

LE INFEZIONI IN MEDICINA

VALUTAZIONE DI IMPATTO
ECONOMICO DELL'IMPIEGO
DI DALBAVANCINA NEL
TRATTAMENTO DELLE ABSSSI

www.infezmed.it

LE INFEZIONI IN MEDICINA

Rivista trimestrale di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive

Volume 25 - Suppl. n. 1 - 2017



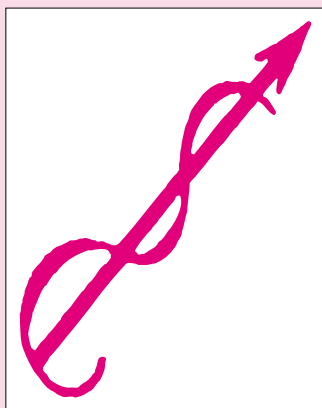
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253
Fax 0382/423120
e-mail: edint.edimes@tin.it

Registrazione
Trib. di Milano n. 506
del 6/9/2007

Direzione e Redazione
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Salerno
Via Allende, Baronissi, Salerno - Italy
Tel. 0039 (089) 672420
e-mail: infezioniinmedicina@libero.it
www.infezmed.it

Direttore responsabile
P.E. Zoncada



SOMMARIO

Valutazione di impatto economico dell'impiego di dalbavancina nel trattamento delle ABSSSI

Ercole Concia
Franco Ancona
Alessandro Miliacca

www.infezmed.it

LE INFEZIONI IN MEDICINA

A quarterly journal covering the etiological, epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutic aspects of infectious diseases

Editor in chief

Esposito S.

Editorial assistant

Noviello S.

Esposito I.

ASSOCIATE EDITORS

HIV/AIDS

Andreoni M.

Cauda R.

Viral hepatitis

Gaeta G. B.

Taliani G.

Fungal infections

Viale P.

Viscoli C.

Bacterial infections

Bassetti M.

De Rosa F.G.

CNS infections

Pagliano P.

Emerging infectious diseases

Ippolito G.

Mycobacterial infections

Sanduzzi A.

Tropical diseases

Castelli F.

History of infectious diseases

Contini C.

EDITORIAL BOARD

Angarano G. (Bari, Italy)
Anyfantakis D. (Chania, Crete, Greece)
Atalay M.A. (Kayseri, Turkey)
Biçer S. (Istanbul, Turkey)
Bonnet E. (Toulouse, France)
Boccazzi A. (Milan, Italy)
Bouza E. (Madrid, Spain)
Bouza J.M.E. (Valladolid, Spain)
Camporese A. (Pordenone, Italy)
Concia E. (Verona, Italy)
Coppola N. (Naples, Italy)
Dal Tuba (Ankara, Turkey)

de Araújo F.J.A. (Goiânia, Brazil)
d'Arminio Monforte A. (Milan, Italy)
Di Perri G. (Turin, Italy)
Dos Santos V.M. (Brasília, Brazil)
Ece G. (Izmir, Turkey)
Filice G. (Pavia, Italy)
Galli L. (Milan, Italy)
Garau J. (Barcelona, Spain)
Giacometti A. (Ancona, Italy)
Giamarellou H. (Athens, Greece)
Gould I. (Aberdeen, UK)
Gollapudi S. (Los Angeles, USA)
Grossi P. (Varese, Italy)
Gyssens I. (Nijmegen, The Netherlands)
Heisig P. (Hamburg, Germany)
Karamanou M. (Athens, Greece)
Kazama I. (Sendai Miyagi, Japan)
Lakatos B. (Budapest, Hungary)
Lari R. (Teheran, Iran)
Lipsky B.A. (Seattle, USA)
Lye D. (Singapore)
Marinis A. (Piraeus, Greece)
Marvaso A. (Naples, Italy)
Menichetti F. (Pisa, Italy)
Meletis G. (Thessaloniki, Greece)
Milkovich G. (Richmond, USA)
Novelli A. (Florence, Italy)
Papadopoulos A. (Athens, Greece)
Paparizos V. (Athens, Greece)
Parvizi J. (Philadelphia, USA)
Pea F. (Udine, Italy)
Reitan J.F. (Crown Point, USA)
Sanduzzi A. (Naples, Italy)
Scaglione F. (Milan, Italy)
Scotto G. (Foggia, Italy)
Segreti J. (Chicago, USA)
Sganga G. (Rome, Italy)
Soriano A. (Barcelona, Spain)
Stefani S. (Catania, Italy)
Tambic A.A. (Zagreb, Croatia)
Ünal S. (Ankara, Turkey)
Vullo V. (Rome, Italy)
Yalcin A.D. (Antalya, Turkey)
Yalcin N. (Antalya, Turkey)

Valutazione di impatto economico dell'impiego di dalbavancina nel trattamento delle ABSSSI

Ercole Concia¹, Franco Ancona², Alessandro Miliacca²

¹Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive AOUI, Università degli Studi di Verona;

²Pricewaterhouse Coopers Advisory SpA - Industry Pharma & Life Sciences

RIASSUNTO

La dalbavancina è un nuovo antibiotico lipoglicopeptide efficace per la cura delle ABSSSIs, che, per posologia e frequenza di somministrazione, si differenzia rispetto agli altri antibiotici impiegabili oggi. Si tratta infatti di un farmaco somministrabile per via endovenosa in due regimi di somministrazione:

- il primo giorno di trattamento, IV da 1000 mg; l'ottavo giorno di trattamento, IV da 500 mg;
- single shot IV da 1500 mg, primo giorno di trattamento.

La modalità innovativa del regime di somministrazione permetterebbe, potenzialmente, una sensibile riduzione delle giornate di degenza, con indubbi risparmi sui costi del trattamento terapeutico.

Scopo del presente studio è quello di verificare l'impatto economico, per l'azienda ospedaliera, dell'impiego della dalbavancina, nella cura delle ABSSSIs, in luogo degli altri antibiotici per la stessa indicazione, tenendo conto dell'opportunità di *early discharge*.

La ricerca è stata condotta in modo empirico presso il reparto di "Malattie Infettive" dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, diretto dal prof. Ercole Concia.

La determinazione dei costi è stata effettuata sulla base dei processi di cura rilevati sul campo, presso il reparto

oggetto di analisi. La mappatura dei processi di cura non è ripresa quindi dai protocolli ufficiali, né deriva da analisi ex post sulle cartelle cliniche, ma è quella che meglio riflette la pratica clinica, ricostruita attraverso interviste al prof. Concia e al personale sanitario del reparto, sintetizzata in appositi flow chart con il supporto metodologico del personale PwC.

Il presupposto dello studio è che i diversi principi attivi, sulla base delle differenti posologie e modalità di somministrazione previste, permettono una diversa gestione del ciclo di cura del paziente (es.: dimissione anticipata), che si riflette su un diverso consumo dei fattori produttivi.

Il risultato del lavoro consiste nell'elaborazione di un modello di calcolo atto a individuare il costo differenziale dell'impiego della dalbavancina, rispetto a uno degli altri principi attivi impiegabili in modo appropriato, che tiene conto dei costi accessori legati alle scelte terapeutiche e del diverso numero di giornate di degenza previste, caso per caso, sulla base delle condizioni cliniche del paziente e della sensibilità individuale del medico.

I risultati analitici delle elaborazioni sono stati rappresentati anche graficamente per maggiore chiarezza espositiva.

INTRODUZIONE

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTIs) costituiscono un insieme di malattie di frequente osservazione medica; si riscontrano sia in comu-

nità che in ospedale e si manifestano con caratteristiche eterogenee, sia per quanto riguarda la sede, la localizzazione, gli agenti eziologici, che le caratteristiche cliniche e la gravità del quadro morboso.

Negli anni scorsi tali infezioni sono state suddivise in due grandi categorie: infezioni non complicate e infezioni complicate [1].

Nel 2013 la FDA (Food and Drug Administration) ha redatto una linea guida con una nuova clas-

Indirizzo per la corrispondenza

Ercole Concia

E-mail: ercole.concia@univr.it

sificazione delle SSTI, nell'ottica di fornire uno strumento più utile ai fini dell'effettuazione e valutazione di studi clinici randomizzati.

È stata quindi proposta una nuova classificazione definita dall'acronimo ABSSSI. L'ABSSSI (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections) è un'infezione acuta della cute e dei tessuti molli che occupa una superficie cutanea di almeno 75 cm² e presenta segni sistemici come SIRS o leucocitosi.

Comprende le seguenti patologie:

- **Cellulite/erisipela:** infezione cutanea diffusa che presenta aree di arrossamento, edema, e/o indurimento.
- **Ferita infetta:** quadro clinico caratterizzato da una ferita (inclusa quella chirurgica) con secrezione purulenta, arrossamento circostante, edema, e/o indurimento.
- **Ascesso cutaneo:** entità caratterizzata da una raccolta di pus all'interno del derma od ancora più in profondità, accompagnata da arrossamento, edema e/o indurimento [2, 3].

Si tratta di patologie ad eziologia fondamentalmente da Gram+, e gli agenti eziologici che causano più frequentemente ABSSSI includono microrganismi come *Streptococcus pyogenes* e i ceppi meticillino-sensibili (MSSA) e meticillino-resistenti (MRSA) di *Staphylococcus aureus*. Meno frequenti sono le altre specie di *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, e batteri Gram-negativi.

La diagnosi di ABSSSI si basa principalmente sulla valutazione clinica e la gravità si delinea dalla gravità del quadro e presenza di segni di SIRS o leucocitosi. L'obiettivo principale della FDA è stato quello di identificare in modo più appropriato le infezioni cutanee per le quali i vantaggi di un nuovo antibiotico potrebbero essere stimati attraverso parametri quantificabili, come ad esempio il miglioramento della dimensione della lesione e dei segni sistemici di infezione [4].

Negli Stati Uniti tali infezioni (cute e tessuti molli, incluse le ABSSSI) rappresentano circa l'1,5% di tutti i ricoveri ospedalieri [5].

Una ricerca della US Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample ha rilevato che i ricoveri ospedalieri per questo tipo di infezioni sono aumentati del 29% nel corso del periodo 2000-2004, a differenza dei ricoveri per altre patologie infettive, come la polmonite, che non si sono modificati [6].

Recentemente, uno studio retrospettivo osservazionale, condotto tra il 2005 e il 2010 utilizzando i dati dal US Health Core Integrated Research Database, ha evidenziato che l'incidenza di infezioni gravi di cute e tessuti molli, che comprendono anche le ABSSSI, resta circa il doppio di quella delle infezioni del tratto urinario e dieci volte di quella della polmonite [7].

Per quanto riguarda gli approcci terapeutici, questi sono oltremodo difforni.

Prima della diffusione dei ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) nelle infezioni della cute, la terapia antibiotica utilizzata in queste situazioni era relativamente semplice. L'approccio è empirico, e antibiotico lattamico era la terapia di scelta e le colture dai siti di infezione erano e sono, data la natura chiusa della patologia, raramente ottenute. Con l'emergenza di MRSA anche in ambito comunitario, la gestione iniziale delle ABSSSI è stata modificata. Nello studio europeo condotto nel 2010-2011 (REACH study) in cui si valutarono 1995 infezioni di cute e tessuti molli, la terapia empirica iniziale comprendeva 58 schemi terapeutici in monoterapia o in associazione.

Una percentuale molto elevata di pazienti (39,6%) andava incontro ad una modificazione della terapia instaurata. La durata media del trattamento fu di 14,6 giorni.

La crescente prevalenza di infezioni causate da stafilococchi meticillino resistenti (MRSA) ha notevolmente diffuso, negli ultimi anni, soprattutto in Italia, l'uso di agenti antimicrobici con attività MRSA ed in particolare dei glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina), del linezolid e della dap-tomicina.

Recentemente è stato introdotto in commercio un nuovo antibiotico anti MRSA, la dalbavancina. Si tratta di un antibiotico già approvato per il trattamento delle ABSSSI, che ha dimostrato, come evidenziato dai trial clinici registrativi di non inferiorità DISCOVER 1 e 2, efficacia clinica e microbiologica verso i Gram-positivi anche nei confronti di MRSA. Dalbavancina, somministrata con regime a 2 somministrazioni, di 1000 mg in prima giornata e 500 mg in 8^a giornata, confrontata con vancomicina 1g x 2/die per 3 giorni con switch a linezolid orale, ha dimostrato tassi di efficacia clinica precoce (riduzione della lesione cutanea di almeno il 20% 48-72 ore dopo inizio terapia antibiotica, end point primario FDA) del 88,6%

contro il 88,1% del farmaco di confronto. Anche l'efficacia clinica valutata alla fine del trattamento era sovrapponibile nei due gruppi in studio [8]. Dalbavancina possiede caratteristiche farmacocinetiche uniche tra gli antibiotici, presentando una lunga emivita e potendo essere somministrata anche con una singola somministrazione di 1500 mg a terapia, al contrario degli altri antibiotici attualmente in commercio che necessitano somministrazioni giornaliere per tutta la durata dell'infezione. Infatti, dopo l'approvazione di dalbavancina per il trattamento delle ABSSSI con regime posologico che prevedeva una somministrazione settimanale per due settimane, è stato recentemente approvato da FDA ed EMA anche il regime posologico che prevede la somministrazione di 1500 mg in una unica infusione (single shot). Anche in questo caso, l'approvazione è giunta in seguito ai risultati di non inferiorità dimostrati da un trial clinico registrativo dove dalbavancina in singola somministrazione ha ottenuto percentuali di efficacia clinica del 81,4% contro 84,2% della doppia somministrazione a 48-72 ore di trattamento; una percentuale del 84,0% di efficacia clinica della single dose contro una del 84,8% della doppia somministrazione alla fine del trattamento, ossia al 14mo giorno dopo inizio di terapia [9].

Dalbavancina possiede inoltre un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, come dimostrato da Dunne et al. in una analisi dei risultati di sicurezza condotta su 7 diversi studi di sviluppo clinico di fase II e III e che ha dimostrato sicurezza e tollerabilità paragonabile ai farmaci comparators ed anche una minore percentuale di eventi avversi gravi correlati al trattamento [10].

Queste caratteristiche farmacologiche permetterebbero una dimissione precoce del paziente, e inoltre proseguire la terapia nei pazienti con ABSSSI che sono andati incontro ad una dimissione precoce, anche in ambiente ambulatoriale, *day hospital*, OPAT per la somministrazione della seconda infusione, nel caso si sia scelto il regime a due somministrazioni, comportando anche una totale aderenza del paziente alla terapia.

Tali caratteristiche di antibiotico *long-acting* possono rappresentare un'opportunità per la gestione delle ABSSSI e potrebbero profondamente modificare la gestione di queste infezioni riducendo o in alcuni casi eliminando costi e rischi legati all'ospedalizzazione.

■ CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON ABSSSI E IMPORTANZA DELLA DIMISSIONE PRECOCE

Le ABSSSI sono una patologia infettiva che richiede l'impiego di terapia antibiotica e possono arrivare a riguardare anche il 10% dei ricoveri ospedalieri. Di conseguenza è di notevole rilievo l'impatto economico che la gestione delle stesse a livello ospedaliero può comportare [11, 12].

Il primo passo nella gestione delle ABSSSI è la valutazione del quadro clinico del paziente. Per i pazienti con quadro clinico più grave o dove si sospetta un MRSA quale microrganismo responsabile un'adeguata terapia antibiotica empirica dovrebbe essere instaurata immediatamente.

Un'altra considerazione importante è la possibilità di intervento chirurgico: il controllo della fonte di infezione include il drenaggio dei liquidi infetti, il *debridement* dei tessuti infetti e la rimozione di dispositivi infetti o corpi estranei. Dal momento che l'agente eziologico che più comunemente causa ABSSSI è *S. aureus*, le linee guida IDSA consigliano l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro anti-Gram positivi che coprano MRSA, in attesa dei risultati delle colture [13].

È molto importante una rapida individuazione dei pazienti a rischio di infezioni da MRSA perché l'eziologia da MRSA è risultata essere uno dei fattori più importanti predittivi di un'inappropriata terapia antibiotica iniziale [14].

L'approccio empirico in questi casi dovrebbe derivare quindi da un "ragionamento" del clinico che deve tener conto di tutti i fattori che possono far ritenere l'infezione dovuta a MRSA.

La dimissione precoce potrebbe essere un importante obiettivo nella gestione dei pazienti affetti da ABSSSI. Vari fattori possono consentire dimissione precoce e una durata ridotta della degenza ospedaliera. Il primo approccio è quello di utilizzare farmaci con attività battericida che permettano una più rapida risoluzione dei sintomi di infezione. In secondo luogo, l'uso di farmaci con lunga emivita plasmatica permetterebbe un nuovo approccio alla dimissione precoce dei pazienti con ABSSSI.

A tal fine sarebbe necessario selezionare i pazienti che presentino criteri di *early discharge*.

I parametri di *early discharge* descritti in letteratura, sono rappresentati da [15]:

- stabilità delle condizioni cliniche e della lesione;

- apiressia o comunque temperatura corporea <38°C da almeno 24 h;
- conta dei globuli bianchi normalizzata o compresa tra 4000/L e 12000/L.
- assenza di segni SIRS (tachicardia, tachipnea, ipotensione sistolica);
- assenza di sintomi gastroenterici.

Appare chiaro che la gestione terapeutica di un paziente con ABSSSI deve essere individualizzata in base al profilo del paziente. Un paziente con stabilità clinica e comorbidità stabili potrebbe essere precocemente dimesso prendendo in considerazione l'utilizzo di una terapia antibiotica con un farmaco *long acting*, come dalbavancina.

Bisogna considerare infatti come la durata della degenza, LOS (length of stay), determinata anche dalla scelta della terapia antibiotica, possa incidere su diversi fattori, legati sia all'aspetto del paziente e sua qualità di vita, sia all'aspetto economico.

Per ciò che riguarda il primo punto, è importante sottolineare come tempi di ricovero più lunghi, legati in questo caso alla sola necessità della terapia antibiotica somministrata in via infusionale, potrebbe esporre il paziente a rischi di sovrainfezioni nosocomiali, allungando il tempo di degenza dello stesso, altrimenti riducibile con terapie che prevedano modalità di somministrazione alternative, permettendo una dimissione precoce.

Inoltre, la LOS rappresenta la principale risorsa sanitaria che è risultata essere significativa negli studi che hanno valutato gli aspetti economici delle ABSSSIs [16].

Infatti, i costi maggiormente ascrivibili alla gestione delle ABSSSIs risultano essere quelli relativi alla degenza ospedaliera, e alla somministrazione di farmaci con una grossa percentuale dovuta ai costi alberghieri e del personale (fino a quasi il 95%).

In tale contesto, un aspetto di estrema rilevanza è certamente quello delle ricadute economiche di tali scelte terapeutiche. È indubbio infatti che una eccessiva onerosità della scelta terapeutica ne restringerebbe inesorabilmente le possibilità di concreta applicazione. Nel presente studio si intende quindi indagare quali siano le reali conseguenze economiche di una scelta terapeutica che consenta la dimissione precoce del paziente, ancorché legata all'impiego di un principio attivo il cui costo per ciclo di cura è notevolmente superiore a quello degli altri farmaci.

Scopo del presente lavoro è pertanto quello di

determinare se, da un punto di vista puramente economico, limitatamente ai pazienti eleggibili all'*early discharge*, il minor numero di giornate di degenza stimabili, sulla base delle caratteristiche soggettive del singolo paziente, sia tale da compensare il maggior costo sostenuto con l'impiego della dalbavancina, in luogo delle altre molecole potenzialmente impiegabili. Vengono confrontati schemi di terapia con mono-somministrazione o somministrazione al giorno 1 e giorno 8 di dalbavancina, con dimissione precoce a partire dalla prima valutazione clinica di efficacia della terapia, in genere in 4ª giornata, confrontata con vancomicina o daptomicina o linezolid o teicoplanina somministrati per 8 giorni in regime di ricovero, come da prassi del reparto di malattie infettive dove effettuato lo studio.

Va sottolineato che, sebbene teicoplanina sia presente anche in formulazione per somministrazione intramuscolare, non è consigliabile il suo utilizzo attraverso questa via per questo tipo di infezioni. Coerentemente con le premesse del lavoro, l'analisi è condotta nella prospettiva del servizio sanitario nazionale (che nel caso in esame agisce sia come *provider* sia come *payer*).

■ MATERIALI E METODI

Partendo dal presupposto di non inferiorità della dalbavancina nel trattamento delle ABSSSIs, sono quattro gli aspetti rilevanti ai fini di una rigorosa analisi di convenienza economica (secondo il criterio della minimizzazione dei costi):

1. il costo della dalbavancina *vs* il costo degli altri principi attivi (per ciclo di cura);
2. gli altri costi associati a ciascun percorso terapeutico (es.: esami diagnostici, agocannule, altri dispositivi);
3. la posologia di somministrazione dei diversi principi attivi;
4. la possibile riduzione delle giornate di degenza.

I principi attivi presi in considerazione ai fini dell'analisi sono i seguenti (In accordo con l'approccio terapeutico rilevato presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata -AOUI- di Verona):

- dalbavancina;
- vancomicina;
- daptomicina;
- linezolid;
- teicoplanina.

Per determinare il costo per ciclo di cura dei diversi principi attivi (punto 1), abbiamo rilevato il costo d'acquisto della confezione dei diversi prodotti e la quantità di principio attivo ivi contenuta. Abbiamo quindi ottenuto il costo al milligrammo e moltiplicato lo stesso per il numero di milligrammi necessari per l'intero ciclo di cura. Per rilevare la posologia e i costi accessori associabili a ciascuna scelta terapeutica (punti 2 e 3), abbiamo:

- mappato il percorso di cura del paziente mediante interviste al Direttore e agli operatori sanitari del Reparto di Malattie Infettive;
- formalizzato tale percorso con il metodo del *flow chart*, accompagnato dalla relativa descrizione (narrative);
- rilevato tutte le differenze tra le diverse scelte terapeutiche, in termini di posologia e di consumi accessori (es.: materiali di consumo, prestazioni diagnostiche specifiche legate alla somministrazione di determinati principi attivi).

Non è stato possibile quantificare a priori le giornate di degenza associabili a ciascun percorso terapeutico. Infatti, le giornate di degenza possono dipendere da numerosi fattori, tutti riassumibili in due macro categorie: fattori oggettivi e fattori soggettivi.

Tra i fattori oggettivi annoveriamo le condizioni specifiche dei singoli pazienti: presenza di comorbidità, autosufficienza, presenza di complicazioni e altro.

Relativamente ai fattori soggettivi, è da ritenere che, a parità di altre circostanze, il giudizio soggettivo del medico può legittimamente essere orientato su un diverso numero di giornate di degenza.

Di conseguenza, dal momento che la valutazione della convenienza economica della scelta di un principio attivo, rispetto ad un altro, è legata in larga misura al diverso numero di giornate di degenza associabili, non è possibile definire in modo assoluto quale sia la soluzione terapeutica che permette di minimizzare i costi.

In assenza di tale certezza, abbiamo preferito costruire un modello economico, parametrico, in grado di calcolare il costo differenziale complessi-

sivo, derivante dall'impiego della dalbavancina rispetto ad un altro principio attivo, dove il principio attivo può essere "selezionato" dal medico tra vancomicina, daptomicina, linezolid e teicoplanina e le giornate di degenza associate alla dalbavancina e al principio attivo selezionato sono "stimate" e inserite nel modello, come da pratica clinica adottata dal medico.

È opportuno precisare che l'analisi è stata effettuata nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. Sono stati rilevati tutti i costi sostenuti dal provider pubblico (l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona), partendo dal presupposto che, in ultima istanza, essi sono a carico del Servizio Sanitario Regionale, indipendentemente dal valore del DRG associato alla prestazione e a prescindere dai tecnicismi contabili che, formalmente, pongono il costo della prestazione a carico dell'ASL di competenza dell'assistito.

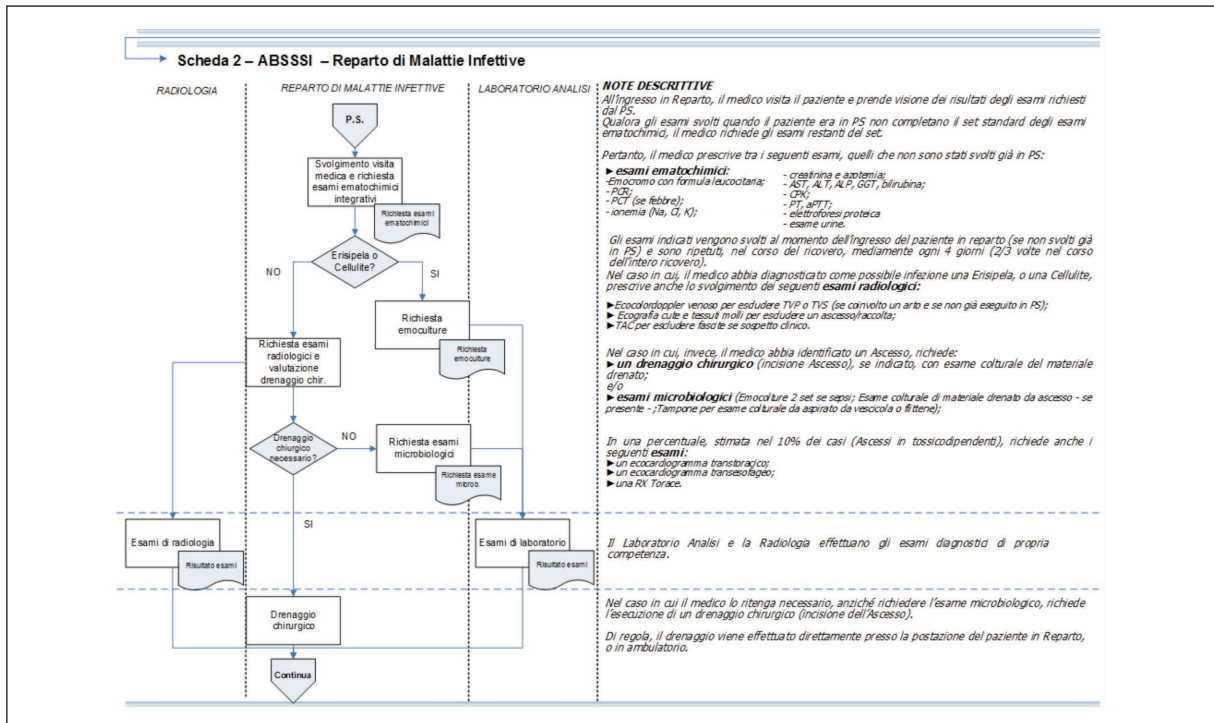
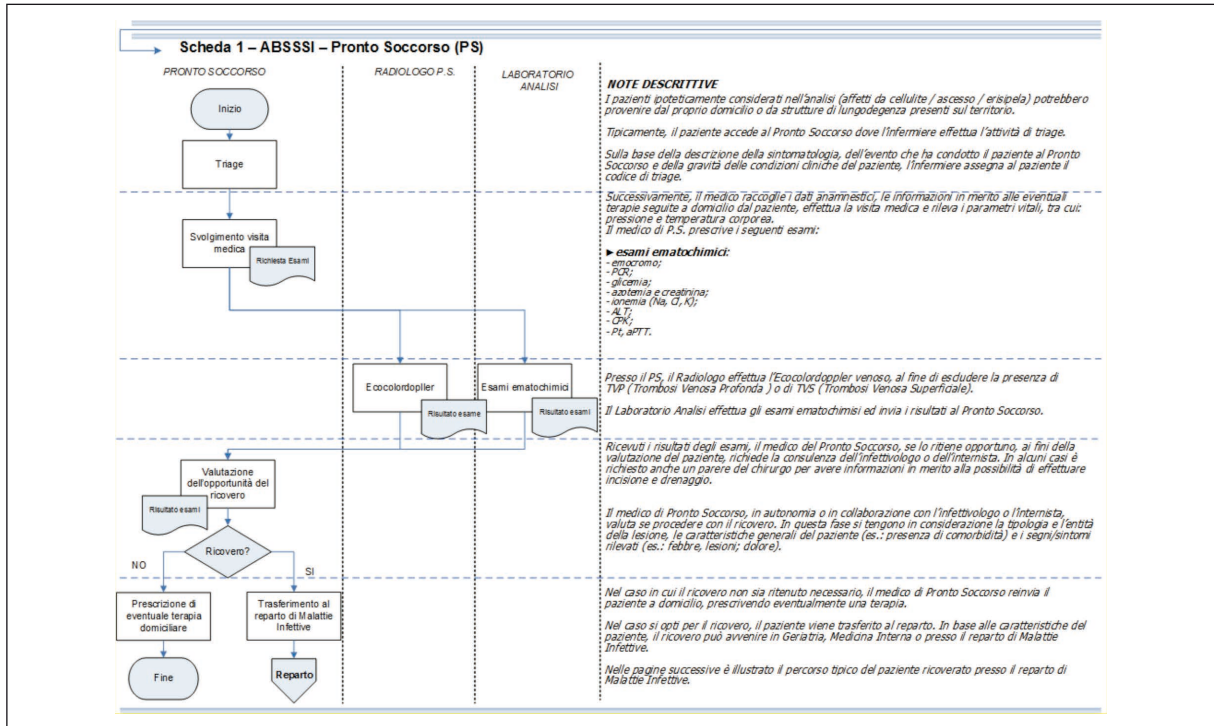
Coerentemente con la prospettiva scelta, l'analisi rileva i costi sostenuti dall'Ente.

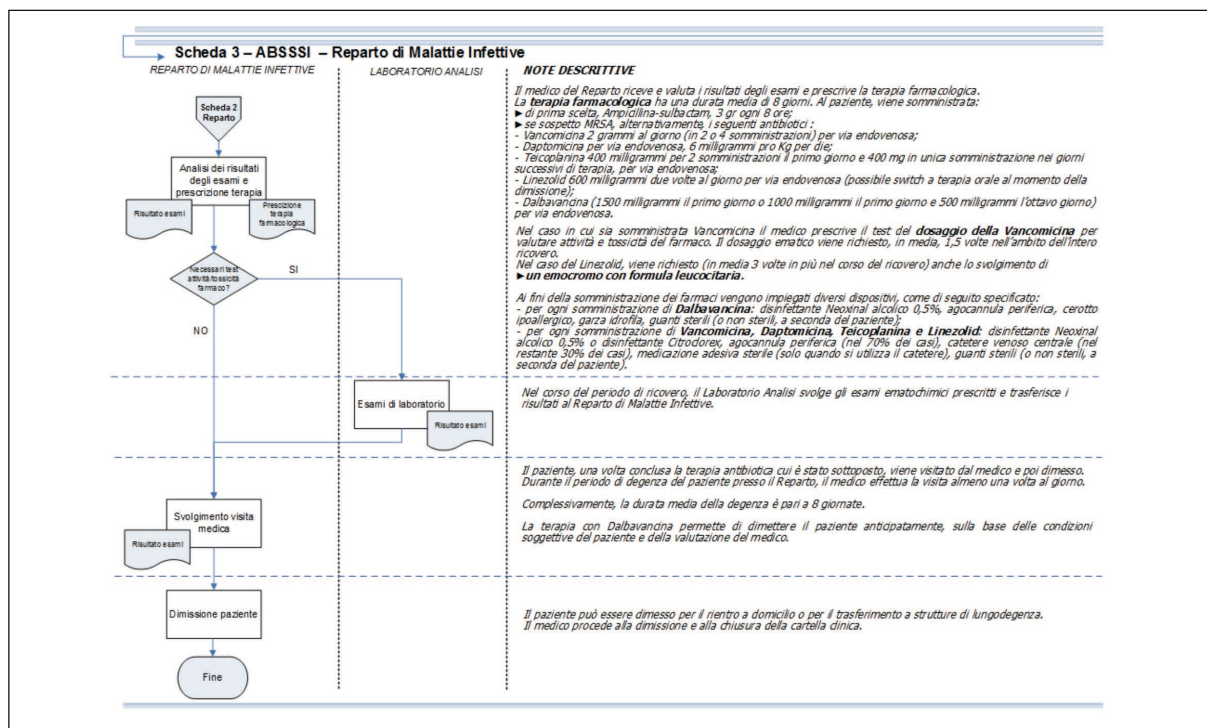
Modalità di svolgimento del lavoro

Con la tecnica del *flow chart*, è stata effettuata la mappatura del processo di cura del paziente. Per ciascuna fase del processo è stata fornita una descrizione dettagliata delle attività svolte e dei fattori produttivi direttamente assorbiti. In particolare, sono state rilevate le quantità di principio attivo previsto, per ciascuna molecola considerata ai fini dell'analisi, il materiale accessorio eventualmente consumato in occasione delle somministrazioni e le procedure diagnostiche associate a ciascuna scelta terapeutica. Tali consumi e prestazioni sono stati annotati chiaramente a margine del *flow chart* ed hanno costituito la base per il calcolo del costo di ciascun percorso terapeutico.

La mappatura dei processi di cura non è ripresa dai protocolli ufficiali, né deriva da analisi ex post sulle cartelle cliniche, ma è quella risultante direttamente dalla descrizione dei medici e del personale sanitario, sintetizzati in appositi *flow chart* e approvati dal Direttore del reparto di Malattie Infettive.

■ MAPPATURA DEL PROCESSO DI CURA DEL PAZIENTE AFFETTO DA ABSSSI





■ CALCOLO DEI COSTI

Quantità di principio attivo per ciclo di cura
 Per determinare la quantità di principio attivo per ciclo di cura, impiegata per ciascuna specialità, abbiamo moltiplicato la quantità di somministrazione giornaliera per il numero medio di giorni di somministrazione (Tabella 1).

Nel caso della dalbavancina, come già anticipato, sono previste 1 o 2 somministrazioni: il primo caso, quando si sceglie il regime single shot, 2 somministrazioni nel caso si adotti il regime che

prevede 1.000 mg, il primo giorno di cura, seguiti da 500 mg, l'ottavo giorno.

Costo del principio attivo somministrato, per ciascuna specialità

Sulla base del prezzo di acquisto dei diversi farmaci, praticato all'azienda ospedaliera, abbiamo calcolato il costo al mg e moltiplicato per la quantità, in mg, somministrata per ciclo di cura. Nel caso della dalbavancina è stato considerato un costo per fiala pari a € 386,74, corrispondente al prezzo di acquisto sostenuto dall'AOU di Vero-

Tabella 1

<i>Quantità di principio attivo per ciclo di cura</i>			
<i>Principio attivo</i>	<i>Somministrazione giornaliera (mg)</i>	<i>Numero medio giorni di somministrazione</i>	<i>Quantità per ciclo di cura (mg)</i>
Vancomicina	500 + 500 + 500 + 500	8	16.000
Daptomicina	500	8	4.000
Teicoplanina	800 primo + 400 successivi	8	3.600
Linezolid	600 + 600	8	9.600
Dalbavancina	1500 primo o 1000 primo + 500 ottavo	1 o 2	1.500

Tabella 2

Principio attivo	Confezione	Quantità per confezione (mg)	Costo della confezione (€)	Costo al mg	Q.tà per ciclo di cura	Costo per ciclo di cura
Vancomicina	fiale da 1 g	1000	2,94	0,00294	16.000	47,04
Vancomicina	fiale da 500 mg	500	1,47	0,00294	16.000	47,04
Daptomicina	fiale da 500 mg	500	112,84	0,22568	4.000	902,72
Teicoplanina	fiale da 200 mg	200	20,70	0,10350	3.600	372,60
Linezolid	fiale da 600 mg	600	13,03*	0,02172	9.600	208,48
Dalbavancina	fiale da 500 mg	500	425,41	0,85083	1500	1.276,24

* Si precisa che il prezzo si riferisce al farmaco equivalente aggiornato a marzo 2017, in vista della pubblicazione dell'articolo. Tale aggiornamento si è reso necessario a causa del sensibile decremento del prezzo conseguente all'introduzione del generico.

Tabella 3

Materiali di consumo associati a ciascun principio attivo				
Principio attivo	Materiale di consumo	Quantità per ciclo di cura	Costo (€)	Costo totale per Principio attivo (€)
Vancomicina	Agocannula periferica e Cerotto	1 Agocannula per l'intero ciclo di cura e 1 cerotto per ogni somministrazione (24 somministrazioni medie per ciclo di cura), nel 70% dei casi trattati	10,76	99,32
	Catetere venoso centrale e Medicazione adesiva per fissaggio aghi e cateteri	1 Catetere venoso centrale e una medicazione adesiva per l'intero ciclo di cura, nel 30% dei casi trattati	84,29	
	Disinfettante	Quantità stimata per ciclo di cura: 128 ml	0,43	
	Guanti	1 paio di guanti per ogni somministrazione	3,84	
Daptomicina	Agocannula periferica e Cerotto	1 Agocannula per l'intero ciclo di cura e 1 cerotto per ogni somministrazione (8 somministrazioni medie per ciclo di cura), nel 70% dei casi trattati	6,60	91,96
	Catetere venoso centrale e Medicazione adesiva per fissaggio aghi e cateteri	1 Catetere venoso centrale e una medicazione adesiva per l'intero ciclo di cura, nel 30% dei casi trattati	84,29	
	Disinfettante	Quantità stimata per ciclo di cura: 32 ml	0,11	
	Guanti	1 paio di guanti per ogni somministrazione	0,96	
Teicoplanina	Agocannula periferica e Cerotto	1 Agocannula per l'intero ciclo di cura e 1 cerotto per ogni somministrazione (8 somministrazioni medie per ciclo di cura), nel 70% dei casi trattati	7,12	92,60
	Catetere venoso centrale e Medicazione adesiva per fissaggio aghi e cateteri	1 Catetere venoso centrale e una medicazione adesiva per l'intero ciclo di cura, nel 30% dei casi trattati	84,29	
	Disinfettante	Quantità stimata per ciclo di cura: 32 ml	0,11	
	Guanti	1 paio di guanti per ogni somministrazione	1,08	
Linezolid	Agocannula periferica e Cerotto	1 Agocannula per l'intero ciclo di cura e 1 cerotto per ogni somministrazione (16 somministrazioni medie per ciclo di cura), nel 70% dei casi trattati	8,68	95,10
	Catetere venoso centrale e Medicazione adesiva per fissaggio aghi e cateteri	1 Catetere venoso centrale e una medicazione adesiva per l'intero ciclo di cura, nel 30% dei casi trattati	84,29	
	Disinfettante	Quantità stimata per ciclo di cura: 64 ml	0,21	
	Guanti	1 paio di guanti per ogni somministrazione	1,92	
Dalbavancina	Agocannula periferica, Cerotto, Garza idrofila	2 Agocannulle per ciclo di cura; 1 cerotto e 1 garza idrofila per ogni somministrazione (2 somministrazioni per ciclo di cura)	13,73	14,00
	Disinfettante	Quantità stimata per ciclo di cura: 8 ml	0,03	
	Guanti	1 paio di guanti per ogni somministrazione	0,24	

na al quale è stata applicata l'IVA al 10% giungendo al prezzo, IVA inclusa, di € 425,41,00 per fiala da 500 mg¹ (Tabella 2).

Materiali di consumo associati a ciascuna scelta terapeutica e relativi costi

La tabella 3 è riepilogativa del materiale di consumo associato a ciascun percorso terapeutico, con i relativi costi.

Prestazioni diagnostiche accessorie associate a ciascuna scelta terapeutica

Nella tabella 4 vengono riportate le prestazioni diagnostiche aggiuntive, associate a ciascun percorso terapeutico.

Costi differenziali complessivi per ciascuna scelta terapeutica (Tabella 5)

Determinazione del costo della giornata di degenza

Il costo della giornata di degenza è stato calcolato

come rapporto tra i costi complessivi di reparto relativi all'anno solare 2014, al netto dei consumi dei farmaci², e il numero di giornate di degenza erogate nell'anno.

I costi complessivi di reparto risultano dalla sommatoria dei costi diretti e indiretti di reparto, comprensiva di una quota dei costi comuni aziendali.

Ai fini dell'allocazione dei costi comuni al reparto, sono stati usati criteri differenziati in base alla natura del costo da riallocare (es.: per il ribaltamento del costo di pulizia sul reparto, è stato utilizzato un *driver* dato dal rapporto tra i metri quadri del reparto e il totale dei metri quadri aziendali; per il ribaltamento del costo delle manutenzioni delle apparecchiature informatiche sul reparto, è stato utilizzato un *driver* dato dal rapporto tra il valore d'acquisto delle attrezzature informatiche di reparto e il valore di acquisto delle attrezzature informatiche aziendali), come si vedrà meglio nelle tabelle esposte di seguito.

Tabella 4

<i>Prestazioni accessorie associate alla terapia farmacologica</i>				
<i>Principio attivo</i>	<i>Prestazione differenziale</i>	<i>Valore unitario (€)</i>	<i>Quantità</i>	<i>Valore (€)</i>
Vancomicina	Dosaggio ematico del sangue	6,5	1,5	9,75
Daptomicina	N/A			
Teicoplanina	N/A			
Linezolid	Emocromo con formula leucocitaria	4,1	3	12,3
Dalbavancina	N/A			

Tabella 5

<i>Costi differenziali complessivi associabili a ciascun principio attivo</i>				
<i>Scelta terapeutica</i>	<i>Costo del principio attivo</i>	<i>Materiale di consumo</i>	<i>Prestazioni diagnostiche</i>	<i>Totale</i>
Vancomicina	47,04	99,32	9,75	156,11
Daptomicina	902,72	91,96		994,68
Teicoplanina	372,60	92,60		465,20
Linezolid	208,48	95,10	12,30	315,88
Dalbavancina	1.276,24	14,00		1.290,24

¹ Si ricorda che nelle aziende sanitarie pubbliche l'IVA sugli acquisti rappresenta un costo, in quanto non è deducibile, come disciplinato dal combinato disposto degli articoli 19, comma 5 e 19-bis del D.P.R. 633/1972. Tutti i costi dei farmaci riportati nelle tabelle, così come i costi di tutti i materiali di consumo presi in considerazione ai fini delle analisi economiche, sono pertanto riportati IVA inclusa.

² I farmaci sono somministrati in modo specifico, a seconda della patologia del paziente. Nel caso in esame, il costo dei farmaci è già stato valutato quale costo diretto relativo al caso in esame, sarebbe quindi improprio riconsiderarlo tra gli altri costi indistinti di reparto.

<i>Costi diretti di reparto</i>	
<i>Voci</i>	<i>Valori anno 2014 (in euro)</i>
Consumo di beni	107.287
<i>Consumo di beni sanitari di reparto</i>	
Consumo di emoderivati	22.332
Consumo di materiali diagnostici e prodotti chimici	12.653
Consumo di materiali per la profilassi igienico-sanitaria (reparto)	102
Consumo di presidi chirurgici e materiale sanitario	59.818
<i>Consumo di beni non sanitari di reparto</i>	
Consumo di prodotti alimentari	59
Consumo di materiali di guardaroba, di pulizia e di convivenza	3.805
Consumo di supporti informatici, cancelleria e stampati	3.274
Consumo di materiale tecnico strumentale per manutenzioni e riparazioni	5.244
Manutenzioni ed altri servizi diretti	150.491
<i>Manutenzioni ed altri servizi</i>	
Costo delle manutenzioni e riparazioni delle attrezzature sanitarie	31.686
Costo dei pasti per degenti	118.805
Costo del personale diretto, comprensivo di oneri contributivi	2.389.391
<i>Personale dipendente</i>	
<i>A tempo indeterminato</i>	
Costo del personale ruolo sanitario	2.112.968
Costo del personale ruolo professionale	-
Costo del personale ruolo tecnico	206.327
Costo del personale ruolo amministrativo	65.296
<i>A tempo determinato</i>	
Costo del personale ruolo sanitario	-
Costo del personale ruolo professionale	-
Costo del personale ruolo tecnico	-
Costo del personale ruolo amministrativo	-
<i>Personale non dipendente</i>	
Costo dei collaboratori CO.CO.CO.	-
Costo dei collaboratori con incarico professionale (N. 1 Medico dall'8/9/2014)	4.800
Ammortamenti e godimento beni di terzi	12.769
<i>Ammortamenti per Immobilizzazioni presenti nel reparto</i>	
<i>Godimento di beni di terzi</i>	
Canoni hardware e software	-
Canoni fotocopiatrici	-
Canoni di noleggio per attrezzature sanitarie	12.380
Canoni di leasing operativo per attrezzature sanitarie	-
Altri oneri per godimento beni di terzi	-
TOTALE COSTI DIRETTI DI REPARTO	2.659.938

<i>Costi indiretti di reparto</i>		
<i>Voci</i>	<i>Valori anno 2014 (in euro)</i>	<i>Driver di ribaltamento</i>
Servizi indiretti e Ammortamenti	631.887	
<i>Servizi</i>		
Costo delle manutenzioni e riparazioni delle attrezzature informatiche	9.375	Valore acquisto attrezz. inform. reparto/ Valore acquisto attrezz. inform. azienda
Costo di lavanderia e lavanolo	112.765	gg. degenza reparto/gg. degenza azienda
Costo per lo smaltimento dei rifiuti speciali	62.217	Kg rifiuti speciali reparto/ Kg rifiuti speciali azienda
Costo delle manutenzioni e riparazioni immobili, impianti e loro pertinenze	31.950	mq reparto/mq azienda
Costo altre manutenzioni generali	174.235	mq reparto/mq azienda
Costo del servizio di pulizia	53.188	mq reparto/mq azienda
Costo della gestione del riscaldamento e del calore	122.190	mq reparto/mq azienda
Costo dell'energia elettrica	59.643	mq reparto/mq azienda
<i>Ammortamenti delle Immobilizzazioni comuni (fabbricati, impianti e macchinari, automezzi)</i>	<i>6.324</i>	<i>mq reparto/mq azienda</i>
Quota dei costi per i servizi generali e altri costi aziendali	310.639	Costi generali/Costi aziendali
TOTALE COSTI INDIRETTI DI REPARTO	942.526	

<i>Calcolo del costo della giornata di degenza</i>				
<i>Costi diretti di reparto</i>	<i>Costi indiretti e comuni di reparto</i>	<i>Totale costi di reparto</i>	<i>Giornate di degenza</i>	<i>Costo della giornata di degenza</i>
2.659.938	942.526	3.602.464	8.272	436

■ DEFINIZIONI E MODALITÀ DI CALCOLO DEI COSTI

Come precedentemente accennato, il modello matematico per la valutazione dell'impatto economico dell'impiego della dalbavancina, in alternativa ad altri principi attivi già sul mercato, deve tener conto, da un lato, del differenziale di costo direttamente associabile alla somministrazione delle molecole sottoposte al confronto, dall'altro, dei costi derivanti dal diverso numero di giornate di degenza stimate, associabili a ciascun principio attivo. In un ideale albero decisionale, dopo aver valutato le diverse opportunità terapeutiche sotto il profilo strettamente clinico, il medico ha l'opportunità di ottenere questa valutazione economica, in modo semplice e immediato, sulla base delle sue ipotesi terapeutiche. Nel caso dell'AOU di Verona, dove è avvenuta questa analisi, i farmaci presi in considerazione sono stati inseriti in un

modello economico dove i parametri principali sono le giornate di degenza e le giornate di somministrazione della terapia. Si può quindi procedere con estrema semplicità alla contestuale valutazione economica compilando un semplice "Data Entry", del tipo rappresentato in figura 1. Attraverso la maschera rappresentata in figura 1, il medico sceglie con quale principio attivo intende raffrontare la dalbavancina. A tale scopo, l'apposita casella (casella in alto a destra nella figura 1) propone le seguenti opzioni: vancomicina; daptomicina; linezolid e teicoplanina. A questo punto, il medico indica, sulla base della sua valutazione personale, quante sono le giornate di ricovero che ritiene necessarie, nelle due ipotesi, per il paziente in esame, tenendo conto delle sue condizioni cliniche soggettive e delle possibilità di *early discharge* che le diverse modalità di somministrazione permettono.

Figura 1

DATA ENTRY		
Principio attivo	DALBAVANCINA	VANCOMICINA
Giornate di somministrazione	1 o 2	8,0
Giornate di ricovero	4,0	8,0
	OUTPUT ANALITICO	OUTPUT GRAFICO

Completato l'inserimento dei dati, il medico potrà scegliere di visualizzare i risultati in modalità analitica (Figura 2) e/o in modalità grafica (Figura 3), semplicemente cliccando sugli appositi pulsanti.

Modalità di calcolo

Ai fini della valutazione di convenienza economica, come anticipato, è necessario conoscere:

- il costo differenziale associabile alla somministrazione di ciascun principio attivo;
- il costo dovuto al diverso numero di giornate di degenza associato alla scelta terapeutica.

Il primo dato è rilevabile dalla tabella denominata: "Costi differenziali complessivi associabili a ciascun principio attivo". Il secondo dato si ottiene moltiplicando il differenziale di giornate di degenza previste, per il costo della singola giornata di degenza (come rappresentato nell'omonima tabella).

Nel caso specifico, i costi differenziali complessivi sono pertanto pari a:

$$\Delta CD = dcD - dcM - cgd \times (gM - gD)$$

Dove:

ΔCD = costo differenziale complessivo dell'impiego della dalbavancina rispetto alla molecola di confronto;

dcD = costi variabili associabili all'impiego della dalbavancina;

dcM = costi variabili associabili all'impiego della molecola di confronto;

cgd = costo della giornata di degenza;

gM = numero di giornate di degenza stimate, associate all'impiego della molecola alternativa;

gD = numero di giornate di degenza stimate, associate all'impiego della dalbavancina.

Nel caso rappresentato nel Data Entry in figura, sostituendo i numeri alle definizioni si ottiene:

$$dcD = 1.290,24;$$

$$dcM = 156,11;$$

$$cgd = 436;$$

$$gM = 8;$$

$$gD = 4.$$

Ne consegue che:

$$\Delta CD = 1.290,24 - 156,11 - 436 \times (8 - 4) = 1.134,13 - 436 \times 4 = -609,87$$

Nel caso in esame, il risparmio complessivo conseguibile con l'impiego della dalbavancina è pari a € 609,87.

Risultati: modalità di rappresentazione analitica

A partire dalla maschera di data entry rappresentata precedentemente, cliccando sul pulsante "output analitico" si accederà alla maschera in Figura 2. Cliccando sul pulsante "DATA ENTRY", si ritornerà alla maschera iniziale.

Risultati: modalità di rappresentazione grafica

Cliccando sul pulsante "output grafico", il sistema consentirà di visualizzare il grafico esposto in Figura 3.

Dove:

- l'asse delle ascisse rappresenta le minori giornate di ricovero associate alla dalbavancina rispetto alla molecola di confronto;

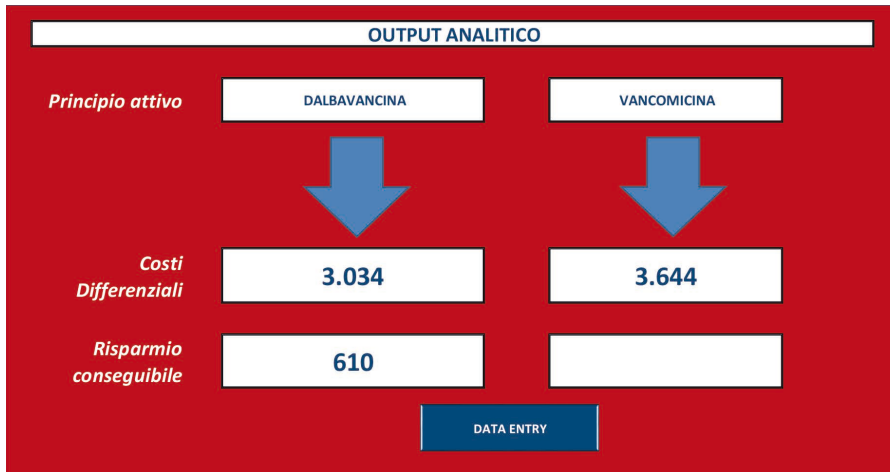


Figura 2

- l'asse delle ordinate rappresenta i costi differenziali complessivi;
- la retta blu, parallela all'asse delle ascisse, rappresenta la differenza tra i costi variabili associati alla dalbavancina rispetto a quelli associati alla molecola di confronto. La retta taglia l'asse delle ordinate in corrispondenza di tale valore. Essa è parallela all'asse delle ascisse perché non è influenzata dalla riduzione delle giornate di ricovero ottenibile con dalbavancina;
- la retta rossa rappresenta il risparmio conseguibile al diminuire delle giornate di ricovero;
- la retta verde segnala il numero di minori giornate di ricovero associate alla dalbavancina (nel caso specifico esse sono pari a 4). In corrispon-

denza di tale numero, se la retta rossa passa al di sopra della retta blu, significa che il risparmio dovuto alle minori giornate di degenza è superiore all'extra-coste sostenute per l'impiego della dalbavancina, e viceversa.

Nel caso presentato, sono stati illustrati i risultati ottenibili con l'applicazione del modello economico per la valutazione dell'impatto del ricovero della dalbavancina, nel caso in cui questa sia utilizzata in alternativa alla vancomicina.

Analogamente, qualora nel modello si selezionasse un principio attivo di confronto diverso, si otterrebbero i risultati esposti alle figure successive.

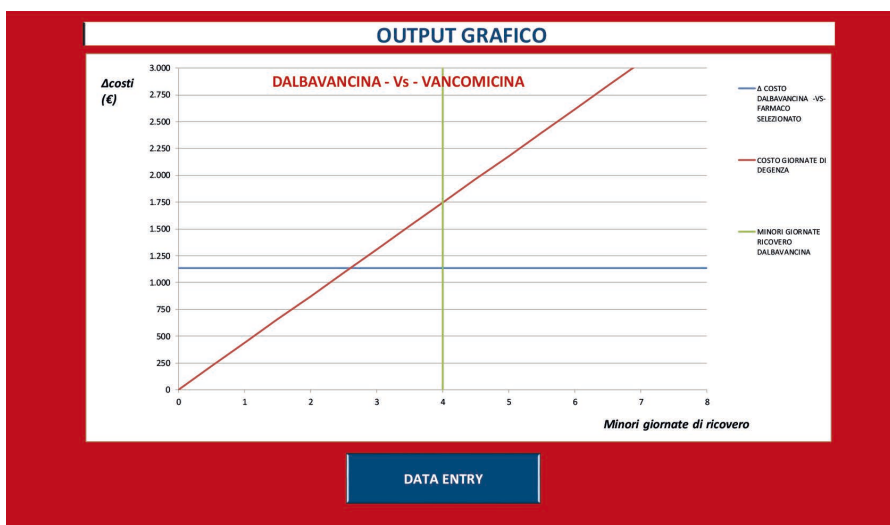
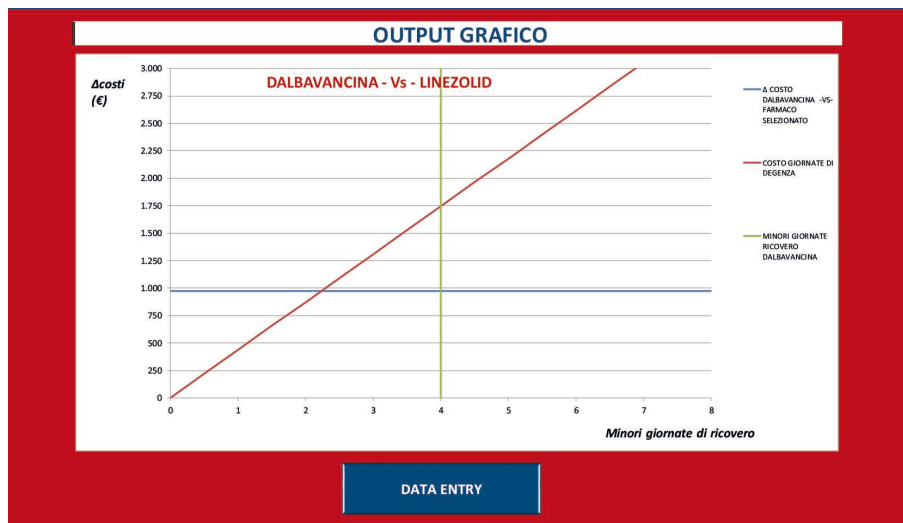
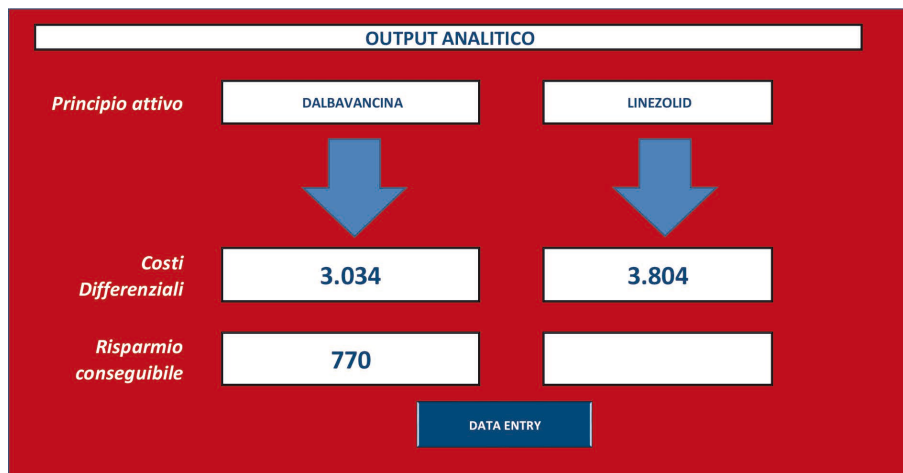
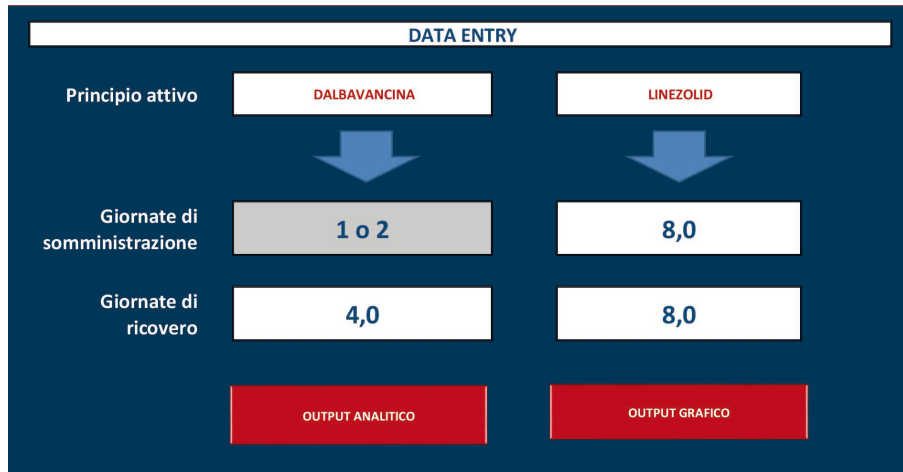
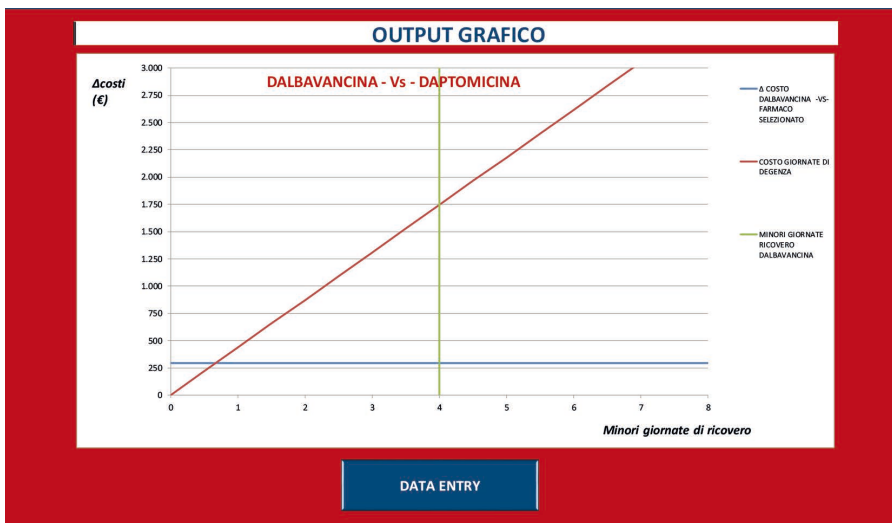
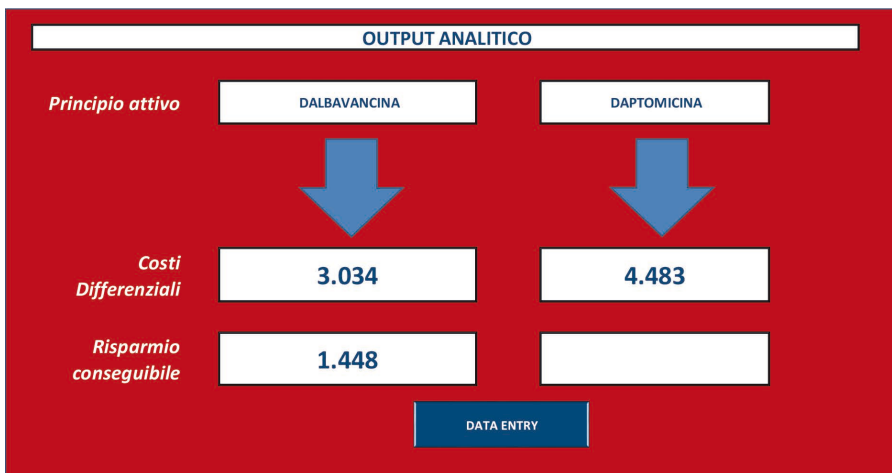
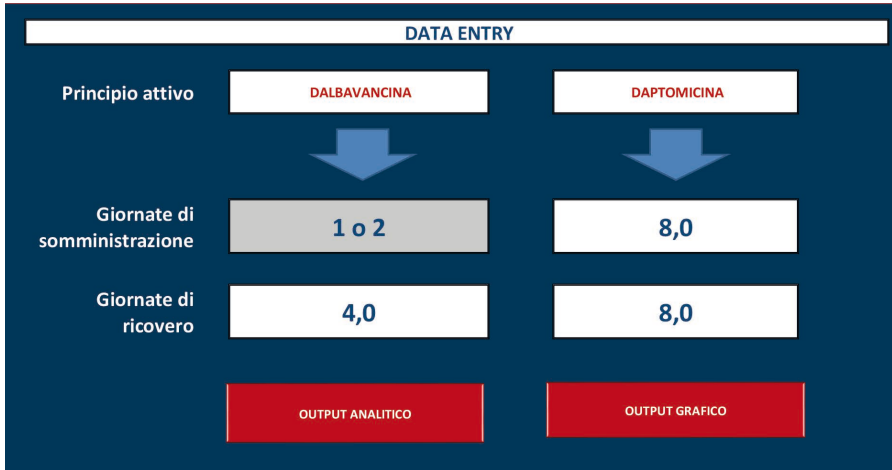


Figura 3

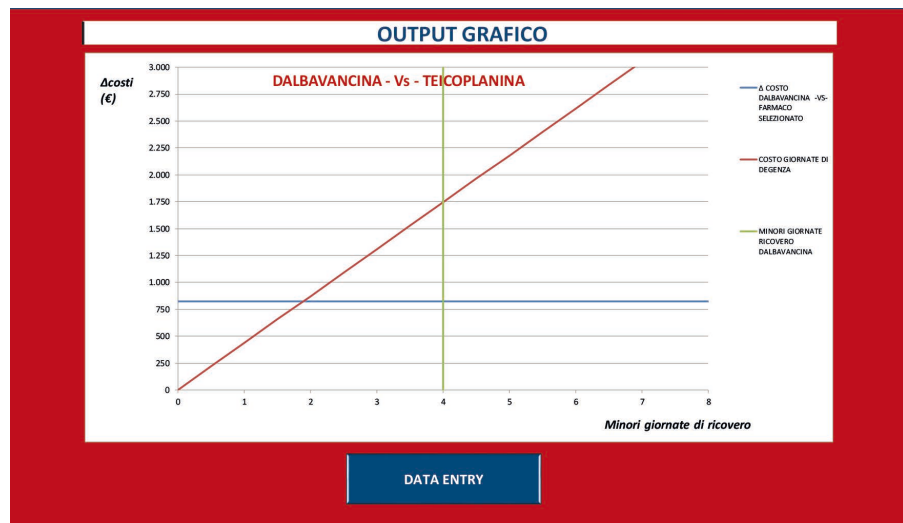
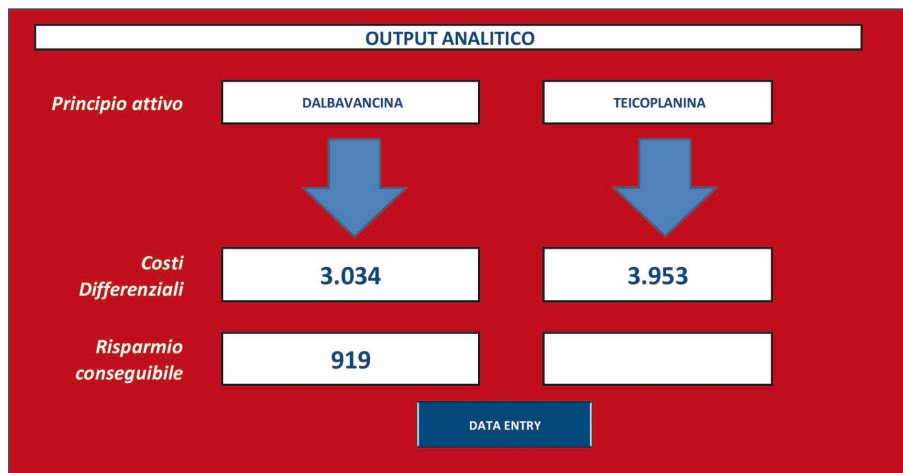
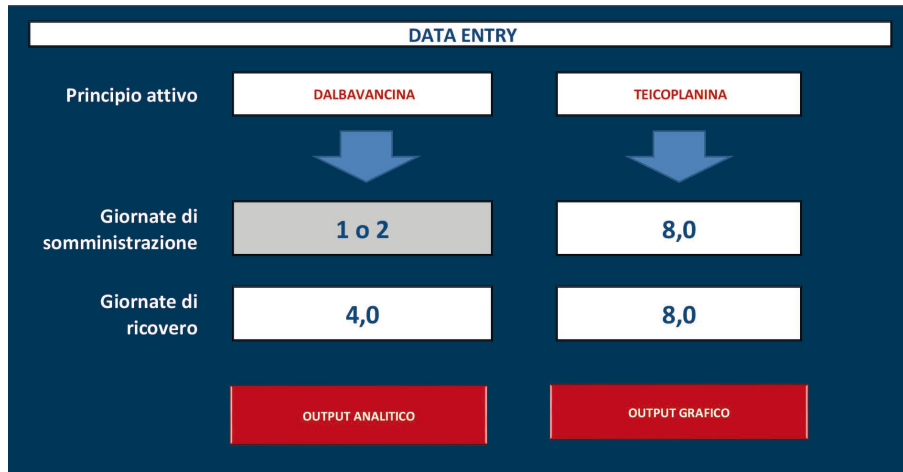
Dalbavancina vs Linezolid



Dalbavancina vs Daptomicina



Dalbavancina vs Teicoplanina



■ CONCLUSIONI

La terapia delle ABSSSI con un farmaco long acting, quale la dalbavancina, rappresenta una nuova importante opzione terapeutica.

Il farmaco in questione, dotato di una potente attività antibatterica, sia sugli MSSA che sugli MRSA, presenta una lunghissima emivita. Tale caratteristica consente uno schema terapeutico basato su due somministrazioni (1 g al giorno 1 e 500 mg al giorno 8), o su una mono-somministrazione di 1,5 g. al giorno 1. Ciò consente un significativo abbattimento delle giornate di degenza e una drastica riduzione dell'uso di dispositivi intravascolari, spesso causa di infezioni ospedaliere, sia locali che sistemiche. Ne consegue un significativo miglioramento della qualità di vita del paziente e garanzia di aderenza alla terapia. Il costo della dalbavancina per ciclo di cura è superiore rispetto a quello delle molecole alternative. Tuttavia, la possibilità di dimissione anticipata del paziente e la riduzione del consumo di dispositivi permette di ridurre i costi della degenza. L'impiego della dalbavancina risulta economicamente conveniente, laddove il minor numero di giornate di ricovero stimate dal medico è tale da permettere un risparmio, sui costi di degenza, superiore al maggior costo sostenuto per l'impiego della dalbavancina.

Ringraziamenti

Si ringrazia la dott.ssa Valeria Perilli, Direttrice del Servizio di Controllo di gestione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, e tutto il suo staff, per la preziosa collaborazione fornita nella ricerca dei dati economici. Si ringraziano inoltre tutte le persone che, ciascuno nell'ambito delle proprie competenze, hanno collaborato alla ricerca di tutte le informazioni necessarie.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Sader H.S., Farrell D.J., Jones R.N. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 36, 28-32, 2010.
- [2] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment (October 2013).
- [3] Corey G.R., Stryjewski M.E. New rules for clinical trials of patients with acute bacterial skin and skin-structure infections: do not let the perfect be the enemy of the good. *Clin Infect Dis.* 52, (Suppl. 7), S469-476, 2011.
- [4] Russo A., Concia E., Cristini F. Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections *Clin. Microbiol. Infect.* 22, S27-S36, 2016
- [5] Itani K.M., Merchant S., Lin S.J., et al Outcomes and management costs in patients hospitalized for skin and skin-structure infections. *Am. J. Infect. Control.* 39, 42-49, 2011.
- [6] Edelsberg J., Taneja C., Zervos M. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg. Infect. Dis.* 15, 1516-1518, 2009.
- [7] Miller L.G., Eisenberg D.F., Liu H., et al. Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005-2010. *BMC Infect. Dis.* 15, 362, 2015.
- [8] Boucher H.W., Wilcox M., Talbot G.H., Puttagunta S., Das A.F., Dunne M.W. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N. Engl. J. Med.* 370, 2169-2179, 2014.
- [9] Dunne M.W., Puttagunta S., Giordano P., Krievins D., Zelasky M., Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin. Infect. Dis.* 1, 62, 5, 545-551, 2016.
- [10] Dunne M.W., Talbot G.H., Boucher H.W., Wilcox M., Puttagunta S. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf.* 39, 2, 147-157, 2016.
- [11] Revankar N., Ward A.J., Pelligra C.G., Kongnakorn T., Fan W., LaPensee K.T. Modeling economic implications of alternative treatment strategies for acute bacterial skin and skin structure infections. *J. Med. Econ.* 17, 10, 730-740, 2014;
- [12] Degener F., Ivanescu C., Casamayor M., Postma M.J. A systematic literature review of the economic implications of the increase in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI). International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18th Annual European Congress. Milan, Italy, 2015.
- [13] Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. 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.* 15, 59, 2, e10-52, 2014.
- [14] Zervos M., Freeman K., Vo L., et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. *J. Clin. Microb.* 50, 238-245, 2012.
- [15] Nathwani D., Eckmann C., Lawson W., et al. Pan-European early switch/early discharge opportunities exist for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections, *Clin. Microbiol. Infect.* 20, 10, 993-1000, 2014.
- [16] Seaton R.A., Johal S., Coia J.E., Reid N., Cooper S., Jones B.L. Economic evaluation of treatment for MRSA complicated skin and soft tissue infections in Glasgow hospitals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33, 3, 305-311, 2014.

