

Burden of Short Bowel Syndrome in Italy: Direct and Indirect Costs and Quality of Life

Francesco Saverio Mennini^{1,2}, Chiara Bini¹, Martina Paoletti¹, Andrea Marcellusi¹,
Paolo Sciattella¹, Raffaella Viti³, Lucrezia Amoroso³, Laura Fioravanti³, Gennaro Di Martino³,
Angela Ragonese¹, Riccardo Caccialanza⁴, Lorenzo Norsa⁵, Antonella Diamanti⁶, Loris Pironi^{7,8}

¹ Economic Evaluation and HTA (CEIS- EEHTA) - IGF Department, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Italy

² Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London, UK

³ Takeda Italia Spa. Rome, Italy

⁴ Clinical Nutrition and Dietetics Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy

⁵ Pediatric Hepatology Gastroenterology and Transplantation Unit, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

⁶ Artificial Nutrition in Pediatric Children's Hospital, Bambino Gesù, Rome, Italy.

⁷ Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

⁸ Centre for Chronic Intestinal Failure, IRCCS AOUBO, Bologna, Italy

ABSTRACT

OBJECTIVE: The Short Bowel Syndrome (SBS) is the most common cause of chronic intestinal failure (CIF) due to benign disease. The prevalence in Europe was estimated about 1.4 cases per million and few information are available for Italy. Home parenteral nutrition (HPN) is the primary and lifesaving treatment for patients with CIF. The parenteral nutrition (PN) has a great impact on the quality of life (QoL) of patients and the role of the caregiver is crucial for the disease management. The aim of this study was to evaluate the economic burden of SBS in Italy and to assess the impact of the disease and the parenteral nutrition on the quality of life of patients.

METHODS: The total burden of SBS in Italy was assessed both in terms of costs and QoL using different tools. A prevalence-based cost of illness (COI) model was developed to estimate direct costs (PN cost, central venous catheter insertion cost, monitoring cost, hospitalization cost) and indirect costs (absenteeism, presenteeism, unemployment, abandonment of work due to the disease and economic benefits granted by the National Social Security Institute) associated with patient with SBS in Italy. The total annual costs were calculated considering a micro-costing approach, thus associating the average costs per patient with the prevalence of the disease. A systematic literature review (SLR) was conducted to collect epidemiological and direct cost data related to the patients with SBS. Hospital costs were estimated using the national Hospital Information System. Indirect costs were estimated using a human capital approach; therefore, the productivity loss was estimated both for patients and caregivers. A survey was conducted to obtain data about productivity loss and quality of life of patients and caregivers. The questionnaires were completed by clinicians, who were asked to indirectly report the experience of patients with SBS in parenteral nutrition currently being treated at their referral center. In a subsequent phase, a focus group was conducted to collect further information on QoL for patients and caregivers based on the experience of the KOLs involved. The QoL was evaluated considering a Likert scale.

RESULTS: The prevalence of patients with gastrointestinal disease in HPN was estimated equal to 9.4 and 2.3 patients per million inhabitants for adults (age >18) and pediatric (age 0-18 years) patients, respectively. Knowing that SBS is the main cause of CIF due to benign disease, constituting 75% among adults and 56% among children, the number of adults with SBS in HPN present in Italy were 420, while the number of children with SBS in HPN were 77. Regarding direct costs, the mean total annual cost associated with adult and pediatric patient with SBS in Italy was estimated equal to € 36,434 and € 46,682, respectively. Parenteral nutrition accounted for 91% of the mean total cost estimated for the adult and for 87% of the mean total cost estimated for pediatric patient. Concerning indirect costs, the mean total annual cost per adult patient was estimated equal to € 51,093 (81% related to the productivity loss because of the abandonment of work due to the disease), while the mean total cost per pediatric patient was estimated equal to € 3,201 (60% related to caregiver's presenteeism and 40% attributable to caregiver's absenteeism). Finally, the average total annual cost per adult SBS patient in Italy was estimated at € 87,527 (42% of direct costs and 58% of indirect costs), whereas for pediatric patients it was estimated at € 49,882 (94% of direct costs and 6% of indirect costs). Overall, the weighted average cost for an SBS patient in Italy was estimated at € 81,712 (47% of direct costs and 53% of indirect costs). The analysis conducted on the QoL of patients with SBS in PN has shown that QoL was perceived as low (mean value equal to 5). The greatest impact on QoL was due to the disease (mean value equal to 9), while PN appeared to have less impact (mean value equal to 6).

CONCLUSIONS: The analysis provides an estimate of the total burden associated with patients with SBS in Italy both in terms of cost and QoL. The cost associated with parenteral nutrition and indirect costs represent the main drivers of the total cost estimated for a patient with SBS in Italy. Based on the experience of the KOL involved in this study it was also found that the disease has a great impact on the QoL of these patients.

Keywords

Cost of illness; Short Bowel Syndrome; Quality of Life; Surveys and Questionnaires

Corresponding author

Francesco Saverio Mennini
f.mennini@uniroma2.it

Received: 15 January 2023

Accepted: 17 March 2023

Published: 24 March 2023

INTRODUZIONE

La *Short Bowel Syndrome* (SBS) è una patologia rara e invalidante che comporta il malfunzionamento dei nutrienti a causa di un'estesa resezione chirurgica di un tratto dell'intestino tenue o più raramente per forme congenite. In Europa la prevalenza della SBS è stimata in 1,4 casi per milione [1-3].

La SBS rappresenta la causa più comune di insufficienza intestinale cronica benigna (IICB), una condizione che comporta per periodi molto protratti una riduzione della funzione intestinale al di sotto del livello minimo necessario per l'assorbimento di macronutrienti, acqua ed elettroliti tale da richiederne la supplementazione per via venosa [3-6]. In particolare, in questo caso si parla di insufficienza intestinale cronica benigna (IICB), ovvero un'insufficienza d'organo che, in assenza di tumore maligno, si verifica quando l'intestino non è in grado di mantenere un normale stato di nutrizione (e di crescita) dell'individuo a causa della perdita della capacità di digerire i cibi e di assorbire le sostanze nutritive in essi contenute [7].

Nei pazienti con SBS e insufficienza intestinale, nonostante l'eterogeneità in termini di eziologia, fisiopatologia e bisogni nutrizionali dovuti alle origini variabili della condizione e alle differenze di lunghezza, anatomia e funzionalità dell'intestino residuo [8,9], la nutrizione parenterale (NP) è da ritenersi fondamentale per stabilizzare il fabbisogno nutrizionale e di idratazione del paziente [10,11].

La SBS ha un notevole impatto sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti, a causa di aspetti strettamente connessi alla sintomatologia fisica e dell'impatto che la gestione della condizione clinica può avere sulla vita sociale, di relazione e lavorativa [4,12,13]. Inoltre, nei pazienti con SBS e insufficienza intestinale sottoposti a nutrizione parenterale (NP), la QoL sembra ridursi ulteriormente [14,15]. La NP comporta infatti una serie di problematiche per il paziente in quanto è una terapia invasiva e dispendiosa in termini di tempo. Fattori dovuti all'insufficienza intestinale e alla NP pongono il paziente a rischio di eventi avversi, tra cui complicazioni legate al catetere venoso centrale (CVC), quali infezioni e trombosi venosa, malattie renali ed epato-biliari, che possono richiedere l'ospedalizzazione [16,17].

I pazienti con SBS, sia adulti che pediatrici, spesso necessitano di assistenza domiciliare a lungo termine e il ruolo del caregiver è cruciale nella gestione della malattia [15]. Come riscontrato in altre patologie croniche, anche nella SBS i caregiver riferiscono un notevole impatto sulla propria QoL, riportando una riduzione delle attività sociali e relazionali, difficoltà nell'attività lavorativa e depressione [18-21].

Ad oggi dalla letteratura disponibile non risultano presenti studi che abbiano tentato di quantificare la spesa sostenuta dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e dalla società per la gestione ed il trattamento dei pazienti con SBS in Italia.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare i burden complessivi della SBS in Italia sia in termini di costi, sia in termini di QoL. Tale obiettivo è stato perseguito mediante due strumenti: lo sviluppo di un modello di *Cost of Illness* (COI) della SBS in Italia, al fine di fornire una stima del burden economico associato alla gestione dei pazienti con SBS considerando sia i costi diretti, sia i costi indiretti e la conduzione di un *focus group*, al fine di ottenere informazioni circa la QoL dei pazienti e dei caregiver sulla base dell'esperienza dei *Key Opinion Leader* (KOL) coinvolti. In particolare, i costi indiretti espressi in termini di perdita di produttività a causa della malattia sono stati valutati sia dal punto di vista del paziente, sia dal punto di vista del caregiver. Tale studio tenta di gettare le basi per un approfondimento sistematico di tali aspetti al fine di supportare un'allocazione ottimale delle risorse per la gestione della SBS in Italia.

METODI

Struttura del modello di COI

È stato sviluppato un modello deterministico di COI tale da fornire una stima del numero di pazienti con SBS in NP in Italia e una stima dei costi diretti e indiretti a essi associati. Al fine di ottenere informazioni sia circa il numero di soggetti con SBS in NP in Italia, sia circa le risorse sanitarie ed economiche impiegate per la gestione e il trattamento di questi pazienti è stata condotta una revisione sistematica della letteratura (RSL). I costi diretti medi per paziente sono stati stimati moltiplicando la frequenza di utilizzo di ciascuna risorsa sanitaria per il costo unitario relativo a quella specifica risorsa, mentre i costi indiretti medi, in assenza di informazioni provenienti dalla RSL, sono stati stimati attraverso un'indagine rivolta ai pazienti e ai loro caregiver. Tali costi indiretti sono stati stimati considerando la perdita di produttività a causa della malattia per il paziente e per il caregiver e considerando i benefici

economici garantiti al paziente adulto da parte dell'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS).

La RSL è stata inoltre affiancata da un'analisi condotta sul database nazionale delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) [22] al fine di ottenere informazioni circa la gestione ospedaliera dei pazienti con SBS in NP in Italia.

La stima complessiva del burden economico associato alla malattia è stata effettuata utilizzando un approccio *micro-costing*, dunque associando i costi medi per paziente alla prevalenza della malattia.

È stata infine condotta un'analisi di sensibilità deterministica al fine di valutare la variabilità dei parametri sui risultati dell'analisi di COI. Per i parametri per cui non risultavano presenti stime di variabilità dalla letteratura è stata assunta una variabilità pari al 20%.

Revisione Sistemática della Letteratura

La revisione sistemática della letteratura (RSL) è stata condotta al fine di ottenere dati epidemiologici e di costo sulla SBS associata alla nutrizione parenterale domiciliare (NPD). La ricerca è stata condotta utilizzando il database MEDLINE/PubMed e consultando le principali riviste italiane di economia sanitaria e la letteratura grigia disponibile. Le stringhe di ricerca e le parole chiave utilizzate sono riportate in Tabella S1 del Materiale Supplementare.

I criteri di eleggibilità impiegati per la valutazione dell'inclusione di ciascun articolo all'interno del modello di COI sono risultati i seguenti: articolo contenente dati epidemiologici relativi al contesto italiano; articolo contenente informazioni circa la frequenza di utilizzo delle risorse sanitarie da parte dei pazienti o contenente informazioni sui costi diretti e indiretti associati alla gestione e alla cura della malattia in Italia.

Gli articoli che non soddisfacevano questi criteri di eleggibilità sono stati esclusi dal modello di COI. Due ricercatori hanno esaminato in modo indipendente gli studi utilizzando il titolo, l'abstract o il testo completo. Le differenze sono state discusse e risolte attraverso analisi e un confronto con gli esperti coinvolti nello studio.

La ricerca ha identificato un totale di 113 record (102 provenienti da PubMed e 11 da altre fonti). Il processo di revisione e selezione degli articoli estratti, condotto prima su titolo e abstract e in seguito sui full-text, ha portato all'inclusione di 9 studi contenenti dati epidemiologici [6,23-30] e 2 contenenti dati di costo [31,32] sulla SBS e sulla NPD, relativi al contesto nazionale italiano. La flow-chart PRISMA del processo di selezione degli articoli è riportata in Figura S1 del Materiale Supplementare.

Dati epidemiologici

Il numero di pazienti affetti da SBS in Italia è stato stimato a partire dalla prevalenza di pazienti, adulti (<18 anni) e pediatrici (0-18 anni), affetti da malattia gastrointestinale e in NPD riportata nello studio di Pironi et al. [23] e pari rispettivamente a 9,4 e 2,3 pazienti per milione di abitanti (NB. In Pironi et al. [23] con malattia gastrointestinale si fa riferimento a IICB).

Riportando i valori ottenuti dallo studio di Pironi et al. [23] alla popolazione residente al 1° gennaio 2020, è stato possibile stimare rispettivamente in 561 e 137 il numero di pazienti adulti e pediatrici affetti da malattia gastrointestinale in NPD in Italia. Applicando a tali valori le percentuali di SBS nei pazienti con IICB, pari al 75% negli adulti [6,24] e al 56% nei bambini [25], la popolazione con SBS in NPD presente in Italia è risultata rispettivamente pari a 420 e 77 pazienti (Tabella I).

Stima dei costi diretti

Mediante la RSL è stato possibile ottenere informazioni rispetto all'impiego delle sacche per la NP e informazioni rispetto al monitoraggio della malattia.

Dallo studio osservazionale internazionale condotto utilizzando i dati provenienti dal database ESPEN (*European Society for*

Popolazione eleggibile	Stima	Fonte
Popolazione residente in Italia 1° gennaio 2020 (n)	59.641.488	[33]
Pazienti adulti (>18 anni) con IICB in NPD		[23]
• n/milione di abitanti	9,4	
• n	561	
Pazienti con SBS tra i pazienti adulti con IICB		[6,24]
• %	75	
• n	420	
Pazienti pediatrici (0-18 anni) con IICB in NPD		[23]
• n/milione di abitanti	2,3	
• n	137	
Pazienti con SBS tra i pazienti pediatrici con IICB		[25]
• %	56	
• n	77	

Tabella I. Dati epidemiologici di input

CVC = catetere venoso centrale; IICB = insufficienza intestinale cronica benigna; NPD = nutrizione parenterale domiciliare; SBS = sindrome dell'intestino corto

	Stima	Fonte
Nutrizione Parenterale Domiciliare – Adulti		
Pazienti che utilizzano sacche con miscela standard, %	29	Da Pironi et al. [28] e riproporzionato considerando la quota di pazienti che utilizza sacche premiscelate
Pazienti che utilizzano sacche con miscela personalizzata, %	71	Da Pironi et al. [28] e riproporzionato considerando la quota di pazienti che utilizza sacche personalizzate con o senza fluidi extra ed elettroliti
Giorni NPD/settimana (media ± DS)	5,8 ± 1,6	[29]
Nutrizione Parenterale Domiciliare - Pediatrici		
Quota pazienti che utilizza sacche con miscela standard, n (%)	8 (11)	[30]
Quota pazienti che utilizza sacche con miscela personalizzata, n (%)	68 (89)	[30]
Giorni NPD/anno, n (range)	308 (250-365)	Expert opinion

Tabella II. Utilizzo delle sacche per la nutrizione parenterale

CVC = catetere venoso centrale; NPD = nutrizione parenterale domiciliare; SBS = sindrome dell'intestino corto

Clinical Nutrition and Metabolism) sui pazienti con insufficienza intestinale cronica è stato possibile ottenere, con riferimento al contesto nazionale, la quota di pazienti adulti che effettuano la NPD utilizzando sacche con miscele standard (29%) o personalizzate (71%) [28] (Tabella II). Mediante lo studio internazionale ESPEN, condotto su 1.880 pazienti adulti con insufficienza intestinale da SBS, è stato stimato il numero di giorni di NPD annuo per paziente (302 giorni) [29] (Tabella II).

La quota di pazienti pediatrici che utilizzano sacche standard (11%) o personalizzate (89%) è stata tratta dallo studio di Lezo et al. [30], mentre per quanto riguarda il numero di sacche utilizzate, da Expert opinion è risultato che ogni paziente pediatrico può utilizzare da un minimo di 250 a un massimo di 365 sacche l'anno; pertanto, nel modello è stato considerato un numero medio di 308 sacche sia per miscela standard sia per la miscela personalizzata (Tabella II).

Mediante il report della Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE) pubblicato nel 2013 è stato possibile ricavare il costo medio delle sacche per la NP con miscela standard (€ 45, media ricavata dal range riportato nel report di € 30-60) e con miscela personalizzata (€ 120) [31]. Il costo della NPD sia per la popolazione adulta, sia per la popolazione pediatrica, è stato ottenuto moltiplicando il numero medio di giorni di NPD annuo per il costo medio di una sacca; tale costo medio è stato ottenuto ponderando il costo della sacca standard e della sacca personalizzata per la proporzione di pazienti che utilizzano rispettivamente le sacche standard e le sacche personalizzate.

In Tabella III e in Tabella IV sono riportate le prestazioni sanitarie considerate per la stima del costo annuo di monitoraggio, rispettivamente nei pazienti adulti e pediatrici, così come riportato nelle linee guida ESPEN [6,26] ed ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN [27]. Poiché dalle linee guida per i pazienti adulti venivano citati solamente gli esami di laboratorio, tutti gli esami non di laboratorio (con le rispettive frequenze) emersi dalle linee guida per i pazienti pediatrici sono state assunti anche per i pazienti adulti.

Le prestazioni sanitarie impiegate per il monitoraggio dei pazienti sono state valorizzate mediante le tariffe riportate nel Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale [34]. Il costo totale annuo associato al monitoraggio dei pazienti con SBS in NPD è stato stimato moltiplicando il costo di ciascuna prestazione specialistica per la rispettiva frequenza (Tabella II e Tabella III); tale costo è risultato pari a € 769,69 per il paziente adulto e pari a € 1.018,85 per il paziente pediatrico.

Infine, mediante l'analisi condotta per l'anno 2019 sul database informativo nazionale delle SDO è stato possibile ottenere la quota di pazienti che, tra quelli che hanno effettuato NP in ospedale, sono stati ricoverati in seguito a complicanze legate alla malattia e al CVC (es. sepsi da catetere, setticemia, diselitrolitemia, trombosi, disturbi della coagulazione, occlusione intestinale, malnutrizione grave, moderata e lieve); tali quote sono risultate pari al 45% per i pazienti adulti e pari al 25% per i pazienti pediatrici. Mediante l'analisi condotta sul database delle SDO nazionali è stato inoltre possibile ottenere una stima del costo per gli accessi in ospedale associati alla NP (€ 2.175 per paziente adulto e € 8.119 per paziente pediatrico) e una stima del costo delle ospedalizzazioni per complicazioni legate alla malattia e al CVC (€ 8.555 per paziente adulto e € 6.269 per paziente pediatrico) [22] (Tabella IV). Dallo

Controlli pazienti adulti	Frequenza (n/anno)	Fonte	Costo unitario (€)	Fonte	Costo annuo (€)
Prima visita (una tantum)					
Prima visita entro 1-2 settimane dalla dimissione	1	[6]	20,66	Codice 89.7 visita generale [34]	20,66
Controlli trimestrali					
Visita generale	4	[6]	20,66	Codice 89.7 visita generale [34]	82,64
Funzionalità renale	4	[6]	12,23	Codice 90.16.3 creatinina; 90.44.1 urea; 90.62.2 emocromo; 90.40.4 sodio; 90.37.4 potassio; 90.11.4 calcio totale; 90.24.5 fosforo; 90.44.3 urine esame chimico fisico e microscopico [34]	48,92
Funzionalità epatica	4	[6]	6,47	Codice 90.09.2 aspartato aminotransferasi; 90.04.5 alanina aminotransferasi; 90.25.5 gamma glutamil transpeptidasi; 90.23.5 fosfatasi alcalina; 90.29.2 lattato deidrogenasi; 90.10.4 bilirubina totale [34]	25,88
Emoglobina	4	[6]	2,09	Codice 90.66.2 Hb - emoglobina [34]	8,36
Proteina C-reattiva	4	[6]	3,87	Codice 90.72.3 proteina c reattiva [34]	15,48
Calcio	4	[6]	1,13	Codice 90.11.4 calcio totale [34]	4,52
Magnesio	4	[6]	1,55	Codice 90.32.5 magnesio totale [34]	6,20
Micronutrienti	4	[6]	6,23	Codice 90.34.4 oligoelementi: dosaggio plasmatico [34]	24,92
Conta dei globuli bianchi	4	[6]	3,10	Codice 90.70.5 leucociti [34]	12,40
Ferro	4	[26]	1,14	Codice 90.22.5 ferro [34]	4,56
Albumina	4	[26]	1,42	Codice 90.05.1 albumina [34]	5,68
Glucosio	4	[26]	1,17	Codice 90.27.1 glucosio [34]	4,68
Elettroliti	4	[26]	2,17	Codice 90.44.3 urine esame chimico fisico e microscopico [34]	8,68
Controlli semestrali					
Visita generale	2	[26]	20,66	Codice 89.7 visita generale [34]	41,32
Vitamina B12	2	[26]	7,32	Codice 90.13.5 cobalamina (vit. B12) [34]	14,64
25OHD3 (Vitamina D3 (25-OH D3))	2	[26]	15,86	Codice 90.44.5 vitamina D [34]	31,72
Oligoelementi	2	[26]	6,23	Codice 90.34.4 oligoelementi: dosaggio plasmatico [34]	12,46
Ecografia del fegato e delle vie biliari	2	[27]	43,90	Codice 88.74.1 ecografia dell'addome superiore [34]	87,80
Ecografia renale	2	[27]	43,90	Codice 88.74.1 ecografia dell'addome superiore [34]	87,80
Scansione perfusione polmonare radionucleare (quando indicata)	2	[27]	68,48	Codice 92.15.1 scintigrafia polmonare perfusionale [34]	136,96
Controlli annuali					
Visita generale	1	[26]	20,66	Codice 89.7 visita generale [34]	20,66
Densitometria ossea	1	[27]	43,38	Codice 88.99.4 densitometria ossea con tecnica di assorbimento a raggi X [34]	43,38
Radiografia torace per valutare posizione appropriata della linea centrale	1	[27]	19,37	Codice 88.19 radiografia dell'addome [34]	19,37
Totale					769,69

Tabella III. Prestazioni sanitarie per il monitoraggio, frequenze annue e relativi costi per paziente adulto

studio di Martella et al. [32] è stato possibile stimare il costo del CVC in quanto riportava sia il costo per l'inserimento del catetere (€ 161), sia il costo mensile associato alle medicazioni settimanali (€ 72, media ottenuta dal range € 60-84).

In Tabella V sono riportati i costi diretti stimati per i pazienti con SBS in Italia mediante le informazioni ottenute dalla RSL e mediante l'analisi del database nazionale delle SDO.

Controlli pazienti pediatrici	Frequenza (n/anno)	Fonte	Costo unitario (€)	Fonte	Costo annuo (€)
Controlli bimestrali¹					
Visita generale	6	[27]	20,66	Codice 89.7 visita generale [34]	123,96
Emocromo	6	[27]	3,17	Codice 90.62.2 emocromo (HB, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.) [34]	19,02
ALT (alanina aminotransferasi)	6	[27]	1,00	Codice 90.04.5 alanina aminotransferasi [34]	6,00
AST (aspartato aminotransferasi)	6	[27]	1,04	Codice 90.09.2 aspartato aminotransferasi [34]	6,24
Bilirubina	6	[27]	1,13	Codice 90.10.4 bilirubina totale [34]	6,78
GGT (Gamma-glutamil transferasi)	6	[27]	1,13	Codice 90.25.5 gamma glutamil transpeptidasi [34]	6,78
Fosfatasi alcalina	6	[27]	1,04	Codice 90.23.5 fosfatasi alcalina [34]	6,24
Na (sodio)	6	[27]	1,02	Codice 90.40.4 sodio [34]	6,12
K (potassio)	6	[27]	1,02	Codice 90.37.4 potassio [34]	6,12
Ca (calcio)	6	[27]	1,13	Codice 90.11.4 calcio totale [34]	6,78
PO ₄ (fosforo)	6	[27]	1,46	Codice 90.24.5 fosforo [34]	8,76
Mg (magnesio)	6	[27]	1,55	Codice 90.32.5 magnesio totale [34]	9,30
Glucosio	6	[27]	1,17	Codice 90.27.1 glucosio [34]	7,02
Urea	6	[27]	1,13	Codice 90.44.1 urea [34]	6,78
Creatinina	6	[27]	1,13	Codice 90.16.3 creatinina [34]	6,78
Elettroliti urinari (Na, K, osmol)	6	[27]	2,17	Codice 90.44.3 urine esame chimico fisico e microscopico [34]	13,02
Controlli semestrali²					
Visita generale	2	[27]	20,66	Codice 89.7 visita generale [34]	41,32
Vitamine plasmatiche A, D, E, B12	2	[27]	23,18	Codice 90.13.5 cobalamina (VIT. B12); 90.44.5 vitamina D [34]	46,36
Ferritina, Ferro, Zinco, Rame, Selenio, Manganese	2	[27]	29,68	Codice 90.22.3 ferritina; 90.22.5 ferro; 90.45.4 zinco; 90.39.4 rame; 90.40.3 selenio; 90.33.1 manganese [34]	59,36
Livello anti X-a (in caso di utilizzo eparina a basso peso molecolare)	2	[27]	10,94	Codice 90.63.1 eparina (Mediante dosaggio inibitore fattore X attivato) [34]	21,88
Emogasanalisi, albumina, PTH (Ormone paratiroideo – Paratormone), funzione tiroidea	2	[27]	39,06	Codice 89.65.1 emogasanalisi arteriosa sistemica; 90.05.1 albumina; 90.35.5 paratormone; 90.43.3 triiodotironina libera [34]	78,12
Ecografia duplex (ecografia doppler), se si utilizza una fistola artero-venosa	2	[27]	43,38	Codice 88.74.2 eco(color)doppler del fegato e delle vie biliari [34]	86,76
Densitometria ossea	2	[27]	43,38	Codice 88.99.4 densitometria ossea con TC [34]	86,76
Ecografia del fegato e delle vie biliari	2	[27]	43,90	Codice 88.74.1 ecografia dell'addome superiore [34]	87,80
Ecografia renale	2	[27]	43,90	Codice 88.74.1 ecografia dell'addome superiore [34]	87,80
Scansione perfusione polmonare radionucleare (quando indicata)	2	[27]	68,48	Codice 92.15.1 scintigrafia polmonare perfusionale [34]	136,96
Controlli annuali					
Visita generale	1	[27]	20,66	Codice 89.7 visita generale [34]	20,66
Radiografia torace per valutare posizione appropriata della linea centrale	1	[27]	19,37	Codice 88.19 radiografia dell'addome [34]	19,37
Totale					1.018,9

Tabella 4. Prestazioni sanitarie per il monitoraggio, frequenze annue e relativi costi per paziente pediatrico

¹ Nelle linee guida veniva riportato un intervallo di frequenza pari a 1-3 mesi; per l'analisi è stata assunta una frequenza bimestrale

² Nelle linee guida veniva riportato un intervallo di frequenza pari a 6-12 mesi; per l'analisi è stata assunta una frequenza semestrale

Costi Diretti Sanitari	Stima costo (€)		Fonte
	Adulto	Pediatrico	
NPD con sacche standard	45,0 ¹	45,0 ¹	[31]
NPD con sacche personalizzate	120,0	120,0	[31]
Accessi ospedalieri per NP	2.174,8	8.118,7	[22]
Inserimento CVC	161,0	161,0	[32]
Costo mensile delle medicazioni settimanali	72,0 ²	72,0 ²	[32]
Costo ospedalizzazioni per complicanze legate alla SBS e al CVC	8.555,2	6.268,7	[22]
Costo monitoraggio	769,7	1.018,9	[34]

Tabella V. Costi diretti sanitari: riepilogo dei dati di costo utilizzati nel modello

¹ Valore medio del range € 30-60

² Valore medio del range € 60-84

CVC = catetere venoso centrale; NP = nutrizione parenterale; NPD = nutrizione parenterale domiciliare; SBS = sindrome dell'intestino corto

Stima dei costi indiretti e qualità della vita

Struttura dell'indagine e sviluppo dei questionari

Poiché dalla RSL non sono emerse informazioni circa i costi indiretti associati ai pazienti con SBS in Italia, per la stima di tali costi è stata condotta un'indagine mediante l'impiego di due questionari, uno rivolto al paziente e uno rivolto al suo caregiver (sia del paziente adulto, sia del paziente pediatrico). Tali questionari sono stati sviluppati al fine di valutare l'impatto della SBS e della NP sulla QoL e sulla perdita di produttività. I questionari somministrati sono riportati in Appendice.

Per la costruzione dei questionari si è partiti da un'analisi della letteratura che ha consentito di individuare le aree di QoL maggiormente indagate nelle rilevazioni effettuate con il setting di pazienti oggetto della ricerca. Tenuto conto del numero limitato di contributi sul tema e della variabilità di strumenti utilizzati nelle rilevazioni [12,18,19,35-37], si è deciso di sviluppare un questionario *ad hoc*, limitato nel numero degli *item* e rivolto al paziente, cui è stato affiancato un secondo questionario rivolto al caregiver. Per la parte relativa alla perdita di produttività si è fatto invece riferimento ad altri strumenti, già validati, adattati per la patologia.

I questionari sono stati compilati dai clinici, ai quali era stato richiesto di riportare indirettamente l'esperienza dei pazienti con SBS in NP attualmente in carico presso il loro Centro di riferimento. In una fase successiva i dati emersi dai questionari sono stati ulteriormente approfonditi nel corso di un *focus group* che ha permesso di raccogliere ulteriori informazioni sulla QoL e sui costi indiretti per pazienti e caregiver sulla base dell'esperienza dei KOL coinvolti.

Questionario per il paziente adulto

Obiettivo del questionario era quello di indagare l'esperienza di malattia del paziente adulto, con particolare riferimento all'impatto in termini di QoL e perdita di produttività.

La prima parte del questionario prevedeva il rilevamento di alcune informazioni anagrafiche e relative all'attività dell'intervistato; le quattro sezioni seguenti erano tese a raccogliere le informazioni cliniche, la percezione della QoL generale e salute correlata (HRQoL) oltre all'impatto della patologia e della terapia in termini di perdita di produttività. Gli *item* relativi alla HRQoL erano volti a rilevare l'impatto della patologia e della terapia sulle seguenti aree: funzionamento globale, autoimmagine, funzionamento sociale/relazionale, ambito lavorativo. Le domande sono state formulate utilizzando due scale di risposta *likert* a 5 punti (intensità, frequenza) elencate negativamente e positivamente. Sono state inserite, inoltre, due domande tese a indagare la percezione della propria HRQoL in generale e una domanda relativa al dolore fisico.

Per la parte del questionario volta a rilevare la perdita di produttività si è fatto riferimento a questionari precedentemente validati e adattati per l'obiettivo. È stata inserita, infine, una domanda aperta, tesa ad indagare eventuali aspetti rimasti inesplorati nella versione pilota del questionario. Questo questionario è stato precedentemente adottato in altri studi di valutazione economica relativi a malattie rare [38,39].

Questionario per il caregiver

Nel questionario per il caregiver, oltre alle informazioni anagrafiche e sull'attività lavorativa, sono state inserite, solo nel caso di caregiver di pazienti pediatrici, alcune domande rela-

tive alla situazione clinica dell'assistito (non essendo previsto uno specifico questionario per il paziente pediatrico). Le successive due sezioni avevano l'obiettivo di rilevare la QoL del caregiver, la perdita di produttività specificamente legata alla patologia e ad aspetti connessi alla gestione della terapia dell'assistito. Per la costruzione degli *item* si è fatto riferimento a questionari precedentemente validati e adattati per la patologia [38,39].

Stima dei costi indiretti

Per la valutazione dei costi indiretti si è fatto riferimento al metodo del capitale umano (*Human Capital Approach*) che rappresenta l'approccio metodologicamente più appropriato secondo la teoria economica generale [40] e consiste nella misurazione della mancata produttività in termini di deficit di guadagno legati alla perdita di produzione causata dalla patologia.

Per le stime sono state prese in considerazione le seguenti condizioni occupazionali: i) assenteismo (mancata produttività dovuta all'assenza dal lavoro da parte del paziente a causa della malattia o del caregiver a causa della prestazione di assistenza); ii) presenteismo (relativo a una riduzione della capacità produttiva del paziente/caregiver che si reca a lavoro ma produce meno rispetto agli standard); iii) disoccupazione (mancata occupazione – e quindi mancata produzione – del paziente causata dalla malattia – o da aspetti connessi alla sua gestione – o del caregiver a causa della prestazione di assistenza); iv) abbandono lavoro (ritiro dall'attività lavorativa del paziente causata dalla malattia – o da aspetti connessi alla sua gestione – o del caregiver a causa della prestazione di assistenza).

Sono stati inoltre inclusi nell'analisi i costi previdenziali, riguardanti le prestazioni economiche riconosciute al paziente adulto dall'INPS. Questi sono stati stimati associando ai pazienti che hanno dichiarato di usufruire di assegno ordinario di invalidità l'importo medio annuo delle prestazioni previdenziali erogate nel 2019 e risultato pari ad € 9.592,8 [41].

I costi indiretti in termini di assenteismo e presenteismo sono stati stimati moltiplicando il numero medio di giornate lavorative e ore di lavoro perse a causa della malattia (assenteismo), o con una ridotta capacità produttiva (presenteismo) in un anno, per il reddito medio giornaliero del paziente (o del caregiver) occupato.

I costi indiretti in termini di disoccupazione e abbandono lavoro sono stati calcolati associando ai rispondenti che hanno dichiarato rispettivamente di essere disoccupati o di aver abbandonato il lavoro a causa della malattia un costo pari al reddito medio.

Il numero medio di giornate lavorative perse o con ridotta capacità produttiva è stato ottenuto tramite apposite domande presenti nel questionario, che chiedevano di riportare il numero di giornate lavorative perse o con una ridotta produttività sul lavoro in quattro settimane; il numero di giornate lavorative perse o con una capacità produttiva ridotta in un anno è stato ottenuto, per i soli pazienti o caregiver occupati, assumendo un andamento lineare nel tempo.

Il reddito medio giornaliero è stato ottenuto a partire dal reddito medio annuo dei pazienti o dei caregiver rispondenti occupati e considerando 251 giorni lavorativi nell'anno 2021. Sulla base di questi giorni è stata inoltre stimata la perdita di produttività del paziente nelle diverse condizioni occupazionali ipotizzando un andamento lineare nel tempo che ha permesso di riportare all'anno i dati campionari riferiti a quattro settimane.

RISULTATI

Stima della popolazione con SBS in Italia

La prevalenza dei pazienti con malattia gastrointestinale in NDP è stata stimata pari a 9,4 e 2,3 pazienti su milione di abitanti rispettivamente per adulti (età >18) e pediatrici (età 0-18 anni) [23]. Riportando queste stime alla popolazione residente al 1° gennaio 2020 in Italia è stato possibile stimare un numero di pazienti adulti e pediatrici affetti da malattia gastrointestinale in NDP in Italia pari, rispettivamente, a 561 e 137 pazienti.

Inoltre, sapendo che la SBS è la principale causa di IICB, costituendo il 75% dei casi di IICB tra gli adulti [6,24] e il 56% dei casi di IICB tra i bambini [25], il numero di pazienti adulti e pediatrici con SBS in NDP presenti in Italia è risultato pari, rispettivamente, a 420 e 77 pazienti.

Quest'ultima stima rappresenta la popolazione eleggibile inclusa nell'analisi dei costi descritta di seguito.

Costi diretti sanitari medi

Il costo medio totale in termini di costi diretti per paziente adulto è risultato pari a € 36.434, mentre il costo medio totale per paziente pediatrico è risultato pari a € 46.682 (Tabella VI). La voce di costo che maggiormente ha inciso nella stima del costo medio totale è quella

relativa alla NP, la quale ha caratterizzato il 91% del costo medio totale associato al paziente pediatrico e l'87% del costo medio totale stimato per il paziente adulto.

Il costo medio annuo per paziente, ponderato per la popolazione prevalente adulta (n=420) e pediatrica (n=77), è risultato pari a € 38.017 (Tabella VI).

Costi indiretti medi

Per la stima dei costi indiretti associati al paziente adulto sono stati considerati solo i costi legati all'abbandono del lavoro e i costi previdenziali in quanto dal questionario non sono emersi dati relativi a disoccupazione, assenteismo e presenteismo. Tutti i pazienti hanno infatti riferito di aver abbandonato il lavoro; per tali pazienti è stato assunto che la perdita di produttività annua fosse pari al reddito medio dichiarato. Il 100% dei rispondenti ha inoltre riportato di usufruire dell'assegno ordinario di invalidità ed è stato dunque stimato un costo totale previdenziale per paziente pari a € 9.592,76.

Complessivamente, è stato stimato un costo medio per paziente adulto pari € 51.093,26, di cui l'81% è risultato attribuibile all'abbandono del lavoro a causa della malattia (€ 41.500,50) mentre il restante 19% è risultato attribuibile ai costi previdenziali (€ 9.592,76) (Tabella VII).

Per la stima dei costi indiretti associati al caregiver del paziente pediatrico, non essendo emersi dati relativi a disoccupazione e abbandono del lavoro, sono stati considerati solamente i costi legati ad assenteismo e presenteismo. Con riferimento all'assenteismo del caregiver, dall'analisi dei questionari sono risultati persi in media 14 giorni e 5,83 ore di lavoro in un

Voce di costo	Costo medio annuo per paziente (€)	
	Adulto	Pediatrico
NP	31.800	42.482
• NPD	29.625	34.363
• Accessi per NP	2.175	8.119
Ospedalizzazioni per complicanze legate alla SBS e al CVC	2.840	2.156
CVC	1.025	1.025
Monitoraggio	770	1.019
Costo medio totale	36.434	46.682
Costo medio ponderato	38.017	

Tabella VI. Costi diretti sanitari: spesa media annua per paziente

Voce di costo	Costo medio annuo per paziente (€)	
	Adulto	Pediatrico
Assenteismo	0	1.273
Presenteismo	0	1.927
Disoccupazione	0	0
Abbandono lavoro	41.501	0
Previdenziali	9.593	0
Costo medio totale	51.093	3.201
Costo medio ponderato	43.695	

Tabella VII. Costi indiretti: spesa media annua per paziente

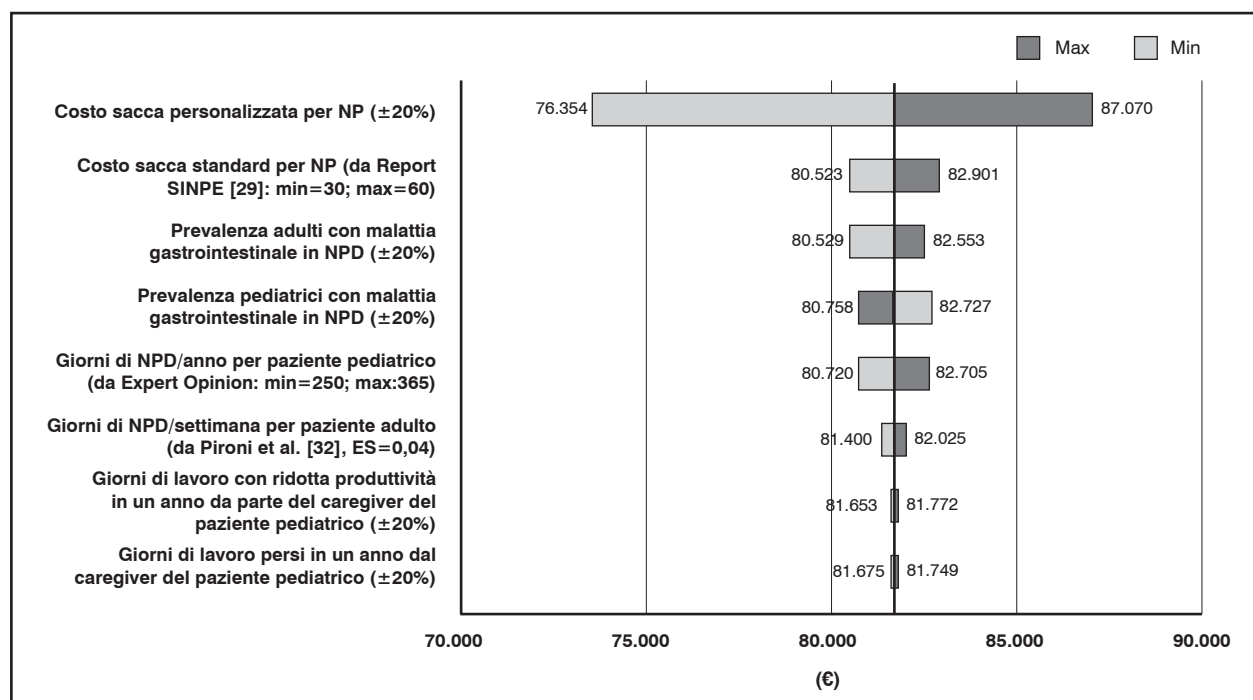


Figura 1. Analisi di sensibilità deterministica: grafico a tornado

ES = errore standard; NP = nutrizione parenterale; NPD = nutrizione parenterale domiciliare

anno. Con riferimento al presenteismo del caregiver, in media, i giorni caratterizzati da una ridotta capacità produttiva in un anno sono risultati pari a 30, mentre la riduzione media di produttività è risultata pari al 60%.

Complessivamente, è stato stimato un costo medio per il caregiver di un paziente pediatrico pari a € 3.200,59, di cui il 60% attribuibile al presenteismo (€ 1.927,34) e il restante 40% attribuibile all'assenteismo (€ 1.273,26) (Tabella VII).

Analisi di sensibilità deterministica

L'analisi di sensibilità deterministica ha mostrato come il parametro che maggiormente è risultato impattare sul costo medio annuo totale stimato per un paziente con SBS in Italia (€ 81.712) sia caratterizzato dal costo delle sacche personalizzate (Figura 1).

Qualità della vita

Paziente adulto

Il questionario è stato somministrato a due pazienti di genere femminile, entrambe nella fascia di età 58-65 anni, coniugate, conviventi con i familiari. Tutte e due le pazienti sono affette da SBS dovuta a resezione e diagnosticata dopo 36 mesi e hanno riferito di aver abbandonato il lavoro a causa della malattia. Il reddito medio è risultato pari a € 41.500,50. Il punteggio medio associato alla qualità di vita, in una scala da 1 a 10, è risultato pari a 5; con una valutazione complessiva della QoL come bassa.

Per quanto riguarda l'impatto della SBS sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti, in media questa influisce poco o abbastanza nei vari aspetti della vita e sullo stato d'animo. Per quanto riguarda invece l'impatto della NP, nella totalità dei casi quest'ultima consente di riuscire a vivere molto bene una vita normale, al di fuori del momento delle infusioni, gestendo in maniera molto soddisfacente la sintomatologia legata alla patologia.

Rispetto alla percezione di sé e dei propri stati d'animo in relazione alla patologia le emozioni richiamate sono la serenità e la sensazione di insicurezza e non sembrano presentarsi aspetti legati a vissuti ansiosi o depressivi, se non in modo sporadico. In generale, il punteggio medio associato all'influenza della patologia sulla QoL (HRQoL), in una scala da 1 a 10, è risultato pari a 9, mentre il punteggio medio associato all'influenza della NP sulla QoL, in una scala da 1 a 10, è risultato pari a 6.

Il dettaglio delle risposte fornite è riportato in Figura S2, Figura S3 e Figura S4 del Materiale Supplementare.

Caregiver del paziente pediatrico

La compilazione del questionario per il caregiver è avvenuta solo nel caso del paziente pediatrico, non essendo disponibili, al momento della rilevazione, ulteriori dati relativi a caregiver di pazienti adulti.

Il questionario è stato compilato da 6 caregiver (4 di sesso femminile e 2 di sesso maschile), con un'età media pari a 47 anni. Il 33% dei rispondenti è risultato occupato, il 33% non occupato (casalinga) e il 33% pensionato. Il reddito medio, ponderato per il numero di caregiver, è risultato pari a € 19.347,51.

Nel 67% dei casi l'assistenza viene fornita a pazienti affetti da SBS dovuta a resezione (33% congenita) e nel 83% dei casi il tempo alla diagnosi dell'assistito è superiore ai 36 mesi (17% tra i 12 e 36 mesi).

Con riferimento al totale dei rispondenti, il punteggio medio associato alla QoL, su una scala da 1 a 10, è risultato pari a 5, superiore per i caregiver di pazienti con un tempo alla diagnosi tra i 12 e i 36 mesi, rispetto che superiore di 36 mesi (6 vs 4,5). Nel 75% degli intervistati la QoL è stata valutata come normale, mentre il restante 25% riferisce una QoL molto bassa. La situazione clinica dell'assistito sembra avere un impatto variabile (range 3-8 su una scala da 1 a 10) sul caregiver. Permane, tuttavia, nella maggioranza dei casi (67%) uno stato di serenità come stato d'animo maggiormente percepito; accanto ad essa, il 50% dei caregiver ha riportato anche una sensazione di insicurezza.

Il dettaglio delle risposte fornite è riportato in Figura S5, Figura S6, Figura S7, e Figura S8 del Materiale Supplementare.

DISCUSSIONE

L'analisi ha permesso di stimare un costo medio annuo per paziente pediatrico in termini di costi diretti pari a € 46.682 e un costo medio annuo per paziente adulto in termini di costi diretti pari a € 36.434; il costo della NP è risultato pesare per il 91% nel paziente adulto e

per l'87% nel paziente pediatrico. Con riferimento ai costi indiretti, l'analisi ha permesso di stimare un costo medio per paziente pediatrico pari a € 3.201 e un costo medio annuo per paziente adulto pari a € 51.093; il costo medio stimato per i pazienti pediatrici è risultato caratterizzato dai costi associati al caregiver in termini di assenteismo e presentismo, mentre il costo medio stimato per i pazienti adulti è risultato caratterizzato per circa l'81% dalla perdita di produttività, stimata in termini di abbandono del lavoro da parte del paziente a causa della malattia, e per il restante 19% dai costi previdenziali. Complessivamente, il costo medio annuo totale per paziente adulto con SBS in Italia è risultato pari a € 87.527 (42% associato ai costi diretti e 58% associato ai costi indiretti), mentre il costo medio annuo totale per paziente pediatrico è risultato pari a € 49.882 (94% associato ai costi diretti e 6% associato ai costi indiretti). Infine, il costo medio ponderato stimato per un paziente con SBS in Italia è risultato pari a € 81.712 (47% associato ai costi diretti 53% associato ai costi indiretti).

Associando tali costi medi al numero di pazienti prevalenti adulti e pediatrici presenti in Italia, si otterrebbe una spesa totale annua associata alla gestione e al trattamento dei pazienti con SBS in Italia pari a circa € 40,6 milioni (€ 36,8 milioni associati ai pazienti adulti con SBS, € 3,8 milioni associati ai pazienti pediatrici con SBS); tale spesa complessiva risulterebbe composta per il 47% (€ 18.905.548) da costi diretti a carico del SSN e per il 53% (€ 21.729.174) da costi indiretti e previdenziali.

La QoL delle pazienti con SBS e in NP coinvolte nella nostra analisi è risultata essere percepita, complessivamente, come bassa (media 5). Ad avere un impatto maggiore (media 9) sarebbe la patologia, mentre la NP sembrerebbe impattare in misura minore (media 6). In particolare, è stato riportato che la NP consente di vivere molto bene una vita normale, al di fuori del momento delle infusioni, gestendo in maniera molto soddisfacente la sintomatologia legata alla patologia.

Questo risultato è apparentemente in contrapposizione con quanto emerso in altri studi che hanno evidenziato il notevole impatto in termini di riduzione della QoL in quei pazienti che devono sottoporsi a NP [14,15], tuttavia il contesto italiano potrebbe essere poco confrontabile con quello di altri paesi a causa del peculiare sistema di welfare italiano e dell'impatto che quest'ultimo ha su aspetti che incidono inevitabilmente sulla QoL, come per esempio i servizi di supporto alla terapia domiciliare o le possibilità di reintegro nel mondo lavorativo per i caregiver.

Per quanto riguarda il caregiver di paziente pediatrico la QoL è stata valutata come normale nella maggioranza dei casi (75%), mentre per il restante il 25% la percezione è che essa sia molto bassa. In particolare, la QoL sembra essere correlata al tempo intercorso dalla diagnosi ed è superiore per i caregivers di pazienti con un tempo alla diagnosi più recente (tra i 12 e i 36 mesi) rispetto a diagnosi >36 mesi.

Rispetto alla percezione di sé e dei propri stati d'animo in relazione alla patologia le emozioni richiamate sia dai pazienti adulti che dai caregiver di pazienti pediatrici sono state, in apparente contraddizione, la serenità e la sensazione di insicurezza. Ciò sembrerebbe in linea con quanto accade nella pratica clinica dove spesso subito dopo la diagnosi/inizio della terapia, prevale una sensazione di "gratitudine" legata alla possibilità di sopravvivenza garantita dal trattamento. A questa, seguirebbe una fase di rassegnazione, che varia anche in funzione della capacità di resilienza del paziente/caregiver. In generale, soprattutto in un periodo iniziale, accanto al sentimento di rassegnazione permane uno stato di allarme/preoccupazione, che sembra spiegare il dato relativo alla compresenza di vissuti di serenità e insicurezza emersi nell'indagine in entrambi i setting considerati.

Tale analisi non risulta esente da limiti. Poiché le informazioni emerse dalla RSL in merito al monitoraggio dei pazienti adulti non sono risultate esaustive, parte delle informazioni emerse per i pazienti pediatrici sono state assunte, in accordo con i clinici coinvolti nello studio, anche per i pazienti adulti. Una ulteriore limitazione risulta legata alla stima dei costi previdenziali; questi, infatti, sono stati stimati solamente con riferimento ai pazienti adulti, mentre non si è tenuto conto delle prestazioni economiche riconosciute da parte dell'INPS al paziente minorenne. Risulta dunque ragionevole presumere che la stima di costo medio effettuata in termini di costi indiretti per il paziente pediatrico con SBS rappresenti una sottostima del costo reale sostenuto dalla società. Un ulteriore limite riguarda l'esclusione dall'analisi economica dei costi dei farmaci impiegati per il trattamento della fase cronica della patologia e per ridurre la durata della NP; tali costi sono stati esclusi in quanto, secondo il parere dei clinici coinvolti nell'analisi, risultano essere molto variabili e non così elevati da produrre un grande impatto sulla spesa totale. Infine, l'impossibilità di poter raccogliere i dati su un campione rappresentativo di pazienti non consente di raggiungere una validità statistica adeguata ma rappresenta sicuramente un potenziale punto di partenza per futuri sviluppi di analisi in questo ambito.

CONCLUSIONI

I risultati di questa analisi confermano l'elevato costo di malattia associato alla SBS sia in termini di costi diretti sanitari e di costi indiretti sia in termini di riduzione di QoL e perdita di produttività.

In particolare, il costo medio annuo totale per paziente adulto con SBS in Italia è risultato pari a € 87.527 (42% associato ai costi diretti e 58% associato ai costi indiretti), mentre il costo medio annuo totale per paziente pediatrico è risultato pari a € 49.882 (94% associato ai costi diretti e 6% associato ai costi indiretti). Complessivamente, il costo medio ponderato stimato per un paziente con SBS in Italia è risultato pari a € 81.712 (47% associato ai costi diretti 53% associato ai costi indiretti).

Study funding statement

This study was conducted by unconditional support of Takeda Italy.

Author disclosures

FSM, CB, AM, PS, MP and AR declare they have no further competing interests in addition to the unconditional support to the study provided by Takeda Italy.

RV, LF, LA and GDM are employees of Takeda.

AD has been an advisor for Takeda, Nutricia, Nestlé, Baxter, DMF Pharma FoodAR.

RC has been an advisor for Astellas, Baxter, B-Braun, Bristol-Myers-Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Nestlé, Health Science, Novartis, Nutricia, Pfizer, Roche, Takeda.

LP has been an advisor for Takeda, Napo Therapeutics, Lionhealth

LN has been an advisor for Takeda, Nestlé Danone, Deca Farmaceutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124(4):1111-1134; [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)70064-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)70064-x)
2. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1386-1395; <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30345.x>
3. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):159-171; <https://doi.org/10.1177/1756283X11436318>
4. Storch KJ. Overview of short bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, impact, and management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1 Suppl):5S-7S; <https://doi.org/10.1177/0148607114525805>
5. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2015;34(2):171-180; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.017>
6. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016;35(2):247-307; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.020>
7. ISS. Scheda: patologia, terapia, produzione e accesso. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/122555/1.Scheda_patologia_terapia_produzione_accesso.pdf/f1a84d38-6b37-cbc3-1959-cb7acfcb7f0?t=1576451206947
8. Jeppesen PB. Short bowel syndrome – characterisation of an orphan condition with many phenotypes. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1(7):515-25; <https://doi.org/10.1517/21678707.2013.814535>
9. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1 Suppl):14S-22S; <https://doi.org/10.1177/0148607113520005>
10. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(2):173-185; <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.011>
11. Nightingale J, Woodward JM; Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006;55 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv12; <https://doi.org/10.1136/gut.2006.091108>
12. Winkler MF, Smith CE. Clinical, social, and economic impacts of home parenteral nutrition dependence in short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1 Suppl):32S-37S; <https://doi.org/10.1177/0148607113517717>
13. Lloyd A, Kerr C, Breheny K, Brazier J, Ortiz A, Borg E. Economic evaluation in short bowel syndrome (SBS): an algorithm to estimate utility scores for a patient-reported SBS-specific quality of life scale (SBS-QoL™). *Qual Life Res*. 2014;23(2):449-458; <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0516-4>

14. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut*. 1999;44(6):844-852; <https://doi.org/10.1136/gut.44.6.844>
15. Naghibi M, Smith TR, Elia M. A systematic review with meta-analysis of survival, quality of life and cost-effectiveness of home parenteral nutrition in patients with inoperable malignant bowel obstruction. *Clin Nutr*. 2015;34(5):825-837; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.010>
16. Hofstetter S, Stern L, Willet J. Key issues in addressing the clinical and humanistic burden of short bowel syndrome in the US. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(5):495-504; <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.784700>
17. Fuglsang KA, Brandt CF, Scheike T, Jeppesen PB. Hospitalizations in Patients With Nonmalignant Short-Bowel Syndrome Receiving Home Parenteral Support. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(5):894-902; <https://doi.org/10.1002/ncp.10471>
18. Jeppesen PB, Chen K, Murphy R, Shahraz S, Goodwin B. Impact on caregivers of adult patients receiving parenteral support for short-bowel syndrome with intestinal failure: A multinational, cross-sectional survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(4):905-914; <https://doi.org/10.1002/jpen.2248>
19. Smith CE. Quality of life in long-term total parenteral nutrition patients and their family caregivers. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(6):501-506; <https://doi.org/10.1177/0148607193017006501>
20. Villar-Taibo R, Martínez-Olmos MA, Bellido-Guerrero D, et al. Burden assessment in caregivers of patients with home artificial nutrition: a need and a challenge. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(2):192-197; <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.239>
21. Beurskens-Meijerink J, Huisman-de Waal G, Wanten G. Evaluation of quality of life and caregiver burden in home parenteral nutrition patients: A cross sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;37:50-57; <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.023>
22. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, dati SDO 2019. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3002_allegato.pdf
23. Pironi L. Regional Coordinators of SINPE. Development of home artificial nutrition in Italy over a seven-year period: 2005–2012. *BMC Nutr* 2017a;3:6; <https://doi.org/10.1186/s40795-016-0118-y>
24. Pironi L. Il Percorso Terapeutico del Paziente con Sindrome dell'Intestino Corto Stato dell'arte e prospettive future. Report 2017
25. Diamanti A, Capriati T, Gandullia P, et al. Pediatric Chronic Intestinal Failure in Italy: Report from the 2016 Survey on Behalf of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients*. 2017;9(11):1217; <https://doi.org/10.3390/nu9111217>
26. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr*. 2009;28(4):467-479; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.001>
27. Hill S, Ksiazek J, Prell C, Tabbers M; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2401-2408; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.954>
28. Pironi L, Steiger E, Brandt C, et al. Home parenteral nutrition provision modalities for chronic intestinal failure in adult patients: An international survey. *Clin Nutr*. 2020;39(2):585-591; <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.010>
29. Pironi L, Steiger E, Joly F, et al. Characteristics of adult patients with chronic intestinal failure due to short bowel syndrome: An international multicenter survey. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;45:433-441; <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.004>
30. Lezo A, Capriati T, Spagnuolo MI, et al. Paediatric Home Artificial Nutrition in Italy: Report from 2016 Survey on Behalf of Artificial Nutrition Network of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients*. 2018;10(9):1311. Published 2018 Sep 16; <https://doi.org/10.3390/nu10091311>
31. Società Italiana Nutrizione artificiale e metabolismo (SINPE) e Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica. Nutrizione Clinica ed il suo ruolo all'interno dei percorsi terapeutici. 2013. Disponibile su: https://www.sinpe.org/media/attachments/2021/01/21/1.-cd_nutrizioneclinica-2.pdf
32. Martella F, Salutati V, Marchetti C, et al. A retrospective analysis of trabectedin infusion by peripherally inserted central venous catheters: a multicentric Italian experience. *Anticancer Drugs*. 2015;26(9):990-994; <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000275>
33. ISTAT. Popolazione residente al 1° gennaio 2020. Disponibile su <http://demo.istat.it/>
34. Ministero della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Allegato 3. Supplemento ordinario alla G.U. n. 23 del 28 gennaio 2013 - Serie generale

35. Neumann ML, Allen JY, Kakani S, et al. A beautiful struggle: Parent-perceived impact of short bowel syndrome on child and family wellbeing. *J Pediatr Surg*. 2022;57(9):149-157; <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.09.039>
36. Tran LC, Lazonby G, Morello R, et al. How good is quality-of-life for children receiving home parenteral nutrition? - A pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;29:119-124; <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.11.009>
37. Pederiva F, Khalil B, Morabito A, Wood SJ. Impact of Short Bowel Syndrome on Quality of Life and Family: The Patient's Perspective. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29(2):196-202; <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621737>
38. Bini C, Marcellusi A, Mennini FS, Romagnoli M, Sartori V, Pingue B. Burden economico della neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) in Italia: stima dei costi indiretti e diretti a carico del paziente. *HTA Focus*. 2019;6(1):27-34; <https://doi.org/10.23753/htafocus2019.01.004>
39. Marcellusi A, Bini C, Casiraghi J, et al. Cost of illness of spinal muscular atrophy (SMA) in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2019;2019; <https://doi.org/10.1177/2284240319867662>
40. Mennini FS, Gitto L. Approaches to estimating indirect costs in healthcare: motivations for choice. *Journal of European Economy*. 2022;21(1):17-45; <https://doi.org/10.35774/jee2022.01.017>
41. INPS, Statistiche in breve, Marzo 2019. Disponibile su: https://servizi2.inps.it/docallegati/Mig/AllegatiNews/INPS_pensioni_vigenti_1_gennaio_2019_e_liquidate_2018.pdf
42. Jeppesen PB, Shahraz S, Hopkins T, Worsfold A, Genestin E. Impact of intestinal failure and parenteral support on adult patients with short-bowel syndrome: A multinational, noninterventional, cross-sectional survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(7):1650-1659; <https://doi.org/10.1002/jpen.2372>

APPENDICE**Questionario paziente adulto**

INFORMAZIONI ANAGRAFICHE	
Sesso	<input type="checkbox"/> Femminile <input type="checkbox"/> Maschile
Età in anni compiuti	
Stato civile	<input type="checkbox"/> Celibe/nubile <input type="checkbox"/> Coniugato/a <input type="checkbox"/> Vedovo/a <input type="checkbox"/> Separato/a <input type="checkbox"/> Divorziato/a
Con chi vive?	<input type="checkbox"/> Solo/a <input type="checkbox"/> Con amici <input type="checkbox"/> Con partner <input type="checkbox"/> Con familiari <input type="checkbox"/> Altro (specificare)
Titolo di studio	<input type="checkbox"/> Laurea breve/laurea magistrale/Dottorato <input type="checkbox"/> Diploma scuola secondaria superiore <input type="checkbox"/> Diploma 2-3 anni <input type="checkbox"/> Licenza media <input type="checkbox"/> Licenza elementare <input type="checkbox"/> Nessun titolo
DATI SU OCCUPAZIONE E ATTIVITÀ	
Condizione professionale	<input type="checkbox"/> Occupato/a <input type="checkbox"/> Non occupato <input type="checkbox"/> In cerca di prima occupazione <input type="checkbox"/> Disoccupato/a <input type="checkbox"/> Ritirato/a dal lavoro <input type="checkbox"/> Inabile al lavoro <input type="checkbox"/> Studente/essa <input type="checkbox"/> Servizio civile <input type="checkbox"/> Pensionato <input type="checkbox"/> Altro (specificare)
Reddito annuo lordo personale	<input type="checkbox"/> <15.000 <input type="checkbox"/> 15.001-28.000 <input type="checkbox"/> 28.001-55.000 <input type="checkbox"/> 55.001-75.000 <input type="checkbox"/> >75.001
INFORMAZIONI CLINICHE	
1.1 Tempo dalla diagnosi	<input type="checkbox"/> <12 mesi <input type="checkbox"/> 12-36 mesi <input type="checkbox"/> >36 mesi
1.2 Tipologia di SBS	<input type="checkbox"/> Congenita <input type="checkbox"/> Gastroschisi <input type="checkbox"/> Atresia intestinale <input type="checkbox"/> Onfalocele <input type="checkbox"/> Altro <input type="checkbox"/> Dovuta a resezione <input type="checkbox"/> Infarto mesenterico <input type="checkbox"/> Morbo di Crohn <input type="checkbox"/> Legata a complicanze post chirurgiche <input type="checkbox"/> Poliposi familiare <input type="checkbox"/> Volvolo intestinale <input type="checkbox"/> Altro
1.3 Altezza	
1.4 Peso	
1.5 Regime terapeutico seguito	
QUALITÀ DELLA VITA	
2.1 Come valuta nell'insieme la sua qualità di vita?	<input type="checkbox"/> Molto alta <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Molto bassa
2.2 In una scala da 1 a 10 che voto darebbe alla sua qualità di vita?	

QUALITÀ DELLA VITA SALUTE CORRELATA					
3.1 Pensa che la sua patologia:					
	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo
Interferisca con le normali azioni quotidiane					
Interferisca con la vita sociale					
Interferisca con la vita affettiva/relazionale					
L'abbia costretta a fare delle rinunce (es. attività fisica, hobbies)					
Abbia influito sulla sua opinione di sé					
Le abbia causato uno stato di ansia					
Le abbia causato uno stato di depressione					
3.2 Il fatto di essere sottoposto a nutrizione parenterale:					
	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo
Ha un impatto negativo nelle mie attività quotidiane					
Mi consente di vivere una vita normale al di fuori del momento delle infusioni					
Limita la mia vita sociale					
Interferisce con la mia vita relazionale ed affettiva					
Mi consente di gestire meglio la sintomatologia legata alla mia patologia					
Mi fa sentire in ansia					
Mi fa sentire depresso					
3.3 Pensando alla sua situazione clinica, le è capitato di sentirsi:					
	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto	Moltissimo
Scoraggiato					
Molto agitato					
Sereno					
Sfinito					
Fiducioso rispetto al futuro					
Insicuro					
3.4 La terapia parenterale le provoca dolore fisico?					
	<input type="checkbox"/> Moltissimo <input type="checkbox"/> Molto <input type="checkbox"/> Abbastanza <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Per niente				
3.5 In una scala da 1 a 10 quanto influisce la patologia sulla sua qualità di vita?					
3.6 In una scala da 1 a 10 quanto influisce la NP sulla sua qualità di vita?					
AMBITO LAVORATIVO					
4.1 Pensa che la terapia cui si sottopone (NP) abbia influito o influisca nella sua vita lavorativa/sullo studio?					
	<input type="checkbox"/> Moltissimo <input type="checkbox"/> Molto <input type="checkbox"/> Abbastanza <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Per niente				
4.2 Pensa che a causa della terapia che segue lei sia meno produttivo sul lavoro/nello studio?					
	<input type="checkbox"/> Molto spesso <input type="checkbox"/> Spesso <input type="checkbox"/> A volte <input type="checkbox"/> Di rado <input type="checkbox"/> Mai				
4.2.1 Giornate in cui ha avuto una ridotta capacità produttiva anche se si è recato a lavoro (considerando un periodo di 4 settimane)					
4.2.2 In quanto quantificherebbe la sua ridotta produttività sul lavoro (Es: 50% in meno di quando sono al meglio)					
4.3 Se lavora, per motivi legati alla nutrizione parenterale si è mai trovato nella condizione di dover:					
	<input type="checkbox"/> Ridurre le ore di lavoro <input type="checkbox"/> Abbandonare l'attività lavorativa <input type="checkbox"/> Cambiare lavoro <input type="checkbox"/> Nessuna delle precedenti				
4.4 Se lavora, considerando un periodo pari a 4 settimane le capita perdere delle giornate di lavoro per motivi legati alla terapia che segue?					
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No				
4.4.1 Giornate di lavoro perse a causa della terapia (4 settimane)					
4.5 Per ragioni legate alla patologia deve spostarsi al di fuori della Sua regione di residenza?					
	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No				
4.5.1 Se ha risposto sì, da quale regione si sposta? Verso quale?					
4.5.2 Numero giornate in cui ha dovuto spostarsi nell'ultimo anno					
4.6 Ci sono aspetti rilevanti che non sono stati affrontati nel presente questionario?					

Questionario per il caregiver

INFORMAZIONI ANAGRAFICHE						
Sesso	<input type="checkbox"/>	Femminile	<input type="checkbox"/>	Maschile		
Età in anni compiuti						
DATI SU OCCUPAZIONE E ATTIVITÀ						
Condizione professionale	<input type="checkbox"/>	Occupato/a	<input type="checkbox"/>	Non occupato		
	<input type="checkbox"/>	In cerca di prima occupazione	<input type="checkbox"/>	Disoccupato/a		
	<input type="checkbox"/>	Ritirato/a dal lavoro	<input type="checkbox"/>	Inabile al lavoro		
	<input type="checkbox"/>	Studente/essa	<input type="checkbox"/>	Servizio civile		
	<input type="checkbox"/>	Pensionato	<input type="checkbox"/>	Altro (specificare)		
Reddito annuo lordo personale	<input type="checkbox"/>	<15.000	<input type="checkbox"/>	15.001-28.000		
	<input type="checkbox"/>	28.001-55.000	<input type="checkbox"/>	55.001-75.000		
	<input type="checkbox"/>	>75.001				
INFORMAZIONI CLINICHE DELL'ASSISTITO (SOLO PER CAREGIVER DI PAZIENTI PEDIATRICI)						
Tempo dalla diagnosi	<input type="checkbox"/>	<12 mesi	<input type="checkbox"/>	12-36 mesi		
	<input type="checkbox"/>	>36 mesi				
Tipologia di SBS	<input type="checkbox"/>	Congenita	<input type="checkbox"/>	Gastroschisi		
	<input type="checkbox"/>	Atresia intestinale	<input type="checkbox"/>	Onfalocele		
	<input type="checkbox"/>	Altro	<input type="checkbox"/>	Dovuta a resezione		
	<input type="checkbox"/>	Infarto mesenterico	<input type="checkbox"/>	Morbo di Crohn		
	<input type="checkbox"/>	Legata a complicanze post chirurgiche	<input type="checkbox"/>	Poliposi familiare		
	<input type="checkbox"/>	Volvolo intestinale	<input type="checkbox"/>	Altro		
Altezza						
Peso						
Regime terapeutico seguito						
QUALITÀ DELLA VITA						
1.1 Come valuta nell'insieme la sua qualità di vita?	<input type="checkbox"/>	Molto alta	<input type="checkbox"/>	Alta		
	<input type="checkbox"/>	Normale	<input type="checkbox"/>	Bassa		
	<input type="checkbox"/>	Molto bassa				
1.2 In una scala da 1 a 10 che voto darebbe alla sua qualità di vita?						
1.3 Pensando alla situazione clinica del suo assistito, le è capitato di sentirsi:						
		Mai	Raramente	A volte	Spesso	
		Sempre				
Scoraggiato						
Molto agitato						
Sereno						
Sfinito						
Fiducioso rispetto al futuro						
Insicuro						
1.4 Doversi occupare del suo assistito interferisce con la sua vita sociale/relazionale?	<input type="checkbox"/>	Moltissimo	<input type="checkbox"/>	Molto		
	<input type="checkbox"/>	Abbastanza	<input type="checkbox"/>	Poco		
	<input type="checkbox"/>	Per niente				
1.5 In una scala da 1 a 10 quanto ritiene impatti nella sua qualità di vita la gestione del suo assistito?						

AMBITO LAVORATIVO

2.1 Se lavora, per motivi legati alla terapia (NP) del suo assistito si è mai trovato nella condizione di dover:

- Ridurre le ore di lavoro
- Abbandonare l'attività lavorativa
- Cambiare lavoro
- Nessuna delle precedenti

2.2 Pensa che a causa della terapia del suo assistito lei sia meno produttivo sul lavoro?

- Molto spesso
- Spesso
- A volte
- Di rado
- Mai

2.2.1 Giornate in cui ha avuto una ridotta capacità produttiva anche se si è recato a lavoro (pensando a un periodo pari a 4 settimane):

2.2.2 In quanto quantificherebbe la sua ridotta produttività sul lavoro (Es: 50% in meno di quando sono al meglio)

2.3 Se lavora, pensando sempre a un periodo pari a 4 settimane, le è capitato di perdere delle giornate di lavoro per motivi legati alla terapia (NP) del suo assistito?

- Sì
- No

2.3.1 Giornate di lavoro perse a causa della terapia dell'assistito (in 4 settimane):

2.4 Se lavora, per motivi legati alla terapia seguita dal suo assistito si è mai trovato nella condizione di dover:

- Ridurre le ore di lavoro
- Abbandonare l'attività lavorativa
- Cambiare lavoro
- Nessuna delle precedenti

2.4.1 Ore di lavoro perse per motivi legati alla terapia dell'assistito?

2.5 Per ragioni legate alla patologia del suo assistito deve spostarsi al di fuori della Sua regione di residenza?

- Sì
- No

2.5.1 Se ha risposto sì, da quale regione si sposta? Verso quale?

2.5.2 Numero giornate in cui ha dovuto spostarsi nell'ultimo anno

2.6 Ci sono aspetti rilevanti che non sono stati affrontati nel presente questionario?