Costo delle infezioni in una residenza sanitaria assistenziale. Analisi del costo/efficacia della supplementazione con amino acidi

Roberto Aquilani
Medico Servizio di Fisiopatologia Metabolico-Nutrizionale e Nutrizione Clinica, Fondazione S. Maugeri, IRCCS di Montescano (PV)

Paola Baiardi
Statistica Consorzio Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Fondazione S. Maugeri e Università degli Studi di Pavia

Ginetto C. Zuccarelli
Medico Istituto Geriatrico P. Redaelli, Reparti di Riabilitazione geriatrica e di mantenimento, Vimodrone (MI)

Evasio Pasini
Medico Fondazione S. Maugeri, IRCCS di Lumezzane (BS)

Federica Boschi
Ricercatrice Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

È ormai accertato che le infezioni ospedaliere rappresentano un considerevole aggravio economico per le amministrazioni ospedaliere. Non è ancora nota, invece, l'entità del costo delle infezioni nelle residenze sanitarie assistenziali. La determinazione del costo di tali infezioni costituisce l'obiettivo del presente lavoro, in uno con la valutazione del profilo costo/efficacia della supplementazione, nell'azione di contrasto degli episodi di infezione in Rsa, degli amino acidi essenziali (Aae), la cui efficacia a tal fine è stata già documentata da una precedente indagine. Per lo studio dei costi di Aae sono stati considerati gli oneri relativi non solo al trattamento antibiotico, ma anche agli ausili sanitari, alle indagini bioumorali-microbiologiche e a quelle radiologiche, determinando quindi il costo complessivo giornaliero connesso all'impiego di Aae sia in caso di terapia antibiotica orale, sia in caso di terapia antibiotica parenterale. L'analisi costo/efficacia ha evidenziato come la supplementazione con Aae risulti, sotto tale profilo, del tutto positiva, in quanto dà luogo a una considerevole riduzione della spesa, rispetto ai costi sostenuti in assenza di essa, abbassando al tempo stesso, con un minor tasso di erosione, l'incidenza della terapia sulla retta regionale.

Introduzione

Tra le infezioni associate all'assistenza sanitaria - che in questo studio sono, per brevità, genericamente indicate come *infezioni ospedaliere* (Io) - le più frequenti (e le sole finora studiate in modo approfondito) sono quelle che si verificano nei pazienti ricoverati in ospedali per acuti e in reparti di lungodegenza.

Nel nostro Paese, la prevalenza di Io varia dal 5% al 10%, mentre l'incidenza è del 4,5-7% dei pazienti ricoverati (Capozzi et al., 2004). La prevalenza varia in rapporto al tipo di ambiente sanitario in cui il paziente è ricoverato. Nei reparti medici, la frequenza è del 5,5%, mentre nelle unità di cura intensiva arriva fino al 34,2% (Nicastri et al., 2003).

I soggetti anziani ricoverati nei reparti di lungodegenza rappresentano la popolazione particolarmente a rischio di sviluppare episodi di Io. La prevalenza è stimata intorno al 7,5-12,8% e l'incidenza è del 20% (Brusaferro et al., 2006).

Le Io aumentano il rischio di morbilità e mortalità (Burke, 2003; Gerberding, 2002). La mortalità è dell'ordine dell'1%, ma può arrivare fino al 20%-30% in caso di sepsi o polmonite (Capozzi et al., 2004).

Le Io comportano un importante aumento dei costi correlati ai servizi sanitari (Jarvis, 1994). Dei 9,5 milioni di soggetti ricoverati ogni anno negli ospedali pubblici e privati italiani, da 450.000 a 700.000 pazienti vanno incontro ad episodi di Io (Tarricone et al., 2010). Ciò causa un aumento dei giorni di degenza calcolato in 3,7 milioni di giorni ogni anno. Nei reparti per acuti ciascuna Io costa mediamente 9.000 euro (Tarricone et al., 2010). I costi aggiuntivi per il trattamento delle Io sviluppatesi in un anno variano da 4 a 6 miliardi di euro. Di conseguenza, una quota tra il 3,9% e il 5,9% del finanziamento statale annuale della sanità (~102 miliardi di euro) viene dissipato a causa dello sviluppo di Io.

Nella Regione Lombardia, i costi aggiuntivi da Io sono stimati intorno a 687.070 euro l'anno, cioè circa il 3,8% del fondo regionale annuale (17 miliardi) stanziato per la sanità (Tarricone et al., 2010).

In Italia, invece, non sono noti i costi relativi alle Io che colpiscono pazienti ricoverati nelle residenze sanitarie assistenziali (Rsa). Per effetto dell'invecchiamento della popolazione e dell'utilizzo più appropriato dell'ospedale per acuti, la conoscenza di questi costi riveste ormai non minore importanza rispetto alla conoscenza di quelli relativi alle Io in senso stretto, in quanto:

1) un crescente numero di persone in età anche molto avanzata e con plurime patologie croniche o postacute necessita del ricovero in Rsa;

2) gli anziani vanno incontro più facilmente a complicazioni indotte da infezione, come le cadute, l'ulcera da pressione, il delirio, che a loro volta richiedono un maggior numero di prestazioni sanitarie e, sovente, la reospedalizzazioni.

Due recenti studi hanno documentato la possibilità di ridurre del 30% e del 23% le infezioni in anziani ricoverati in strutture di riabilitazione (Aquilani et al., 2011) e, rispettivamente, in soggetti con grave cerebro-lesione acquisita (Borselli et al., 2012), mediante supplementazione con Amino acidi essenziali (Aae), substrati nutrizionali fisiologicamente importanti per il mantenimento delle funzioni immunologiche (Roth, 2007).

Nel presente lavoro - sempre con riferimento alla popolazione di anziani ricoverati nelle Rsa per trattamenti di riabilitazione, descritta nella precedente ricerca di Aquilani e altri - viene analizzato retrospettivamente il costo delle infezioni che si verificano in dette strutture, nonché il profilo di costo/efficacia degli Aae nel ridurne la frequenza.

1. Materiali e metodi

La popolazione di pazienti considerati nell'attuale ricerca è la stessa (80 soggetti) arruolata nella ricerca da ultimo citata, che ha documentato l'efficacia di una supplementazione di Aae (Aminotrofic®, contenente: L-Leucina 1250 mg; L-Lisina 650mg; L-Isoleucina 625mg, L-Valina 625mg, L-Treonina 350mg; L-Cisteina 150mg, L-Istidina 150mg, L-Fenilalanina 100mg, L-Metionina 50mg, L-Tirosina 30mg, L-Triptofano 20mg) nel ridurre del 30% le Io. L'ambiente in cui è stata condotta la ricerca era una Rsa ad indirizzo riabilitativo, precisamente l'Istituto P. Redaelli di Vimodrone in provincia di Milano.

Per gli scopi del presente studio, degli 80 pazienti, sono stati considerati solo quelli (n. 54) che avevano sviluppato una Io durante il primo mese di ospedalizzazione, indipendentemente dall'appartenenza al Gruppo placebo o al Gruppo trattamento.

Per ciascun paziente sono stati rilevati i dati relativi a: età, sesso, peso corporeo, numero di infezioni, trattamento antibiotico, esiti degli esami ematochimici e delle indagini microbiologiche, nonché degli esami radiologici (quando necessari).

L'analisi economica è stata condotta per documentare il carico finanziario, derivante dagli episodi di Io, gravante sull'amministrazione della Rsa e per far risaltare le potenziali ricadute negative sia sul sistema sanitario, sia sul sistema previdenziale nazionale.

Il costo economico dell'Io è stato valutato come costo aggiuntivo alla terapia specifica per la malattia primitiva.

In dettaglio, sono stati considerati i costi:

1) per il trattamento antibiotico (somministrato per via orale e/o parenterale);

2) per l'uso di ausili per la somministrazione della terapia (siringhe, cateteri venosi);

3) per le indagini di biochimica clinica e microbiologiche, esami radiologici.

Non sono stati considerati i costi relativi al maggior numero di giornate di degenza dovuto alle Io, dal momento che tutti i pazienti rimanevano in Istituto per quasi tutto il periodo consentito (90 giorni) dalla legislazione regionale. Non sono stati conteggiati, altresì, i costi del personale sanitario (medici e varie figure infermieristiche) coinvolto nella cura del paziente con Io, dal momento che il percorso diagnostico-terapeutico per l'infezione faceva parte delle abituali mansioni degli operatori.

Il costo degli antibiotici è stato calcolato moltiplicando il costo dell'unità dose per il numero delle somministrazioni giornaliere e per i giorni di durata del trattamento.

Tra i costi degli esami bioumorali, microbiologici, radiologici sono stati considerati quelli relativi alle indagini eseguite al momento della diagnosi d'infezione fino alla risoluzione clinica della patologia.

I costi totali (antibiotici + esami diagnostici) sono stati calcolati sia su base giornaliera che per ciclo di trattamento. La durata media del trattamento è stata di 8 giorni in caso di somministrazione orale della terapia antibiotica e di 9 giorni in caso di somministrazione parenterale (intramuscolo o endovena).

Tutti i costi sono stati calcolati in euro sulla base dei prezzi di mercato aggiornati secondo il tariffario nazionale del 2010.

Sotto il profilo dell'onere sopportato dall'amministrazione della Rsa, si è tenuto conto di uno sconto del 40% sul prezzo del farmaco.

Il costo giornaliero della supplementazione con gli Aae è risultato pari a 1,2 euro (0,6 euro per ciascuna bustina di prodotto somministrato due volte al giorno). Di conseguenza, il costo totale per supplementare l'intera popolazione trattata (40 unità, di cui 21 con sviluppo di infezione, come in tabella 2, e 19 senza sviluppo di infezione) è stato di 1.440 euro.

2. Risultati

I due gruppi di pazienti con Io, Gruppo placebo (Gp) e Gruppo trattamento (Gt), erano simili per caratteristiche demografiche, antropometriche, cliniche (tabella 1). Durante il primo mese di ricovero i pazienti svilupparono 70 episodi di infezione, 44 nel Gp e 26 nel Gt, con una media infezione/paziente di 1,33 e 1,24 rispettivamente.

La distribuzione dei tipi di infezione era simile fra i due gruppi: le infezioni del tratto urinario rappresentavano l'evento più comune, seguito dalle infezioni del tratto respiratorio (tabella 2).

Tab. 1 - Caratteristiche demografiche, antropometriche e cliniche della popolazione studiata

	Placebo (N=33)	Aae (N=21)
	Media ± SD n (%)	Media ± SD n (%)
Età	81 ± 7,5	80 ± 6,9
Sesso		
Maschi	13 (39,4)	9 (42,9)
Femmine	20 (60,6)	12 (57,1)
Peso corporeo (Kg)	62 ± 7,8	60 ± 5,9
Classificazione delle patologie		
Fratture - chirurgia ortopedica	16 (48,5)	13 (61,9)
Stroke	9 (27,3)	5 (23,8)
Disturbi neurocognitivi	8 (24,2)	6 (28,6)
Fibrillazione atriale	8 (24,2)	4 (19,0)
Ipertensione	12 (36,4)	5 (23,8)
Diabete	9 (27,3)	8 (38,1)
Indice di co-morbidità (punteggio)	1,8 ± 1,3	2,1 ± 1,5

Aae: amino acidi essenziali

Tab. 2 - Distribuzione dei tipi di infezione nel gruppo placebo e nel gruppo trattato

	Placebo (N=33)	Aae (N=21)
	n (%)	n (%)
Numero totale di infezioni	44	26
Tipi di infezioni		
Tratto urinario	27 (61,4)	15 (57,7)
Tratto respiratorio	15 (34,2)	9 (34,6)
Ferite	2 (4,5)	
Tratto gastrointestinale		1 (3,8)
Sepsi		1 (3,8)

La tabella 3 riporta i tipi di antibiotici usati. Il 67,2% delle infezioni è stato trattato con antibiotici somministrati per via orale, il 22,8% per via parenterale, il 10% per via combinata orale + parenterale.

La tabella 4 riporta i costi sostenuti per le indagini diagnostiche e per la terapia antibiotica, espressi in termini di costi giornalieri e per l'intero ciclo di terapia antibiotica. Nella tabella viene riportata anche la percentuale di erosione della retta giornaliera (150 euro) indotta dai costi diagnostico-terapeutici imposti dalla sopraggiunta infezione. Ogni giorno di durata dell'episodio infettivo è costato (in media) 8,28 euro in caso di terapia antibiotica orale, 20,21 euro in caso di terapia antibiotica/parenterale.

Considerando che la retta giornaliera corrisposta alla Rsa dalla Regione Lombardia per ogni paziente ricoverato ammonta a centocinquanta euro, risulta che il costo dell'antibioticoterapia delle Io incide su detto importo (tasso di erosione giornaliera) nella misura del 5,5% per ogni giorno di durata dell'infezione nel trattamento per via orale e, rispettivamente, del 13,5% circa in quello per via parenterale.

La tabella 5, infine, riporta in dettaglio la distribuzione delle modalità di somministrazione degli antibiotici, con i loro relativi costi (comprendenti anche i costi per le indagini diagnostiche come descritte nei metodi e riportati in tabella 4). Da essa si desume, con un semplice calcolo, che la supplementazione con Aae, efficace nel ridurre gli episodi infettivi, è anche compatibile con un risparmio finanziario di 399,4 euro (8,3%) rispetto ai costi sostenuti in caso di assenza di supplementazione.

Tab. 3 - Trattamento antibiotico

Antibiotici	n (%)
Amoxicillina	18 (25,7)
Amoxicillina + Sulbactam	2 (2,9)
Piperacillina+Tazobactam	2 (2,9)
Teicoplanina	1 (1,4)
Imipenem-Cilastatina	3 (4,3)
Ceftazidima	5 (7,1)
Ceftriaxone	7 (10)
Cefuroxima	1 (1,4)
Ciprofloxacina	11 (15,7)
Levofloxacina	15 (21,4)
Norfloxacina	1 (1,4)
Fosfomicina	1 (1,4)
Furadantoina	1 (1,4)
Trimetoprim/sulfametossazolo	2 (2,9)

3. Discussione

L'indagine documenta il vantaggio economico derivante dall'uso degli Aae come mezzo per ridurre le infezioni nei reparti delle Rsa. Tale vantaggio va inte-

Tab. 4 - Costi di gestione delle infezioni ospedaliere (Io)

	Trattamento Orale		Trattamento Parenterale		TOTALE	
	Media (SD)	Mediana	Media (SD)	Mediana	Media (SD)	Mediana
Costo giornaliero (€/giorno)						
Trattamento Antibiotico	2,67 (1,43)	2,52	22,41 (20,49)	14,89	8,60 (14,36)	3,92
Esami	5,48 (1,07)	4,79	4,76 (1,38)	4,25	5,27 (1,21)	4,79
Costo totale	8,16 (1,61)	8,28	27,34 (20,32)	20,21	13,91 (14,13)	9,22
Costo totale per ciclo di trattamento (euro)						
Trattamento Antibiotico	21,40 (11,45)	20,16	201,74 (184,4)	130,4	75,50 (129,91)	31,47
Esami	43,87 (8,6)	38,3	42,84 (12,42)	38,3	43,56 (9,82)	38,3
Costo totale	65,27 (12,87)	66,26	246,03 (182,85)	181,91	119,50 (129,49)	74,10
Tasso di erosione della retta (= € 150)						
Costo totale Io/150 (%)		5,5		13,47		6,1

N.B.: I costi giornalieri sono calcolati per una lunghezza media di 8 giorni di trattamento per gli antibiotici somministrati per via orale e 9 giorni di trattamento per gli antibiotici somministrati per via parenterale.

Tab. 5 - Distribuzione delle modalità di somministrazione degli antibiotici e relativi costi

	numero Io	To	Costi	Tp	Costi	To+Tp	Costi	Totale costi
Gp	44	30	1.987,8	10	1.819,46	4	992,68	4.799,94€
Gt + Costo supplementazione Aae x 30 giorni	26	17	1.126,42	6	1.091,46	3	744,66	2.962,54€ + 1.440€ 4.402€

N.B.: Al gruppo trattamento sono stati aggiunti i costi dovuti a supplementazione di amino acidi essenziali (Aae) per 30 giorni.
Gp: gruppo placebo; Gt: gruppo trattato
Io: infezioni ospedaliere
To: terapia orale (8 giorni di trattamento, mediana)
Tp: terapia parenterale (9 giorni di trattamento, mediana)
To + Tp: terapia associata (9 giorni di trattamento, mediana)

so in termini reali per l'amministrazione della Rsa e in termini potenziali per il Servizio sanitario e per il sistema previdenziale.

Costi e vantaggi reali per l'amministrazione della Rsa - Come si è appena rilevato, il costo sopportato dalla Rsa per la cura di un'infezione contratta durante il ricovero - posto che la spesa giornaliera ammonta a 8,28 euro nel caso di antibioticoterapia orale e a 20,21 euro nel caso della parenterale - porta a dissipare, per tutta la durata dell'infezione, nell'un caso e nell'altro, quote comunque considerevoli del rimborso regionale (dal 5,5% al 13,5%).

Tuttavia, i costi così calcolati devono essere considerati come costi minimi, perché l'amministrazione della Rsa sostiene sovente ulteriori costi (indiretti) dovuti, ad esempio, al trasferimento del paziente in ospedale per acuti (20% di pazienti con infezioni nella Rsa cui la nostra ricerca fa riferimento; dati non pubblicati), all'isolamento del paziente, con conseguente aumento della frequenza di pulizia della camera di degenza. Ulteriori costi aggiuntivi possono derivare dallo sviluppo di frequenti complicazioni dell'infezione, come l'ulcera da pressione (2,5% dei pazienti con infezione; dati non pubblicati) o l'insorgenza di delirio (10%; dati non pubblicati).

Questo studio dimostra, quindi, che la supplementazione con Aae risulta avere un profilo costo/efficacia positivo, in quanto permette all'amministrazione un risparmio netto (8,3%) rispetto al non uso degli amino acidi. Il profilo positivo costo/efficacia potrà risultare di maggiore entità se nella pratica clinica la supplementazione con Aae sarà limitata, al momento del ricovero, ai pazienti con più alto rischio infettivo, come indicato dall'aumento nel sangue della proteina C reattiva (marker di infiammazione) e/o dalla presenza di anemia (concentrazione ematica di emoglobina < 13g/dl nel maschio, < 12g/dl nella femmina).

Un ulteriore vantaggio economico per l'amministrazione della Rsa può derivare, a seguito della riduzione di episodi infettivi, dalla diminuzione della selezione di germi resistenti alla terapia antibiotica. È, questo, un aspetto rilevante nella pratica clinica, perché il 50% degli antibiotici prescritti è inappropriato per dose e/o per durata di trattamento e/o per tipo di principio attivo (Capozzi et al., 2004).

In sintesi, la riduzione degli episodi infettivi associata alla supplementazione con Aae consente all'am-

ministrazione della Rsa un risparmio effettivo nella spesa per gli antibiotici e una migliore valorizzazione del rimborso regionale per il ricovero dei pazienti.

Costi e vantaggi potenziali per il Ssn e per il sistema previdenziale - Un aspetto generalmente sottovalutato nella pratica della continuità assistenziale è che sovente i problemi clinici connessi con un'Io non si esauriscono con la risoluzione clinica e batteriologica dell'infezione, ma possono insorgere come complicanze a distanza nel paziente ormai a casa. Tale eventualità trova una sua spiegazione fisiopatologica proprio nei risultati della ricerca di riferimento (Aquilani et al., 2011), la quale ha documentato, infatti, la possibilità che nei pazienti colpiti da Io permanga in fase di dimissione lo stato infiammatorio, che indica la persistenza di alterazioni metaboliche e di iperreattività immunitaria. In altri termini, il paziente, anche dopo essere stato dimesso, rimane esposto al rischio di ricorrenza infettiva o di insorgenza di una nuova infezione.

Sia la persistenza dell'infiammazione sia, soprattutto, lo sviluppo di un'infezione possono creare nell'anziano una sindrome caratterizzata da debolezza muscolare, cadute, fratture ossee, disabilità fisica, ospedalizzazione (Curry, 2010).

È facile comprendere, quindi, come lo sviluppo della sindrome geriatrica post-infezione possa rappresentare un sovraccarico finanziario per lo Stato. Basti notare, ad esempio, che nel 2002 la sola frattura del femore a seguito di caduta ha interessato 80.800 soggetti di età superiore a 65 anni e ha comportato un costo complessivo di 1,097 miliardi di euro, pari a 13.576,7 euro per soggetto (Rossini et al., 2005). Tale importo è comprensivo dei *costi sanitari* relativi al ricovero e alla riabilitazione post operatoria (per un mese); dei *costi sociali* per la corresponsione della pensione di invalidità e dell'indennità di accompagnamento ai pazienti disabili (stimati nel 22% l'anno); dei *costi indiretti* (stimati nella misura del 20% dei costi diretti totali). Peraltro, il carico economico-sociale conseguente alle fratture di femore risulterebbe in realtà, ben più elevato ove si considerasse che in Italia, mediamente, solo il 40-50% dei soggetti con frattura esegue riabilitazione post-chirurgica (Rossini et al., 2005).

La metà dei pazienti con frattura di femore ha, dunque, un rischio elevato di perdere la capacità di deambulazione e l'autonomia motoria, in misura tale da aver bisogno di assistenza per lo svolgimento delle attività della vita quotidiana. Ne consegue un carico finanziario per il sistema previdenziale, costituito, in particolare, dall'erogazione dell'indennità di accompagnamento, nonché dalla fruizione dei benefici di cui alla legge 104/1992 che, tra l'altro, riconosce ai familiari del disabile il diritto di assentarsi dal lavoro per assistere il congiunto.

Un altro esempio, sovente sottovalutato, di sovraccarico finanziario per il sistema sanitario e previdenziale, è costituito dall'aumento nell'anziano dell'incidenza della demenza vascolare associata alla bassa capacità di deambulazione (Ravaglia et al., 2008).

4. Conclusioni

Le risultanze della presente ricerca e delle precedenti indagini in materia (Aquilani et al., 2011; Boselli et al., 2012) - considerata l'importanza clinica, etica ed economica di un'azione volta a ridurre le infezioni ospedaliere - non possono non suggerire alle autorità sanitarie nazionali e regionali l'utilità di eseguire (se necessario, anche in forza di norme di carattere legislativo) trials clinici sull'uso di Aae per ridurre le Io, al fine di confermare su una casistica ben più ampia e a tipologia nosologica più varia, i risultati ottenuti da dette ricerche.

Nell'immediato, sul piano pratico, dalle tre indagini emergono con tutta evidenza la necessità e la convenienza di migliorare la formazione delle varie figure di professionisti e operatori sanitari, impegnati nel delicato compito di fronteggiare e arginare il grave fenomeno, sulla tematica nutrizione-capacità immunologica, con riferimento sia alla fisiologia, sia alla patologia in generale e alle malattie specifiche in particolare.

Bibliografia

Aquilani R., Zuccarelli G.C., Dioguardi F.S. et al. (2011): Effects of oral amino acid supplementation on long-term-care-acquired infections in elderly patients, *Arch Gerontol Geriatr*, May-Jun; 52 (3): e123-8.

Boselli M., Aquilani R., Baiardi P. (2012): Supplementation of essential amino acids may reduce the occurrence of infections in rehabilitation patients with brain injury, *Nutr Clin Pract*, Feb; 27(1): 99-113.

Brusaferro S., Regattin L., Silvestro A., Vidotto L. (2006): Incidence of hospital-acquired infections in Italian long-term-care facilities: a prospective six-month surveillance, *J Hosp Infect*, Jun, 63(2): 211-5. Epub, apr. 5.

Burke J.P. (2003): Infection control - a problem for patient safety, *N Engl J Med*, Feb 13; 348(7): 651-6.

Capozzi C., Capozzi A., Visconti G., Ignesti F., Panà A., Mastrobuono I. (2004): Le infezioni ospedaliere: elementi di epidemiologia e prevenzione, *Organizzazione Sanitaria*, 3-4: 3-26.

Curry S. (2010): Clostridium difficile, *Clin Lab Med*, Mar; 30(1): 329-42.

Gerberding J.L. (2002): Hospital-onset infections: a patient safety issue, *Ann Intern Med*, Oct 15; 137(8): 665-70.

Jarvis W.R. (1994): Handwashing-the Semmelweis lesson forgotten? *Lancet*, Nov 12; 344(8933): 1311-2.

Nicastri E., Petrosillo N., Martini L., Larosa M., Gesu G.P., Ippolito G.; INF-NOS Study Group (2003): Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: first point prevalance study for the INF-NOS project, *Infection*, Dec; 31 Suppl 2: 10-5.

Ravaglia G., Forti P., Lucicesare A. et al. (2008): Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study, *Neurology*, May 6; 70(19 Pt 2): 1786-94.

Rossini M., Piscitelli P., Fitto F. et al. (2005): Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia, *Reumatismo*, 57(2): 97-102.

Roth E. (2007): Immune and cell modulation by amino acids [review], *Clin Nutr*, 26(5): 535-544.

Tarricone R., Torbica A., Franzetti F., Rosenthal V.D. (2010): Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy, *Cost Eff Resour Alloc*, May, 10;8: 8.