

Valutazione degli *outcomes* clinici e dei costi ospedalieri dell'encefalopatia epatica conclamata: un'analisi sui dati “*real life*” della Regione Marche

Sciattella P^{1,2}, Mennini FS^{1,3}, Marcellusi A^{1,3}, Toraldo B⁴, Koch M⁵

¹ Economic Evaluation and HTA (EEHTA-CEIS) - DEF Department, Faculty of Economics, University of Rome “Tor Vergata”, Italy.

² Department of Statistical Sciences – University of Rome “Sapienza”, Italy

³ Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London, UK

⁴ Alfasigma Italia

⁵ Complex Unit of Gastroenterology and Hepatology, San Filippo Neri Hospital, Rome

Corresponding author: Maurizio Koch

Institute: San Filippo Neri Hospital, Complex Unit of Gastroenterology and Hepatology Rome

Address: Via G. Martinotti, 20

Postal code: 00135 Rome - Italy

Tel: +39336539640

E-mail: kochmaurizio@gmail.com

SUMMARY

Hepatic encephalopathy (HE) describes a spectrum of potentially reversible neuropsychiatric changes observed in patients with hepatic dysfunction and / or portosystemic shunt. The aim of this study is to compare data from clinical trials and observational studies with Italian real-world (RW) data as for clinical outcomes; other aim is to evaluate economic burden of hepatic encephalopathy related to hospitalization for overt HE. The work is based on data from the Health Information Systems (SIS) of Marche Region, Italy (about 1.5 million patients) available for the period 2008-2014. 450 subjects were identified (62% men, mean age 68 years) with a first episode of overt HE (OHE) in the three-year period 2010-2012. The mortality in the index hospitalization was equal to 32.2%; the 2-year mortality rate for a specific cause was 24.3% while that for all cases was 33.1%. The proportion of patients discharged alive from the hospitalization index that in the following two years incurs in rehospitalization, correlated with OHE is on average 66.6%.

These figures largely exceed those identified in clinical trials or observational studies. Assuming that the incidence of OHE cases observed in the Marche region is representative of the national one we could estimate a charge to the NHS equal to about € 200 million for hospital assistance in the first year from the OHE event.

INTRODUZIONE

L'encefalopatia epatica (HE) comprende uno spettro di alterazioni neuropsichiatriche potenzialmente reversibili osservate in pazienti con disfunzione epatica e/o shunt portosistemico.

Una grave encefalopatia epatica si sviluppa nel 30-45% dei pazienti con cirrosi e nel 10-50% dei pazienti con shunt porto-sistemico transgiugulare [1,2].

L'*International Society for Hepatic Encefalopathy and Nitrogen Metabolism* definisce la comparsa di disorientamento o dell'asterixis (flapping tremor) come l'inizio dell'encefalopatia epatica conclamata (OHE) [3].

Alcuni pazienti invece hanno sintomi minimi che possono essere rilevati solo utilizzando test specializzati, in questo caso si parla di encefalopatia epatica minima (MEH) [4-6].

L'encefalopatia epatica minima è presente nell'80% dei pazienti con cirrosi [7-13].

Dopo un primo episodio di OHE, la probabilità di avere una recidiva a un anno è del 40% (3) e le probabilità di sopravvivenza a 1 e 3 anni sono rispettivamente del 42% e 23% (14).

Il rischio di mortalità associato a HE è superiore a quello associato ad altri principali eventi di scompenso epatico (15).

La HE può influenzare negativamente la qualità di vita dei pazienti (QoL) e la funzione cognitiva (16,17). Ancora, poiché la OHE richiede una gestione ospedaliera, comporta un notevole onere per l'assistenza sanitaria (18).

Il trattamento dell'HE ha l'obiettivo di risolvere gli episodi di OHE e di prevenirne le recidive (19).

Tuttavia, le conclusioni dedotte dai trial clinici non hanno necessariamente una sufficiente validità esterna, ovvero non sempre sono estrapolabili alla popolazione di riferimento.

Una corretta valutazione delle evidenze dovrebbe comprendere l'analisi dei dati provenienti dalla vita reale (20).

Scopo di questo studio è proprio quello di confrontare i dati provenienti dai trial clinici "tradizionali" con i dati italiani di *real-world* (RW) per quanto riguarda gli *outcome* clinici; altro obiettivo è quello di determinare il *burden* economico dell'encefalopatia epatica relativamente ai costi sostenuti dal Sistema Sanitario della Regione Marche per le ospedalizzazioni dovute ad episodi di Encefalopatia Epatica conclamata.

FONTI DEI DATI E METODI

Fonte dei dati

Il lavoro si basa sui dati provenienti dalla Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) della regione Marche (circa 1,5 milioni di assistiti) disponibili per il periodo 2008-2014, in cui vengono registrate tutte le ospedalizzazioni in regime ordinario e diurno effettuate negli ospedali pubblici e privati accreditati presenti sul territorio. La SDO comprende informazioni anagrafiche e cliniche del paziente, per il quale è disponibile un codice identificativo anonimizzato; le diagnosi e le procedure eseguite durante il ricovero sono classificate mediante il sistema internazionale delle malattie (ICD 9 CM).

Metodi

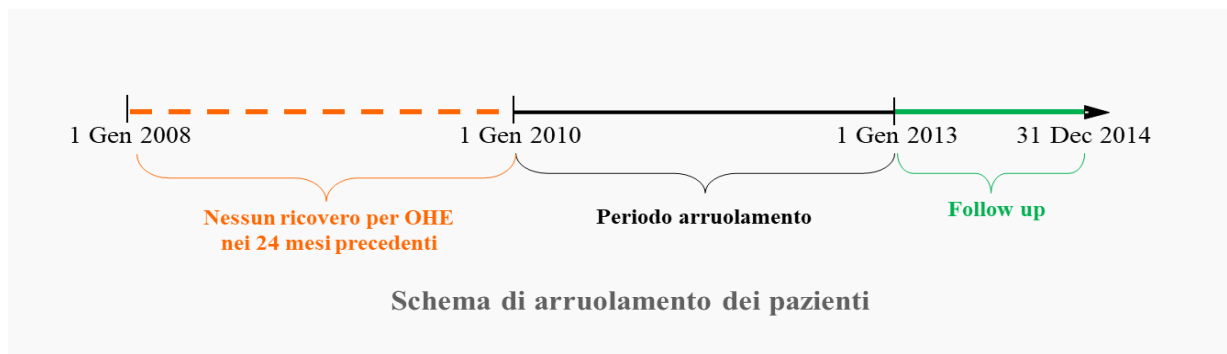
I casi OHE sono stati individuati selezionando tutti i ricoveri acuti in regime ordinario con diagnosi principale o secondaria di “coma epatico” (codice ICD9CM 572.2) o epatite B, C, Delta o altre epatiti, con coma epatico (codici ICD9CM 070.22, 070.23, 070.42, 070.44, 070.49, 070.71).

La coorte di soggetti incidenti a 2 anni è stata individuata selezionando tutti i soggetti residenti nella regione Marche, con un episodio di OHE nel triennio 2010-2012 (ricovero indice) non preceduto da pregressi ricoveri per OHE nei due anni precedenti (figura 1).

Sulla base delle diagnosi presenti nel ricovero indice, i soggetti sono stati classificati in “Cirrosi biliare” (codice ICD9CM 571.6), “Cirrosi epatica alcolica” (codice ICD9CM 571.2), “Cirrosi senza menzione di alcol” (codice ICD9CM 571.5), “non meglio definita” altrimenti.

Per questi ultimi è stata effettuata una sotto classificazione in funzione della diagnosi di arruolamento: “coma epatico”, “epatite B”, “epatite C”, “altre epatiti”.

Figura 1 – Schema di arruolamento dei pazienti



La coorte arruolata è stata seguita per 2 anni dalla dimissione del ricovero indice e sono stati valutati i seguenti *outcomes*: mortalità nel ricovero indice, mortalità a 2 anni per tutte le cause e per cause correlate al coma epatico (sulla base dei codici di diagnosi presenti in appendice 1), riospedalizzazioni correlate a coma epatico (sulla base dei DRG presenti in appendice 2).

RISULTATI

Sono stati individuati 450 soggetti (62% uomini, età media 68 anni) con un primo episodio di OHE manifestato nel triennio 2010-2012.

La diagnosi di cirrosi epatica non alcolica è stata fatta nel 41.6% dei casi, quella di cirrosi epatica alcolica nel 22%, mentre il 30.9% dei soggetti arruolati presentava esclusivamente una diagnosi di coma epatico non meglio specificata (tabella 1).

Tabella 1 – Classificazione dei soggetti in funzione della diagnosi registrata nel ricovero indice

Diagnosi ricovero indice	Soggetti	%
Cirrosi biliare	6	1.3
Cirrosi epatica alcolica	99	22.0
Cirrosi epatica non alcolica	187	41.6
Non meglio attribuito		
<i>Altre Epatiti</i>	2	0.4
<i>Coma epatico</i>	139	30.9
<i>Epatite B</i>	1	0.2
<i>Epatite C</i>	16	3.6
Totale	450	100.0

La mortalità nel ricovero indice è risultata del 32.2%, con un *range* compreso tra 17.2% per i pazienti con cirrosi epatica alcolica e 61.9% per i pazienti classificati come coma epatico (tabella 2).

Tabella 2 – Mortalità intraospedaliera nel ricovero indice

Diagnosi ricovero indice	Soggetti	Deceduti	%
Cirrosi biliare	6	1	16.7
Cirrosi epatica alcolica	99	17	17.2
Cirrosi epatica non alcolica	187	36	19.3
Non meglio attribuito			
<i>Altre Epatiti</i>	2	1	50.0
<i>Coma epatico</i>	139	86	61.9
<i>Epatite B</i>	1	0	0.0
<i>Epatite C</i>	16	4	25.0
Totale	450	145	32.2

La mortalità intraospedaliera a 2 anni per causa specifica è del 24.3% mentre quella per tutte le cause del 33.1%, in entrambi i casi oltre l'85% dei decessi avviene entro un anno dal ricovero indice (tabella 3).

Tabella 3 – Mortalità intraospedaliera totale e per causa specifica entro 2 anni dal ricovero indice

Diagnosi ricovero indice	Soggetti	Mortalità per causa specifica %		Mortalità per tutte le cause (%)	
		1 anno	2 anni	1 anno	2 anni
Cirrosi biliare	5	0.0	0.0	0.0	0.0
Cirrosi epatica alcolica	82	25.6	28.0	35.4	37.8
Cirrosi epatica non alcolica	151	23.8	28.5	32.5	37.7
Non meglio attribuito					
<i>Altre Epatiti</i>	1	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Coma epatico</i>	53	9.4	13.2	17.0	22.6
<i>Epatite B</i>	1	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Epatite C</i>	12	8.3	8.3	8.3	8.3
Totale	305	20.7	24.3	28.9	33.1

La percentuale di pazienti dimessi vivi dal ricovero indice che nei due anni successivi incorrono in una riospedalizzazione, acuta o post-acuta, correlata a OHE è pari in media al 66.6% (57.4% ricoveri in regime ordinario e 9.2% in regime diurno), anche in questo caso circa il 93% delle riospedalizzazioni avviene nel corso del primo anno (tabella 4).

Tabella 4 – Riospedalizzazioni per causa specifica entro 2 anni dal ricovero indice

Diagnosi ricovero indice	Soggetti	1 anno (%)	2 anni (%)
Cirrosi biliare	5	60.0	60.0
Cirrosi epatica alcolica	82	61.0	64.6
Cirrosi epatica non alcolica	151	70.9	74.2
Non meglio attribuito			
<i>Altre Epatiti</i>	1	0.0	0.0
<i>Coma epatico</i>	53	43.4	52.8
<i>Epatite B</i>	1	100.0	100.0
<i>Epatite C</i>	12	33.3	50.0
Totale	305	61.6	66.6

La spesa a carico del Sistema Sanitario Regionale per l'assistenza ospedaliera dei pazienti selezionati è pari a oltre € 5,1 milioni nel primo anno, ai quali si aggiungono ulteriori € 1,1 milioni legati alle riospedalizzazioni avvenute nel secondo anno di osservazione.

La spesa media per paziente risulta pari a € 11.411 nel primo anno e arriva a € 13.913 nei due anni di follow-up (tabella 5).

Tabella 5 – Spesa relativa al ricovero indice e alle riospedalizzazioni

Diagnosi ricovero indice	Soggetti	1 anno	2 anni
Cirrosi biliare	6	49.655 €	49.655 €
Cirrosi epatica alcolica	99	1.146.370 €	1.394.707 €
Cirrosi epatica non alcolica	187	3.039.870 €	3.793.795 €
Non meglio attribuito			
<i>Altre Epatiti</i>	2	8.290 €	8.290 €
<i>Coma epatico</i>	139	717.759 €	834.708 €
<i>Epatite B</i>	1	78.569 €	78.569 €
<i>Epatite C</i>	16	94.459 €	101.433 €
Totale	450	5.134.972 €	6.261.156 €

DISCUSSIONE

I dati provenienti dalla vita reale (RW) per le valutazioni economiche sono ancora una disciplina relativamente giovane tuttavia, man mano che vengono pubblicati dati dal “real world”, compaiono anche problemi sulla modalità di raccolta e sulla loro affidabilità (21).

Una recente analisi farmaco-economica ha analizzato i costi della HE come riferiti in 16 studi, identificati attraverso una *review* sistematica.

Globalmente i costi diretti correlati alla HE variavano da \$US 5.370 a \$US 50,120 per anno per paziente (22).

I pazienti con un ricovero per un episodio di HE sono soggetti con un elevato rischio di nuovo ricovero, la profilassi è pertanto obbligatoria.

Sulla base di 2 studi indipendenti condotti negli USA e in Canada, circa il 18% dei pazienti che avevano avuto un ricovero per HE presentavano una nuova riospedalizzazione entro 30 giorni e un altro 24-29% si ricoverava nuovamente per HE entro 3 mesi (23, 24).

Uno studio italiano stima che il 42.5% dei pazienti che abbiamo avuto un ricovero per HE debba rientrare in ospedale entro 1 anno (25).

Un altro studio italiano sulla popolazione della Regione Veneto individua la HE come prima causa di ricovero per i pazienti cirrotici.

L'HE è risultata anche la prima causa di nuovo ricovero durante il periodo di follow up (1,5 episodi di nuovo ricovero per anno) seguita a breve distanza dall'epatocarcinoma e dall'ascite (26).

I costi di ospedalizzazione oscillavano attorno ai 3.884 euro ($\pm 3,230$).

Assumendo che l'incidenza di casi di OHE osservata nelle Marche sia rappresentativa di quella nazionale, si potrebbe stimare una spesa a carico del SSN per l'assistenza ospedaliera pari a circa € 200 milioni nell'anno successivo al primo evento di OHE.

A tali costi andrebbero aggiunti i costi associati ai trattamenti farmacologici, alle procedure diagnostiche e alle prestazioni ambulatoriali senza trascurare i costi indiretti che compongono, nella maggior parte della stima di *cost of illness*, oltre il 50% della spesa sostenuta dalla comunità.

Come tutte le analisi basate su *claims database* anche questo lavoro presenta dei limiti.

In primo luogo l'analisi si basa su dati amministrativi che, per loro natura, non nascono con finalità epidemiologiche.

Ad oggi, tuttavia, non esistono registri epidemiologici specifici per la misurazione delle conseguenze cliniche dei pazienti analizzati per cui le fonti amministrative rimangono la migliore alternativa possibile per tracciare il percorso diagnostico terapeutico dei pazienti.

Un secondo limite dello studio riguarda la difficoltà di individuare le variabili cliniche collegate ai pazienti considerati per cui potrebbero persistere dei *bias* legati alla differente gravità della patologia e, più in generale, alla storia clinica dei pazienti.

Per ridurre tale *bias*, è stata effettuata una stratificazione dei soggetti arruolati sulla base delle diagnosi riportate nel ricovero indice.

Un ultimo limite riguarda la presumibile sottostima della mortalità a causa della rilevazione della sola mortalità intraospedaliera, unico indicatore utilizzabile non avendo avuto a disposizione le informazioni provenienti dal registro dell'anagrafe regionale.

Il nostro studio di RWE porta all'attenzione del decisore che i pazienti con HE sono caratterizzati da una storia clinica decisamente più severa di quella riportata in letteratura, con conseguente impatto in termini di costi (il costo stimato a carico del SSN potrebbe arrivare a circa € 200 milioni per l'assistenza ospedaliera nel solo primo anno dall'evento OHE).

L'incidenza di altri ricoveri dopo il primo sale al 62%, una cifra più elevata di altri studi osservazionali italiani o di trial clinici. La probabilità di decesso per ogni causa sale al 29% nel primo anno e al 33% entro il secondo.

La OHE, quindi, richiede un'attenta valutazione clinica per cercare di prevenire il primo episodio, al fine di migliorare la prognosi durante il primo ricovero e per abbassare l'elevato rischio di ricadute e ridurre l'impatto dei costi.

BIBLIOGRAFIA

1. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2718.
2. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41:386.
3. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009; 50:2014.
4. Schomerus H, Hamster W, Blunck H, et al. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981; 26:622.
5. Ortiz M, Córdoba J, Jacas C, et al. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment. *J Hepatol* 2006; 44:104.
6. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138:2332.
7. Maldonado-Garza HJ, Vázquez-Elizondo G, Gaytán-Torres JO, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2011; 10 Suppl 2:S40.
8. Gad YZ, Zaher AA, Moussa NH, et al. Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12:58.
9. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1029.
10. Sharma P. Minimal hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India* 2009; 57:760.
11. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28:5.
12. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3609.
13. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13:159.
14. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885–91, 891.e1.
15. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–5.
16. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–82.
17. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–40.
18. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646–53.
19. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(Suppl 1):3–9.
20. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, LaVange L, Marinac-Dabic D, Marks PW, Robb MA, Shuren J, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375:2293-2297.
21. Yuan H, Ali MS, Brouwer ES, Girman CJ, Guo JJ, Lund JL, Patorno E, Slaughter JL, Wen X, Bennett D; ISPE Comparative Effectiveness Research Special Interest Group. Real-

- World Evidence: What It Is and What It Can Tell Us According to the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Comparative Effectiveness Research (CER) Special Interest Group (SIG). *Clin Pharmacol Ther.* 2018 May 7. doi: 10.1002/cpt.1086. [Epub ahead of print].
22. Neff G, Iii WZ. Systematic Review of the Economic Burden of Overt Hepatic Encephalopathy and Pharmacoeconomic Impact of Rifaximin. *Pharmacoeconomics.* 2018 Apr 12. doi: 10.1007/s40273-018-0641-6. [Epub ahead of print].
 23. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and reasons for hospital readmissions in patients with cirrhosis: a multistate population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1181–8.
 24. Bajaj JS, Reddy KR, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Garcia-Tsao G, et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2016;64(1):200–8.
 25. Roggeri DP, Roggeri A, Rossi E, Cinconze E, Gasbarrini A, Monici Preti P, et al. Overt hepatic encephalopathy in Italy: clinical outcomes and healthcare costs. *Hepat Med.* 2015;7:37–42.

APPENDICE

Appendice 1 – Elenco delle diagnosi per la mortalità per causa

ICD9CM	Descrizione
0380	Setticemia streptococcica
0389	Setticemia non specificata
0700	Epatite virale a con coma epatico
07020	Epatite virale b con coma epatico,acuta o non specificata,senza menzione di epatite delta
07022	Epatite virale b cronica con coma epatico senza epatite delta
07023	Epatite virale b cronica con coma epatico con epatite delta
07032	Epatite virale b cronica senza menzione di coma epatico,senza menzione di epatite delta
07033	Epatite virale b cronica senza menzione di coma epatico,con epatite delta
07041	Epatite c acuta con coma epatico
07044	Epatite c cronica con coma epatico
1514	Tumori maligni del corpo dello stomaco
1519	Tumori maligni dello stomaco,non specificato
1536	Tumori maligni del colon ascendente
1550	Tumori maligni primitivi del fegato
1551	Tumori maligni dei dotti biliari intraepatici
1552	Tumori maligni del fegato,non specificato se primitivi o secondari
1569	Tumori maligni delle vie biliari,non specificate
1571	Tumori maligni del corpo del pancreas
1977	Tumori maligni secondari del fegato,specificati come metastatici
2115	Tumori benigni di fegato e vie biliari
27801	Obesità grave
28529	Anemia da altre malattie croniche
28989	Altre malattie specificate del sangue e degli organi ematopoietici
32082	Meningite da altri batteri gram-negativi,non altrimenti classificata
3321	Parkinsonismo secondario
34591	Epilessia,non specificata,con epilessia non trattabile
34831	Encefalopatia metabolica
34982	Encefalopatia tossica
41011	Infarto miocardico acuto di altra parte della parete anteriore,episodio iniziale di assistenza
41071	Infarto subendocardico,episodio iniziale di assistenza
4148	Altre forme specificate di cardiopatia ischemica cronica
4380	Deficit cognitivo
4560	Varici esofagee con sanguinamento
45620	Varici esofagee con sanguinamento in malattie classificate altrove
5184	Edema polmonare acuto,non specificato
53082	Emorragia esofagea
53541	Altra gastrite specificata con emorragia
53551	Gastrite e gastroduodenite non specificate con emorragia
5601	Ileo paralitico
56723	Peritonite batterica spontanea
570	Necrosi acuta e subacuta del fegato
5712	Cirrosi epatica alcolica
57140	Epatite cronica,non specificata

Appendice 1 – Elenco delle diagnosi per la mortalità per causa

ICD9CM	Descrizione
57141	Epatite cronica persistente
57149	Altra epatite cronica
5715	Cirrosi epatica senza menzione di alcol
5716	Cirrosi biliare
5718	Altra epatopatia cronica non alcolica
5719	Epatopatia cronica non specificata senza menzione di alcool
5722	Coma epatico
5724	Sindrome epatorenale
5738	Altri disturbi epatici specificati
5781	Melena e rettorragia
5789	Emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata
77016	Aspirazione di sangue con sintomi respiratori
78001	Coma
7895	Ascite
7994	Cachessia
82000	Frattura transcervicale, chiusa, della sezione intracapsulare, non specificata
82002	Frattura transcervicale, chiusa, della sezione mediocervicale
99682	Complicazioni di trapianto di fegato
V1007	Anamnesi personale di tumore maligno del fegato
V427	Fegato sostituito da trapianto

Appendice 2 – Elenco dei DRG delle ospedalizzazioni per causa

DRG	Descrizione
12	Malattie degenerative del sistema nervoso
16	Malattie cerebrovascolari aspecifiche con CC
22	Encefalopatia ipertensiva
23	Stato stuporoso e coma di origine non traumatica
24	Convulsioni e cefalea, età > 17 con cc
26	Convulsioni e cefalea, età < 18 anni
27	Stato stuporoso e coma di origine traumatica, coma > 1 ora
28	Stato stuporoso e coma di origine traumatica, coma < 1 ora, età > 17 anni con CC
29	Stato stuporoso e coma di origine traumatica, coma < 1 ora, età > 17 anni senza CC
32	Comozione cerebrale, età > 17 anni senza CC
34	Altre malattie del sistema nervoso con CC
65	Alterazioni dell'equilibrio
84	Traumi maggiori del torace senza CC
94	Pneumotorace con CC
148	Interventi magg. su intestino crasso e tenue con cc
149	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC
151	Lisi di aderenze peritoneali senza CC
152	Interventi minori su intestino crasso e tenue con CC
154	Interv. su esofago, stomaco, duodeno, età > 17 con cc
155	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni senza CC

Appendice 2 – Elenco dei DRG delle ospedalizzazioni per causa

DRG	Descrizione
167	Appendicectomia con diagnosi principale non complicata senza CC
170	Altri interventi sull'apparato digerente con CC
171	Altri interventi sull'apparato digerente senza CC
172	Neoplasie maligne dell'apparato digerente con CC
173	Neoplasie maligne dell'apparato digerente senza CC
174	Emorragia gastrointestinale con CC
175	Emorragia gastrointestinale senza CC
179	Malattie infiammatorie dell'intestino
180	Occlusione gastrointestinale con CC
181	Occlusione gastrointestinale senza CC
182	Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età >17 anni con CC
183	Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età > 17 anni senza CC
188	Altre diagnosi relative all'apparato digerente, età > 17 anni con CC
189	Altre diagnosi relative all'apparato digerente, età > 17 anni senza CC
191	Interventi su pancreas, fegato e di shunt con CC
192	Interventi su pancreas, fegato e di shunt senza CC
193	Interventi sulle vie biliari eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune con CC
194	Interventi sulle vie biliari, eccetto colecistectomia isolata con o senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC
195	Colecistectomia con esplorazione del dotto biliare comune con CC
197	Colecistectomia eccetto laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC
199	Procedure diagnostiche epatobiliari per neoplasie maligne
200	Procedure diagnostiche epatobiliari non per neoplasie maligne
201	Altri interventi epatobiliari o sul pancreas
202	Cirrosi e epatite alcolica
203	Neoplasie maligne dell'apparato epatobiliare o del pancreas
204	Malattie del pancreas eccetto neoplasie maligne
205	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC
206	Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica senza CC
207	Malattie delle vie biliari con CC
208	Malattie delle vie biliari senza CC
209	Interv. su articolazioni magg. e reimpianti di arti inf.
210	Interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, età > 17 anni con CC
211	Interventi su anca e femore, eccetto articolazioni maggiori, età > 17 anni senza CC
218	Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età > 17 anni con CC
219	Interventi su arto inferiore e omero eccetto anca, piede e femore, età > 17 anni senza CC
223	Interventi maggiori su spalla e gomito o altri interventi su arto superiore con CC
224	Interventi su spalla, gomito o avambraccio eccetto interventi maggiori su articolazioni senza CC
229	Interventi su mano o polso eccetto interventi maggiori sulle articolazioni, senza CC
230	Escissione locale e rimozione di mezzi di fissaggio intramidollare di anca e femore
235	Fratture del femore
236	Fratture dell'anca e della pelvi
239	Fratture patologiche e neoplasie maligne del sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo
250	Fratture, distorsioni, stiramenti e lussazioni di avambraccio, mano e piede, età > 17 anni con CC
251	Fratture, distorsioni, stiramenti e lussazioni di avambraccio, mano e piede, età > 17 anni senza CC
253	Fratture, distorsioni, stiramenti e lussazioni di braccio, gamba, eccetto piede, età > 17 anni con CC

Appendice 2 – Elenco dei DRG delle ospedalizzazioni per causa

DRG	Descrizione
254	Fratture, distorsioni, stiramenti e lussazioni di braccio, gamba, eccetto piede, età > 17 anni senza CC
280	Traumi della pelle, del tessuto sottocutaneo e della mammella, età > 17 anni con CC
296	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni con CC
297	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età > 17 anni senza CC
298	Disturbi della nutrizione e miscellanea di disturbi del metabolismo, età < 18 anni
301	Malattie endocrine senza CC
329	Stenosi uretrale, età > 17 anni senza CC
355	Interventi su utero e su annessi per neoplasie maligne non dell'ovaio o degli annessi senza CC
395	Anomalie dei globuli rossi, età > 17 anni
397	Disturbi della coagulazione
409	Radioterapia
411	Anamnesi di neoplasia maligna senza endoscopia
412	Anamnesi di neoplasia maligna con endoscopia
425	Reazione acuta di adattamento e disfunzione psicosociale
426	Nevrosi depressive
427	Nevrosi eccetto nevrosi depressive
428	Disturbi della personalità e del controllo degli impulsi
429	Disturbi organici e ritardo mentale
432	Altre diagnosi relative a disturbi mentali
433	Abuso o dipendenza da alcool/farmaci; dimesso contro il parere dei sanitari
439	Trapianti di pelle per traumatismo
441	Interventi sulla mano per traumatismo
442	Altri interventi chirurgici per traumatismo con CC
443	Altri interventi chirurgici per traumatismo senza CC
444	Traumatismi, età > 17 anni con CC
445	Traumatismi, età > 17 anni senza CC
449	Avvelenamenti ed effetti tossici farmaci, età > 17 anni con CC
450	Avvelenamenti ed effetti tossici dei farmaci, età > 17 anni senza CC
453	Complicazioni di trattamenti senza CC
454	Altre diagnosi di traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici con CC
455	Altre diagnosi di traumatismi, avvelenamenti ed effetti tossici senza CC
463	Segni e sintomi con CC
464	Segni e sintomi senza CC
480	Trapianto di fegato e/o trapianto di intestino
485	Reimpianto di arti, interventi su anca e femore per traumatismi multipli rilevanti
486	Altri interventi chirurgici per traumatismi multipli rilevanti
487	Altri traumatismi multipli rilevanti
493	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune con CC
494	Colecistectomia laparoscopica senza esplorazione del dotto biliare comune senza CC
505	Ustioni estese o ustioni a tutto spessore con ventilazione meccanica = 96 ore senza innesto di cute
508	Ustioni estese a tutto spessore senza innesto di cute o lesione da inalazione con CC o trauma significativo
510	Ustioni non estese con CC o trauma significativo
511	Ustioni non estese senza CC o trauma significativo
521	Abuso o dipendenza da alcool/farmaci con CC
522	Abuso o dipendenza da alcool/farmaci con terapia riabilitativa senza CC

Appendice 2 – Elenco dei DRG delle ospedalizzazioni per causa

DRG	Descrizione
523	Abuso o dipendenza da alcool/farmaci senza terapia riabilitativa senza CC
532	Interventi sul midollo spinale senza CC
537	Escissione locale e rimozione di mezzi di fissazione interna eccetto anca e femore con CC
538	Escissione locale e rimozione di mezzi di fissazione interna eccetto anca e femore senza CC
544	Sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori
545	Revisione di sostituzione dell'anca o del ginocchio
564	Cefalea, età > 17 anni
567	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore
568	Interventi su esofago, stomaco e duodeno, età > 17 anni con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore
569	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC con diagnosi gastrointestinale maggiore
570	Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore
571	Malattie maggiori dell'esofago
572	Malattie gastrointestinali maggiori e infezioni peritoneali