento ospedaliero di un episodio di CDI pari a 15.000 euro, dove la principale voce di costo era rappresentata dall'incremento della durata della degenza ospedaliera a causa dell'infezione.

Significativo sotto questo profilo è uno studio retrospettivo osservazionale di coorte recentemente pubblicato, che ha l'obiettivo di descrivere caratteristiche, utilizzo di risorse e costi per pazienti con episodio primario di CDI e con infezione ricorrente. I dati sono stati raccolti da



COSTO MEDIO PER RICOVERO IMPUTABILE ALLA PRESENZA DI INFEZIONE DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: EPISODIO INDICE VERSUS RECIDIVA

Voci di costo	Episodio indice	Recidiva
Ricoveri, n	490	13
Degenza, gg (\pm DS)	30,4 (26,191)	23,9 (34,243)
Degenza per CDI (\pm DS)	14,6 (13,174)	13 (11,930)
Costo ricovero, euro (\pm DS)	9557 (8357,78)	9211,02 (8453,13)
Costo UTI, euro (\pm DS)	457,92 (2421,58)	0 (0)
Costo esami, euro (\pm DS)	116,65 (138,49)	156,78 (228,35)
Costo terapia antibiotica, euro (\pm DS)	111,58 (161,08)	137,06 (151,57)
Costo totale, euro (\pm DS)	10.243,16 (8980,64)	9504,87 (8614,11)

5 ospedali italiani tra il 2011 e il 2014 su pazienti prevalentemente anziani (età media: 76 anni). La durata media dei ricoveri è stata pari a 30,3 giornate, di cui 14,6 (48%) necessarie per trattare l'episodio di CDI. Nell'8% dei ricoveri il paziente è transitato in terapia intensiva (durata media: 10 giornate). Il costo medio per episodio di CDI, attribuibile in gran parte alla durata prolungata della degenza, è stato pari a 10.224 euro per il primo episodio e a 9508 euro per la recidiva (vedi tabella).

Il fatto che la percentuale di soggetti con recidiva riscontrata nello studio (2,7%) fosse sensibilmente inferiore a quella determinata da due studi analoghi (12,5% e 14,6%) può ricondursi principalmente al fatto che sono state considerate solo le recidive che determinano un successivo ricovero ospedaliero con CDI o, in alternativa, al fatto che in circa i due terzi dei ricoveri la codifica per la diagnosi da "infezione intestinale da *Clostridium difficile*" sia stata omessa, per cui si potrebbe avanzare l'ipotesi che la CDI non venga codificata nella SDO quando non costituisca uno dei principali motivi di ricovero (ma, ad esempio, si presenti nel corso dello stesso).

In tutti i casi, i risultati confermano l'ingente onere economico determinato dal costo ospedaliero associato alla gestione di un episodio di CDI, in linea con analoghe analisi condotte in Europa, che hanno stimato in circa 3 miliardi di euro il costo annuale per trattare questa infezione.

Il miglior modo per prevenire la CDI è ovviamente quello di evitare l'assunzione di antibiotici quando non sia strettamente necessario e quindi di adottare un'adeguata e ragionata

politica di somministrazione di antibiotici (*antimicrobial stewardship*) in tutte le strutture sanitarie. Oltre a questo, particolare enfasi andrà posta nell'immediato futuro alla disponibilità di trattamenti innovativi volti a ridurre il rischio di CDI, con conseguente risparmio di giornate di degenza e costi correlati. Risultati incoraggianti infatti sono emersi dallo studio di un anticorpo monoclonale completamente umanizzato (bezlotoxumab) capace di legarsi alla tossina B del *Clostridium difficile*, neutralizzandola, e che in un grande trial internazionale recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* si è dimostrato in grado di ridurre significativamente i tassi di recidiva di CDI, rispetto al placebo. L'efficacia di bezlotoxumab, recentemente approvato dalla FDA americana, si esplicherebbe in particolare nei pazienti a maggior rischio di recidive (over 65, in trattamento con inibitori di pompa protonica, con grave CDI, insufficienza renale o necessità di terapia antibiotica per altre infezioni). ■ GB

BIBLIOGRAFIA

Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A et al, The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *Int J Infect Dis* 2015; 36: 31-38.

Cioni G, Viale P, Frasson S et al, Epidemiology and outcome of *Clostridium difficile* infections in patients hospitalized in internal medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. *BMC Infect Dis* 2016; 16 (1): 656.

Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al, Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 305-317.