

## **I costi della sepsi in Italia**

C. Lucioni<sup>\*</sup>, I. Currado<sup>\*\*</sup>, M. Langer<sup>\*\*</sup>, S. Mazzi<sup>\*</sup>

### **ABSTRACT**

The aim of this study is to evaluate additional hospitalisation costs and intangible costs (mortality) in patients with sepsis (intended as severe sepsis or sepsis shock) in Italy. The evaluation is based on clinical data from the Italian Sepsis Study, a prospective, multicentre study conducted in 99 Intensive Care Units (ICUs) located across Italy. Each ICU enrolled the first two (or three) patients admitted each month, during the year April 1993 to March 1994.

In particular, data collected included the Average Length Of Stay (ALOS) in ICU and later in the regular ward, and the mortality within four weeks and in hospital. Out of the 2,946 patients enrolled, 2,641 never developed sepsis and were considered as the control group (comparability was confirmed based on gender, age, and comorbidity). The additional (respective to the control group) ALOSs of the patients with sepsis were valued in monetary terms using per diem full costs, inflated to 2000: 1,033.43 Euro for 1 day in ICU (published data) and 299.54 Euro for 1 day in the regular ward (estimated data based on published materials). Statistical significance was tested with Student t test.

The hospitalisation cost of a patient with sepsis (21,571.88 Euro) is significantly higher (+86%) than that patient without sepsis (11,590.84 Euro), due to a longer (+ 163%) stay in the expensive ICU, not balanced by shorter stay in the regular ward. Also intangible costs are significantly higher: the risk for an ICU patient with sepsis to die in hospital is 3 times higher than that of an ICU patient without sepsis. In particular, those patients developing sepsis after admission are more costly and with a higher mortality risk.

### **INTRODUZIONE**

La sepsi è una condizione patologica che si verifica in popolazioni eterogenee e per la cui diagnosi non esistono ancora dei test adeguati. Per la maggioranza dei pazienti, si tratta di un disordine associato a un sottostante disturbo di tipo infiammatorio. Esso costituisce, peraltro, un comune percorso verso il decesso per pazienti colpiti da una vasta tipologia di infezioni di origine ospedaliera e non (Wang et al., 1999).

I progressi compiuti nella pratica e nella tecnologia medica hanno purtroppo contribuito ad accrescere il rischio di sepsi. Tra essi, vi sono l'uso di strumenti invasivi quali i cateteri intravascolari e vescicali, la somministrazione di chemioterapie ai malati di cancro o di corticosteroidi e altri agenti immunosoppressori a soggetti con trapianto d'organo o disturbi infiammatori. In più, il miglioramento dell'assistenza medica ha in genere allungato la vita delle persone anziane o dei pazienti con disturbi metabolici, neoplastici o immunodeficitari ma tutti questi gruppi rimangono anche con un rischio di infezione ancora più elevato (Bone, 1991).

---

<sup>\*</sup> *Istituto di Economia Sanitaria, Milano*

<sup>\*\*</sup> *Anestesia e Rianimazione II, Ospedale S. Matteo - IRCCS, Pavia*

Non deve dunque sorprendere che l'incidenza della sepsi sia aumentata nel corso degli ultimi 60-70 anni, fino a diventare la causa di morte più frequente nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) degli Stati Uniti, dove sono stati stimati circa 100.000 decessi per sepsi ogni anno (Parrillo et al., 1990).

Dato questo quadro, la sepsi si presenta come una malattia con evidenti ed elevati costi materiali e intangibili.

Nell'ultimo decennio sono state proposte nuove definizioni delle possibili condizioni con riferimento a tale patologia (Bone, 1992), che qui di seguito riassumiamo in quanto utili alla lettura dei prossimi argomenti (schema 1).

<b>SIRS</b> (Systemic Inflammatory Response Syndrome)	<p>Presenza di due o più dei seguenti sintomi clinici di risposta sistemica a un'inflammatione endoteliale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- temperatura &gt; 38°C oppure &lt; 36°C</li> <li>- tachicardia &gt; 90 pulsazioni al minuto</li> <li>- tachipnea &gt; 20 respirazioni al minuto</li> <li>- conteggio dei globuli bianchi &gt; 12X10<sup>9</sup>/l, &lt;4X10<sup>9</sup>/l, oppure più del 10% di neutrofilii immaturi</li> </ul> <p>Nel quadro (o nel sospetto) di una causa nota di inflammatione endoteliale, come:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infezione (provocata da batteri gram-negativi/positivi, virus, funghi, parassiti o altri organismi)</li> <li>- pancreatite</li> <li>- ischemia</li> <li>- trauma multiplo e ferite ai tessuti</li> <li>- shock emorragico</li> </ul>
<b>Sepsi</b>	Associate a infezione, le manifestazioni della sepsi sono le stesse di quelle definite per il SIRS
<b>Sepsi grave</b>	Sepsi associata a disfunzione organica, anormalità ipoperfusionale (acidosi lattica, oliguria, o alterazione acuta dello stato mentale) o ipotensione indotta da inflammatione
<b>Shock settico</b>	Presenza di sindrome settica, accompagnata da un calo sostenuto della pressione sistolica a < 90 mm Hg, o dalla caduta di 40 mm Hg rispetto alla baseline, per almeno un'ora

Schema 1

## MATERIALI E METODI

### **Prospettiva dell'analisi**

Il presente lavoro si propone di valutare i costi della sepsi in termini addizionali - cioè quanto un paziente con sepsi possa costare di più rispetto a uno senza - prendendo in considerazione costi sia materiali ( ospedalizzazione ) che intangibili (mortalità)<sup>1</sup>.

In fatto di costi materiali, poiché un corretto confronto non può riferirsi che a pazienti ospedalizzati in UTI, vengono a quel fine confrontati i rispettivi tempi di degenza (in UTI e poi, eventualmente, in Reparto), opportunamente valorizzati.

Tale procedimento (valorizzazione del numero dei giorni di degenza mediante un costo medio per giornata) esclude implicitamente la possibilità di utilizzare le tariffe DRG in quanto queste vengono pagate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) indipendentemente dalla degenza effettiva di ciascun caso.

Il punto di vista economico dell'analisi non è dunque quello del Servizio Sanitario Nazionale, ma dell'Ospedale e in definitiva della collettività, che sopporta i costi "reali" necessariamente correlati alla durata della degenza.

In secondo luogo, anche la (maggiore) mortalità nei pazienti con sepsi viene presa in considerazione, come indicatore di costi intangibili, anch'essi a carico della collettività.

### ***Il database clinico***

I dati clinici qui utilizzati provengono dall'Italian Sepsis Study, uno studio prospettico, multicentrico, condotto su 99 UTI sparse in tutta Italia. Alle UTI partecipanti era chiesto di assegnare ogni mese allo studio i primi 2 (oppure 3, a scelta) pazienti consecutivamente ricoverati, da aprile 1993 a marzo 1994.

Le informazioni registrate in occasione dell'assegnazione riguardavano:

- ? il sesso e l'età del paziente;
- ? la diagnosi all'ingresso, cioè la causa del ricovero:
  - ? di natura medica generale;
  - ? per chirurgia d'emergenza;
  - ? per chirurgia elettiva;
  - ? per trauma;
- ? la sede, cioè la tipologia dell'infezione:
  - ? alle (basse) vie respiratorie (polmonite o tracheobronchite );
  - ? alle vie urinarie;
  - ? altrove (ferita superficiale, meningite, endocardite, sinusite, ecc.);
  - ? da ferita profonda (intraperitoneale, intratoracica, ossea, ecc.);
  - ? da catetere;
  - ? infezione senza un'origine evidente (soprattutto bacteriemia primaria);
- ? le patologie associate:
  - ? immunodepressione (HIV o da farmaci);
  - ? metastasi;
  - ? tumori degli organi emopoietici;
  - ? Mc Cabe non fatale;
  - ? Mc Cabe fatale a 4 anni;
  - ? Mc Cabe fatale a 1 anno;
- ? la gravità del paziente (punteggio SAPS, Simplified Acute Physiology Score);
- ? la stadiazione della sepsi, ovvero se il paziente era affetto da:
  - ? SIRS;
  - ? Sepsì;
  - ? Sepsì grave;
  - ? Shock settico.

Successivamente, le cartelle cliniche dei pazienti hanno fornito altre informazioni tra cui, in particolare:

- ? se una diagnosi di sepsi era sopravvenuta nel corso del ricovero in UTI, in un paziente all'inizio non affetto;

- ? se c'era stato un decesso (in UTI o, successivamente, in Reparto), rilevato a due scadenze: entro 28 giorni dal ricovero oppure oltre, a conclusione di tutta la degenza in ospedale;
- ? i giorni di permanenza in UTI e in Reparto.

Nel presente lavoro, la definizione di sepsi si riferisce soltanto ai pazienti classificati con sepsi grave o shock settico.

### **La confrontabilità clinica tra pazienti con e senza sepsi**

L'insieme dei pazienti registrati nel database clinico è stato visto come fatto di due sottoinsiemi: quello dei pazienti con sepsi (nell'accezione qui sopra enunciata di sepsi grave o shock settico) e quello dei pazienti senza sepsi. Quest'ultimo è stato considerato gruppo di controllo, rispetto al quale si potevano misurare i costi aggiuntivi presenti nel primo.

Per fare questo confronto, è stato però necessario compiere una verifica preliminare della confrontabilità tra i due gruppi, per accertare che la variabilità dei costi fosse attribuibile soltanto alla sepsi e non alla significativa diversità di altre variabili (età, compromissione clinica, ecc.) presente nella composizione dei gruppi stessi.

Tale verifica è stata fatta confrontando la frequenza percentuale dei pazienti, rispettivamente presenti nei due gruppi, secondo i vari attributi recensiti (ad esempio: pazienti con meno di 51 anni, pazienti di età tra 51 e 60 anni, ecc.) e valutandone il grado di diversità col test t di Student.

I risultati sono riportati analiticamente nell'Allegato A e qui di seguito riassunti.

1. Non sono apparse differenze significative ( $p < 0,05$ ) per quanto riguarda:
  - ? il sesso;
  - ? l'età;
  - ? la comorbilità.
2. La verifica di confrontabilità non è stata effettuata sotto il profilo della sede dell'infezione, se non altro perché nel gruppo di controllo essa era assente in più del 90% dei casi.
3. Rispetto al gruppo di controllo, nelle diagnosi all'ingresso dei pazienti con sepsi sono state più frequenti quelle mediche e per chirurgia di emergenza (e, per converso, meno frequenti quelle per chirurgia elettiva). Di frequenza confrontabile sono state le diagnosi di trauma.
4. Rispetto al gruppo di controllo, il SAPS II all'ingresso dei pazienti con sepsi è risultato confrontabile, in termini di analoghe frequenze, se osservato ai livelli inferiori (0-21; 22-32; 33-46); a quello più elevato (47-108), invece, è risultata più alta la proporzione dei pazienti con sepsi.

### **I costi unitari**

Il costo che abbiamo adottato per valorizzare una giornata in UTI è tratto da una recente pubblicazione (Cavallo et al., 2001). In tale studio esso è stato stimato su un campione finale di 6 UTI nel Nord Italia e 3 nel Centro ed è comprensivo dei seguenti costi:

- ? Costi variabili: disponibile (materiale per intubazione e assistenza respiratoria, cateteri, materiale per terapia infusione), farmaci (emoderivati, antimicrobici, sedativi, soluzioni varie, preparati per nutrizione enterale, altri farmaci), sangue (ed emoderivati non compresi tra i farmaci), esami (ematochimici, microbiologici, diagnostica per immagini), fisioterapia. In generale, nello studio citato i dati sono stati ricavati dalla contabilità analitica per centri di costo. Gli esami sono stati monetizzati sulla

base delle tariffe riportate nel Nomenclatore Tariffario. Per il costo di sangue ed emoderivati si è utilizzato il prezzo unitario di cessione tra servizi sanitari.

- ? Costi fissi: personale sanitario laureato (anestesista-rianimatore), personale sanitario non laureato (capo sala, infermieri professionali), personale tecnico (ausiliario socio-sanitario), attrezzature. I costi di personale sono stati calcolati, nello studio citato, individuando il numero degli addetti all'attività di reparto e moltiplicando la percentuale dell'orario lavorativo di ciascuno di loro dedicata alla gestione dei pazienti per il costo medio annuo del rispettivo profilo professionale. Le attrezzature sono state valorizzate sulla base del costo e dell'anno di acquisto (e ipotizzando un periodo di ammortamento pari a 8 anni, a quote costanti, come prescritto dal DPR 917/86) o, in alternativa, del canone di locazione. In mancanza del costo originario, si è fatto riferimento ai valori correnti di mercato.
- ? Costi di struttura: utenze, forza motrice, riscaldamento, manutenzione, pulizia, lavanderia, mensa, smaltimento rifiuti, spese amministrative.

La quota-parte annua di tali costi è stata imputata, sempre nello studio citato, col metodo dell'allocazione diretta a basi di ripartizione multiple (giornate di degenza erogate; metri quadri).

Nel complesso, i costi variabili assommavano al 28% del totale, i costi fissi al 65%, i costi di struttura al 7%. In definitiva, il costo medio per giornata di degenza in UTI come dallo studio citato è risultato pari a lire 1.802.000, riferite al 1995. Rivalutato al 2000 (ISTAT, 2000), esso ammonta a lire 2.001.000.

Per stimare il costo di una giornata in Reparto abbiamo invece seguito un nostro, diverso percorso.

In questo campo, infatti, si può trovare qualche dato di costo effettivo solo in pochi, circoscritti studi ad hoc; è parso quindi opportuno partire, per il calcolo, dalle tariffe (DRG) pagate agli ospedali dal SSN.

Un DRG come tale, però, non può essere direttamente utilizzato per stimare il costo di una giornata di degenza in reparto, perché quest'ultimo ospita una moltitudine di casi a cui sono applicati differenti DRG. Per ciascun reparto si deve dunque prendere in considerazione il rispettivo mix di DRG.

In questa logica, si è fatto ricorso alla documentazione statistica pubblicata dal Servizio Sistema Informativo della Regione Lombardia (Regione Lombardia, 1998), relativa a tutti i ricoveri ospedalieri (circa 1,5 milioni di casi) effettuati dagli ospedali pubblici regionali nel 1997, suddivisi per reparto. Su tale base, la stima del costo di una giornata di degenza in un dato reparto è avvenuta facendo riferimento:

- ? al costo medio generale di un singolo caso (calcolato dividendo il valore globale dei DRG pagati indistintamente a tutti gli ospedali regionali nel corso dell'esercizio per il numero totale dei casi);
- ? al punteggio medio (in termini di utilizzo relativo delle risorse, che può essere superiore o inferiore all'unità) del reparto in questione; moltiplicando per tale punteggio il suddetto costo medio generale si viene implicitamente a tenere conto del mix di DRG del reparto stesso;
- ? alla degenza media registrata in tutti i reparti di quel tipo; dividendo il prodotto di cui al punto precedente per il numero di giorni di tale degenza si è ottenuto così un costo per giornata in reparto.

Questo dato è poi stato rivalutato al 2000<sup>ii</sup>.

		Controllo		Sepsi		p <
		N	%	N	%	
Sesso	maschi	1.563	59,2%	200	65,6%	0,1
	femmine	936	35,4%	93	30,5%	0,4
	missing	142	5,4%	12	3,9%	
	totale	2.641	100,0%	305	100,0%	
Età	< 51	716	27,1%	71	23,3%	0,5
	51-60	372	14,1%	44	14,4%	0,9
	61-70	669	25,3%	79	25,9%	0,9
	71-80	512	19,4%	76	24,9%	0,3
	> 80	199	7,5%	24	7,9%	0,9
	missing	173	6,6%	11	3,6%	
	totale	2.641	100,0%	305	100,0%	
Diagnosi ingresso	medica	1.124	42,6%	172	56,4%	0,001
	chirurgia emergenza	344	13,0%	68	22,3%	0,05
	chirurgia elettiva	707	26,8%	26	8,5%	0,05
	trauma	339	12,8%	31	10,2%	0,7
	missing	n.a.	4,8%	n.a.	2,6%	
	totale	2.641	100,0%	305	100,0%	
Sede infezione	basse vie respiratorie	103	3,9%	193	63,3%	n.a.
	altrove	56	2,1%	105	34,4%	n.a.
	vie urinarie	9	0,3%	48	15,7%	n.a.
	ferita	18	0,7%	55	18,0%	n.a.
	catetere	5	0,2%	33	10,8%	n.a.
	batteriemia primaria	13	0,5%	26	8,5%	n.a.
	assente	2.437	92,3%			
	totale	2.641	100,0%	305	100,0%	
co-morbilità	immunodepressione	14	0,5%	14	4,6%	0,5
	metastasi	125	4,7%	21	6,9%	0,7
	ematologia maligna	7	0,3%	5	1,6%	0,9
	Mc Cabe non fatale	1.637	62,0%	169	55,4%	0,1
	Mc Cabe fatale 4 anni	557	21,1%	79	25,9%	0,4
	Mc Cabe fatale 1 anno	209	7,9%	45	14,8%	0,2
	missing	n.a.	3,5%	n.a.	-9,2%	
	totale	2.641	100,0%	305	100,0%	
SAPS II ingresso	0-21	693	26,2%	6	2,0%	0,2
	22-32	658	24,9%	41	13,4%	0,1
	33-46	598	22,6%	92	30,2%	0,2
	47-108	535	20,3%	153	50,2%	0,001
	missing	157	5,9%	13	4,3%	
	totale	2.641	100,0%	305	100,0%	

Allegato A: Prova di confrontabilità tra gruppo di controllo e pazienti con sepsi.

Con questo procedimento sono stati stimati i costi die dei tre reparti (medicina, chirurgia, traumatologia) dove risultavano tipicamente ricoverati i pazienti con sepsi dello studio clinico di cui sopra; i tre dati sono infine stati mediati con pesi proporzionali alla distribuzione dei pazienti stessi nei rispettivi reparti, ottenendo un dato finale di lire 580.000<sup>iii</sup>.

## RISULTATI

### *I principali dati clinici*

Nella Tabella 1 sono riassunti gli outcomes dello studio.

	N	m. 28 <sup>(1)</sup>	m. O. <sup>(2)</sup>	gg UTI	gg Reparto
gruppo di controllo	2.641	23,3%	25,8%	7,1	14,2
pazienti con sepsi	305	65,3%	80,3%	18,7	7,5
		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,05
di cui:					
sepsi al ricovero	155	67,1%	73,6%	12,3	12,8
sepsi durante il ricovero	150	63,3%	87,3%	25,3	2
		p < 0,3	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,2
totale	2.946				

**Tabella 1**

*Sintesi dei risultati clinici.*

<sup>(1)</sup> mortalità entro 28 giorni

<sup>(2)</sup> mortalità in ospedale (comprensiva della precedente)

Su 2.946 pazienti UTI arruolati, 2.641 sono risultati senza sepsi, sia al momento del ricovero che successivamente; essi hanno costituito il gruppo di controllo. Degli altri 305, la metà (155) era diagnosticata con sepsi al momento del ricovero, l'altra metà (150) l'ha contratta successivamente. Dato il criterio di casualità seguito nell'assegnazione dei pazienti allo studio, si può inferire che tale proporzione campionaria sia effettivamente rappresentativa della popolazione (ovvero che non solo in questa rilevazione, ma anche in generale i pazienti ospedalizzati con sepsi siano grosso modo distribuiti per metà con sepsi al ricovero e per metà con sepsi acquisita durante il ricovero). Sotto questo profilo, dunque, i due sottogruppi del campione sono direttamente aggregabili, se si vogliono produrre delle stime che riguardano i pazienti con sepsi in generale, senza distinzioni<sup>iv</sup>.

Ai fini dell'analisi abbiamo preso in considerazione quattro parametri:

- la mortalità nei primi 28 giorni del ricovero, espressa percentualmente sul rispettivo totale dei pazienti;
- la mortalità in tutto il periodo del ricovero in ospedale (quindi comprensiva della precedente);

- il numero di giorni di degenza in UTI;
- il numero di giorni di degenza in reparto.

pazienti con ->	sepsi al ricovero	sepsi durante il ricovero	sepsi (in generale)
giorni addizionali in UTI	5,2	18,2	11,6
costo addizionale (lire) <sup>(1)</sup>	10.405.000	36.418.000	23.212.000
giorni addizionali in Reparto	-1,4	-12,2	-6,7
costo addizionale (lire) <sup>(2)</sup>	(non significativo)	-7.076.000	-3.886.000
costo addizionale complessivo (lire)	10.405.000	29.342.000	19.326.000

**Tabella2**

*Costi addizionali pro capite nei pazienti con sepsi.*

(1) *costo die in UTI (lire) -> 2.001.000*

(2) *costo die in Reparto (lire) -> 580.000*

Alla luce di tutti e quattro i parametri, la differenza tra pazienti UTI con e senza sepsi risulta statisticamente significativa; in particolare:

- ? la mortalità a 28 giorni tra i primi (65,3%) è quasi tripla di quella tra i secondi (23,3%); questo dato è un indicatore immediato della gravità aggiuntiva intrinseca alla condizione della sepsi;
- ? analogamente, la mortalità in ospedale è più che tripla (80,3% vs 25,8%);
- ? i pazienti di controllo rimangono in UTI mediamente 7,1 giorni mentre i pazienti con sepsi vi rimangono ben più del doppio (18,7 giorni); in altre parole, questi ultimi hanno bisogno di un apporto di risorse sanitarie intensive complessivamente molto maggiore;
- ? ma la permanenza in Reparto dei pazienti con sepsi (7,5 giorni) dura circa la metà di quella dei

pazienti di controllo (14,2 giorni). Peraltro, notevoli differenze (alcune statisticamente significative, altre solo come tendenza) esistono anche tra pazienti con sepsi al ricovero e pazienti con sepsi acquisita successivamente; in particolare:

- ? i pazienti che contraggono la sepsi in UTI, vi rimangono il doppio degli altri (25,3 giorni vs 12,3);
- ? tuttavia, la loro permanenza in reparto è quanto mai breve (2 giorni), mentre quella dei pazienti con sepsi al ricovero non è lontana dalla permanenza in reparto dei pazienti di controllo (12,8 contro 14,2 giorni rispettivamente).

Da notare la mortalità quasi totale che tocca i pazienti con sepsi acquisita dopo il ricovero (complessivamente, cioè in ospedale, essa arriva all'87,3%).

### **Il costo medio di un caso di sepsi**

Ai giorni addizionali, vale a dire in più o in meno di degenza in UTI o in Reparto dei pazienti con sepsi rispetto a quelli di controllo, sono stati applicati i relativi costi unitari di degenza e si è ottenuto il costo della sepsi, rapportato al singolo paziente (Tabella 2).

Nei pazienti con sepsi diagnosticata al momento del ricovero i 5,2 giorni addizionali in UTI, a lire 2.001.000 pro die, comportano in tutto un costo di lire 10.405.000. Questo stesso importo corrisponde anche al costo



complessivo, in quanto il dato dei giorni addizionali in Reparto non è risultato statisticamente significativo, pertanto non è stato valorizzato.

pazienti con ->		sepsi al ricovero		sepsi durante il ricovero		sepsi (in generale)	
		costo per paziente	costo totale	costo per paziente	costo totale	costo per paziente	costo totale
Sesso	maschi						
	femmine						
Età	< 51						
	51-60						
	61-70						
	71-80						
	> 80						
Diagnosi ingresso	medica						
	c. emerg.						
	c. elettiva						
	trauma						
Sede infezione	b. vie respir.						
	altrove						
	vie urinar.						
	ferita						
	catetere						
co-morbilità	bacteriem.						
	immunode.						
	metastasi						
	ematol. m.						
	M.C. n. f.						
	M.C. f. 4						
SAPS II ingresso	M.C. f. 1						
	0-21						
	22-32						
	33-46						
	47-108						

**Tabella3**

*DEGENZA - Zone di massimo costo addizionale relativo nei pazienti con sepsi.  
(Senza dati numerici, semplicemente evidenziate in grigio)*

Nei pazienti con sepsi contratta durante il ricovero, invece, dal costo in UTI pari a lire 36.418.000 va dedotto un costo (in quanto negativo) di lire 7.076.000, corrispondente ai 12,2 giorni in meno trascorsi in Reparto, a lire 580.000 pro die. Ne risulta un costo di lire 29.342.000, che è quasi il triplo del precedente.

Accantonando la distinzione tra pazienti basata sul momento in cui la sepsi viene diagnosticata, si arriva infine al dato di costo medio generale di un caso di sepsi, pari a circa 20 milioni di lire (19.326.000).

Abbiamo successivamente analizzato i giorni addizionali distinguendoli secondo i diversi attributi dei pazienti (sesso, età, diagnosi, ecc.), ciascuno segmentato in alcune "zone" (l'età in fasce di anni, le diagnosi per tipologia, ecc.).

Sulla base di tale analisi si è proceduto a calcolare ed evidenziare, nell'ambito di ciascun attributo e sempre che i dati fossero statisticamente significativi alla soglia di  $p < 0,05$ , le zone in cui (ad esempio, relativamente all'attributo "età", in quale fascia di anni) l'evento della sepsi presenta il costo, rispetto agli analoghi pazienti senza sepsi, relativamente più elevato e questo in una duplice accezione: nel senso di costo medio per paziente tout court e, invece, nel senso di costo complessivo (con cui, cioè, si tiene anche conto della numerosità dei rispettivi casi: può infatti darsi che il costo medio di un caso sia molto alto, ma per tipologie di pazienti così rare da diventare in pratica trascurabile).

I risultati di tale elaborazione sono stati trasferiti, espressi come indicazioni puramente qualitative, nella Tabella 3, in cui sono evidenziate in grigio le zone di massimo costo.

Così la Tabella 3 indica, ad esempio, che - relativamente al sesso - tra i pazienti con sepsi al ricovero il costo per paziente (come pure quello complessivo) è maggiore tra i maschi piuttosto che tra le femmine; mentre tra i pazienti con sepsi sopraggiunta durante il ricovero il costo complessivo è maggiore tra i maschi, ma quello per paziente è maggiore tra le femmine; oppure, ancora, la Tabella 3 indica che - relativamente all'età - tra i pazienti con sepsi al ricovero il massimo costo per paziente (come pure quello complessivo) si registra nella fascia tra i 51 e i 60 anni.

Come si può notare, a volte, nell'ambito di un dato attributo, la zona è la stessa, sia che si consideri il costo per paziente sia che si consideri quello complessivo; è questo il caso, ad esempio, dei costi per fascia di età considerati appena qui sopra. Altre volte, invece, una zona ha il massimo costo medio per paziente e un'altra il massimo costo complessivo: ad esempio, sempre tra i pazienti con sepsi in generale, il costo più alto per paziente si ha tra quelli con diagnosi di chirurgia elettiva all'ammissione; mentre il maggior costo complessivo si ha tra i pazienti con diagnosi medica.

A parità di tutte le altre condizioni, la Tabella 3 potrebbe essere anche considerata un indicatore di approfondimenti opportuni, in vista di possibili interventi contro la sepsi, mirati in funzione dei maggiori costi.

### ***Il rischio di morte nel paziente con sepsi***

Poiché la mortalità è espressa nel presente lavoro come percentuale di decessi nell'ambito di un gruppo osservato di pazienti, la mortalità addizionale rappresenta la differenza relativa, cioè percentuale, tra la mortalità nei pazienti con sepsi e quella nel gruppo di controllo. Ad esempio una mortalità addizionale, ovvero una differenza relativa, del 125% significa che su 100 decessi in pazienti senza sepsi se ne verificano 125 in più (quindi, in tutto, 225) nei pazienti con sepsi<sup>v</sup>.

Sulla base dei dati di mortalità rilevati nello studio - risultati in massima parte statisticamente significativi - è costruita la Tabella 4.

Nei pazienti con sepsi al ricovero, 3 su 4 muoiono prima di lasciare l'ospedale (la mortalità durante il ricovero è del 74%). Per 1 paziente UTI senza sepsi che muore, ne muoiono quasi 2 in più con sepsi (mortalità addizionale del 185%).

Tra i pazienti con sepsi insorta durante il ricovero, quelli che muoiono prima di lasciare l'ospedale salgono a quasi 9 su 10 (87%), con una mortalità addizionale del 238%.

Mediamente, il rischio di morte in un paziente con sepsi è superiore del 211% a quello di un paziente UTI senza sepsi (è, cioè, il triplo).

Analogamente alla Tabella 3, la Tabella 5 è indicativa delle zone di maggiore mortalità addizionale, anche qui intesa come entità del rischio per il singolo paziente o, invece, tenendo conto anche del peso numerico del gruppo di riferimento. Risulta, in particolare, che nei pazienti con sepsi in generale la mortalità addizionale, tenendo anche conto della consistenza della casistica, è massima tra i maschi, così come nei soggetti al di sotto di 51 anni o nei casi di ricovero con diagnosi medica.

pazienti con ->	sepsi al ricovero	sepsi durante il ricovero	sepsi (in generale)
mortalità entro 28 giorni dal ricovero	67%	63%	65%
mortalità addizionale <sup>(1)</sup> entro 28 giorni dal ricovero	188%	172%	180%
mortalità durante il ricovero <sup>(2)</sup>	74%	87%	80%
mortalità addizionale <sup>(1)</sup> durante il ricovero <sup>(2)</sup>	185%	238%	211%

**Tabella 4**

*Mortalità addizionale nei pazienti con sepsi. (1) espressa percentualmente. Ad esempio, 125% significa che su 100 decessi in pazienti senza sepsi se ne verificano 125 in più (quindi, in tutto, 225) nei pazienti con sepsi (2) comprende la mortalità nei primi 28 giorni.*

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Da un punto di vista statistico, il campione di pazienti UTI analizzato si raccomanda per la larga base geografica (99 unità sparse in tutta Italia), insieme all'ampiezza temporale del periodo osservato (1 anno). Notevole è pure la sua dimensione complessiva (2.946 pazienti), anche se sarebbe stato desiderabile un maggiore equilibrio tra la numerosità del gruppo di controllo (2.641) e quella dei pazienti con sepsi (relativamente poco rappresentati).

Come gruppo di controllo sono stati assunti i pazienti arruolati che erano senza sepsi al ricovero né l'avevano contratta successivamente. La verifica di confrontabilità clinica tra questi pazienti e quelli con sepsi è risultata nel complesso positiva, salvo alcune eccezioni - per altro non da poco (maggiore frequenza relativa tra i pazienti settici di quelli con diagnosi mediche e per chirurgia d'emergenza, e di quelli col livello più elevato di SAPS II). Nonostante tali eccezioni, un confronto è parso proponibile, almeno in prima approssimazione.

Per quanto riguarda, d'altra parte, i costi unitari adottati per la valorizzazione delle risorse ospedaliere, essi appaiono avere un buon fondamento analitico e quindi essere adeguatamente rappresentativi del reale peso economico delle risorse utilizzate.

pazienti con ->	sepsi al ricovero		sepsi durante il ricovero		sepsi (in generale)	
	costo per paziente	costo complessivo	costo per paziente	costo complessivo	costo per paziente	costo complessivo
Sesso	maschi					
	femmine					
Età	< 51					
	51-60					
	61-70					
	71-80					
	> 80					
Diagnosi ingresso	medica					
	c. emerg.					
	c. elettiva					
	trauma					
Sede infezione	b. vie respir.					
	altrove					
	vie urinar.					
	ferita					
	catetere <sup>(2)</sup>					
co-morbilità	bacteriem.					
	immunode.					
	metastasi					
	ematol. m.					
	M.C. n. f.					
	M.C. f. 4					
SAPS II ingresso	M.C. f. 1					
	0-21					
	22-32					
	33-46					
	47-108					

**Tabella 5**

*MORTALITA' - Zone di massima mortalità addizionale relativa nei pazienti con sepsi. (Senza dati numerici, semplicemente evidenziate in grigio. La mortalità per infezione da catetere è nulla nel gruppo di controllo, quindi quella addizionale tende a infinito; comunque, la consistenza della relativa casistica non è rilevante, per cui tale mortalità può essere qui trascurata.)*

Dallo studio è risultato che la degenza media in UTI dei pazienti senza sepsi è di 7,1 giorni, contro i 18,7 giorni dei pazienti con sepsi ( $p < 0,001$ ); mentre le rispettive degenze medie in Reparto sono risultate essere di 14,2 e 7,5 giorni ( $p < 0,05$ ).

Valorizzando gli 11,6 giorni di UTI in più e i 6,7 giorni di Reparto in meno trascorsi dai pazienti con sepsi e sommando, si ottiene un saldo di 19.326.000 lire che rappresenta il costo ospedaliero medio aggiuntivo di un caso di sepsi.

La mortalità a 4 settimane è stata del 23,3 % nel gruppo di controllo e del 65,3% nei pazienti con sepsi ( $p < 0,001$ ); la mortalità durante il ricovero è rimasta pressoché stazionaria nel gruppo di controllo (25,8%) mentre è salita all'80,3% nei pazienti con sepsi ( $p < 0,001$ ).

Analizzando separatamente i pazienti campionari con sepsi al ricovero e i pazienti con sepsi contratta durante il ricovero (in numero di 155 e 150 rispettivamente), il costo medio aggiuntivo di uno di questi ultimi è risultato di 29.432.000 lire, contro un costo medio aggiuntivo per un paziente con sepsi al ricovero di 10.405.000 lire ( $p < 0,001$  per la diversità delle degenze in UTI e  $p < 0,2$  per la diversità delle degenze in Reparto). Anche la mortalità nel corso del ricovero è risultata più alta ( $p < 0,01$ ) nei pazienti con sepsi contratta durante il ricovero: 87,3% contro 73,6%.

In conclusione, il costo ospedaliero di un paziente UTI con sepsi (41.769.000 lire) è significativamente più elevato di quello di un analogo paziente senza sepsi (22.443.000 lire), per via di una degenza più prolungata nella costosa UTI, non compensata dalla più breve degenza in Reparto.

Anche i costi intangibili sono significativamente più elevati: per un paziente con sepsi, il rischio di morire durante il ricovero è il triplo di quello di un paziente senza sepsi.

In particolare, infine, tra i pazienti con sepsi quelli che la contraggono durante il ricovero sono i più costosi e hanno il maggiore rischio di morte.

Questa ricerca è stata resa possibile da un finanziamento messo a disposizione da Eli Lilly S.p.A.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) Bone R.C.: *The Pathogenesis of Sepsis*. Annals of Internal Medicine, 115(6),457-469, 1991
- (2) Bone R.C.: *Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)*. JAMA, 268 (24), 3452-3455, 1992
- (3) Cavallo M.C., Lazzaro C., Tabacchi M., Langer M., Salvo I., Serra G, Taddei C.: *Il costo del reparto di terapia intensiva in Italia: risultati da un'indagine empirica su un campione di 12 Centri*. Minerva Anestesiologica, 67,41-53,2001
- (4) ISTAT: *Annuario Statistico Italiano*. Istituto Nazionale di Statistica, Roma, 2000
- (5) Langiano T. (editor): *DRG: strategie, valutazione, monitoraggio*. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1997
- (6) Parrillo J.E., Parker M.M., Natanson C., Suffredin A.F., Danner R.L., Cunnion R.E.: *Sepsis shock in humans; advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy*. Annals of Internal Medicine, 113,227-242, 1990
- (7) REGIONE LOMBARDIA: *Ricoveri in Lombardia nel 1997*. Direzione Generale Sanità; Sistema Informativo e Controllo Qualità, 1998
- (8) Wang E.C. Y., Grasela T.H., Walawander C.A.: *Applying Epidemiology-Based Outcomes Research to Clinical Decision-Making. A Hypothetical Model of Biotechnology Therapy in Gram-Negative Sepsis*. Pharmacoeconomics, 15 (4), 385-393,1999

---

<sup>i</sup> *Tale accezione di addizionalità del costo della sepsi, anche se non più richiamata, sarà da considerarsi implicita in tutto il corso del presente articolo.*

<sup>ii</sup> *Si noti che tale dato, pur essendo stato elaborato a livello locale (regionale), può ritenersi rappresentativo della realtà nazionale; infatti, il valore di partenza - cioè il costo generale di un caso in Lombardia (lire 5.070.000) - risulta comparabile a quello analogo ritrovato dal SSN con una stima campionaria su tutta l'Italia (Langiano, 1997).*

<sup>iii</sup> *Per controllo, abbiamo provveduto a stimare con questo stesso procedimento anche il costo per giornata in UTI, ottenendo un importo pari a lire 1.817.000 (al 2000) che è notevolmente vicino a quello di lire 2.001.000 da noi adottato.*

<sup>iv</sup> *Se, invece, nella popolazione le proporzioni fossero diverse, i due sottogruppi si potrebbero aggregare solo previo aggiustamento dei loro pesi campionari in conformità alle rispettive proporzioni nella popolazione.*

<sup>v</sup> *In questo contesto, i termini "mortalità" e "mortalità addizionale" valgono come sinonimi di "rischio di morte" e "maggiore rischio di morte".*