



Costo-efficacia dello screening di routine di MDR e della profilassi tra i trapiantati oncoematologici

Autori: Nour Shbaklo¹, Costanza Vicentini², Alessandro Busca³, Carla Maria Zotti², Silvia Corcione¹, Francesco G. De Rosa¹

1. Dipartimento di Scienze Mediche, SC Malattie Infettive U, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia.
2. Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino, Italia.
3. Dipartimento di Oncologia, SSCVD Trapianto di Cellule Staminali, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia.

Introduzione

Le batteriemie (BSI) sono una delle complicanze più frequenti dei pazienti trapiantati di midollo allogenico, associate ad elevata morbilità e mortalità. Le BSI batteriche sono responsabili del 20-30% dei casi di neutropenia febbrile [1].

Nel 2007, la profilassi con fluorochinoloni (FQP) è stata raccomandata dalla Conferenza Europea sulle Infezioni nella Leucemia (ECIL) per i pazienti con neutropenia prolungata (>7 giorni). Successivamente, il diffondersi della resistenza ai fluorochinoloni e le poche evidenze dell'impatto della profilassi sulla mortalità hanno messo in discussione questa pratica, che resta ancora oggi diffusamente utilizzata in ambito oncoematologico [2].

La recente rivalutazione dell'argomento da parte di ECIL afferma possibili benefici per la profilassi FQ sulla BSI, ma non sulla mortalità complessiva [2]. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare i costi e gli effetti associati a due strategie alternative (FQP vs. nessuna profilassi) nei pazienti trapiantati di midollo allogenico.

Materiali e metodi

È stato utilizzato un modello di albero decisionale per confrontare il rapporto costo-efficacia della FQP con l'assenza di profilassi nella prevenzione della colonizzazione, delle BSI e della mortalità. I parametri di input hanno integrato i dati raccolti retrospettivamente da un unico centro trapianto di midollo allogenico AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Molinette. Il centro ha applicato la strategia della FQP (500 mg/die) tra il 2013 e il 2016 e ha sospeso la profilassi a partire dal 2016. Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico durante il periodo di tempo considerato.

Nella valutazione delle due strategie alternative sono stati confrontati gli eventi infettivi (BSI o colonizzazione), la mortalità, i costi (in termini di costi associati alla durata del ricovero (LOS) e i costi dei farmaci) e gli effetti (in termini di anni di vita guadagnati, LY).

Le probabilità di colonizzazione (tampone rettale positivo per ESBL o KPC), BSI e mortalità, nonché la durata mediana della LOS sono state calcolate sulla base dei dati raccolti tra il 2013 e il 2021. Le BSI sono state classificate come BSI da batteri multiresistenti (AMR) o non AMR BSI. AMR BSI è stata definita come batteriemia con ESBL o KPC. Come da protocollo interno, i pazienti non hanno ricevuto terapia anti-infettiva quando colonizzati senza segni di infezione.

I pazienti hanno ricevuto FQP o nessuna profilassi e sono passati lungo i rami dell'albero decisionale in base alla probabilità di tre esiti: colonizzazione, infezione, mortalità. Ogni fase della sequenza di eventi che portava a un risultato era associata ad un costo e i nodi terminali erano associati a un valore di effetto in termini di LY guadagnati, risultando in un valore totale di costo ed efficacia per strategia basata sulla probabilità della sequenza di eventi.

Costi e utenze

Il costo totale per strategia includeva la somma del costo del farmaco e della degenza ospedaliera. I costi di degenza sono stati calcolati moltiplicando il costo medio di una giornata di degenza per il numero medio di giorni di degenza per ciascun esito. Il costo medio di una giornata di ricovero è stato calcolato sulla base dei dati del reparto di oncoematologia.

Sulla base delle stime della letteratura, è stata applicata una riduzione del 20.8% sull'aspettativa di vita italiana per stimare l'aspettativa di vita per i pazienti sottoposti a trapianto allogenico. Il tasso di attualizzazione del 3% è stato applicato utilizzando la seguente formula di attualizzazione: $Y_n = X^n / (1+r)^n$. Considerando l'età mediana dei pazienti ricoverati, il numero di LY guadagnati se i pazienti sono sopravvissuti è stato stimato in 8,42 LY, applicando uno sconto del 3%.

Analisi statistica

I test del chi quadrato sono stati eseguiti per determinare differenze significative nella colonizzazione, BSI e mortalità tra le due strategie. È stata condotta un'analisi costo-efficacia, valutando i risultati come costo per LY guadagnato. È stata condotta un'analisi di sensibilità unidirezionale per valutare l'impatto dell'incertezza dei seguenti parametri di input: probabilità di colonizzazione, BSI e AMR-BSI, nonché tasso di mortalità, nell'intervallo dei rispettivi intervalli di confidenza (CI) del 95%.

Risultati

I dati su 326 pazienti sono stati raccolti durante il periodo di tempo considerato. Nessuna differenza significativa è stata delineata nella colonizzazione, BSI, AMR BSI in entrambe le strategie nell'analisi univariata. Tuttavia, c'era una differenza significativa nella mortalità durante i due periodi; 30,5% nel periodo FQP e 0% nel periodo senza FQP ($p < 0,001$). Il costo di FQP era di 0,57 euro per 500 mg. Complessivamente, i tassi di colonizzazione, BSI, KPC/ESBL BSI e mortalità erano 6,8% (IC 95% 2,7-13,5), 42% (9,9-81,4) e 20,72 (16,67-25,26), rispettivamente. La LOS mediana era 32 (IQR 29-37,75), 35 (30-44) e 35,5 giorni (32-43) rispettivamente per i pazienti senza infezione, BSI e KPC/ESBL BSI. È stato stimato un costo medio giornaliero di letto di 132 €.

Analisi costo-efficacia

La differenza di costi tra FQP e nessuna profilassi variava tra 18,36 e 87,74 € risparmiati per paziente, la differenza di effetti tra FQP e nessuna profilassi variava tra -0,11 e 0,24 LY guadagnati. Considerando no FQP vs FQP, la differenza dei costi variava tra 33,61 e 80,59 € aggiuntivi per paziente, mentre la differenza degli effetti variava tra 0,11 e 0,03 LY persi (circa 40 e 11 giorni).

Conclusione

In termini di costi ed effetti tra le due strategie, non si sono evidenziate sostanziali differenze nelle due strategie in termini di costi e LY. L'analisi non ha considerato l'effetto più ampio sull'ecologia ospedaliera di dosi multiple di FQP, che potrebbero fornire un ulteriore supporto per la strategia di non profilassi. I nostri risultati suggeriscono che la necessità di FQP in ambito onco-ematologico dovrebbe essere determinata sulla base di modelli locali di resistenza agli antibiotici e programmi di stewardship.

Reference bibliografiche

1. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 1:S30-3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.06.017. Epub 2008 Sep 7. PMID: 18778919.
2. Mikulska M. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *Journal of Infection*. 2018 Oct; doi: doi.org/10.1016/j.jinf.2017.10.009Get