

## Impatto economico correlato alla gestione di pazienti nefropatici con diagnosi di sepsi in ambiente ospedaliero

### Articoli Originali

Yuri Battaglia<sup>1</sup>, Franco Guerzoni<sup>2</sup>, Manuel Gigante<sup>1</sup>, Marco Veronesi<sup>1</sup>, Chiara Oppi<sup>3</sup>, Elena Forini<sup>4</sup>, Ines Ullo<sup>5</sup>, Emidia Vagnoni<sup>3</sup>, Alda Storari<sup>1</sup>

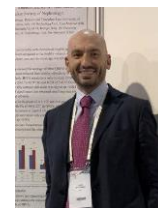
1 UOC di Nefrologia e Dialisi, AOU "Sant'Anna", Ferrara, Italia

2 Nucleo Aziendale Controlli, AOU "Sant'Anna", Ferrara, Italia

3 Dipartimento di Economia e Management, Università di Ferrara, Italia

4 Ufficio Statistico, AOU "Sant'Anna", Ferrara, Italia

5 UOC di Nefrologia e Dialisi, ASST Sette Laghi, Varese, Italia



Yuri Battaglia

#### Corrispondenza a:

Yuri Battaglia, PhD

Dipartimento Onco-Medico Specialistico

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi

Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara

Via A. Moro, 8 Cona (Fe)

Cell. +393934320061

Email: battagliayuri@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3947-1814

#### ABSTRACT

**Introduzione:** La sepsi è diventata negli ultimi decenni una vera emergenza medica, associata ad una mortalità elevata; necessita spesso di ricovero in ambito ospedaliero intensivistico, determinando elevati costi di gestione dei pazienti. A causa di una serie di fattori clinici (utilizzo di cateteri, terapie immunosoppressive, comorbilità, etc.) un numero sempre maggiore di pazienti nefropatici contraggono una sepsi e vengono trattati all'interno di degenze nefrologiche e ciò compromette la capacità del meccanismo di rimborso da tariffario nazionale dei Diagnosis Related Groups (DRG) di remunerare gli inevitabili costi aggiuntivi. Lo scopo principale di questo studio è quello di valutare i costi della sepsi nel caso di una singola Unità Operativa di Nefrologia e, secondariamente, rilevare il tasso di mortalità dei pazienti settici in ambito nefrologico.

**Metodi:** È stato condotto uno studio retrospettivo con riferimento alla coorte dei pazienti ricoverati in una degenza nefrologica nel 2017. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: quelli che hanno contratto la sepsi e quelli che invece non l'hanno contratta, questi ultimi considerati come gruppo controllo. Sono stati raccolti dati anagrafici, ematochimici, clinici e terapeutici del campione mediante la scheda aziendale "Sepsi". I pazienti settici sono stati rilevati utilizzando le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). Il costo relativo ad un ricovero per sepsi è stato ottenuto dalla somma di: (1) il costo medio di una giornata di degenza moltiplicato per il numero complessivo di giornate di degenza consumate; (2) il costo specifico del trattamento antibiotico eseguito in corso di degenza, rilevato direttamente dalla documentazione clinica.

**Risultati:** Su 408 pazienti arruolati, 61 sono risultati con sepsi. Il costo medio complessivo pro-capite del ricovero di un paziente con sepsi in Nefrologia ammontava a 23.087,57 €; esso era costituito dal costo medio totale del ricovero per questa tipologia di paziente (19.364,98 €) e dal costo medio totale ponderato pro-capite della antibiotico terapia (3.722,60 €). Il tasso di mortalità è risultato pari al 41,7%, con una mortalità addizionale del 312%.

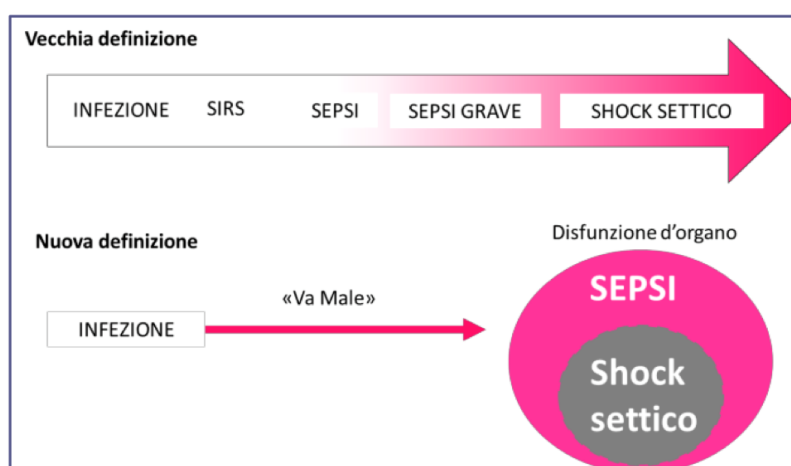
**Conclusioni:** Un paziente nefropatico con sepsi aveva un costo totale di 23.087,57 €, pari quasi al triplo di un analogo paziente senza sepsi (9.290,79 €) ricoverato in Nefrologia. Le cause principali di questo discostamento erano dovute alla degenza media più lunga di 8,7 giorni e ai costi medi giornalieri pro-capite elevati della terapia antibiotica (221,24 €). Sono necessari ulteriori studi multicentrici nazionali per un'analisi più ampia dei costi aggiuntivi e per favorire l'adeguamento del corrispettivo tariffario di rimborso DRG della sepsi, attualmente applicabile principalmente in ambito intensivistico.

**PAROLE CHIAVE:** sepsi, costi, insufficienza renale, scheda dimissione ospedaliera

## Introduzione

La sepsi rappresenta una condizione clinica frequente di difficile gestione. È associata a una mortalità molto elevata quando si accompagna a insufficienza d'organo (20-25%) o a uno stato di shock settico (40-70%), ed è pertanto definita un'emergenza medica [1].

La *Consensus Conference* della Society of Critical Care Medicine (SCCM) nel 2003, ha elaborato le definizioni di sepsi, sepsi grave e shock settico con lo scopo di rendere omogenea la terminologia utilizzata in questo ambito [2,3]. Recentemente, nuove definizioni sono state messe a punto nella Terza *Consensus Conference* della SCCM nel 2016 [4], che non hanno modificato nessun aspetto nell'identificazione e nel trattamento di questa patologia, ma hanno reso ridondante il termine "sepsi grave" che è stato sostituito da "sepsi" (Fig.1).



**Fig. 1:** La definizione di sepsi della Consensus Conference della Society of Critical Care Medicine. Immagine adattata da Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016.

Gli studi epidemiologici riguardo la sepsi, attualmente disponibili, sono estremamente eterogenei e comprendono valutazioni retrospettive, incentrate sulle diagnosi di dimissione ospedaliera, e valutazioni prospettiche, basate su indagini osservazionali [5,6].

Le proiezioni sul territorio nazionale delle diagnosi di dimissione ospedaliera negli USA hanno evidenziato nel 2014 che il 6% dei pazienti era ricoverato per sepsi, dato che riconduceva ad un trend stabile (0.5 %) nel tempo (2009-2014). Per il 54.7% dei pazienti settici (94.956) era stato necessario un ricovero in ambito intensivistico [7].

La frequenza di shock settico, diagnosticato all'ingresso in un'Unità di Terapia Intensiva (UTI), risulta molto variabile negli USA (2,5%-23.4 %) ma in media è inferiore rispetto a quella rilevata nelle UTI in Europa (6% v.s. 11.4%) [8].

Nello studio multicentrico SOAP, che ha coinvolto le UTI di 24 paesi europei, l'incidenza della sepsi è risultata pari al 37.4 % [9]. Le differenze di incidenza di sepsi riscontrate tra i diversi paesi europei (12.6% in Francia vs. 27.1% in Inghilterra) è stata attribuita non solo alla differente gravità dei pazienti, ma anche al numero di posti letto disponibili nelle diverse UTI (38.4/100.000 in Francia vs. 8.6/100.000 in Inghilterra) [10].

Uno studio italiano effettuato nella regione Piemonte ha mostrato che l'incidenza della sepsi in ICU (11,4%) era sovrapponibile a quella di altri paesi europei, con un'incidenza di 25 casi ogni 100.000 abitanti per anno [11]. Queste stime, applicate alla popolazione dell'Emilia-Romagna, fanno

ipotizzare che ogni anno si verifichino da 6.000 a 10.000 casi di sepsi (assumendo un'incidenza fra 1,5/1.000 e 2,4/1.000) e da 2.000 a 4.000 casi di sepsi grave (assumendo un'incidenza fra 0,5/1.000 e 0,95/1.000).

La mortalità globale per sepsi è di oltre 5 milioni di decessi ogni anno e, solo negli USA, è di circa 200.000 soggetti in un anno, con oltre 700.000 ospedalizzazioni. Sebbene il tasso di mortalità per paziente ospedalizzato con sepsi si sia ridotto dal 24.1% (2010) al 14.8% (2015), nel 50% dei casi è dovuto a sepsi acquisite in ambito ospedaliero, che costituiscono la causa di morte più frequente nelle UTI [12]. La mortalità appare correlata all'età maggiore di 70 anni [13] nonché alla gravità del quadro settico: essa varia infatti dal 7 al 17% nella sepsi, mentre arriva ben al 60% nel caso di shock settico. Simili proporzioni si stimano anche nei paesi dell'Unione Europea con circa 1,4 milioni di casi di sepsi all'anno ed una mortalità variabile fra il 28% e il 50% [14].

Negli USA, il trattamento di un paziente con sepsi può costare fino a \$50.000, determinando un onere economico annuo della sepsi su base nazionale tra \$16 e \$25 miliardi [15]. Assumendo l'incidenza di 100.000 nuovi casi/anno, il servizio Sanitario Nazionale Britannico (UK's National Health Service) ha invece stimato il costo annuale della sepsi in £2.5 miliardi [16].

Alcuni studi europei hanno stimato che un solo caso di sepsi ospedaliera porta ad un prolungamento medio della degenza di circa 15 giorni, con aumento della spesa correlata stimato in un range da 5.000 € a 50.000 € [17]. Infatti, una infezione contratta durante la degenza in ospedale porta ad un incremento notevole dei costi di ricovero per prolungamento della degenza, ad un maggiore utilizzo di farmaci e antibiotici, ad un aumento del carico di lavoro del personale e ad un maggiore ricorso ad esami di laboratorio, con conseguenze in termini di prognosi del paziente e rischio di mortalità [17].

Alla luce di questo quadro di sintesi, la sepsi si presenta ormai come una malattia con evidenti ed elevati costi per le strutture sanitarie. In ambito nefrologico, non sono attualmente disponibili in letteratura dati sui costi della gestione di un paziente nefropatico settico, anche se le maggiori comorbilità dei pazienti, la carenza dei posti letto in UTI, l'incremento dell'utilizzo di terapie immunosoppressive, l'utilizzo di device permanenti e temporanei e l'età avanzata stanno determinando una crescita nel numero di pazienti nefropatici settici trattati nelle unità operative di nefrologia.

Il presente lavoro si propone di valutare i costi della sepsi in termini addizionali – individuando cioè la misura in cui un paziente con sepsi possa presentare costi aggiuntivi rispetto ad un paziente senza – prendendo in considerazione i costi diretti dell'Unità Operativa Complessa di Nefrologia (UOCn) presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Ferrara. I dati di mortalità associati alle sepsi vengono altresì considerati quali misure delle conseguenze delle sepsi nella prospettiva sociale.

## Metodi

### La coorte dei pazienti

Avendo disegnato uno studio di tipo retrospettivo, l'estrazione dei dati dei pazienti ricoverati nel 2017 presso l'UOCn oggetto di studio è stata effettuata utilizzando il database pazienti trasmesso alla Regione Emilia-Romagna; l'estrazione è stata effettuata dal Responsabile del Nucleo Aziendale dei Controlli (NRC), in collaborazione con il Servizio di Statistica Sanitaria.

È stato applicato l'algoritmo regionale definito dal NRC, impostando la ricerca sulla diagnosi principale e su tutte le diagnosi secondarie, con lo scopo di rilevare tutti i casi di sepsi, compresi

quelli a minore impatto economico e assistenziale, non meritevoli di essere registrati in posizione di diagnosi principale.

Per l'identificazione dei pazienti settici sono stati selezionati tutti i casi contenenti almeno una delle diagnosi elencate nella Tabella I, in qualsiasi posizione; ad ogni record selezionato è stato successivamente assegnato il valore "1" o il valore "2", in relazione al tipo di codice rilevato: i codici del primo raggruppamento (tipologia 1), infatti, descrivono condizioni esclusive di sepsi/setticemia mentre i codici del secondo (tipologia 2) descrivono condizioni generiche, comprese anche situazioni di setticemia mal definite o scarsamente specifiche (Tabella I).

Tipologia 1*		Tipologia 2**	
Codice	Diagnosi	Codice	Diagnosi
0031	Setticemia da Salmonella	639.0	Infezione del tratto genitale e della pelvi (in gravidanza) (comprende Endometrite Parametrite Peritonite pelvica Salpingite Salpingo-ooforite Sepsis SAI Setticemia SAI)
020.2	Peste setticemica	999.3	Altre infezioni da cure mediche, non classificate altrove (comprende Infezione - compresa Sepsis e setticemia - successiva infusione, iniezione, trasfusione, o vaccinazione)
022.3	Setticemia carbonchiosa	670.0	Infezioni puerperali maggiori
036.2	Meningococcemia (compresa Setticemia meningococcica)	998.0	Shock postoperatorio, non classificato altrove comprende Collasso SAI (durante o risultante da intervento) Shock (endotossico) (ipovolemico) (settico) (durante o risultante da intervento)
036.3	Sindrome Waterhouse-Friderichsen, meningococcica (comprende Surrenalite emorragica meningococcica, Sindrome surrenale meningococcica, Sindrome di Waterhouse-Friderichsen SAI)	998.59	Altra infezione postoperatoria (comprende Ascesso, postoperatorio Setticemia postoperatoria)
036.89	Altre forme specificate di infezioni meningococciche	098.89	Infezione gonococcica di altre sedi specificate (comprende Gonococcemia)
036.9	Infezione meningococcica non specificata (comprende Infezione meningococcica SAI)		
038.xx	Setticemia (declinata in codici fino a 5 cifre)		
054.5	Setticemia erpetica		
785.52	Shock settico		
785.59	Altro shock senza menzione di trauma		
790.7	Batteriemia non specificata		
995.9x	SISR, sepsi, sepsi grave (declinato in codici a 5 cifre)		
112.5	Candidosi disseminata		

\* Condizioni esclusive di sepsi/setticemia

\*\* Condizioni generiche, comprese anche situazioni di setticemia mal definite o scarsamente specifiche

Tabella I: Elenco delle diagnosi di sepsi divise in base alla tipologia

La coorte totale dei pazienti è stata divisa in due gruppi: i pazienti con sepsi e i pazienti senza sepsi. Quest'ultimo è stato utilizzato come gruppo di controllo, rispetto al quale poter misurare i costi aggiuntivi generati dal trattamento del gruppo dei pazienti con sepsi.

Vista la diversa composizione dei due gruppi, è stata condotta un'analisi della confrontabilità per accertare che la differenza nei costi fosse attribuibile soltanto alla sepsi e non all'incidenza di altre variabili (età, compromissione clinica, ecc.) definitorie della composizione dei gruppi stessi. Pertanto, è stata condotta un'analisi e confronto della frequenza percentuale dei pazienti presenti nei due gruppi secondo i vari attributi recensiti e valutandone il grado di diversità.

### La scheda di rilevazione

Per ciascun paziente del campione sono stati raccolti dati anagrafici, ematochimici, clinici e terapeutici direttamente dall'analisi delle cartelle cliniche. Alcuni dati anagrafici ed amministrativi quali età, sesso, tipo di dimissione, eventuale decesso, durata complessiva della degenza e numero di giorni di permanenza in UOCn, invece, sono stati ricavati direttamente dagli appositi flussi informativi.

Per la registrazione dei dati è stata utilizzata la scheda aziendale "SEPSI" validata dal Servizio di Malattie Infettive dell'AOU e modificata con i dati inerenti alla dialisi e le sue relative modalità. In sintesi, i dati riguardavano:

- la diagnosi di ammissione o motivo di ingresso, cioè la causa del ricovero;
- la diagnosi principale di dimissione registrata sulla SDO;
- la valutazione all'ingresso;
- la rivalutazione alla dimissione;
- i fattori di rischio;
- diagnosi secondarie registrate sulla SDO;
- intervento chirurgico o posizionamento del catetere;
- gestione dialisi;
- dati correlati all'intervento chirurgico o posizionamento del catetere.

Nel presente lavoro, per conformità con le attività di rilevazione condotte dal NRC, la definizione di sepsi si riferisce ai pazienti classificati con sepsi, sepsi grave o shock settico. È stata effettuata una doppia valutazione del paziente, all'ingresso e alla dimissione, per identificare l'esito del processo infettivo.

### I costi unitari

Al fine di stimare i dati di costo dei pazienti con sepsi e dei pazienti senza è stato preso a riferimento il costo medio giornaliero di una giornata di degenza presso l'UOCn, dato disponibile presso la struttura di controllo di gestione dell'AOU (Tabella II).

Per calcolare il costo del trattamento antibiotico è stato utilizzato il dato rilevato attraverso l'analisi puntuale della documentazione clinica: i costi di acquisto del farmaco stesso, il numero di somministrazioni giornaliere previste dal piano terapeutico e la durata del trattamento.

Per stimare il costo relativo ad un ricovero per sepsi, sono stati dunque sommati:

- il costo medio della giornata di degenza calcolato nell'anno 2017 (sottratto il costo della terapia antibiotica), moltiplicato per il numero complessivo di giornate di degenza consumate;
- i costi specifici, emersi dalla lettura puntuale dei piani terapeutici, correlati al trattamento antibiotico eseguito in corso di degenza.

Infine, per quanto riguarda la mortalità, essa è stata espressa come percentuale di decessi all'interno del gruppo di pazienti osservato; la mortalità addizionale è stata calcolata come differenza relativa tra la mortalità nei pazienti settici e nel gruppo di controllo.

FATTORI PRODUTTIVI	IMPORTO (€)
Medicinali	448.541,16
Dispositivi Medici	188.749,51
Materiale Economale	20.481,13
Materiale Vario	373,99
<b>Totali consumo di beni</b>	<b>658.145,79</b>
Personale dirigente voci fisse	778.924,95
Personale dirigente voci variabili	1,57
Personale comparto voci fisse	2.613.513,16
Personale comparto voci variabili	16.231,4
Guardie	229.755,34
<b>Totale Personale</b>	<b>3.638426,06</b>
Manutenzione Attrezzature Sanitarie	16.372,29
Manutenzione Tecnico Economali	603,98
<b>Totale Manutenzioni</b>	<b>16.976,27</b>
Ribaltamento prestazioni radiologiche	157.144,94
Ribaltamento prestazioni laboratoristiche	264.466,22
Ribaltamento prestazioni anatomia patologica	4.049,86
Ribaltamento altre prestazioni sanitarie	207.811,08
Ammortamenti	33.368,66
Appalti	172.968,03
Appalto pulizie	144.970,11
Altri costi	1.212.651,93
<b>Totale Costi diretti</b>	<b>6.095.086,79</b>
Rilevazione costo pasti	145.455,55
Servizio di lavanderia	111.811,71
Utenze	367.164,58
Ribaltamento terapie intensive	153.329,10
Ribaltamento gruppi operatori	6.482,95
<b>Totale Costi indiretti</b>	<b>784.243,89</b>
<b>TOTALE COSTI</b>	<b>6.879.330,68</b>

Tabella II: Costi diretti/indiretti del reparto di Nefrologia



## Risultati

I dati relativi al numero dei dimessi per anno dell' UOCn sono descritti nella Tabella III, distinti per tipologia di codice rilevato (tipologia "1" e "2"); per ciascun anno e ciascun raggruppamento di codici è descritto il numero di casi per i quali si registra dimissione per decesso del paziente.

Pazienti con diagnosi sepsi - UO di Nefrologia											
ANNO	Tipologia 1*			Tipologia 2**				Totale (Tipologia 1 + Tipologia 2)	Totale dimessi		
	Dimessi	Deceduti	Totale	Dimessi	Deceduti	Totale	UO Nefrologia		Sepsi		
	n.	n.	%	n.	n.	n.	%	n.	n.	%	
2003	14	10	41,7	24	1	0	0	1	25	379	6,6
2004	12	7	36,8	19	1	0	0	1	20	407	4,9
2005	24	9	27,3	33	3	0	0	3	36	411	8,8
2006	24	9	27,3	33	0	0	0	0	33	429	7,7
2007	23	6	20,7	29	0	0	0	0	29	441	6,6
2008	18	12	40,0	30	1	0	0	1	31	391	7,9
2009	37	8	17,8	45	1	0	0	1	46	420	11,0
2010	23	7	23,3	30	1	0	0	1	31	412	7,5
2011	14	10	41,7	24	1	0	0	1	25	391	6,4
2012	24	8	25,0	32	3	0	0	3	35	362	9,7
2013	20	15	42,9	35	2	0	0	2	37	405	9,1
2014	44	21	32,3	65	3	0	0	3	68	425	16,0
2015	39	13	25,0	52	0	0	0	0	52	436	11,9
2016	36	16	30,8	52	1	1	50	2	53	436	12,2
2017	40	20	25	60	1	0	0	1	61	408	15,0
<b>Totale</b>	<b>392</b>	<b>171</b>	<b>30,4</b>	<b>563</b>	<b>19</b>	<b>1</b>	<b>3,5</b>	<b>20</b>	<b>582</b>	<b>6153</b>	

\* Condizioni esclusive di sepsi/setticemia

\*\* Condizioni generiche, comprese anche situazioni di setticemia mal definite o scarsamente specifiche

**Tabella III: Dati relativi al numero dei pazienti dimessi e deceduti divisi in base alla tipologia di sepsi dell'Unità Operativa Complessa di Nefrologia (UOCn) di Nefrologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara**

### Il costo medio di un caso di sepsi

Le principali caratteristiche cliniche della popolazione sono riassunte nella Tabella IV.

Nel corso dell'anno 2017, l'UOCn ha erogato 5.757 giorni complessivi di degenza. Il sistema di determinazione dei costi in AOU, con riferimento all'UOCn, ha imputato nell'anno 2017 costi diretti pari a 6.095.086,79 € nonché una quota di costi indiretti/comuni pari a 784.243,89 € (di questi ultimi 153.329,10 € rappresentano la quota parte di costi di Terapia Intensiva indotti dalle azioni dell'UOCn). Complessivamente, i costi indiretti sono risultati pari all'11,5% del totale quando l'oggetto di costo è stato individuato nella UOCn.

Rapportando i costi complessivi, ad esclusione della quota parte di costi della terapia intensiva, al numero complessivo di giornate di degenza consumate, si ottiene un costo medio di una giornata di degenza pari a 1.168,31 €. Sottraendo solo il costo totale degli antibiotici utilizzati in degenza nel 2017, pari a 59.874 €, ai costi totali di degenza il valore del costo medio di una giornata di degenza corrispondeva a 1.159,58 €.

Questo valore appare fortemente influenzato dal costo relativo al personale, calcolato a 3.638.426,06 € e pari al 59.7% dei costi diretti. Esso includeva un elevato costo del personale del comparto (2.613.513,16 € di costi fissi e 16.231,04 € di costi variabili), condizionato dalle peculiarità del servizio, dall'organizzazione del lavoro e dalla tipologia di servizi richiesti dai pazienti nefropatici (in particolare i servizi di emodialisi).

Nel 2017, la durata media della degenza di un paziente con sepsi dimesso dalla UOCn era di 16,7 giorni, risultando mediamente più lunga di 8,7 giorni rispetto al controllo. Attribuendo a ciascuna giornata il costo medio di 1.159,58 €, si è ottenuto un costo complessivo medio pro capite di 19.364,98 €.

	PAZIENTI SENZA SEPSI (n.347)	PAZIENTI CON SEPSI (n.61)	
Età, aa ± DS	70,0 ± 14,9	66,9 ± 14,5	*p=0.1
Sesso, M %	63,2	61,3	**p=0.8
Diabete, %	31,6	41,7	**p=0.1
Obesità, %	10,5	8,3	**p=0.9
Sindrome da immobilizzazione, %	5,3	2	**p=0.2
Terapia con immunosoppressori, %	26,3	21,9	**p=0.8
Terapia con steroidi, %	31,6	26,8	**p=0.8
Chemioterapia, %	5,3	2	**p=0.2
Malattie Cardiovascolari, %	73,7	83,3	**p=0.9
Malattie Apparato Respiratorio, %	10,5	16,7	**p=0.7
Malattie Cronico-degenerative, %	21,1	33,3	**p=0.03
Dialisi, %	57,9	62,1	**p=0.8
Trapianto Renale %	25,6	21,9	**p=0.5

\* Test T di Student

\*\* Test chi quadrato

#### Tabella IV: Caratteristiche cliniche del campione

Il costo medio totale pro-capite della terapia antibiotica nei controlli, pari ad 14,15 € (DS 18,74), era notevolmente inferiore ad una monoterapia (29.1%) in corso di sepsi, pari a 499,10 € (DS 647,36). I costi della antibiotico terapia pro-capite incrementavano ulteriormente nel gruppo con sepsi considerando che il 54,2% e 16,7 % effettuava rispettivamente una duplice [769,76 € (DS 1.136,19)] o triplice terapia [1.497,37 € (DS 1.942,1)]. Effettuando una media pesata in base al numero di antibiotici somministrati, il costo medio giornaliero pro capite di terapia antibiotica nei pazienti con sepsi risultava pari ad 222,91 €. Sommando il costo medio totale ponderato della antibiotico terapia per paziente con sepsi (pari a 3.722,60 €) al costo medio totale di una degenza per sepsi in UOCn, il costo medio complessivo di questa tipologia di pazienti ammontava a 23.087,57 € (Tabella V).



	PAZIENTI SENZA SEPSI (n.347)	PAZIENTI CON SEPSI (n.61)
Durata media della degenza, gg	8	16,7
Costo medio giornaliero di una giornata di degenze, €	1.159,58	1.159,58
Costo medio totale della degenza (esclusa la terapia antibiotica), €	9.276,64	19.364,98
Costo medio giornaliero della terapia antibiotica, €	1,76	222,91
Costo medio totale della antibiotico terapia, €	14,15	3.722,60
Costo medio totale ospedaliero, €	9.290,79	23.087,57

**Tabella V: Confronto dei costi di un paziente con sepsi rispetto al controllo nell'Unità Operativa di Nefrologia**

L'analisi dei costi totali giornalieri della terapia antibiotica in base alle caratteristiche dei pazienti non è risultata statisticamente significativa, tranne per una leggera tendenza dei maschi ad avere costi maggiori rispetto alle femmine (874,03 € vs 305,45 €,  $p=0.09$ ).

### Il rischio di morte nel paziente con sepsi

Quasi la metà dei pazienti affetti da sepsi morivano durante il ricovero: la mortalità, infatti, era pari al 41,7%. La mortalità addizionale era invece del 312%: per ogni paziente non settico deceduto nell'UOCn, ne morivano quasi 4 in più con sepsi.

Mediamente, il rischio di morte in un paziente con sepsi era quasi il quadruplo rispetto ai controlli (10,5%,  $p<0.01$ ). Tenendo anche conto della consistenza della casistica, non vi era una maggior mortalità addizionale nei pazienti con sepsi in base alle loro caratteristiche.

### **Discussione**

Questo studio analizza per la prima volta l'impatto economico della gestione della sepsi in un paziente nefropatico ricoverato in un UOCn mediante l'analisi dei costi "reali". Nella realtà esaminata il problema ha assunto particolare rilevanza in relazione all'elevata percentuale di casi di sepsi sul totale dei dimessi; nell'anno 2017, la percentuale complessiva di pazienti con sepsi dimessi dalla UOCn rappresentava il 15% della casistica trattata nel periodo, a fronte di un dato dell'AOU del 5,5% (Tabella Supplementare I). La quasi totalità delle diagnosi di sepsi erano altamente specifiche e ad elevata severità clinica poiché riportate in diagnosi principale con i codici della tipologia 1.

Il numero di pazienti ai quali è stata fatta diagnosi di sepsi è risultato in tendenziale incremento nel tempo (6,6 % del 2003 vs 15% del 2017) con due picchi in corrispondenza degli anni 2009 e 2014 che non hanno un corrispettivo nel dato dell'AOU (Tabella Supplementare I). I fenomeni che guidano questo comportamento potrebbero essere i più vari: si può ipotizzare una maggiore sensibilità dei clinici che, nel tempo, sono portati a segnalare con maggiore frequenza i casi di sepsi/setticemia; una variazione dei criteri clinici che permettono di formulare una diagnosi di sepsi (l'adozione di criteri sempre meno restrittivi potrebbe giustificare il progressivo incremento); una modificazione della casistica trattata, nel senso di una popolazione sempre più anziana, affetta da comorbidità di rilievo e tendenzialmente destinate ad un progressivo aggravamento nel tempo; un problema di tipo sociale, rappresentato dalla ospedalizzazione del congiunto nella fase terminale della malattia (il desiderio di non far morire a casa propria il paziente, a differenza di quanto si registra in altri ambiti sociali); una problematica di tipo assistenziale, correlata alle

conoscenze degli operatori e/o all'organizzazione del lavoro.

I costi unitari adottati per la valorizzazione delle risorse ospedaliere derivano dalla rilevazione dei fattori produttivi consumati dal paziente e dalla conseguente valorizzazione monetaria, dunque rappresentativi del reale peso economico delle risorse utilizzate.

Dallo studio è risultato che il costo medio aggiuntivo di un caso di sepsi in ambito ospedaliero nefrologico (13.796,78 €) era notevolmente elevato rispetto al controllo (Tabella V). Se confrontiamo i costi calcolati con la valorizzazione correlata ai DRG prodotti, otteniamo un saldo tendenzialmente negativo. Infatti, per i casi classificati nel DRG 575-Setticemia con ventilazione meccanica  $\geq 96$  ore ed età  $>17$ , è riconosciuta una tariffa regionale pari a 22.843,01 € (per un ricovero di durata compresa tra 2 e 65 giorni); per il DRG 576-Setticemia con ventilazione meccanica  $<96$  ore ed età  $>17$ , è riconosciuta una tariffa pari a 5.877,32 € (per un ricovero di durata compresa tra 2 e 31 giorni); al superamento del valore massimo di giorni specificato per ciascun DRG 575-576 è riconosciuta una tariffa aggiuntiva pari a 227,68 €. Al DRG 316-Insufficienza Renale (quello *tipico* per la Nefrologia), invece, è riconosciuta una tariffa pari a 3.995,87 € per un ricovero di durata compresa tra 2 e 20 giorni.

Pazienti con diagnosi di sepsi - AOU											
ANNO	Tipologia 1*			Tipologia 2**				Totale (Tipologia 1 +Tipologia 2)	Totale dimessi		
	Dimessi	Deceduti	Totale	Dimessi	Deceduti	Totale	AOU		Sepsi		
	n.	n.	%	n.	n.	n.	%	n.	n.	%	
2003	236	168	41,6	404	55	11	16,7	66	470	29474	1,6
2004	248	134	35,1	382	62	6	8,8	68	450	29792	1,5
2005	238	157	39,7	395	49	6	10,9	55	450	29828	1,5
2006	219	153	41,1	372	53	13	19,7	66	438	28935	1,5
2007	345	191	35,6	536	48	8	14,3	56	592	28740	2,1
2008	413	238	36,6	651	68	8	10,5	76	727	28308	2,6
2009	421	247	37,0	668	53	9	14,5	62	730	27612	2,6
2010	435	236	35,2	671	37	4	9,8	41	712	27615	2,6
2011	365	243	40,0	608	45	4	8,2	49	657	26840	2,4
2012	385	254	39,7	639	52	4	7,1	56	695	23728	2,9
2013	420	272	39,3	692	65	9	12,2	74	766	23839	3,2
2014	543	288	34,7	831	59	7	10,6	66	897	24597	3,6
2015	563	338	37,5	901	58	1	1,7	59	960	24888	3,9
2016	596	360	37,7	956	85	4	4,5	89	1045	25275	4,1
2017	853	476	35,8	1329	50	7	12,3	57	1386	26324	5,3
<b>Totale</b>	<b>6280</b>	<b>3755</b>	<b>37,4</b>	<b>10035</b>	<b>839</b>	<b>101</b>	<b>10,7</b>	<b>940</b>	<b>10975</b>	<b>405795</b>	

\* Condizioni esclusive di sepsi/setticemia

\*\* Condizioni generiche, comprese anche situazioni di setticemia mal definite o scarsamente specifiche

**Tabella Supplementare I: Dati relativi al numero dei pazienti dimessi e deceduti divisi in base alla tipologia di sepsi dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Ferrara**

Agli aspetti appena considerati inerenti la dimensione finanziaria dei casi oggetto di studio, inoltre, si aggiunge un ulteriore aspetto che deprime l'impatto finanziario dell'attività dell'UOCn in analisi. Ad intervenire, infatti, è la modalità di valorizzazione della produzione negli accordi tra l'AOU (setting dello studio) e la locale azienda territoriale committente; la produzione effettiva non è

valorizzata poiché l'accordo tra le due aziende si fonda sulla definizione di un valore economico complessivo annuale concordato che, nel breve periodo, non è suscettibile di variazioni né, conseguentemente, risulta sensibile a variazioni di costi sostenuti, correlati alla tipologia di casistica trattata od ai protocolli adottati. Pertanto, nella prospettiva aziendale, l'incremento dell'insorgenza di sepsi determina un ulteriore disequilibrio finanziario associabile all'attività nefrologica.

Altro importante aspetto del presente studio è stato la percentuale di decessi ospedalieri nei pazienti con sepsi, che è risultata particolarmente elevata, attestandosi attorno al 30%. Pur rilevando una certa stabilità nell'andamento dei valori percentuali calcolati, e in alcuni casi addirittura una riduzione, dai nostri dati emergeva comunque con prepotenza la rilevanza della problematica in esame: per le condizioni raggruppate all'interno della prima tipologia di codici, il numero di decessi/anno registrato nell'anno 2017 è più che raddoppiato in 10 anni. Inoltre, anche se il dato di mortalità da sepsi in rapporto al totale dei pazienti dell'UOCn affetti (32,8%) era sovrapponibile a quello dell'AOU (32,7%) nel 2017 (Tabella supplementare I), era invece quasi il triplo (10,5%,  $p < 0,001$ ) rispetto al gruppo controllo.

## Conclusioni

Secondo la nostra esperienza, il costo ospedaliero totale di un paziente nefrologico con sepsi (23.087,57 €) è pari quasi al triplo di quello di un analogo paziente senza sepsi (9.290,79 €) per via di una degenza media più lunga di 8,7 gg e dei costi medi giornalieri elevati della terapia antibiotica (221,24 €), che si avvale spesso (70,1%) di più farmaci. Inoltre, per un paziente con sepsi, il rischio di morire durante il ricovero è il quadruplo di quello di un paziente senza sepsi.

Studi multicentrici regionali e nazionali sono necessari per confermare i nostri dati preliminari e favorire l'allocatione delle necessarie risorse in termini di diagnosi, terapia e prevenzione della sepsi, patologia sempre più diffusa anche in ambito nefrologico.

Lo studio condotto presenta alcuni limiti insiti nelle scelte metodologiche: il campione di pazienti analizzato è rappresentativo solo del centro oggetto di studio; il periodo osservato (12 mesi) è di breve ampiezza temporale; vi è disequilibrio tra la numerosità del gruppo di controllo e quello dei pazienti con sepsi, nonostante una discreta dimensione campionaria complessiva e la buona confrontabilità clinica tra i due gruppi. Inoltre, il sistema di rilevazione dei costi in uso presso l'Azienda, e tipico delle aziende sanitarie pubbliche, pur distinguendo le diverse tipologie di costi, rende impossibile la distinzione tra costi specifici e costi generali sostenuti per la gestione di una sottopopolazione di pazienti al livello di unità operativa. Pertanto, la determinazione dei costi ha fatto ampio riferimento alla giornata della degenza e alle principali componenti di costi direttamente riferibili al paziente e oggettivamente rilevabili.

I risultati dello studio conducono comunque ad alcune importanti riflessioni:

- è necessario un attento controllo della problematica infettiva a vantaggio del paziente, primo obiettivo delle nostre attività assistenziali, ma anche per ridurre i costi di gestione e, nel caso specifico, il deficit negativo correlato alla condizione in esame;
- è opportuno lavorare per ottimizzare l'assistenza e ridurre la durata della degenza in caso di paziente settico;
- è opportuno attivare idonei percorsi formativi per sviluppare la capacità dei componenti dell'equipe di riconoscere tempestivamente segni e sintomi caratteristici del quadro clinico di sepsi, al fine di avviare tempestivamente gli interventi terapeutici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front Immunol* 2018; 27(9):2147.
2. Graziani G, Buskermolen M, Oldani S, Brambilla G. Sepsis, insufficienza renale acuta e “multipleorgan dysfunction syndrome”. *G Ital Nefrol* 2006; 23(S36):S13-21.  
[https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2006/S-36/S013-S021\\_Graziani.pdf](https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2006/S-36/S013-S021_Graziani.pdf)
3. Levy MM, Fink MP, Marshall, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 3:1250-6.
4. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801-10.
5. Meyer N, Harhay MO, Small DS, et al. Temporal Trends in Incidence, Sepsis-Related Mortality, and Hospital-Based Acute Care After Sepsis. *Crit Care Med* 2018; 46(3):354-60.
6. Hajj J, Blaine N, Salavaci J, Jacoby D. The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. *Healthcare (Basel)* 2018; 6(3):90.
7. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA* 2017; 318(13):1241-9.
8. Vincent JL, Jones G, David S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019; 23(1):196.
9. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34(2):344-53.
10. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5(1):4-11.
11. Sakr Y, Elia C, Mascia L, et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. *Minerva Anestesiol* 2013; 79:993-1002.
12. Moore JX, Donnelly JP, Griffin R, et al. Defining Sepsis Mortality Clusters in the United States. *Crit Care Med* 2016; 44(7):1380-7.
13. Kotfis K, Wittebole X, Jaschinski U, et al. ICON Investigators. A worldwide perspective of sepsis epidemiology and survival according to age: Observational data from the ICON audit. *J Crit Care* 2019; 51:122-32.
14. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, and Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol Insights* 2019; 12:1178636118825081.
15. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40(3):754-76
16. Daniels R. The incidence, mortality and economic burden of sepsis. In *NHS Evid Emerg & Urgent Care* 2009.
17. Gattuso G, Tomasoni D, Palvarini R et al. Effetti del monitoraggio sistematico sulla prevenzione delle infezioni ospedaliere: la sorveglianza basata sui dati del laboratorio di microbiologia. *G Ital Nefrol* 2007; 24(S38):33-38.