



*Capitolo 14*

## **Analisi per patologia**

### *Analysis by pathology*

14a. Impatto economico dell'immunonutrizione nei pazienti chirurgici oncologici

*English Summary*

14b. L'impatto dei nuovi anticoagulanti nella pratica medica e sulla profilassi della Fibrillazione Atriale a livello regionale

*English Summary*

14c. Le analisi sulla qualità della vita: il caso della Psoriasi cronica a placche

*English Summary*

## CAPITOLO 14

### Analisi per patologia

In continuità con le ultime edizioni del Rapporto Sanità, anche quest'anno dedichiamo un capitolo ad alcune analisi per patologia, assumendo una prospettiva trasversale rispetto alle analisi per area di assistenza con cui è organizzato il Rapporto.

La scelta delle aree di analisi deriva da valutazioni relative alla rilevanza sociale delle patologie, dal contenuto di innovazione nelle terapie, scegliendo fra gli approfondimenti specifici realizzati dai ricercatori del C.R.E.A. Sanità.

Nei contributi ci si astiene da qualsiasi valutazione comparativa fra singole tecnologie alternative, privilegiando la descrizione e la valutazione degli impatti epidemiologici, economici e sociali.

Quest'anno il capitolo prende in considerazione:

- l'immunonutrizione (Capitolo 14a); nello specifico si riportano i risultati di un'analisi sull'impatto economico sul SSN derivante dall'applicazione delle linee guida della *European Society for Clinical Nutrition*

*and Metabolism* (ESPEN), che raccomandano la nutrizione immunomodulante nei pazienti chirurgici con tumori testa-collo e gastrointestinali. In particolare, si analizzano le indicazioni per pazienti con diagnosi principale di tumore gastrointestinale sottoposti ad interventi chirurgici di resezione gastroesofagea, pancreatocomia e resezione colon-rettale;

- anticoagulanti e fibrillazione atriale (Capitolo 14b); nello specifico, la percezione dei medici di medicina generale sul trattamento e la presa in carico dei pazienti in profilassi con anticoagulanti oltre che le evidenze sulle modifiche intervenute nella quota di pazienti in profilassi, dopo l'introduzione dei NAO;
- la qualità della vita dei pazienti affetti da psoriasi (Capitolo 14c); nello specifico si è analizzata la qualità della vita di un campione di pazienti afferenti a 12 Centri PSOCARE prima e dopo la terapia con farmaci biologici.

## Analysis by pathology

According with the 11<sup>st</sup> editions of our Report, we are once again dedicating a chapter to some analysis by pathology – thus assuming a transversal perspective compared to the analysis by assistance area method used in the rest of the Report.

The choice of analysis areas derives from assessments relative to the social relevance of the pathologies, innovative contents of treatments, choosing between specific studies conducted by C.R.E.A. Sanità researchers.

In the contributions we abstain from any whatsoever comparative evaluation between single alternative technologies, privileging the description and assessment of epidemiological, economic and social impacts.

This year, the said chapter will be taking the following into consideration:

- immunonutrition (Chapter 14a); specifically reporting the results of the economic impact on National Healthcare Service deriving from the application of European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines, which recommend immunomodulating nutrition in surgical patients suffering from head-neck and gastrointestinal cancer. In particular, the analysis is focused on patients with principal diagnosis of gastrointestinal cancer subjected to surgery for gastroesophageal resection, pancreatectomy and colon-rectal resection;
- anticoagulants and atrial fibrillation (Chapter 14b); specifically, the perception of general practitioners regarding treatment and taking charge of patients in anticoagulant treatment, as well as evidence on changes to the proportion of patients in treatment following the introduction of the “New” Anticoagulant Oral drugs.
- The quality of life of patients suffering from psoriasis (Chapter 14c); specifically, it analyzes the quality of life prior and subsequent to treatment with biological drugs, of a sample of patients attending 12 PSO-CARE Centres.

## CAPITOLO 14a

### Impatto economico dell'immunonutrizione nei pazienti chirurgici oncologici

*d'Angela D.<sup>1</sup>, De Luca R.<sup>2</sup>, Ficari F.<sup>3</sup>, Gasbarrini A.<sup>4</sup>, Marrocco W.<sup>5</sup>, Montorsi M.<sup>6</sup>, Spandonaro F.<sup>7</sup>*

#### 14a.1. Il contesto

L'immunonutrizione (IMN) consiste nella somministrazione integrativa di nutrienti specifici in grado di modulare la risposta infiammatoria ed incrementare quella immunitaria di un soggetto.

La sua funzione è quella di utilizzare i principi nutritivi per favorire la diminuzione dello stato di iper-infiammazione e/o favorire l'azione del sistema immunitario; può essere applicata in diverse condizioni cliniche, in forme acute o croniche, per via orale (os), enterale (sondino naso-gastrico) o parenterale (endovena).

Significativo è il contributo dell'IMN nella riduzione dei rischi legati alle complicanze dell'infiammazione acuta post-operatoria.

In casi del genere, la sola somministrazione minima di nutrienti per via enterale è in grado di prevenire l'atrofia dei villi intestinali e l'atrofismo della mucosa, di aumentare la barriera immunitaria intestinale e di ridurre la traslocazione batterica. Tuttavia, ricordiamo che un adeguato (e non minimo) supporto nutrizionale è in grado di prevenire sia la malnutrizione che le varie ripercussioni sul sistema immunitario.

Di fatto, malgrado le copiose evidenze in letteratura e le indicazioni riportate in diverse Linee Guida internazionali e nazionali, il ricorso all'IMN continua ad essere, però, praticamente negletto a livello nazionale.

Il presente contributo riporta i risultati di un'analisi dell'impatto economico sul SSN derivante dell'applica-

zione delle linee guida dell' *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) che raccomandano la nutrizione immunomodulante, a base di arginina, acidi grassi omega-3 e nucleotidi, nei pazienti chirurgici con tumori testa-collo e gastrointestinali: in particolare si analizzano le indicazioni per pazienti con diagnosi principale di tumore gastrointestinale sottoposti ad interventi chirurgici di resezione gastroesofagea, pancreatocomia e resezione colon-rettale.

Nel presente contributo, al fine di analizzare l'impatto economico dell'applicazione delle linee guida, si è sviluppata una simulazione di *budget impact*, nella prospettiva del SSN, limitata ai pazienti con tumore gastrointestinale, sottoposti a procedure di resezione gastroesofagea, pancreatocomia e resezione colonrettale, in quanto rappresentano un sottogruppo importante della popolazione *target* delle linee guida ESPEN.

#### 14a.2. Materiali e metodi

Sono diverse le linee guida europee e nazionali che raccomandano l'adozione dell'IMN nella pratica clinica (ESPEN, ERAS, etc.).

Prendendo in analisi le linee guida ESPEN, queste raccomandano l'IMN enterale con substrati immunomodulanti, quali arginina, acidi grassi omega-3 e nucleotidi, in caso di pazienti sottoposti ad interventi chirurgici e a trapianto di organi. La via di somministra-

<sup>1</sup> C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

<sup>2</sup> I.R.C.C.S. Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari

<sup>3</sup> Università degli Studi di Firenze

<sup>4</sup> Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>5</sup> Centro Studi Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)

<sup>6</sup> Università *Humanitas*, Rozzano (Mi)

<sup>7</sup> Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

Tabella 14a.1. Riduzione degenza, complicanze e relativi costi (€)

	Normonutriti	Malnutriti	Fonte
Riduzione degenza media (giorni)	-1,63	-3,3	Cerantola, 2011
Riduzione complicanze (numero)	-0,30	-0,25	Braga, 2005
Riduzione costo complicanze (%)	-36,0	-36,0	Elaborazione su dati Braga, 2014
Costo giornata di degenza (€)	414,3		Elaborazione su dati Braga, 2014 e tariffe DRG
Costo complicanze (€)	2.921	3.000	Braga, 2005
Costo consulenze pro-capite (€)	80,0		Elaborazione su dati CCNL
Costo prodotti IMN pro-capite per giornata di degenza (€)	28,9		Braga, 2005

Fonte: elaborazione su dati di letteratura, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

zione enterale deve essere preferita a meno di ostruzione intestinale o dell'ileo, *shock* severo o ischemia intestinale.

In particolare raccomandano una somministrazione peri-operatoria di 5/7 giorni prima e 5/7 giorni dopo per i pazienti normonutriti, allungando i giorni di somministrazione fino a 10/14 giorni prima nel caso di soggetti in stato di malnutrizione.

L'evidenza è supportata da copiosa letteratura che riferisce l'efficacia dell'utilizzo dell'immunonutrizione, e anche la sua costo-efficacia.

L'IMN ha, infatti, dimostrato di ridurre sia la degenza media, che il numero e costo delle complicanze, infettive e non (Cerantola, 2011; Song, 2015; Wong, 2016).

Nell'analisi condotta si è assunta una riduzione media di -1,63 giorni (Cerantola, 2011) per i normonutriti e di -3,3 giorni (Braga, 2002) per i malnutriti. Inoltre si assume una riduzione del numero di complicanze nel perioperatorio, di -0,30 e -0,25 rispettivamente per i normo ed i malnutriti (Braga, 2005; Braga, 2002).

Per quanto concerne i costi, essi sono riferiti al 2016, e in particolare si assume che il costo della degenza media sia pari a € 414,3, tenendo in considerazione sia quanto riportato in letteratura (Braga, 2004), che le tariffe DRG ad oggi in vigore.

Il costo medio delle complicanze è stato posto pari a € 2.921 nel caso dei normonutriti, e di € 3.000 (*expert opinion*) nel caso dei malnutriti; tale costo si riduce del -36% nel caso di somministrazione perioperatoria dell'IMN (Braga, 2005).

Tra le voci di costo è stato considerato quello dell'IMN e anche la consulenza del nutrizionista, con un costo per paziente di € 80, stimando (*expert opinion*) un impegno complessivo sul singolo paziente di 120 minuti. Non è

stato invece incluso il costo della somministrazione poiché non differisce a seconda della tipologia di nutrizione che il paziente assume (Tabella 14a.1).

Per stimare il *budget impact* si è partiti effettuando una analisi ad hoc per stimare la popolazione *target*, effettuata sulla base della casistica SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) regionale riferita all'anno 2014 (non si è ritenuto necessario stimare variazioni al 2016).

La casistica (chirurgia addominale maggiore) è suddivisa fra non eleggibili (impossibilitati alla somministrazione enterale o già nutriti con immunomodulanti) e eleggibili, questi ultimi a loro volta suddivisi fra normonutriti e malnutriti.

Per ogni gruppo si considerano separatamente i costi della IMN e i benefici in termini di riduzione delle giornate di degenza e delle complicanze (con i relativi costi).

### 14a.3. Risultati

In Italia, nel 2014, sono stati effettuati 142.869 ricoveri con diagnosi principale di tumore gastrointestinale, di cui 52.288 (36,6%) chirurgici e 90.581 (63,4%) medici.

I ricoveri chirurgici sono associati a 512 diverse procedure chirurgiche: non di meno l'87,3% della casistica si concentra in sole 37 procedure (Tabella 14a.2).

I ricoveri per procedure di resezione gastroesofagea, pancreatica e colon-rettale rappresentano il 31,0% (16.190 casi) della casistica chirurgica rilevata (Tabelle 14a.3, 14a.4, 14a.5).

I pazienti eleggibili risultano quindi 16.190 e, sulla base dell'esperienza clinica, di questi solo circa l'1%

Tabella 14a.2. Casistica ricoveri - per tipo di procedura. Valori assoluti, anno 2014

Intervento principale (ICD9)	N. Ricoveri	Descrizione procedura
4573	9398	Emicolectomia destra
4863	5210	Altra resezione anteriore del retto
5022	4815	Epatectomia parziale
5024	3773	Ablazione percutanea di tessuto o lesione epatici
4575	3414	Emicolectomia sinistra
437	1271	Gastrectomia parziale con anastomosi digiunale
4862	1237	Resezione anteriore del retto con contemporanea colostomia
4391	1167	Gastrectomia totale con interposizione intestinale
527	1140	Pancreaticoduodenectomia radicale
485	1081	Resezione del retto per via addominoperineale
4574	1033	Resezione del colon trasverso
5029	927	Altra demolizione di lesione del fegato
5411	898	Laparotomia esplorativa
4869	867	Altra resezione del retto
5421	835	Laparoscopia
503	820	Lobectomia del fegato
4399	729	Altra gastrectomia totale
4579	727	Altra asportazione parziale dell'intestino crasso
4576	650	Sigmoidectomia
5252	516	Pancreatectomia distale
4389	414	Altra gastrectomia parziale
458	380	Colectomia totale intraaddominale
4439	379	Altra gastroenterostomia senza gastrectomia
5025	372	Ablazione laparoscopica di tessuto o lesione epatici
4613	368	Colostomia permanente
4241	332	Esofagectomia parziale
4611	326	Colostomia temporanea
4835	323	Asportazione locale di lesione o tessuto del retto
5251	322	Pancreatectomia prossimale
4381	298	Gastrectomia parziale con trasposizione digiunale
5059	282	Altro trapianto del fegato
4621	270	Ileostomia temporanea
4610	252	Colostomia, SAI
9985	225	Ipertermia per il trattamento di tumore
526	211	Pancreatectomia totale
5219	209	Altre procedure diagnostiche sul pancreas
5137	201	Anastomosi fra dotto epatico e intestino

Fonte: elaborazione su dati di letteratura, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

effettua già IMN; inoltre, si stima che il 5% non sia eleggibile ad IMN enterale (*expert opinion*).

La quota di pazienti classificabili come malnutriti risulta del 40% (*Consensus Paper* ADI-SINPE, 2013).

In definitiva la popolazione *target* sulla quale stimare l'impatto economico dell'IMN risulta di 15.227 pazienti, di cui 9.136 normonutriti e 6.091 malnutriti (Tabella 14a.6).

Il costo medio pro-capite dell'IMN risulta pari a €

599,8, di cui il 13,4% relativo ai costi del nutrizionista etc..

A fronte di ciò si registrano € 675,2 di risparmi attribuibili alla riduzione attesa nella degenza media € 564,7 alla riduzione delle complicanze e € 426,6 ai costi dell'IMN.

L'assunzione di prodotti di IMN enterale nel perioperatorio, secondo quanto raccomandato dalle linee guida ESPEN, limitatamente ai pazienti sottoposti ad interventi

Tabella 14a.3. Ricoveri per resezione gastroesofagea - per tipo procedura. Valori assoluti, anno 2014

Procedura	N. ricoveri
Gastrectomia parziale con anastomosi digiunale	1.271
Gastrectomia totale con interposizione intestinale	1.167
Altra gastrectomia totale	729
Altra gastrectomia parziale	414
Gastrectomia parziale con anastomosi duodenale	49
Esofagectomia parziale	332
Esofagectomia totale	132
Altra esofagocolostomia presterale	3
Esofago-gastrostomia intratoracica	14
<b>Totale</b>	<b>4.111</b>

Fonte: elaborazione su dati Ministero della Salute, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

Tabella 14a.4. Ricoveri per resezione pancreatica - per tipo procedura. Valori assoluti, anno 2014

Procedura	N. ricoveri
Pancreaticoduodenectomia radicale	1.140
Pancreatectomia distale	516
Pancreatectomia prossimale	322
Pancreatectomia totale	211
Altra pancreatectomia parziale	49
Pancreatectomia sub-totale radicale	49
<b>Totale</b>	<b>2.287</b>

Fonte: elaborazione su dati Ministero della Salute, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

Tabella 14a.5. Ricoveri per resezione colon-rettale - per tipo procedura. Valori assoluti, anno 2014

Procedura	N. ricoveri
Altra resezione anteriore del retto	5.210
Resezione anteriore del retto con contemporanea coistomia	1.237
Resezione del retto per via addominoperineale	1.081
Resezione del colon trasverso	1.033
Altra resezione del retto	867
Altra resezione parziale dell'intestino tenue	193
Resezione del cieco	77
Resezione segmentaria multipla dell'intestino crasso	57
Resezione segmentaria multipla dell'intestino tenue	22
Resezione posteriore del retto	15
<b>Totale</b>	<b>9.792</b>

Fonte: elaborazione su dati Ministero della Salute, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

chirurgici di resezione gastroesofagea, pancreatectomia e resezione colon-rettale, comporta una riduzione del costo medio dei ricoveri (Tabella 14a.7) di € 813,4 per il paziente normonutrito e di € 1.249,1 per il malnutrito (in media € 987,7).

Tabella 14a.6. Pazienti *target* - per tipologia. Valori assoluti, anno 2014

Italia	N. casi
Pazienti con interv. chirurgia GI maggiore	16.190
Pazienti eleggibili totali	15.227
Pazienti eleggibili normonutriti	9.136
Pazienti eleggibili malnutriti	6.091

Fonte: elaborazione su dati Ministero della Salute, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

Tabella 14a.7. Budget Impact - per tipologia di pazienti (€), anno 2014

Pazienti normonutriti	
Impatto pro-capite degenza (€)	-675,2
Impatto pro-capite complicanze (€)	-564,7
Impatto pro-capite IMN (€)	346,6
Impatto pro-capite consulenze (€)	80,0
Δ costo pro-capite (€)	-813,4
Δ costo (Budget Impact)	-7.430.962,8
Pazienti malnutriti	
Impatto pro-capite degenza (€)	-1.367,1
Impatto pro-capite complicanze (€)	-481,9
Impatto pro-capite IMN (€)	519,8
Impatto pro-capite consulenze (€)	80,0
Δ costo pro-capite (€)	-1.249,1
Δ costo (Budget Impact)	-7.607.862,6
Totale	
Δ costo pro-capite (€)	-987,7
Δ costo (Budget Impact)	-15.038.825,5

Fonte: elaborazione su dati Ministero della Salute, 2016 - © C.R.E.A. Sanità

## 14a.4. Conclusioni

Evidenze di letteratura a livello internazionale riportano i vantaggi in termini di *outcome* del ricorso routinario alla nutrizione immunomodulante, riconosciuti da diverse linee guida, tra le quali quella dell'ESPEN.

L'applicazione di quest'ultima, analizzata limitatamente all'assunzione di prodotti di IMN a base di arginina, omega-3 e acidi grassi nel perioperatorio da parte di pazienti con diagnosi di tumore gastrointestinale sottoposti ad interventi chirurgici di resezione gastroesofagea, pancreatectomia e resezione colon-rettale, comporta un risparmio medio per paziente (ottica del SSN) pari a € 987,7.

La IMN si dimostra quindi *cost saving*: a livello nazionale, a fronte di un investimento annuo pari a € 7,6 mln si generano risparmi potenziali per € 22,6 mln, con un risparmio finale annuo di € 15,0 mln.

## Riferimenti bibliografici

- Braga M., Gianotti L., Vignali A., Schmid A., Nespoli L., Di Carlo V. (2005) "Hospital resources consumed for surgical morbidity effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs", *Nutrition*
- Braga M., Gianotti L. (2004), "Preoperative Immunonutrition: Cost-Benefit Analysis", *Journal of parenteral and enteral nutrition*
- Cerantola Y., Hubner M., Grass F., Demartines M., Schafer N. (2011), "Immunonutition in gastrointestinal surgery", *British Journal of surgery*
- Consensus Paper, ADI-SINPE 2013
- Ministero della Salute (2014), Schede di Dimissione Ospedaliera
- Song GM., Tian X., Liang H., Yi LJ., Zhou JG., Zeng Z., Shuai T., Ou, YX., Zhang L., Wang Y. (2015), "Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *Medicine*
- Weimann A., Braga M., Harsanyi L., Laviano A., Ljungqvist O., Soeters P. (2006), "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: surgery including Organ Transplantation", *Clinical Nutrition*
- Wong C., Aly E. (2016), "The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis", *International Journal of Surgery*



## ENGLISH SUMMARY

### *Economic impact of immunonutrition in cancer patients*

*International literature bears evidence of the benefits inherent to a routine use of immunomodulating nutrition in terms of outcome, which have been recognized by several guidelines including those issued by European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).*

*The contribution reports the results of an analysis of economic impact on Italian healthcare service deriving from the application of ESPEN guidelines that recommend immunomodulating nutrition (IMN) in surgical patients suffering from head-neck and gastrointestinal cancer: in particular, a budget impact simulation has been developed within the National Healthcare perspective, restricted to patients with gastrointestinal cancer who underwent gastroesophageal resection, pancreatectomy and colorectal resection procedures (a relevant sub-category within the target population of ESPEN guidelines).*

*A specific analysis to detect the target population has been conducted to estimate the budget impact, based on SDO (Hospital Discharge Records) database (year 2014).*

*Case studies (major abdominal surgery) have been divided into non-eligible (unable to receive enteral feeding or already nourished with immunomodulators) and eligible categories, the latter category in turn divided into wellnourished and malnourished patients.*

*For each group, we separately considered IMN costs (products and consultancies) and benefits in terms of reduced hospital stays and complications (with associated costs).*

*On an overall case study involving 52,288 surgery hospitalizations of patients with malignant gastrointes-*

*tinal cancer, those associated to gastroesophageal, pancreatic and colon-rectum resection procedures represented 31.0% (16,190 cases).*

*Of the 16,190 patients eligible, on the basis of clinical experience, we estimate that approximately 1% is already being nourished with IMN products and 5% is not eligible for enteral IMN.*

*Moreover, it has been estimated that 40% of these patients suffers of malnutrition.*

*Ultimately, the target population for which the budget impact of IMN has been estimated amounts to 15,227 patients, of which 9,136 well-nourished and 6,091 malnourished.*

*The average per capita cost of IMN is apparently equal to € 599.8, of which 13.4% is related to nutritionist fees.*

*Intake of enteral IMN products during the perioperative stage, according to what has been suggested by ESPEN guidelines (restricted to patients subjected to surgery for gastroesophageal, pancreatic and colon-rectum resection procedures) entails a saving costs related to the average hospitalization of € 813.4 for each well-nourished patient and € 1,249.1 for each malnourished patient (an average of € 987.7).*

*In detail, savings of € 675.2 can be attributed to a shorter waiting list for average hospital stays, € 564.7 to the reduction of complications and € 426.6 to IMN costs.*

*Therefore IMN proves to be a cost saving procedure: at national level, compared to an annual investment equal to € 7.6 millions, potential savings are generated for € 22.6 millions, with final annual savings of € 15.0 millions.*