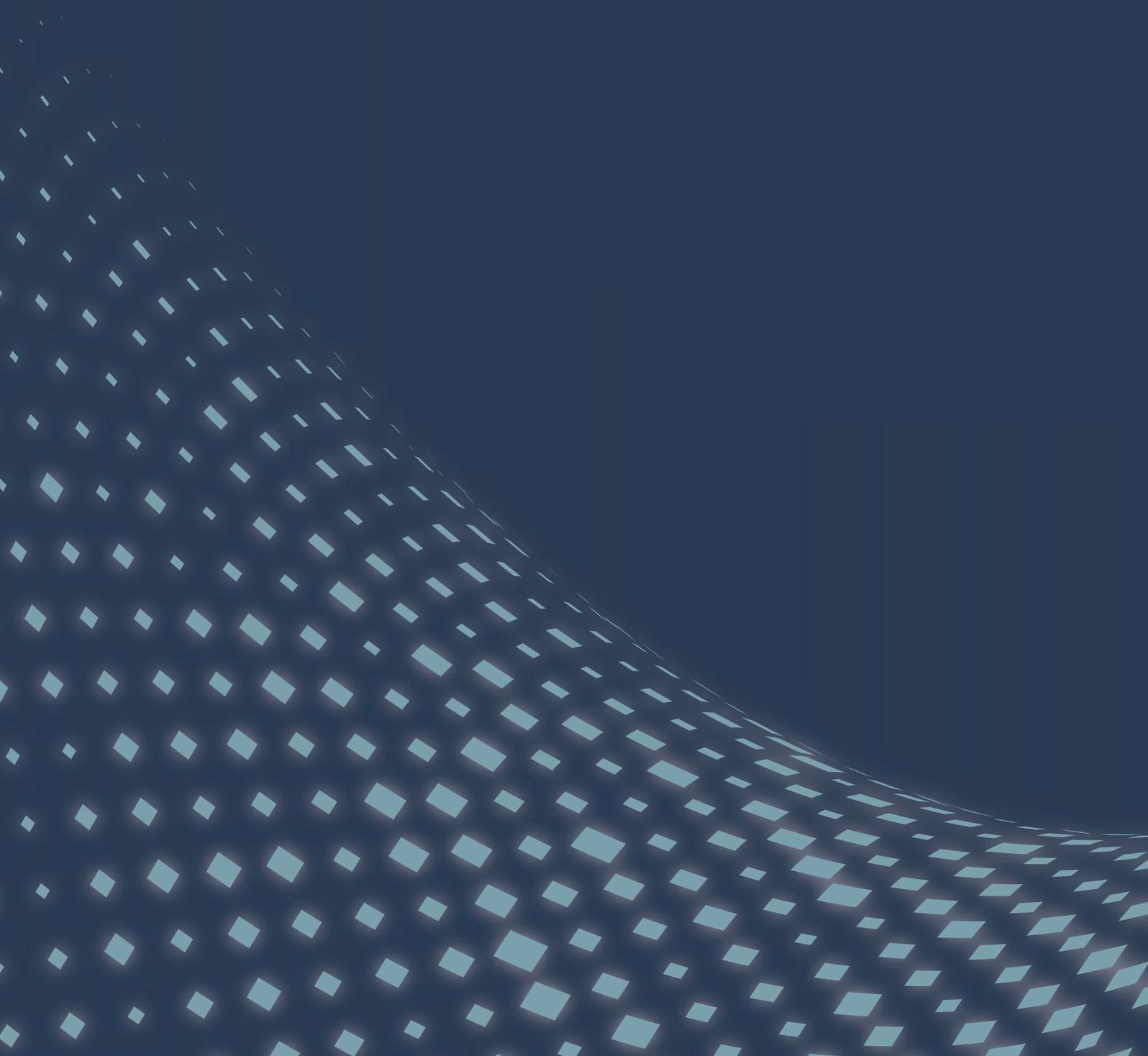


ABOUTOpen

A Multidisciplinary Open Access Journal





Aims and Scope

AboutOpen is an open access, peer-reviewed journal that aims to publish real world evidence and other clinical studies, reviews and point of views, case series, and single clinical cases that contribute to increase our knowledge and experience in clinical medicine, pharmacy, healthcare technology and other healthcare related disciplines. Accepted articles span the full spectrum of medical science, pharma, biotech and healthcare technology and can be published either in English or in local languages with English abstract.

Abstracting and Indexing

CNKI Scholar
CrossRef
DOAJ
Ebsco Discovery Service
Google Scholar
J-Gate
OCLC WorldCat
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)
Researcher
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)
Scilit
Transpose

Publication process

Peer review
Papers submitted to AboutOpen are subject to a rigorous peer review process, to ensure that the research published is valuable for its readership. AboutOpen applies a single-blind review process and does not disclose the identity of its reviewers.

Lead times

Submission to final decision: 6-8 weeks
Acceptance to publication: 2 weeks

Publication fees

All manuscripts are submitted under Open Access terms. Article processing fees cover any other costs, that is no fee will be applied for supplementary material or for colour illustrations. Where applicable, article processing fees are subject to VAT.

Open access and copyright

All articles are published and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Author information and manuscript submission

Full author guidelines and online submission
www.aboutscience.eu

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Giulio Zuanetti
AboutScience - Milan, Italy

Section Editors

Silvia Bellando Randone | Rheumatology
Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence - Florence, Italy

Giacomo Bellani | Intensive Care
Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca - Monza (MB), Italy

Antonio Bellasi | Nephrology
UOC Ricerca, Innovazione e Brand reputation, ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo, Italy

Celeste Cagnazzo | Clinical Research
Ospedale infantile Regina Margherita, Senior Clinical Research Coordinator & Project Manager - Turin, Italy

Guendalina Graffigna | Engagement
EngageMinds HUB - Consumer & Health Research Center and Università Cattolica del Sacro Cuore - Rome, Italy

Robert Fruscio | Oncology
Department of Medicine and Surgery, University of Milan Bicocca - Monza (MB), Italy

Pierluigi Lopalco | Epidemiology & Preventive Medicine
Department of Translational Research, University of Pisa - Pisa, Italy

Stefano Luisi | Gynecology
Obstetrics and Gynecology, University of Siena - Siena, Italy

Angelo Maria Minnella | Ophthalmology
Institute of Ophthalmology, Catholic University of Sacro Cuore - Rome, Italy

Antonio Nicolucci | Diabetology
Director, Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology - Pescara, Italy

Giovanni Pappagallo | Urology
Epidemiology and Clinical Trials Office, General Hospital Mirano (VE), Italy

Roberto Ravasio | HTA & Market Access
Pharmes - Milan, Italy

Valeria Scotti | Science Metrics
Center for Scientific Documentation, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia, Italy

Giulio Zuanetti | Digital Health
AboutScience - Milan, Italy

ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Editorial and production enquiries
aboutopen@aboutscience.eu

Supplements, reprints and commercial enquiries
Lucia Steele - email: lucia.steele@aboutscience.eu

Publication data
eISSN: 2465-2628
Continuous publication
Vol. 9 is published in 2022
Reg. Trib. Milano, 306 - 4/11/2015

- 1 Altmetrics, Beamplots, Plum X Metrics and friends: discovering the new waypoints in the Science Metrics roadmap
Valeria Scotti
- 3 Health Policy Brief: i pilastri dell'Engagement in Emofilia
Guendalina Graffigna, Serena Barello, Caterina Bosio, Chiara Biasoli, Andrea Buzzi, Cristina Cassone, Luigi Ambroso, Patrizia Di Gregorio, Lorenzo Farace, Paola Giordano, Renato Marino, Irene Ricca, Angiola Rocino
- 10 Introducing the "How to ..." review article series
Giacomo Bellani, Giulio Zuanetti
- 11 How to insert a PICC: practical tips for the intensive care physician
Stefano Elli, Giacomo Bellani, Alberto Lucchini
- 15 A mixed reality telemedicine system for collaborative ultrasound diagnostics and ultrasound-guided interventions
Stefan Maas, Peter Kopacsi, Peter Kovacs, Arnaud Bosteels
- 21 Guideline proposal for pharma companies to manage pharmacovigilance activities in digital media
Daniela Bernardini, Ilenia Bocchi, Stefano Bonato, Davide Bottalico, Valentina Calderazzo, Carmela Casino, Gian Nicola Castiglione, Carla Cottone, Stefania Dellon, Ilaria Grisoni, Amanda Mattavelli, Giacomo Pirisino, Silvia Romano, Grazia Sirizzotti, Lisa Stagi, on behalf of the SIMeF Working Group
- 29 Psoriasis at the time of COVID-19: results of an Italian survey on patients and caregivers
Valeria Dealessi, Giovanni Gigante, Claudia Loporati, Ugo G. Viora
- 36 Cost analysis comparison of ruriotocog alfa pegol compared to turoctocog alfa pegol in the prophylaxis of Haemophilia A in Italy
Federica Demma, Pierpaola Arpa
- 42 New trends in clinical trials—between complexity and the need for renewal
Celeste Cagnazzo
- 45 What will remain of the Impact Factor?
Valeria Scotti

Focus on the management of critical bleeding

- 47 Classical and Point-of-Care tests in severe hemorrhage management
Paolo Simioni
 - 52 Plasma, platelets and cryoprecipitates therapies
Vanessa Agostini
 - 58 Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation
Antonino Giarratano
 - 61 Major obstetric hemorrhage management
Maria Grazia Frigo
 - 66 Management of bleeding in cardiac surgery patients
Marco Ranucci
 - 70 Coagulopathy and hemorrhage management in major abdominal surgery
Cristiano Piangatelli
 - 73 Coagulopathy and hemorrhage management in cirrhotic patients
Giandomenico Biancofiore
 - 77 Trauma-induced coagulopathy management
Maria Grazia Bocci
-

- 83** Emicizumab in hemophilia A with inhibitors: clinical and economic impact of its use in a Cuban patient
Dunia Castillo-Gonzàles, Irianys Álvarez Sardiñas, Consuelo Macías Abraham, Alex G. Muñoz Bedoya
- 87** A roadmap for building your scientific reputation on social media
Vittorio Iacovella
- 92** Cost-utility analysis of brigatinib compared to alectinib in the treatment of ALK-positive NSCLC in patients previously not treated with an ALK inhibitor
Roberto Ravasio, Holly Cranmer, Izzie Kearns, Raffaella Viti, Simone Corinti
- 105** Savings associated with therapeutic appropriateness for patients with relapsed refractory multiple myeloma and high cytogenetic risk diagnosed by FISH test
Rossella Bitonti, Federica Demma, Massimiliano Rea, Gianluca Furneri
- 112** Implementation of telemedicine and home medication dispensing for rheumatoid arthritis patients in Sicily: opportunities beyond the pandemic
Giovanni Pistone
- 114** Model for estimating the impact of healthcare costs in non-hospitalized Covid-19 patients treated with remdesivir
Matteo Ruggeri, Alessandro Signorini, Silvia Caravaggio, Marco Falcone, Giovanni Di Perri

Altmetrics, Beamplots, Plum X Metrics and friends: discovering the new waypoints in the Science Metrics roadmap

Valeria Scotti

Center for Scientific Documentation, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - Italy

Since its beginning, the measurement of scientific publishing impact (and more recently societal impact) triggered extensive debates within the scientific community and the development of new models regularly proposed and tested. Publication impact has a huge importance, as it can directly influence a research project or the chance of obtaining research funds, as well as the professional evaluation of a scientist or his/her department, as well as his/her career.

Traditional publication metrics and citation indexes were launched long before internet became a familiar part of our lives. The Impact Factor (IF) (1) was launched in 1975 by the Institute for Scientific Information and the H-Index (2) was launched in 2005. They were followed by several models and projects, each based on different algorithms and criteria. However, the use of these initial metrics proved in time to be insufficient for a robust and qualitative evaluation of research.

In more recent times, precisely in 2012, with the aim to counteract the widespread and contested use of the IF, the DORA Declaration (3) was launched. It is signed by editors, publishers and research organizations supporting the adoption of responsible and ethical evaluation criteria (3). To strengthen the DORA Declaration, the Leiden Manifesto for research metrics (4) followed in 2015. It suggests 10 principles for the correct evaluation of scientific publications, among which the recommendation not to consider the IF alone was a main evaluation parameter.

A further drive towards innovation in metrics has been the open science movement, with its main concept of ensuring free and open access to all resources such as data and publications, in line with the principles outlined by Eu-citizen science (5), the European online platform for sharing knowledge, tools, training and resources for citizen science.

This evolving scenario contributed to new bibliometric initiatives, like Altmetrics (6) which, as opposed to traditional indicators, generates alternative impact metrics based on the use of social media and other relevant news outlets, to the more evolutionary concept of responsible metrics, designed 'to ensure that indicators and underlying data infrastructure develop in ways that support the diverse qualities and impacts of research' (7).

A good example of the application of this innovative approach is the Higher Education Funding Council for England (HEFCE) (8) which has developed, as part of a broader review of the use of metrics in research evaluation, a project on the use of alternative metrics in future research iterations of excellence in the UK (9). In the Netherlands a novel approach to research evaluation is also being tested: it takes into account the societal impact, intending the ability to bring science outputs to society, and the subsequent need to measure its impact differently. Another strong position is being taken by Utrecht University: starting from 2022, the institution will evaluate researchers following the DORA Declaration principles, adopting new standards including researchers' engagement in teamwork and their efforts to support open science (10).

In view of all the new inputs, strongly supported by the scientific community, bibliometric indexes are rapidly evolving: even the long-established IF algorithm is changing to include early access articles. This recent decision by Clarivate Analytics derives from the awareness that most journals publish new contents online first, well in advance of a complete issue (whether in print or online). How this change will affect the IF will be shown by its 2022 release.

A thorough analysis of the bibliometric scenario should also discuss the growing role of profile citations from ORCID, Researcher ID and Scopus ID: these profiles, used for evaluation through dedicated platforms like Elsevier's Scival, which provides access to the research performance of research institutions and their associated researchers (11), and Clarivate's Web of Science InCites, which allows to analyse institutional productivity and monitor collaboration activity (12), are also increasingly used for the evaluation of institutions, and are becoming invaluable in their benchmarking.

We believe that all the topics mentioned above need to be analysed in further detail, with the objective to widen their understanding and applicability, especially in a scenario where even the European community, through its programme Horizon Europe, is demanding more quality open access (13)

Received: December 20, 2021

Accepted: December 20, 2021

Published online: January 19, 2022

Corresponding author

Valeria Scotti
Direzione Scientifica
Servizio di documentazione scientifica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Via Golgi 19
27100 PAVIA - Italy
v.scotti@smatteo.pv.it



and the application of evaluation criteria which measure the impact of science on society.

There is no doubt that terms like Altmetric, Clarivate's Web of Science Author Impact Beamplots (14), PlumAnalytics Plum X Metric (15) and dozen others will become familiar to researchers and readers alike. By creating a specific section on ScienceMetrics in AboutOpen, we will try to closely monitor their developing use. We welcome contributions from the whole research community on this increasingly important field.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

References

1. Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor. *JAMA*. 2006;295:90-93. [PubMed](#) [CrossRef](#)
2. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(46):16569-16572. [PubMed](#); [CrossRef](#).
3. San Francisco Declaration on Research Assessment. [Online](#) (Accessed December 2021).
4. Hicks D, Wouters P, Waltman L, et al. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. *Nature*. 2015;520:429-431. [PubMed](#) [CrossRef](#)
5. [Online](#)
6. Priem J, Taraborelli D, Groth P, Neylon C. Altmetrics: a manifesto. 2010. [Online](#) (Accessed December 2021).
7. Responsible metrics. [Online](#) (Accessed December 2021).
8. UK Research and Innovation. [Online](#) (Accessed December 2021).
9. Research Excellence Framework [Online](#) (Accessed December 2021).
10. Woolson C. Impact factor abandoned by Dutch university in hiring and promotion decisions. *Nature*. 2021;462. [PubMed](#) [CrossRef](#)
11. Scival (Elsevier). [Online](#) (Accessed December 2021).
12. Clarivate Web of Science, InCites Benchmarking & Analytics. [Online](#) (Accessed December 2021).
13. Horizon Europe, open science. Early knowledge and data sharing, and open collaboration. [CrossRef](#) (Accessed December 2021).
14. Szomszor M. The Web of Science Author Impact Beamplots: A new tool for responsible research evaluation. March 2021, [Online](#) (Accessed December 2021).
15. Plum X Metrix. [Online](#) (Accessed December 2021).

Health Policy Brief: i pilastri dell'Engagement in Emofilia

Guendalina Graffigna¹, Serena Barello¹, Caterina Bosio¹, Chiara Biasoli², Andrea Buzzi³, Cristina Cassone⁴, Luigi Ambroso⁴, Patrizia Di Gregorio⁵, Lorenzo Farace⁴, Paola Giordano⁶, Renato Marino⁷, Irene Ricca⁸, Angiola Rocino⁹

¹Consumer, Food & Health Engagement Research Center, Department of Psychology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Italy

²AICE (Associazione Italiana Centri Emofilia) - Italy

³Fondazione Paracelso - Italy

⁴FedEmo (Federazione delle Associazioni Emofilici) - Italy

⁵Servizio di Medicina Trasfusionale Aziendale, Centro Emostasi e Trombosi, Chieti - Italy

⁶Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari, Centro Emofilia Pediatrico, UOC "B. Trambusti", Bari - Italy

⁷Azienda Ospedaliera Universitaria, Ospedale Policlinico Consorziato, UOSD Emofilia e Trombosi, Bari - Italy

⁸Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita/S. Anna, Città della Salute e della Scienza, Centro Emofilia Pediatrico, SSD Trasfusionale Materno-Infantile e Traumatologico, Torino - Italy

⁹Ospedale del Mare, UOC di Ematologia, Centro Emofilia e Trombosi, Napoli - Italy

Health Policy Brief: the pillars for Engagement in Hemophilia

About 5000 people in Italy suffer from hemophilia, the most common coagulation disorder. As for other chronic diseases, even in the case of hemophilia, the engagement of the patient is essential: the patients, in fact, must be empowered and helped to become strong partners of the care team and sensitized with respect to their rights and duties for the successful achievement of the goals set by their healthcare path. Hence the initiative to start a new research-intervention project in the field of hemophilia. The study had different phases of research: a first moment inspired by the principles of narrative medicine, aimed at collecting stories and narratives of patients with hemophilia related to the experience of the disease and therapy and expectations of active involvement in the relationship with the clinician. At the same time, among hematologists and patients has been surveyed the experience of therapeutical relationship and communication, to capture the aspects in which they feel effective and the areas of improvement and unmet needs. Subsequently, a workshop dedicated to patients and hematologists was organized to foster mutual awareness between these two targets and the formation of a better communication and relational skills of clinicians.

The results of the project formed the basis for a policy brief document, aimed at disseminating recommendations to support better relationship and empathic communication between clinicians and patients.

Keywords: Engagement, Hemophilia, Patient, Policy brief, Recommendations

Introduzione

L'emofilia

L'emofilia è una malattia ereditaria rara dovuta a mutazioni dei geni responsabili della sintesi del fattore VIII (emofilia A) o IX (emofilia B) che determina un'alterazione del normale processo della coagulazione con conseguente aumentato rischio emorragico (1). Nei 2/3 circa dei casi la malattia ha carattere

familiare e viene trasmessa dalla madre portatrice al figlio maschio (eredità diagenica), mentre le figlie femmine possono esserne portatrici e trasmettere, a loro volta, il difetto genetico alla loro prole (2). Nei restanti casi la malattia deriva da una nuova variante del gene *F8* o *F9* e nella famiglia non sono presenti altri soggetti affetti. Il paziente trasmetterà, comunque, la variante genica alle proprie figlie (3). I sintomi caratteristici dell'emofilia A e B sono simili e solo attraverso specifici test di laboratorio è possibile porre la diagnosi differenziale tra i due tipi (3).

Cardine terapeutico di entrambe le malattie è la terapia sostitutiva, attuata "on demand" (ogni volta che compaiono manifestazioni emorragiche) o in regime di profilassi continua con somministrazione di concentrati del fattore carente, secondo uno schema preordinato, allo scopo di prevenire soprattutto gli ematimi (manifestazione emorragica tipica dell'emofilia) (3). Il loro ripetersi in singole articolazioni è infatti causa, a lungo andare, dell'instaurarsi di un processo progressivo e incontrovertibile che conduce all'instaurarsi di un quadro da artropatia cronica potenzialmente invalidante con significative ripercussioni sulla qualità della vita e

Received: July 29, 2021

Accepted: December 21, 2021

Published online: January 19, 2022

Corresponding author

Caterina Bosio

Consumer, Food & Health Engagement Research Center

Department of Psychology

Università Cattolica del Sacro Cuore

Largo Agostino Gemelli 1

20123 Milano - Italy

caterina.bosio@unicatt.it



sulle possibilità di intrattenere una normale vita sociale (4). L'introduzione della profilassi nella normale pratica clinica ha tuttavia consentito di conseguire una maggiore autonomia (3,5). Nonostante numerose evidenze suggeriscano di iniziarla ancor prima che si manifesti un primo episodio emorragico e sia evidente come questo sarebbe l'approccio terapeutico ideale, esso non viene sempre perseguito, in quanto difficile da attuarsi e perché richiederebbe uno sforzo e una dedizione costanti da parte del paziente e, inizialmente, dei suoi caregiver, da prolungarsi, per giunta, per tutta la vita (6-8).

Per tale motivo, promuovere l'aderenza del paziente alla profilassi risulta determinante per l'efficacia della terapia e per il mantenimento di un buono stato di salute della persona nel lungo periodo. I fattori chiave coinvolti nel processo sono così riassumibili:

- le caratteristiche del paziente: età, le sue percezioni riguardanti la malattia, convinzione dell'efficacia dei farmaci e il proprio livello di autoefficacia percepita, ovvero la propria consapevolezza di essere in grado di dominare la malattia e le sue complicanze e di superare le situazioni di difficoltà che da essa potrebbero derivare (9-13);
- le caratteristiche cliniche: complessità della cura, gravità dei sintomi, dolore acuto e cronico, complicanze potenzialmente invalidanti, comorbilità che potrebbero accentuare il rischio emorragico (1,14,15);
- l'ambiente sociale: supporto strutturato da parte di servizi territoriali, dinamiche familiari e integrazione nel mondo della scuola e del lavoro (1,16-19);
- l'efficacia e l'efficienza dell'assistenza sanitaria ricevuta (informazioni e prescrizioni per la gestione della terapia, supporto per la terapia domiciliare) e la qualità della relazione/comunicazione medico/paziente (3,19,20);

tra i fattori chiave, la qualità della relazione/comunicazione tra paziente e medico rappresenta un elemento di particolare rilevanza sul piano clinico, data la sua plasticità e, quindi, la possibilità di miglioramento adottando opportune azioni di intervento (3,21-25).

Alla luce di queste considerazioni iniziali, le domande a cui il progetto e il presente documento ambiscono a dare risposta sono le seguenti:

- Come sostenere l'aderenza e la migliore qualità di vita della persona con emofilia?
- Come favorire una comunicazione efficace e positiva tra paziente e specialista di riferimento?
- Come sostenere il coinvolgimento attivo del paziente (engagement) nel suo percorso di cura?

Il progetto "Parole in emofilia"

A partire da queste premesse, nel 2020, ha preso avvio il progetto "Parole in Emofilia", progetto che, ispirandosi ai principi della *medicina narrativa*, ha voluto dare voce all'esperienza di malattia e di *engagement* dei pazienti emofilici italiani e dei loro medici di riferimento. Lo studio si è focalizzato, in particolare, sull'identificazione delle modalità relazionali e comunicazionali più idonee e atte a promuovere il

coinvolgimento attivo del paziente emofilico nella realtà di cura del nostro Paese.

Il progetto, di natura fortemente partecipativa, a cominciare dalla composizione della sua governance, ha visto la combinazione di metodologie qualitative e quantitative, al fine di ottenere una visione ampia e articolata delle storie di comunicazione e partecipazione in emofilia.

Sul piano metodologico lo studio si è articolato su una rilevazione quali-quantitativa coinvolgendo 50 pazienti e 27 specialisti che operano nei Centri di Emofilia distribuiti su tutto il territorio nazionale. Lo studio ha avuto l'obiettivo di dare voce alle priorità e alle aspettative di cura dei pazienti emofilici, esplorando quali siano per loro gli elementi imprescindibili della relazione con il medico di riferimento e i bisogni insoddisfatti, rispetto alle loro esperienze assistenziali, confrontandoli con quelli espressi dal clinico esperto in emofilia. In particolare, l'obiettivo di questa iniziativa è stato creare uno spazio di condivisione di aspettative, desideri e bisogni per migliorare la qualità della relazione tra medici e pazienti e cercare di colmare le lacune ancora esistenti.

Lo studio si è composto di diverse fasi di ricerca: un primo momento qualitativo, ispirato ai principi della medicina narrativa, volto a raccogliere storie e narrazioni di pazienti con emofilia relative all'esperienza della malattia e della terapia e alle aspettative di coinvolgimento attivo nella relazione con il clinico. Allo stesso tempo, è stata indagata, con metodologia quantitativa, attraverso un questionario a risposta chiusa tra ematologi e pazienti, la loro esperienza di relazione terapeutica e di comunicazione, per cogliere gli aspetti su cui si sentono efficaci e le aree di miglioramento e di bisogno insoddisfatto.

I risultati sono stati oggetto di un processo di consenso e integrazione da parte di un panel qualificato di esperti, rappresentati da specialisti nella cura dell'emofilia, e pazienti, e hanno portato alla definizione di alcuni pilastri (raccolti in un documento di Policy Brief) volti al miglioramento della pratica clinica e per la gestione della relazione medico-paziente in questo specifico ambito. È stato infatti organizzato un workshop dedicato ai pazienti e agli ematologi per favorire la conoscenza reciproca tra questi due target e la formazione di migliori capacità comunicative e relazionali dei clinici.

Migliorare l'aderenza alla profilassi attraverso la comunicazione medico-paziente in emofilia: la prospettiva del Patient Engagement

Il modello del *Patient Engagement* appare di fondamentale importanza ai fini di migliorare l'aderenza alla profilassi, attraverso il miglioramento della comunicazione medico-paziente.

Come noto, una buona comunicazione tra medico e paziente è ampiamente influenzata da fattori soggettivi e contestuali entro cui la relazione si colloca. Ogni individuo, inclusi i pazienti e i loro medici di riferimento, è infatti caratterizzato da aspettative, pensieri e umori differenti, caratteristiche che il clinico e il paziente, ognuno per la propria parte, devono tenere in considerazione al fine di instaurare una relazione duratura che li accompagni nell'intero percorso di vita e di cura della malattia.



D'altra parte, perché possa instaurarsi un'autentica condizione di medicina partecipativa, appare indispensabile promuovere l'*engagement* del paziente, ovvero la sua predisposizione psicologica a svolgere un ruolo attivo nel proprio percorso di cura. Il termine *engagement* deriva dal verbo inglese "to engage" e letteralmente assume il significato di "impegnarsi" o "ingaggiare"; nonostante sia difficile tradurlo in italiano, l'etimo possiede una profonda dimensione relazionale di cui si sostanzia e da cui prende forma. Nella prima conferenza di consenso italiana sul tema della promozione del *Patient Engagement*, nel 2017, è stata proposta questa definizione: "*L'Engagement, nell'ambito clinico assistenziale della cronicità, è un concetto sistemico che identifica e qualifica le possibili modalità di relazione che una persona con una domanda di salute/prevenzione, assistenza e/o cura può intrattenere con la sua condizione clinica, il suo caregiver informale (in particolare la famiglia), il professionista sanitario e il team assistenziale nel suo complesso, il contesto organizzativo, il sistema socio-sanitario e il sistema sociale allargato, durante il proprio percorso clinico assistenziale*" (26).

Tra le varie dimensioni coinvolte nel processo, risulta innegabile il ruolo della sfera emotiva, che ne costituisce una leva motivazionale fondamentale. Una persona capace di gestire in maniera efficace le emozioni connesse al proprio stato di salute e di sviluppare un adeguato adattamento alla propria condizione clinica è, infatti, anche in grado di gestire in maniera più efficace il proprio percorso di cura e ha maggiori probabilità di aderire alle prescrizioni del clinico (1,27). Da questo punto di vista emotivo-motivazionale, il *Patient Engagement* si configura, quindi, come un percorso in cui sono possibili oscillazioni "evolutive e involutive". Ciò è precisamente descritto nel Patient Health Engagement Model (PHE Model) che delinea quattro gradini incrementali di *engagement* lungo il percorso di adattamento alla propria malattia: Blackout, Allerta, Consapevolezza e Progetto Eudaimonico (28).

La rilevanza di un approccio orientato all'*engagement* per sostenere l'aderenza del paziente emofilico alla profilassi poggia su alcune evidenze di fondamentale importanza che indicano come questa dimensione giochi un ruolo rilevante nel migliorare gli outcome terapeutici:

- sul piano clinico, documentato sia in riferimento a diverse patologie (6,29) sia in riferimento alle risposte del paziente nel percorso terapeutico (aderenza, fiducia nel medico, adozione di comportamenti preventivi...) (30-32);
- sul piano della qualità di vita (soddisfazione personale, resilienza, auto-realizzazione...) (3,33);
- sul piano dei costi sanitari (bilanciamento tra domanda e offerta di cura, contenimento degli sprechi, utilizzo ottimale delle risorse...) (32,34,35).

I pilastri dell'engagement in emofilia: indicazioni per la relazione terapeutica orientata al coinvolgimento attivo della persona

In concreto sono identificabili alcuni criteri orientativi per una migliore gestione della relazione terapeutica orientata all'*engagement*. Il tutto può essere schematizzato come segue:

- accessibilità e trasparenza delle informazioni: favorire l'accesso a informazioni chiare e facilmente accessibili e che considerino le specificità della persona promuovendo, oltre al rapporto diretto con il clinico di riferimento, che rappresenta sempre la fonte di informazione ottimale, in quanto conoscitore delle caratteristiche del singolo paziente, l'accesso ad altre fonti di informazione che siano semplici, chiare e trasparenti (accessibilità a siti web, opuscoli informativi);
- attribuzione di senso: aiutare le persone a integrare il significato dell'esperienza di malattia (emofilia) all'interno di una prospettiva più ampia;
- collaborazione: tra Centro Emofilia e Associazioni dei pazienti al fine di realizzare momenti di confronto e condivisione periodici con lo scopo di favorire la collaborazione tra medico e paziente, principio sul quale si basa la possibilità di assicurare un'ottimale aderenza al regime terapeutico prescritto dal medico del Centro emofilia;
- condivisione delle storie: favorire il confronto e la relazione tra pazienti che condividono simili esperienze di cura e malattia;
- condivisione di obiettivi e scelte: condividere e consensualizzare gli obiettivi e le scelte terapeutiche con il paziente, considerando i suoi valori e le sue aspettative in merito alla qualità di vita attesa;
- formazione del paziente: promuovere un'adeguata formazione del paziente, in modo che sia pienamente consapevole dei propri diritti e doveri e che possa assumere un ruolo di "protagonista attivo" della propria cura;
- immedesimazione-empatia: far emergere e comprendere i sentimenti, le emozioni e le sensazioni con cui ogni persona percepisce la realtà e la malattia;
- inclusione ed equità: impegno a far sì che non vi siano discriminazioni della persona affetta da emofilia anche in termini di rispetto delle specificità di genere, età e caratteristiche culturali, socio-economiche, linguistiche e di culto, garantendo a tutti le medesime possibilità di partecipazione e di *engagement* nel proprio percorso terapeutico;
- integrazione: promuovere la continuità delle cure, favorendo l'integrazione dei servizi di cura e assistenza a livello territoriale e non solo presso i Centri specialistici per la cura dell'emofilia, in modo da far sì che le cure iniziate/prescritte dai Centri specialistici possano trovare pronto riscontro presso i Servizi territoriali;
- multidisciplinarietà: favorire una presa in carico multidisciplinare della persona con emofilia per rispondere in modo efficace ai bisogni di natura bio-psico-sociale;
- oltre il corpo: considerare le inclinazioni personali, le potenzialità e la vitalità della persona e non solo l'assenza di malattia e il buon funzionamento del corpo come principi guida delle scelte terapeutiche;
- percorso di vita/progettualità: restituire alla persona, anche se affetta da emofilia, la dimensione temporale in cui si collocano la propria esperienza e le sue progettualità future, tenendo conto del vissuto passato e attuale, senza porre limitazioni alcune rispetto alle prospettive future;

- prevenire è meglio che curare/attivazione delle risorse personali: sensibilizzare e ingaggiare la persona incoraggiandola a tenere conto dell'importanza del proprio ruolo attivo, dalla prevenzione della malattia da cui si è affetti (emofilia) all'aderenza alle terapie di prevenzione delle complicanze;
- responsabilità: valorizzare la capacità della persona con emofilia di agire, fare scelte ed essere responsabile come protagonista attivo delle proprie azioni, anche nel percorso di cura, definendo compiti reciproci di condivisione delle scelte terapeutiche con il medico del Centro emofilia di riferimento all'inizio del trattamento e nel suo prosieguo, mediante un atteggiamento di ascolto e trasparenza bidirezionale, sempre improntato a far sì che la persona affetta da emofilia assuma piena coscienza dei propri limiti e delle proprie potenzialità di assumere un ruolo attivo nella società, grazie agli avanzamenti della terapia oggi disponibili;
- senso del sé: accompagnare il paziente a considerare l'emofilia come uno degli aspetti della propria vita, non l'unico, evitando di identificarsi totalmente con la malattia;
- senso di appartenenza e network: riconoscere il bisogno di appartenenza a un gruppo e di creare e mantenere relazioni significative, da quelle familiari a quelle amicali, a quelle con persone che condividono la stessa esperienza di malattia, favorendo il confronto e la relazione tra persone che condividono simili esperienze e riconoscendo i potenziali benefici che da un tale confronto possono derivare;
- senso di sicurezza e fiducia: consentire a ciascuno di sentirsi al sicuro all'interno di una relazione basata sulla fiducia e di avere punti di riferimento stabili lungo il percorso terapeutico con cui confrontarsi costantemente;
- unicità: riconoscere l'unicità della persona, pur nel suo appartenere all'insieme delle persone o dei pazienti affetti da emofilia;
- valorizzazione dei propri luoghi di vita: completamento della presa in carico di ogni persona/paziente affetto da emofilia con restituzione, quando possibile, al proprio ambiente di vita, eventualmente sostenuta da adeguati supporti all'inserimento nella vita sociale (valorizzando in particolare il ruolo del caregiver e il supporto delle associazioni dei pazienti, degli operatori sociali che agiscono a livello territoriale, degli operatori scolastici, ecc.).

Conclusioni e possibili sviluppi futuri

I pilastri descritti scaturiscono da una ricerca narrativa volta a dare voce ai pazienti e che rappresenta solo la prima fase di un progetto di più ampio respiro, che coinvolgerà pazienti e medici che operano nei Centri Emofilia di loro riferimento. Quanto acquisito finora ha già consentito di definire una serie di priorità condivise, volte a favorire l'*engagement* della persona con emofilia in un'efficace relazione di cura con il proprio medico. Tali pilastri trovano piena conferma nella letteratura scientifica sul "*Patient Engagement*" e sulla promozione del coinvolgimento del paziente con una patologia cronica, come l'emofilia, in un percorso di piena condivisione delle scelte terapeutiche che lo coinvolgono direttamente.

Nello specifico, nel considerare come sviluppare al meglio un sistema efficace che abbinò qualità dell'assistenza e valore per i cittadini e che sia in grado di soddisfare la domanda di assistenza, il ruolo svolto dai pazienti è diventato sempre più importante, tanto da conferire loro un ruolo da protagonisti che, oggi, d'altra parte, si pone come elemento prioritario, per le politiche sanitarie, sia a livello etico che a livello pragmatico. La letteratura scientifica internazionale, infatti, evidenzia come la promozione della partecipazione attiva dei pazienti ("*Patient Engagement*") produca risultati considerevoli, tra i quali:

- facilitazione nella gestione della persona per migliorare gli outcome clinici. Dalla letteratura si evidenzia, infatti, il ruolo del *Patient Engagement* nel migliorare la condizione clinica trasversalmente alle diverse patologie (29,36-38). Per esempio, alcuni studi hanno dimostrato come i pazienti più attivamente coinvolti nei loro piani di cura fossero più inclini a fidarsi dei propri clinici di riferimento (30) e più aderenti alle prescrizioni terapeutiche (1). Hibbard et al. hanno anche evidenziato una diminuzione di eventi clinici e di ri-ospedalizzazioni. Il *Patient Engagement* sembra, inoltre, contribuire al perseguimento di piani di vita sostenibili e a evitare di assumere condotte non salutari (39-41);
- miglioramento della soddisfazione e della qualità di vita della persona: il *Patient Engagement* emerge dai contributi scientifici come un elemento chiave per favorire la crescita personale e la partecipazione delle persone nel percorso di cura, ma anche nella comunità di riferimento, promuovendo la soddisfazione della persona e favorendo le sue opportunità di azione e di espressione (3,42). Inoltre, il *Patient Engagement* può contribuire al miglioramento della qualità di vita dei pazienti con l'obiettivo di aumentare il benessere e di generare forza e resilienza negli individui che devono affrontare eventi acuti di malattia (43);
- riduzione dei costi sanitari: il dibattito scientifico sottolinea come il *Patient Engagement*, in termini di maggiore sensibilizzazione dei pazienti, di acquisizione di conoscenze e di competenze e di maggiore empowerment delle persone con malattia cronica, risulti cruciale nel contribuire a un adeguato bilanciamento tra l'aumento della richiesta di cura e la scarsità delle risorse economiche sanitarie disponibili (34), riducendo i costi diretti e ri-orientando le risorse esistenti in una gestione più efficace e sostenibile, volta a evitare sprechi economici senza comportare una riduzione della qualità dell'assistenza prestata ai pazienti (44). Mentre ci muoviamo verso il futuro in medicina e nel trattamento dell'emofilia, porre il paziente al "centro" dei paradigmi di cura diventa, infatti, inevitabile per rendere l'assistenza sanitaria più significativa, di impatto e sostenibile a livello economico, sociale e psicologico (35).

D'altro canto, non esiste una regola universale che permetta di instaurare una buona relazione tra medico e paziente perché tale legame ha una forte variabilità a causa dei fattori soggettivi e contestuali che ne sono alla base. Ogni persona è caratterizzata da aspettative, pensieri e umori

differenti e ognuna di queste caratteristiche deve essere tenuta in considerazione dal clinico al fine di instaurare una relazione duratura, che accompagni la persona con emofilia durante il suo percorso di cura. La fiducia può essere considerata il principale collante di questo legame (45). Sul significato di tale termine, collocato all'interno della relazione-medico paziente, si sono espressi vari autori non arrivando mai a un significato univoco definitivo, a causa della natura molto labile e delle molteplici sfaccettature di senso che esso trascina con sé. Per esempio, Thom e Campbell (46) hanno identificato alcuni fattori fondamentali su cui si basa la costruzione di una relazione di *engagement* e di fiducia tra paziente e operatore sanitario: condividere i problemi, comprendere l'esperienza individuale del paziente, esprimere comprensione ed empatia, fornire un trattamento adeguato ed efficace, comunicare in modo chiaro e completo, costruire rapporti di alleanza e partnership, condividere le scelte, dimostrare onestà intellettuale e rispettare la persona. Pertanto, un medico esperto che si concentri solo sulle condizioni cliniche dei pazienti non sarebbe in grado di costruire un rapporto di fiducia reciproca. Al di là dell'attribuzione di significato che si conferisce al termine "fiducia", lo sforzo per il raggiungimento non è dettato soltanto da principi etici, ma si concretizza in benefici di ineluttabile importanza sul piano individuale e sociosanitario.

Condizioni necessarie affinché possa essere perseguito l'obiettivo di una *Medicina Partecipativa* sono la promozione e la sensibilizzazione dei cittadini/pazienti all'*engagement*, vale a dire la predisposizione psicologica a giocare un ruolo attivo e partecipe nel proprio percorso di cura.

Altri autori fanno riferire il concetto di *Patient Engagement* alle abilità acquisite dalla persona di adottare uno stile di vita sano (47) oppure, ancora in riferimento alle conoscenze e all'autoefficacia percepita, alla coscienza e alla capacità di assumere un ruolo attivo nella gestione della propria salute fisica e psichica (32). Al di là delle numerose definizioni, è innegabile che nel processo di *engagement* sia sempre coinvolta la sfera emotiva, che ne costituisce una leva motivazionale fondamentale. Infatti, un individuo capace di gestire, in maniera efficace, le emozioni connesse alla propria malattia e di sviluppare un adeguato adattamento alla propria condizione di salute è anche un individuo più efficace nella gestione del suo percorso sanitario e ha maggiori probabilità di aderire alle prescrizioni mediche (48). Inoltre, questa stessa leva è stata dimostrata essere in relazione con una maggiore consapevolezza del paziente nell'ascoltare il proprio corpo e nel riconoscere i propri sintomi, diventando, quindi, capace di consultare tempestivamente i professionisti sanitari. Tuttavia, il processo di *engagement* ottimale non è un processo immediato, non si tratta di un on/off, ma si realizza in maniera graduale. Il Patient Health Engagement Model (PHE Model) delinea, infatti, i quattro scalini di *engagement* che segnano la traiettoria su cui muoversi lungo il percorso di adattamento alla propria malattia (49).

Alla luce di queste considerazioni, questo documento sottolinea una serie di opportunità per orientare la relazione medico-paziente nell'ambito delle malattie emorragiche congenite e dell'emofilia, in particolare, nella prospettiva del *Patient Engagement* e della promozione e della facilitazione

dell'aderenza terapeutica. Lo specialista del Centro Emofilia, in relazione agli sviluppi del percorso clinico e della comunicazione che lo sostiene, potrà attingere ai suggerimenti più opportuni per un miglioramento della relazione.

Al di là di questo impiego immediato, gli esperti del settore concordano sull'opportunità di proseguire lungo il percorso qui accennato nella direzione di una quantificazione dell'importanza di ciascun pilastro, che consenta di favorire un orientamento all'*engagement* della persona affetta da emofilia. Essi sottolineano, inoltre, l'opportunità di promuovere pratiche di riconoscimento di valore delle organizzazioni virtuose che aderiscano ai principi di *engagement* identificati in questo documento riconosciuti e attesi sia dai pazienti che dai loro medici di riferimento, promuovendoli. Questo non in ottica di una sanzione giudicataria ma, al contrario, come via maestra da percorrere per promuovere partecipazione e collaborazione tra i diversi stakeholder nella direzione di un reale cambiamento delle prassi sanitarie con l'obiettivo di raggiungere il traguardo di una medicina realmente partecipativa.

Acknowledgements

EngageMinds HUB desidera ringraziare la Società Scientifica (AICE – Associazione Italiana Centri Emofilia) e le Associazioni Pazienti (FedEmo – Federazione delle Associazioni Emofilici e Fondazione Paracelso) che hanno preso parte alla Cabina di Regia del progetto.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This study was funded by an unconditional grant form Kedrion Biopharma.

Bibliografia

- Hibbard JH, Greene J, Tusler M. Improving the outcomes of disease management by tailoring care to the patient's level of activation. *Am J Manag Care*. 2009;15(6):353-360. [CrossRef PubMed](#)
- Acquila M, Bicocchi P, Frusconi S, Lombardi AM. Linee guida per la diagnosi molecolare di Emofilia A. [Online](#)
- Thornburg CD, Carpenter S, Zappa S, et al. Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life. *Haemophilia*. 2013;4(4):91.
- Schrijvers L, Beijlvelt-Van der Zande M, Peters M, et al. Achieving self-management of prophylactic treatment in adolescents: the case of haemophilia. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1179-1183. [CrossRef PubMed](#)
- Rosendaal FR, Smit C, Varendorp I, et al. Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life. *J Intern Med*. 1990;228(6):633-640. [CrossRef PubMed](#)
- Alexander JA, Heard LR, Mittler JN, Harvey J. Patient-physician role relationships and patient activation among individuals with chronic illness. *Health Serv Res*. 2012;47(3 Pt 1):1201-1223. [CrossRef PubMed](#)
- McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(4):506-512. [CrossRef PubMed](#)



8. Potì S, Palareti L, Cassis FRMY, Brondi S. Health care professionals dealing with hemophilia: insights from the international qualitative study of the HERO initiative. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:361-375. [CrossRef PubMed](#)
9. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701. [PubMed](#)
10. Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(6):837-844. [CrossRef PubMed](#)
11. Lamiani G, Strada I, Mancuso ME, Coppola A, Vegni E, Moja EA; Pro-Adherence Study Group. Factors influencing illness representations and perceived adherence in haemophilic patients: a pilot study. *Haemophilia*. 2015;21(5):598-604. [CrossRef PubMed](#)
12. Watson D, Clark LA, Tellegen A, et al. The behaviour and perception of illness: modulating variables of adherence in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;18(6):577-583.
13. Tran DQ, Barry V, Antun A, Ribeiro M, Stein S, Kempton CL. Physician trust and depression influence adherence to factor replacement: a single-centre cross-sectional study. *Haemophilia*. 2017;23(1):98-104. [CrossRef PubMed](#)
14. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857. [CrossRef PubMed](#)
15. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(4):392-396. [PubMed](#)
16. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy — global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006;12(1):75-81. [Cross-Ref PubMed](#)
17. Iannone M, Pennick L, Tom A, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(6):868-874. [CrossRef PubMed](#)
18. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1079-1086. [CrossRef PubMed](#)
19. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbrække KN. "It was a lot tougher than I thought it would be". A qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332. [CrossRef PubMed](#)
20. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*. 2002;8(6):745-752. [CrossRef PubMed](#)
21. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-2154. [CrossRef PubMed](#)
22. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2015;21(1):64-70. [CrossRef PubMed](#)
23. Ono O, Suzuki Y, Yosikawa K, et al; Planning Committee, Japanese Nurse Group for Research of Hemophilia Care. Assessment of haemophilia treatment practice pattern in Japan. *Haemophilia*. 2009;15(5):1032-1038. [CrossRef PubMed](#)
24. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(s2) (suppl 2):16-22. [CrossRef PubMed](#)
25. Zappa S, McDaniel M, Marandola J, Allen G. Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: results from the 2010 practice patterns survey. *Haemophilia*. 2012;18(3):e140-e153. [CrossRef PubMed](#)
26. Graffigna G, Barello S, Riva G, et al; CCIPE Working Group. Promozione del patient engagement in ambito clinico-Assistenziale per le malattie croniche: raccomandazioni dalla prima conferenza di consenso italiana. *Recenti Prog Med*. 2017;108(11):455-475. [CrossRef PubMed](#)
27. Graffigna G, Barello S, Bonanomi A. The role of Patient Health Engagement Model (PHE-model) in affecting patient activation and medication adherence: A structural equation model. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179865. [CrossRef PubMed](#)
28. Graffigna G, Barello S. Spotlight on the Patient Health Engagement model (PHE model): a psychosocial theory to understand people's meaningful engagement in their own health care. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1261-1271. [CrossRef PubMed](#)
29. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781. [CrossRef PubMed](#)
30. Maiman LA, Becker MH. The Health Belief Model: Origins and Correlates in Psychological Theory. *Health Educ Monogr*. 1974;2(4):336-353. [CrossRef](#)
31. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, et al. Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. *Lancet*. 2010;376(9756):1923-1958. [CrossRef PubMed](#)
32. Hibbard JH, Greene J. What the evidence shows about patient activation: better health outcomes and care experiences; fewer data on costs. *Health Aff (Millwood)*. 2013;32(2):207-214. [CrossRef PubMed](#)
33. Webb SM, Martínez-Momblán MA, Resmini E, Valassi E, Santos A. Quality of life in patients with pituitary tumors. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018;1:67-73. [CrossRef](#)
34. Barello S, Graffigna G, Pitacco G, Mislej M, Cortale M, Provenzi L. An Educational Intervention to Train Professional Nurses in Promoting Patient Engagement: A Pilot Feasibility Study. *Front Psychol*. 2017;7:2020. [CrossRef PubMed](#)
35. Johansen NJ, Saunders CM. Value-Based Care in the Worldwide Battle Against Cancer. *Cureus*. 2017;9(2):e1039. [CrossRef PubMed](#)
36. Estes A, Munson J, Dawson G, Koehler E, Zhou X-H, Abbott R. Parenting stress and psychological functioning among mothers of preschool children with autism and developmental delay. *Autism*. 2009;13(4):375-387. [CrossRef PubMed](#)
37. Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life. *Matern Child Nutr*. 2011;7(suppl 3):5-18. [CrossRef PubMed](#)
38. van Deursen AJAM. Internet skill-related problems in accessing online health information. *Int J Med Inform*. 2012;81(1):61-72. [CrossRef PubMed](#)
39. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, Wagner EH. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(4):299-305. [CrossRef PubMed](#)
40. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2(1):31. [CrossRef PubMed](#)
41. Ginsburg L, Berta W, Baumbusch J, et al. Measuring work engagement, psychological empowerment, and organizational citizenship behavior among health care aides. *Gerontologist*. 2016;56(2):e1-e11. [CrossRef PubMed](#)
42. Brom L, Hopmans W, Pasma HR, Timmermans DR, Widdershoven GA, Onwuteaka-Philipsen BD. Congruence between patients' preferred and perceived participation in medical decision-making: a review of the literature. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014 Apr 3;14:25. [CrossRef PubMed](#)



43. Bediako SM, Lanzkron S, Diener-West M, Onojobi G, Beach MC, Haywood C Jr. The measure of sickle cell stigma: initial findings from the improving patient outcomes through respect and trust study. *J Health Psychol.* 2016;21(5):808-820. [CrossRef PubMed](#)
44. Hibbard JH, Greene J, Shi Y, Mittler J, Scanlon D. Taking the long view: how well do patient activation scores predict outcomes four years later?. *Medical Care Research and Review.* 2015; 72(3): 324-337. [CrossRef PubMed](#)
45. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1677-1686. [CrossRef PubMed](#)
46. Thom DH, Campbell B. Patient-physician trust: an exploratory study. *J Fam Pract.* 1997;44(2):169-176. [PubMed](#)
47. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. Development of the Patient Activation Measure (PAM): Conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. *Health Serv Res.* 2004;39(4p1):1005-1026. [CrossRef PubMed](#)
48. Gruman J, Rovner MH, French ME, et al. From patient education to patient engagement: implications for the field of patient education. *Patient Educ Couns.* 2010;78(3):350-356. [CrossRef PubMed](#)
49. Graffigna, G. SB. Engagement. Un nuovo modello di partecipazione in sanità. Roma: Il Pensiero Scientifico; 2017.



Introducing the “How to ...” review article series

Giacomo Bellani^{1,2}, Giulio Zuanetti³

¹Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Monza (MB) - Italy

²Department of Emergency and Intensive Care, San Gerardo Hospital, Monza (MB) - Italy

³AboutScience srl, Milano - Italy

Teaching is a core part of the practice of medicine. Whether in a formal university setting geared to medical students or, less formally at the bedside or at the bench, this is an integral part of all healthcare professionals (not only academics!) and proper material is of utmost importance.

It is well known that learning is moving from traditional (and sometimes expensive) “textbooks” to short bites taken here and there from the web, including very unconventional sources (e.g. YouTube and other social networks). However, this material is NOT peer reviewed, there is no guarantee of the quality and, most importantly, the presence of erroneous, outdated and even malicious information might be misleading and possibly threatening research quality and patients’ care.

Usually, systematic and narrative reviews published in peer-reviewed journals represent a trusted source of updated information. However, the ever increasing trend toward niche specialization means that even the typical narrative reviews of specific topics are rather difficult to read and digest unless the reader is indeed a specialist in that field.

In light of the mission of AboutOpen to facilitate transfer of knowledge (1) we are keen to introduce an innovative Review article type, entitled “How to ...”, which aims to provide a literature overview on a given topic, but with the specific goal of being educationally useful for the colleagues still in training or, more in general, for the professionals who are not specialists of the topic under review.

The goal of these “How to ...” review articles is to provide state-of-the-art-material, which is fine-tuned to be educational, but at the same time fulfills the standard of quality required by a scientific publication (e.g. editorial assessment, peer review, professional copyediting and typesetting).

We hope that these reviews will make the transferring of knowledge outside the academic world easier. While inviting key authors to write those reviews we will encourage submission of accompanying material, such as short videos, to increase the use of the material. We will also coordinate with other AboutOpen Section Editors to make sure that the scope of these “How to ...” reviews encompasses a growing number of topics.

We hope that the readers of AboutOpen will appreciate this new initiative and look forward their feedback.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

References

1. Zuanetti G. AboutOpen: research, real world evidence, points of view and the transfer of knowledge. *AboutOpen* 2019;(5):1. [CrossRef](#)

Received: April 6, 2022

Accepted: April 6, 2022

Published online: April 11, 2022

Corresponding author:

Giacomo Bellani, MD, PhD
University of Milan-Bicocca
Department of Medicine and Surgery
Via Cadore 48, Monza (MB) - Italy
giacomo.bellani1@unimib.it



How to insert a PICC: practical tips for the intensive care physician

Stefano Elli¹, Giacomo Bellani², Alberto Lucchini³

¹PICC Team, Emergency Department, ASST Monza, San Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza (MB) - Italy

²Emergency Department, ASST Monza, San Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza (MB) - Italy

³General Intensive Care Unit, Emergency Department, ASST Monza, San Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza (MB) - Italy

ABSTRACT

Peripherally inserted central catheters (PICCs) are central vascular access devices inserted via deep veins of the arm, also useful in critical care settings. The purpose of this article is to offer to a critical care clinician with good skills in central venous catheterization, but who has limited experience on PICC catheters, the basic information on how the procedure is performed and how to minimize the risks of complications or failure of the maneuver. The main technical steps and the main precautions to be taken during PICC placement will be analyzed, with reference to the differences compared to central catheterization. Specifically, the pre-procedural phase and the intraprocedural main steps of the maneuver will be analyzed.

A dedicated Vascular Access Team is considered useful and desirable by the current literature, but when the use of the PICC proves useful or even mandatory, the intensive care physician skilled in central venous catheters can transfer skills from central to peripheral catheterization.

Keywords: CICC, Intensive care, Occasional, PICC

Background

Peripherally inserted central catheters (PICCs) are central vascular access devices inserted via deep veins of the arm. These are playing an increasing role not only in hospital and home care but also in critical care settings (1).

PICCs represent an attractive alternative to centrally inserted central catheters (CICCs) due to the lower incidence of intraprocedural complications and the lower risk of infection (2). In critical care setting the PICC offers, compared to the CICC with exit site at the neck, several advantages, without risk of pneumothorax during insertion and a greater distance between the exit site and oropharyngeal secretions or tracheostomy. It can also represent an interesting option in the management of patients undergoing noninvasive ventilation with mask or continuous positive airway pressure helmet, due to the possibility of insertion in a semi-seated or prone patient (3).

In most institutions PICCs are inserted by dedicated teams, including physicians and nurses with specific skills, and the procedure is considered nonurgent and elective (1,4-6). Still a critical care clinician may be faced with the need to position a PICC, without the possibility to rely on the dedicated team, due to the lack of time or unavailability of the dedicated team.

The purpose of this review is offering to a critical care clinician with good skills in central venous catheterization, as "PICC occasional inserter", the basic informations necessary on how the procedure is performed, minimizing the risks of complications or failure of the maneuver.

Description of the procedure

The main technical steps and the main precautions to be taken during PICC placement will be analyzed, with reference to the differences compared to CICC placement. Specifically, the main pre-procedural phase and the intraprocedural steps of the maneuver will be described.

Choice of the vein and the exit site

The critical care clinician skilled in CICC insertion, who usually works on the internal jugular or subclavian veins, is familiar with the risks and issues due to the puncture of a vein which, despite being of medium-large caliber and with significant blood flow, is very close to noble structures such as pleura or carotid and subclavian artery. The choice of the catheter's caliber depends on clinical needs and the central

Received: December 4, 2021

Accepted: March 21, 2022

Published online: April 11, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefano Elli

PICC Team, Emergency Department
ASST Monza, San Gerardo Hospital
Via Pergolesi 33, Monza (MB) - Italy
s.elli@asst-monza.it



vein is usually able to accommodate catheters of large calibers, at least in the short/medium term.

On the contrary, the veins of the arm used for PICCs (basilic, brachial or cephalic veins) do not present important risks during the puncture maneuver but are much more sensitive to trauma of the vascular wall and to the presence of the catheter itself. Compliance with certain precautions is therefore necessary to reduce the risk of complications (7).

The path of the PICC in the venous system presents several convolutions and potential obstacles to the correct advancement of the catheter. The dimensions of the vessels involved are not always constant and any narrowing, upstream of the puncture, could represent an additional source of risk.

A systematic ultrasound evaluation of the vessels, in the arm and thorax, should be performed to identify those that may be appropriate for the procedure (8). The technique most often used is called Rapid Peripheral Vein Assessment (RaPeVA), which allows the clinician to quickly and completely assess the available peripheral vascular system and identify the position of the median nerve (7).

The puncture site is usually chosen according to the ZIM™ method (9), in which the arm is divided into three portions of equal size and the exit site must be located in the central portion, called the Green Zone. The distal portion (Red Zone) is more subject to forearm movements causing trauma, while the proximal portion, near the axillary cavity (Yellow Zone), is more exposed to infectious risk due to the greater physiological bacterial colonization and the difficulty to manage the catheter.

During RaPeVA, once the target vein has been identified, it is advisable to measure its diameter at its smallest point, starting from the puncture site and along the entire visualizable proximal portion. The caliber of the catheter must occupy at a maximum one-third of the caliber of the vein (7): although some literature reports a catheter/vein ratio of 45% (1,10), a ratio of 33% still appears safer. For example, in a 4 mm vein it is advisable to insert a catheter equal to or smaller than 4 French; in a 5 mm vein it is advisable to insert a catheter equal to or smaller than 5 French and so on.

Catheter length assessment

Due to the *interindividual* patient variability, it is useful to assess the length of the PICC prior to insertion, to optimize the out-of-skin tract and simplify the management. A simple method, based on surface landmarks, consists in measuring the distance from the exit site to the ipsilateral clavicle–sternal articulation, adding to this distance 10 cm if the access is from the right arm or 15 cm if the access is from the left arm. This technique slightly overestimates the correct distance but it allows to adjust the length of the PICC with some precision (11).

Maximum sterile barrier precautions

For PICC insertion, as for all vascular access devices with an expected indwelling time of more than 48/72 hours, maximum sterile barrier precautions are mandatory (1,5). Emergency conditions do not justify the avoidance of such measures and in emergency conditions other types of vascular access devices are more suitable.

Ultrasound-guided venipuncture

Compared to CICC insertion with the direct Seldinger technique, PICC requires the critical care clinician to change the approach to ultrasound-guided venipuncture.

The modern micro-introduction systems, contained in the PICC kits, are based on a 23G needle and 0.018 nitinol guide wire. Such a fine needle is more prone to accidental and involuntary movements during the syringe disconnection maneuver after puncture.

For this reason, a viable option is to prick with the needle without a syringe connected and primarily use ultrasound vision instead of looking for blood reflux (Fig. 1).

PICC insertion

PICC insertion is based on the modified Seldinger technique. The catheter is inserted into the vein through a peel-away micro-introducer and not, as it happens during CICC insertion, over the guide wire.

During PICC insertion it is recommended to follow the progression of the catheter through the axillary vein in its thoracic portion by ultrasound and to rule out, again by ultrasound, the catheter migration in the internal jugular vein. The rotation of the patient's head toward the operator helps the correct progression of the catheter: this position partially occludes the internal jugular vein and facilitates the advancement toward the anonymous vein. For the same purpose, alternatively, it is also possible to manually compress the internal jugular vein with the ultrasound probe (7). In case of difficulty, it may be useful to extend the patient's arm cranially, to render more linear the vessel portion of interest.

The use of the micro-introducer, during PICC insertion, offers a sensitivity to the operator entirely different from the one which is well known to those skilled in CICC insertion. While to advance the CICC a fair amount of force is necessary to overcome the resistance of the catheter on the skin and subcutaneous tissues, the sliding of the PICC through the introducer is, instead, totally free of friction between the micro-introducer and catheter. In order to detect and manage any resistance to PICC advancement, transmitted from the tip of the catheter to the operator's hand, it is therefore important to advance the catheter slowly and regularly, holding it very gently between the thumb and forefinger of the dominant hand. This allows to perceive the presence of any anatomical obstacle in the vascular system and overcome these by tactile sensations.

Tip location

The technique still considered the most reliable and cost-effective for verifying the position of the PICC tip (tip location) at the cavoatrial junction is the intracavitary electrocardiogram (1,7,8,12). For the critical care physician, generally well skilled in ultrasound diagnostics, the use of transthoracic echocardiography for the PICC tip location may be faster and easier (1,8). A four-chamber cardiac scan allows to visualize the right atrium, the infusion via PICC of a few milliliters of normal saline mixed with a small amount of air allows to measure the delay between injection and visualization of the fluid in the right atrium (bubble test). Although in the literature a



Fig. 1 - Ultrasound-guided venipuncture in the arm.

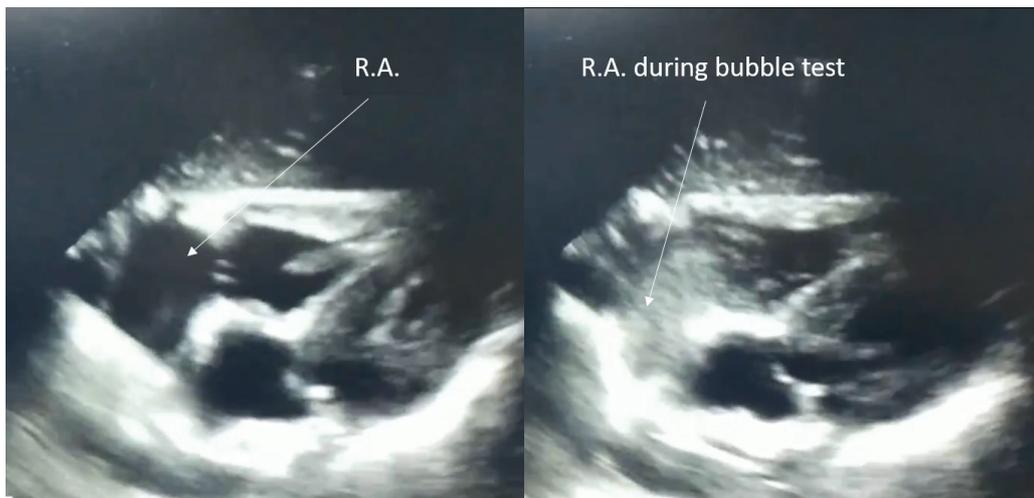


Fig. 2 - Four-chamber view during bubble test.

maximum time of up to 2 seconds is reported, a delay of 1 second or less is considered a reliable indicator of the correct positioning of the tip (8,13) (Fig. 2).

The intraprocedural tip location, thanks to the almost total absence of risks for major complications associated with venipuncture, makes the use of radiological diagnostics unnecessary, allowing immediate use of the catheter (1,14).

Catheter securement

One of the main aspects of PICC placement is correct catheter securement. As recommended in the literature for

the last 20 years, a sutureless device has to be used for infection risk reduction (1,5,7). In the last decade, a new device has shown remarkable effectiveness in anchoring the catheter to the skin. It is the subcutaneous anchoring system (SAS), particularly also suitable for difficult to manage exit sites, such as the neck, and in patients with high risk of accidental dislodgement (15,16).

At the end of the procedure, the application of cyanoacrylate glue to the exit site is recommended prior to the application of the dressing. Cyanoacrylate glue is useful for: hemostasis in the exit site, stabilization of the catheter

and protection against bacterial migration through the exit site (17).

The limit of this work is that it is not exhaustive of all the good practices necessary for PICC insertion, but limits itself to providing some ideas on the most important topics about the maneuver, which can help in preventing or reducing the event of failure or the onset of complications.

Conclusion

A dedicated Vascular Access Team is considered useful and desirable by the current literature (1,4-6). However, in some situations this cannot be guaranteed or immediately available. For this reason, a critical care physician may need to insert a PICC occasionally, to meet therapeutic needs that cannot be foreseen and cannot be postponed. When the use of the PICC proves useful or even mandatory, the critical care physician, skilled in central venous catheters, can transfer skills from central to peripheral catheterization.

Disclosures

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

References

- Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, et al. Infusion therapy standards of practice. 8th ed. *J Infus Nurs.* 2021 Jan-Feb 01;44(1S Suppl 1):S1-S224. [CrossRef PubMed](#)
- Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, Maki DG, Safdar N. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(9):908-918. [CrossRef PubMed](#)
- Pittiruti M, Pinelli F; GAVeCeLT Working Group for Vascular Access in COVID-19. Recommendations for the use of vascular access in the COVID-19 patients: an Italian perspective. *Crit Care.* 2020;24(1):269. [CrossRef PubMed](#)
- Marschall J, Mermel LA, Fakih M, et al; Society for Healthcare Epidemiology of America. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):753-771. [CrossRef PubMed](#)
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):e162-e193. [CrossRef PubMed](#)
- Chun TT, Judelson DR, Rigberg D, et al. Managing central venous access during a health care crisis. *J Vasc Surg.* 2020;72(4):1184-1195.e3. [CrossRef PubMed](#)
- Emoli A, Cappuccio S, Marche B, Musarò A, Scoppettuolo G, Pittiruti M; Gruppo Aperto di Studio sugli Accessi Venosi Centrali a Lungo Termine. The ISP (Safe Insertion of PICCs) protocol: a bundle of 8 recommendations to minimize the complications related to the peripherally inserted central venous catheters (PICC). *Assist Inferm Ric.* 2014;33(2):82-89. [PubMed](#)
- Lamperti M, Biasucci DG, Disma N, et al. European Society of Anaesthesiology guidelines on peri-operative use of ultrasound-guided for vascular access (PERSEUS vascular access). *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(5):344-376. [CrossRef PubMed](#)
- Dawson R. PICC Zone Insertion Method™ (ZIM™): a systematic approach to determine the ideal insertion site for PICCs in the upper arm. *J Assoc Vasc Access.* 2011;16(3):156-165. [CrossRef](#)
- Sharp R, Cummings M, Fielder A, Mikocka-Walus A, Grech C, Esterman A. The catheter to vein ratio and rates of symptomatic venous thromboembolism in patients with a peripherally inserted central catheter (PICC): a prospective cohort study. *Int J Nurs Stud.* 2015;52(3):677-685. [CrossRef PubMed](#)
- Elli S, Bellani G, Cannizzo L, et al. Reliability of cutaneous landmarks for the catheter length assessment during peripherally inserted central catheter insertion: A retrospective observational study. *J Vasc Access.* 2020;21(6):917-922. [CrossRef PubMed](#)
- Elli S, Cannizzo L, Marini A, et al. Evaluation of tip location reliability of intraprocedural ECG vs. chest Xrays in PICC placement. *Assist Inferm Ric.* 2016 Oct-Dec;35(4):174-179. [CrossRef PubMed](#)
- Greca A, Iacobone E, Elisei D, et al. ECHOTIP: A structured protocol for ultrasound-based tip navigation and tip location during placement of central venous access devices in adult patients. *J Vasc Access.* 2021. [CrossRef PubMed](#)
- Chopra V, Flanders SA, Saint S, et al; Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC) Panel. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results from a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Ann Intern Med.* 2015;163(6 suppl):S1-S40. [CrossRef PubMed](#)
- Pinelli F, Pittiruti M, Van Boxtel T, et al. GAVeCeLT-WoCoVA Consensus on subcutaneously anchored securement devices for the securement of venous catheters: current evidence and recommendations for future research. *J Vasc Access.* 2021;22(5):716-725. [CrossRef PubMed](#)
- Zerla PA, Canelli A, Cerne L, et al. Evaluating safety, efficacy, and cost-effectiveness of PICC securement by subcutaneously anchored stabilization device. *J Vasc Access.* 2017;18(3):238-242. [CrossRef PubMed](#)
- Scoppettuolo G, Dolcetti L, Emoli A, La Greca A, Biasucci DG, Pittiruti M. Further benefits of cyanoacrylate glue for central venous catheterisation. *Anaesthesia.* 2015;70(6):758. [CrossRef PubMed](#)

A mixed reality telemedicine system for collaborative ultrasound diagnostics and ultrasound-guided interventions

Stefan Maas¹, Peter Kopacsi², Peter Kovacs², Arnaud Bosteels³

¹SomaView GmbH, Research and Development, Bochum - Germany

²Institute for Computer Science and Control (SZTAKI), Eötvös Loránd Research Network (ELKH), Machine Perception Research Laboratory, Group of Shared Virtual Reality, Budapest - Hungary

³Clinique Saint-Jean, Department of Anesthesiology and Virtual Reality, Brussels - Belgium

ABSTRACT

In acute care settings (emergency room [ER], intensive care unit [ICU], operating room [OR]), it is common for inexperienced physicians to have problems making an ultrasound (US) diagnosis, so they have to consult an expert. In this article, we would like to present a methodology by which geographically independent expert physicians can engage during an US examination through virtual and augmented reality. The expert can view the set-up and the US images obtained by the examiner and discuss the clinical case over video chat. In turn, s/he can advise on the proper positioning of the US transducer on the patient with the help of a virtual US transducer. This technology can be used to obtain experts' opinion from a remote location, whether it is inside a hospital or many miles away. Similarly, it can be used for distant training; whatever the indication, it will lead to improved care. We discuss two different use cases inside an ER: US for a Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST) examination and US for the insertion of a central venous catheter (CVC). Currently, we position this technology to Technology Readiness Level 2, as the concept is formulated and the practical application is identified. The basic properties of algorithms are defined and the basic principles are coded. We performed experiments with parts of the technology in an artificial environment. We asked a doctor, Arnaud Bosteels, to review this method and create this article together.

Keywords: Acute care, Mixed reality, Remote assistance, Telemedicine, Ultrasound examination, Ultrasound-guided interventions

Introduction

Since its introduction in the 1950s ultrasound (US) has been the most widely used imaging modality in the world and has application in nearly every medical specialty. But US examinations and especially US-guided interventions are hard to learn and need much training to perform at acceptable standards. This is a real challenge because, on the one hand, the training opportunities are sparse, and on the other hand, they imply practicing on real patients. Moreover, in most countries, the US training is not part of the standard

medical curriculum. Therefore, most practitioners are looking for alternative education opportunities, but these are quite expensive and when they are booked they can easily be cancelled due to COVID-19. As a result, second opinions are a daily business in nearly every hospital.

For over 10 years, emergency rooms (ERs) across the European Union (EU) have been overcrowded and often lack experienced staff members (1). As published by the European Regional Office of the World Health Organization (WHO), EU's ER staff has to treat more than 100 million patients every year; often because of insufficient primary care (2).

Focused assessment with sonography in trauma

Over 7%-10% (up to 10 million) of these patients are treated annually due to unspecific stomach pain or abdominal traumas (3,4). One part of the standard diagnostic procedure for these ER patients is an US examination called "FAST" (Focused Assessment with Sonography in Trauma).

This FAST examination, however, is often performed by inexperienced physicians because in many EU and non-EU countries there is a lack of US experts in the emergency room (1,5,6). This leads to a substantial loss of medical quality as the success of US examinations correlates with the US experience

Received: March 8, 2022

Accepted: April 7, 2022

Published online: April 20, 2022

Corresponding author:

Stefan Maas
Somaview GmbH
Universitätsstraße 136
44799 Bochum - Germany
stefan.maas@somaview.glass



of the physician (7,8). Sometimes physicians are unable to make a diagnosis, therefore an expert physician needs to be called. It takes time to get the expert to the emergency room and then repeat the FAST examination to ensure the diagnosis. With our method, the expert could join the examination from a remote location through virtual space and “see through the eyes” of an examiner while communicating with him/her in real time. Moreover, due to frequent overcrowding, ERs across Europe need to save time during diagnostic procedures while not losing quality. If the ERs do not save time or need to lower their quality the consequences will be:

- more mistreated patients
- more/higher stressed personnel
 - more errors in the ER
 - reduced personnel
- more costs due to false diagnosis and higher stationary costs

Central venous catheters

A common intervention in the ER is the placement of central venous catheters (CVC), also known as a central line, central venous line, or central venous access catheter. CVCs are commonly placed in a large vein of the neck (internal jugular vein), the upper chest (subclavian vein), or groin (femoral vein). CVCs are mainly used for a prolonged administration of drugs or fluids or if the administered substance is known to be toxic for smaller/peripheral veins. It can also be used for advanced hemodynamic monitoring. The catheters used are usually between 15 and 30 cm in length, made of silicone or polyurethane, and have one or multiple lumens.

To minimize the patient’s risk, before the insertion of the needle, the region of a suitable vein is inspected by US. If the result is positive, the skin is disinfected and a local anesthetic is applied. A hollow needle is then inserted into the vein. When the US image shows a good position of the needle inside a vein, a guidewire is advanced through the needle, over which a catheter is positioned into the vein (Seldinger technique).

The greatest risk within this procedure exists during the puncture of the vein. The risks depend on the site of access and the patient’s condition, but are essentially:

- accidental puncture of adjacent arteries with
 - large hematoma formation up to compression of adjacent structures (e.g., respiratory tract or lungs)
 - thromboembolism
- damage to adjacent nerves and other adjacent structures
- pleural injury, possibly with pneumothorax
- infections

As for the FAST diagnosis, the successful placement of a CVC correlates with the US experience of the physician.

Problem

As mentioned before, physicians in the ER are faced with the following problems:

1. In most countries, US education is not part of the standard medical training
2. ERs are overcrowded
3. US is hard to learn
4. US needs much training to perform at a high level of quality
5. Lack of experienced staff members

While the causes of the first two problems are essentially external to the ER—namely in the respective health system—and are purely organizational, problems 3, 4, and even 5 can be minimized by appropriate technical solutions.

Concept and methods

To solve or minimize the effects of the listed problems we designed a tele-assistant tool that will allow expert physicians to support less experienced physicians in the emergency room during diagnostic procedures like FAST and interventions like the placement of CVCs.

The ER physician performs the US in the emergency room while wearing an augmented reality (AR) headset (HoloLens 2). The emergency room is also equipped with a 3D scanner to create a 3D point cloud of the US examination.

The physician can see the US image projected on the patient through the HoloLens glasses, making it easier to focus on that area during the examination. S/he does not have to look at the US device monitor.

If the examining physician is uncertain about making a diagnosis, our system can be used to connect to a remote expert physician, to ask his/her opinion. The expert wears a virtual reality (VR) headset (e.g., HTC Vive) through which s/he can see the US image as well as the 3D point cloud of the patient and the ER. With the help of the VR glasses controller, the expert can place a virtual US transducer in the shared virtual space, therefore s/he can give advice and show how to scan correctly. With the use of HoloLens we could visualize the virtual transducer in the correct location on the patient, allowing the doctor in the emergency room to see the position suggested by the expert as shown in Figure 1. The expert can also connect to the HoloLens camera so that the examiner can see “through the examiner’s eyes.” They can also communicate via the HoloLens microphone and speaker (Fig. 2).

This method saves time as expert opinion can be obtained more quickly. It can take pressure off the shoulders of health-care workers, reducing the chance of errors and resulting in fewer patients being mistreated. This also significantly reduces costs.

Our main technical objectives are to create a combined AR/VR scene and interaction platform with the following features:

- examiners can use AR glasses to have a real-time AR view of the US image and the patient;
- experts can use VR glasses to “see through the eyes” of the examiner;



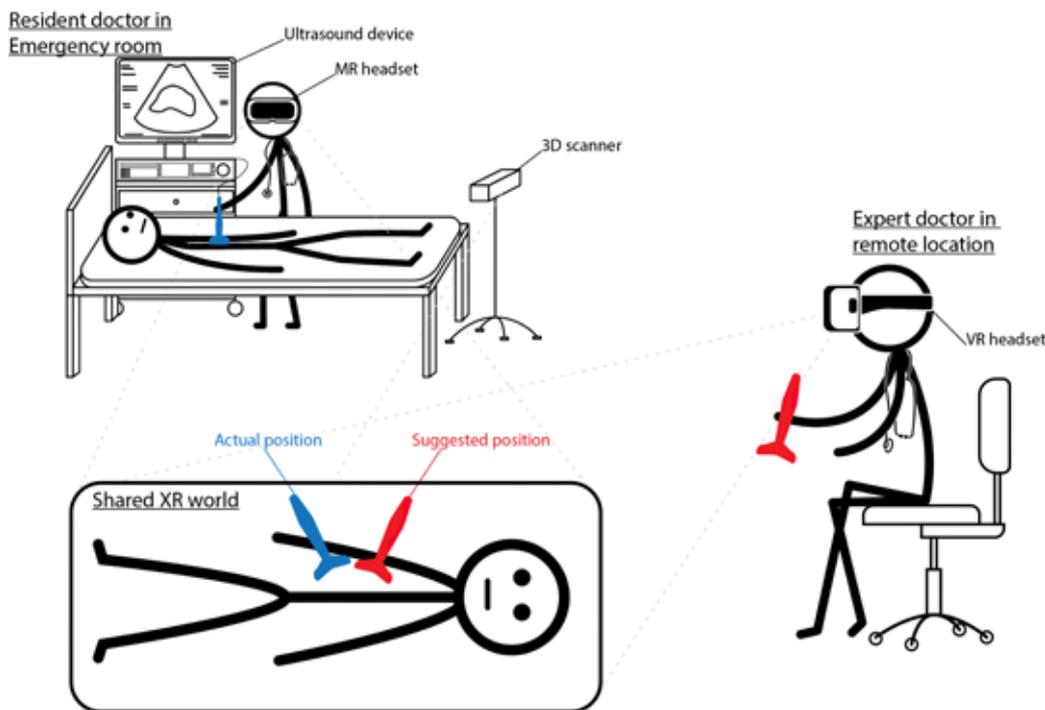


Fig. 1 - Illustration of the proposed technology's concept.



Fig. 2 - Original photo, the 3D-point cloud made with Kinect, 3D Mesh.

- experts can create a virtual transducer that can be blended into the AR view of the assistant; to show assistants where to place the transducer and in which angle;
- both can talk to each other.

System components

The proposed system consists of multiple components and plug-ins connected as seen in Figure 3. In the next subsections, more details about these components are provided.

HoloLens 2

Microsoft HoloLens 2 is a headset equipped with see-through holographic lenses and several different sensors and cameras, allowing a combination of real images and computer-generated images in the same field of view. Thanks to gesture, eye, and voice control capabilities and wireless technology, the device can be used hands-free and does not

impede free movement. This can be particularly important in medical applications, where doctors need their hands to perform their tasks. This is why HoloLens is also used in other medical applications, including during surgery.

With HoloLens 2 it is possible to visualize the US video stream on the patient, just over the area of the body that is being scanned. Therefore the physician doesn't have to look away at the US device's screen, allowing them to focus on the US image while looking at the patient. The virtual US transducer controlled by the expert (apparent in the same field of view) will show the suggested position, improving the US image.

3D scanner device: Azure Kinect

Azure Kinect is a Kinect sensor made by Microsoft. It is equipped with a 12-megapixel RGB camera, a 1-megapixel depth camera. The device can also connect to Microsoft Azure cloud services, opening up a wealth of possibilities.



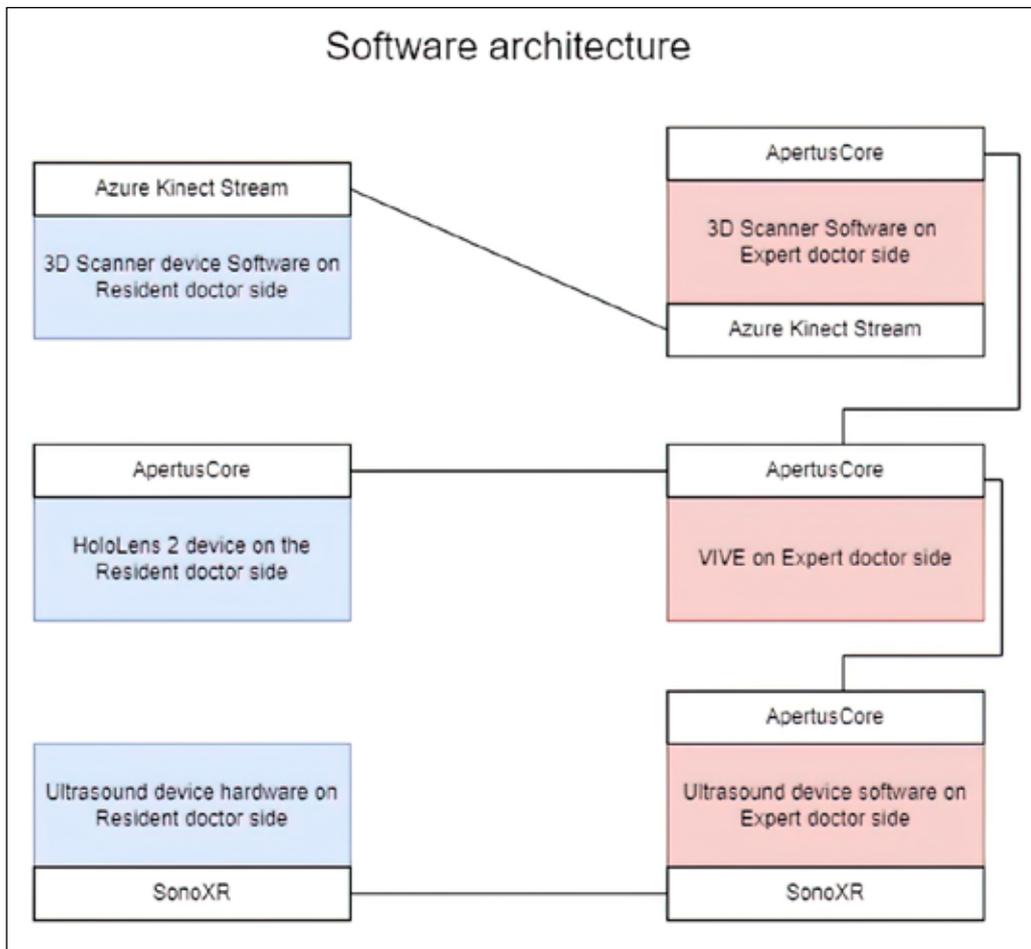


Fig. 3 - Software architecture of the proposed technology.

In the emergency room, a 3D scanner records what happens during the US examination. The data is processed later after it has been transmitted to the expert doctor's site, then the 3D point cloud is created. Azure Kinect is the right tool for this, as its streaming capability makes it feasible.

ApertusCore

ApertusCore is a programming library, developed by SZTAKI, written in C++11, with the following features: modular, embeddable, platform-independent, and easily configurable. It contains basic software interfaces and modules for logging, event-handling, and loading plug-ins and configurations (9). ApertusCore is where the various plug-ins are connected. The streamed data from the 3D scanner is managed by ApertusCore, and the HoloLens and HTC Vive glasses are connected through it in the shared virtual space. The US data streamed through SonoXR is also fed into and connected to the virtual space.

ApertusVR is a plug-in connected to the ApertusCore that is responsible for the visualization, this allows us to create a shared VR world scene where the point cloud, the US video, and the other data are visualized.

As the ApertusCore platform is independent it is ideal to connect multiple devices and facilitate communication. ApertusVR can be used to create a shared virtual space for both HTC Vive and HoloLens VR glasses.

SonoXR

In most diagnostic cases and interventions the best practice for physicians would be to have a straight look into the human body. But current imaging modalities like computer tomography, magnetic resonance tomography, or US only provide an indirect look. This indirect look is a major challenge during diagnostic procedures and a real problem during interventions.

With the assistance of SonoXR, physicians can display the live US images through AR glasses (like HoloLens 2) at the point the image data are taken. This gives US users a kind of "superhero X-ray vision" that helps them see anatomical structures where they actually are. In addition, a virtual US display can be freely positioned in space to increase the ergonomics of the intervention. US-AR-based interventions are faster, less sensitive to errors, more efficient, and, as a result, reduce the risk of infections (10,11). An example of the view through the HoloLens 2 is shown in Figure 4 (with the use of a "phantom").



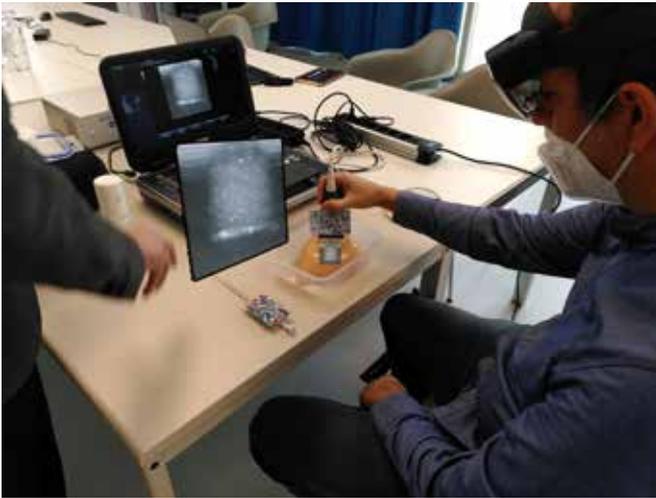


Fig. 4 - SonoXR AR during interventions.

SonoXR consists of the

- SonoXR-server, running on a mini-PC (SonoXR transmission box; Windows 10) and
- SonoXR-client that runs on a HoloLens 2 (Windows Holographic)

The SonoXR-server collects the US screen image data in real time via an HDMI connection from a US scanner with 25-50 frames per second and up to 1920 × 1080 px. After cutting the US screen image data to the pure US image data content the final images are sent wireless to the SonoXR-client on the HoloLens 2.

On the HoloLens 2, the US images are shown

- directly beneath the US transducer to realize the above-mentioned “superhero X-ray vision”
- on a so-called “virtual screen” that can be placed by voice commands to any position in space the user wants to. Additionally, the virtual screen can be zoomed, rotated and basic image processing methods like changing brightness and saturation can be performed

Discussion

The designed tool using VR and mixed reality (MR) to visualize US images offers essential features that can resolve some of the issues encountered in ER departments across Europe. First, it allows to provide an answer to the recurrent problem of the need for experts’ opinions, as experts can be called in, they can visualize the images and the surroundings, and provide immediate feedback. This happens through the use of SonoXR technology who projects the US images on a virtual headset. Furthermore, an Azure Kinect 3D scanner provides an overview of the entire scene. Secondly, it can solve the issues of the scarcity of US training, as it can be used for remote learning, in a bidirectional manner. This means that

on the one hand, the expert will help to improve the handling of the US probe by the less experienced user, with the use of his virtual US probe. Thanks to the HoloLens, the physician will see the proposed position of the probe on the patient. And on the other hand, it can also be used the other way around, namely, that the expert will give live training sessions to many people in remote locations by streaming his images to the VR headsets of the trainees.

However, despite the evident advantage of such an innovative way of training and collaboration, the essential “clinical proof” has to be provided for every planned use case and practitioners have to get used to the new tool. Therefore we plan to set up clinical trials to prove efficacy of the system. We focus on a “plug and play” approach by the physicians. The system must

- be quick and easy to set up: Physicians in the ER do not have the time to start and use complicated systems.
- have an intuitive user interface: The user interface needs to be so intuitive that even a physician who does not use the system every day will be able to use it.
- present durable and stable hardware: Due to fast and patient-focused work, the equipment in an ER has to be robust. The AR glasses are the critical point in the setup.
- have a low latency: The expert physician needs to see the ER and hear the assistant physician in real time.

Conclusions

In summary, we propose an innovative way to deal with the shortage of US experience throughout the ER departments, by using AR and VR, a 3D Azure Kinect scanner and the SonoXR technology. The system can provide a fast and low-cost way to improve healthcare around the world but the different possible use-cases still need the (clinical) validation.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial support: The work described here was partly funded by the German Federal Ministry of Education and Research in the project “ARNI” (Augmented Reality Needle Intervention; funding reference: 16SV8152).

References

1. jayaprakash N, O’Sullivan R, Bey T, Ahmed SS, Lotfipour S. Crowding and delivery of healthcare in emergency departments: the European perspective. *West J Emerg Med.* 2009 Nov;10(4): 233-239. [PubMed](#)
2. State of Health in the EU, Companion Report. Imprimerie Centrale in Luxembourg; 2017. [Online](#) (Accessed January 2022)
3. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2017 May;24(5):523-551. [CrossRef](#) [PubMed](#)



4. Javedani PP, Metzger GS, Oulton JR, Adhikari S. Use of focused assessment with sonography in trauma examination skills in the evaluation of non-trauma patients. *Cureus*. 2018 Jan 16;10(1):e2076. [CrossRef PubMed](#)
5. Leidi A, Rouyer F, Marti C, Reny JL, Groscurin O. Point of care ultrasonography from the emergency department to the internal medicine ward: current trends and perspectives. *Intern Emerg Med*. 2020;15(3):395-408. [CrossRef PubMed](#)
6. Micks T, Sue K, Rogers P. Barriers to point-of-care ultrasound use in rural emergency departments. *Can J Emerg Med*. 2016 Nov;18(6):475-479. [CrossRef](#). Epub 2016 Jul 25. [PubMed](#).
7. Duanmu Y, Henwood PC, Takhar SS, et al. Correlation of OSCE performance and point-of-care ultrasound scan numbers among a cohort of emergency medicine residents. *Ultrasound J*. 2019;11(1):3. [CrossRef PubMed](#)
8. Costantino TG, Satz WA, Stahmer SA, Dean AJ. Predictors of success in emergency medicine ultrasound education. *Acad Emerg Med*. 2003 Feb;10(2):180-183. [CrossRef PubMed](#)
9. Apertus VR. ApertusCore. SZTAKI. [Accessed January 2022] [Online](#).
10. Nguyen T, Plishker W, Matisoff A, Sharma K, Shekhar R. HoloUS: augmented reality visualization of live ultrasound images using HoloLens for ultrasound-guided procedures. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2022;17(2):385-391. [CrossRef PubMed](#)
11. Ruger C, Feufel MA, Moosburner S, zbek C, Pratschke J, Sauer IM. Ultrasound in augmented reality: a mixed-methods evaluation of head-mounted displays in image-guided interventions. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2020;15(11):1895-1905. [CrossRef PubMed](#)



Guideline proposal for pharma companies to manage pharmacovigilance activities in digital media

Daniela Bernardini¹, Ilenia Bocchi², Stefano Bonato², Davide Bottalico³, Valentina Calderazzo⁴, Carmela Casino⁵, Gian Nicola Castiglione⁶, Carla Cottone⁷, Stefania Dellon⁸, Ilaria Grisoni⁹, Amanda Mattavelli¹⁰, Giacomo Pirisino¹¹, Silvia Romano¹², Grazia Sirizzotti¹³, Lisa Stagi¹⁴ on behalf of the SIMEF Working Group

¹Novartis Farma, Origgio (VA) - Italy

²Bayer, Milan - Italy

³Takeda Italia, Rome - Italy

⁴Boehringer Ingelheim Italia, Milan - Italy

⁵Servier Italia, Rome - Italy

⁶Chiesi Farmaceutici, Parma - Italy

⁷Teva Italia, Assago (MI) - Italy

⁸Neopharmamed Gentili, Milan - Italy

⁹Jazz Pharmaceuticals, Villa Guardia (CO) - Italy

¹⁰Janssen-Cilag, Cologno Monzese (MI) - Italy

¹¹Astellas Pharma, Milan - Italy

¹²Sanofi Pasteur Vaccines Italy and Malta, Milan - Italy

¹³Biogen Italia, Milan - Italy

¹⁴Roche, Monza (MB) - Italy

ABSTRACT

Internet has become a central part of our everyday lives. Digital media are integrated in our daily routines and play a critical role in the dissemination of public health information and disease prevention guidelines. For this reason, digital activities are becoming more and more impacting in pharma company activities and this is an increasing trend after the pandemic period. Managing digital activities from pharmacovigilance (PV) perspective may have challenges linked to correct assessment of the activities and application of PV rules: this was underlined in recent publications, where the need to have more specific guidelines linked to digital activities management was evidenced.

Considering this scenario and the continuous evolution of the digital activities, the SIMEF PV working group decided to work on a proposal guideline to provide support to PV departments in pharma companies, suggesting a framework to manage sponsored digital activities (i.e., website, web apps, social media webpage, chatbots) impacting potential collection of adverse events (AEs). The purpose of this guideline is to provide useful instructions on how to manage PV requirements for digital activities, suggesting potential solutions for assessing initiatives, creating governance framework, conducting a correct vendor management, and suggesting practical approaches for AEs reporting and follow-up. The aim of this document is also to trigger a broader discussion among relevant stakeholders on which PV guidelines may be useful and appropriate considering this continuous evolving scenario.

Keywords: Adverse events, Artificial intelligence, Digital activities, Pharmacovigilance, Social media

Scope and field of application

This guideline proposal applies to company digital activities, including sponsored digital activities (i.e., website, web apps, social media webpages, chatbots) impacting pharmacovigilance (PV) (1).

The purpose of this guideline is to provide useful instructions on how to manage PV requirements for digital activities, including future applications such as digital marketing.

If e-commerce activity is conducted, relevant sections of this guideline will apply.

An introduction to digital media

The Internet has become a central part of our everyday lives. In the year 2020, there were over 4 billion Internet users and over 3.5 billion digital media users worldwide. Digital media is integrated into our daily routines and plays a critical role in the dissemination of public health information and disease prevention guidelines. The most striking feature of digital media, compared to static websites, is that of generating socialization among users who can contribute to the content generation by sharing their contributions. For this reason, today the term “digital media” has been almost completely replaced by the term “social media”; however, the two terms are not synonymous and social media must be considered a part of digital media. One thing that changed since the early days of social media is that many platforms used to focus on one function, such as

Received: March 21, 2022

Accepted: April 4, 2022

Published online: April 21, 2022

Corresponding author:

Lisa Stagi

Roche

Viale Stucchi 110

20900 Monza - Italy

lisa.stagi@roche.com



social networking or image sharing. Now, most established social media platforms have expanded to incorporate live-streaming, augmented reality, shopping, social audio, and more (2).

Today, patients compare clinical data on support groups, clinical trials, treatments, and even physicians and thus continue to take an active role in their healthcare. Social media is also a powerful medium to educate consumers about products regarding their benefits as well as side effects. Such awareness often contributes to building trust and acceptance. According to MedData Group, 72% of physicians surveyed were active on Facebook weekly and 38% were active on Instagram and LinkedIn weekly. Via social media, doctors connect with peers from all over the world, extending their network past their in-office or med school colleagues and gaining access to entirely new cohorts. The types of professional content on Facebook that physicians are most likely to engage with include continuing medical education opportunities (37%) and physician online community information (31%). The appeal of getting advice from trusted colleagues or sharing research has attracted millions of physicians worldwide. Of course, all adverse event (AE) data collected in the public posts can be analyzed to identify the key unmet need of the market and help research to identify areas to improve or innovate the products. For these reasons, over the past 5 years, the pharmaceutical and healthcare industry has experienced widespread digitalization. A 2019 survey of over 100 pharma and bioscience companies found that nearly 30% of pharma companies planned to spend over 50% of their marketing budgets on digital channels by 2022. This number is expected to increase thanks to the COVID-19 pandemic. Finally, we must take into consideration that all healthcare sectors are impacted by digital media, and scientific societies, academic institutions, patients' associations, hospitals, and healthcare institutions are increasing their online presence by generating tons of health-related discussions (3,4).

There are several methods to classify digital media. One of the most useful is based on usage and function:

Blogs

Blogger, Livejournal, Wordpress are examples of online journals where authors share their opinions and/or experiences on various topics. Blogs can be personal, similar to an online diary, or professional, with opinions related to an area of expertise. Entries vary in length (often 200-1000 words) and frequency (some bloggers post daily or a few times a day, while others post 2-3 times/week) and readers can comment on posts. Entries can include photos, audio/video files. Examples in healthcare are Sharing Mayo Clinic, American Red Cross, Mercy Health System, McLeod Health.

Microblogging and presence applications

A version of the blog. Twitter, Tumblr and Foursquare are examples. Posts are much shorter and more frequent. Twitter limits length to 280 characters and many users post several times a day. Posts can be sent via cell phone, text messaging, and can include images, audio/video files. St. Jude Children's Research Hospital and Aurora Health Care are two examples

of institutions present on the web with a well-done Twitter account.

Discussion forums

Reddit, Quora are used for asking and answering questions, networking, forming communities around niche- and interest-based topics. Colombia Health's wellness forum, Go Ask Alice!, allows young audiences to pose healthcare questions in an accessible, judgment-free environment. The community forum and casual writing style speak to Colombia Health's own energy and culture. By attracting young audiences in this vibrant, open community, Colombia builds a loyal readership to draw talent. The blog's topics range from issues of puberty through adulthood, keeping the audience engaged from a young age and into their adult careers. When these readers seek jobs in the healthcare industry, the stickiness of this blog will keep Colombia at the top of mind.

Social audio platforms and formats

Clubhouse, Twitter space, and Spotify are social audio platforms for listening to live conversations or podcasts on specific topics. They have thrived during COVID-19 lockdowns while people have been at home with more time to join live conversations. The New England Journal of Medicine is, arguably, the most important general medical publication in the world, drawing together stories on research, reviews, and opinion. The weekly podcasts are about 30 minutes long and are available on Apple, Android, and Windows devices. Second Opinion is a 25-45 min regular podcast from celebrity physician Dr Christian Jenner. His sessions take the form of interviews with studio guests on topics like addiction, detection dogs, mental health, death, and more.

Social networks

Facebook, MySpace, LinkedIn are examples of websites where users build online profiles, share updates about themselves, photos, links, etc. and comment on others' updates. A key function is the linking to other profiles, which builds one's social network on a site. Phyzforum and Veterans Health Administration on Facebook are clear examples of healthcare social networks.

PatientsLikeMe, as the name indicates, is a social network platform for patients to communicate and interact. The website offers functions such as "find patients like you," "explore the treatment reports," "learn about symptoms," and "check for your conditions." It is a good platform for patients or even healthy people to do self-checking when encountering health problems, to explore what medicine would be effective for the condition and seek peer mental support from those who suffer the same problems. According to the founder, PatientsLikeMe is committed to putting patients' rights and needs in the first place. In that way, social media helps the organization to show care and concern for the patients.

Social media livestreams

Twitch, Periscope, YouTube Livestreaming, Instagram Live Rooms, Facebook Live are examples of networks with broadcasting functions. Live video streams can range from one person showing themselves on their screen to professionally



organized panels with multiple speakers. Livestreaming's popularity exploded during the pandemic when people were stuck at home during lockdowns. Livestreams generally offer the opportunity for users to interact live with the hosts. A hospital system in Oklahoma uses its livestream channel to broadcast its own talk show, "OU Medicine Chat." Each episode has a single topic, geared toward either other medical professionals or laypeople, and ranges anywhere from 10 minutes to half an hour. The simple format (typically two people in a pleasant sitting area talking with each other) is a great place to start for livestream newbies. Added value of this live-streaming is that you can take questions from the livestream audience.

Media sharing sites

YouTube, TikTok, Flickr, Instagram, and SlideShare are examples of websites where users share photos, videos, and files. Uploads are searchable and often can be downloaded and spread by linking to them in the other three types of social media. This linking could increase the reach of a video/photo exponentially and make it viral. Wellmont Health System and Duke University Medical Center on YouTube are good examples of this category. Inova Health System, a not-for-profit healthcare system based in Northern Virginia, has a YouTube page, a Facebook home page, and a Twitter account. Its YouTube page is extremely successful among all the three social media tools it has adopted. The YouTube page consists of hundreds of videos. The organization posts all kinds of healthcare-related videos to help users to live a better life, for both healthy people as well as patients.

Closed/private community social media platforms

Sermo, Discourse, Slack, Facebook Groups can create communities, with the possibility of requiring registration or other screening measures for members. Creators can use private groups to bring members of their community together to bond over shared challenges, help answer each other's questions, and feel a sense of professional belonging. Many groups (especially on Facebook) require members to answer a few questions before joining to screen out spammers. Sermo perhaps is the most popular site for healthcare providers on the web today. Sermo is focused on connecting "verified and credentialed" physicians from around the world in 150 countries, with plans to expand even further globally. Doctors can ask their peers anonymous questions regarding patient care in this "virtual doctors lounge." Currently, the site has over 800,000 users.

Disappearing content formats

Snapchat, Instagram Stories, Facebook Stories, and LinkedIn Stories are used for sending ephemeral messages such as announcements, limited edition items, or live events privately and publishing timely, in-the-moment content for all followers to view for up to 24 hours. Snapchat has proven to be a good fit for medical professionals who want to tell a story and educate their audience at the same time. One real-world example of this is in plastic surgery. Plastic surgeons are using Snapchat as educational tools about the surgeries themselves (the content of which can be graphic at times).

Unlike Instagram, which has a reputation for blocking explicit content, Snapchat users have access to raw surgical content, and they are eating it up. Snapchat also allows medical spas and plastic surgeons to post before and after pictures (with patient consent, of course), giving those physicians another avenue to connect with current and prospective patients.

PV and digital media: regulatory framework

An analysis of the current requirements or guidance on digital activities enacted by the major regulatory agencies worldwide, i.e. European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MRHA) was conducted.

The PV aspects of digital activities are currently described, although not in details, in the following EU requirements:

- Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products
- Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
- Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2) – 28 July 2017 EMA/873138/2011 – VI.B.1.1.4

FDA guidance, not specifically referred to PV, are:

- Guidance for Industry Fulfilling Regulatory Requirements for Postmarketing Submissions of Interactive Promotional Media for Prescription Human and Animal Drugs and Biologics – *Draft guidance* – January 2014
- Guidance for Industry Internet/Social Media Platforms with Character Space Limitations – Presenting Risk and Benefit Information for Prescription Drugs and Medical Devices – *Draft guidance* – June 2014
- Guidance for Industry Internet/Social Media Platforms: Correcting Independent Third-Party Misinformation About Prescription Drugs and Medical Devices – *Draft guidance* – June 2014

UK references are:

- The Human Medicines (Amendment etc.) (EU Exit) Regulations 2020



- The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) Code of Practice for the Pharmaceutical Industry 2021 by Prescription Medicines Code of Practice Authority (PMCPA) – 1 July 2021
- ABPI Guidance notes on the management of safety information and product complaints from digital activities – 27 Apr 2021 shared with MHRA
- PMCPA – Informal guidance on digital communications – March 2016

Finally, the following international references contain a mention to digital sources of safety data:

- International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) topic E2D: Postapproval safety data management – Step 5 – Note for guidance on definitions and standards for expedited reporting (CPMP/ICH/3945/03)
- Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) 2001 – Report of CIOMS Working Group V – Current challenges in PV: pragmatic approaches – Section II d (p. 55)

General aspects

Digital projects are generally complex in nature and require a structured and multifunctional process, in order to guarantee a holistic approach to regulatory and other legal requirements.

In many circumstances, privacy and PV aspects that are linked to direct contact with end users and to enhanced interactive features need to be considered together with legal aspects. This is mainly due to the involvement of vendors or public administration (e.g., hospitals, research institutes, or other institutions), but also due to the relevant aspects linked to scientific contents that require medical or regulatory evaluation.

Governance aspects

Considering the above, a multidisciplinary approach is much more efficient compared to single-step approvals of each individual aspect: a cross-functional committee with different functions (PV, Legal, Compliance & Privacy, Regulatory, ad hoc like medical, IT, Procurement, depending on the project) should be in place and clearly foreseen by internal procedures for approval of complex digital projects.

An early advice process (e.g., a formal committee, but also less formal approaches can be considered) may be of help to ensure efficacy and agility in approval processes.

Suggested reference to internal Ethical Code of Conduct as principle for the committee approval (e.g., in ethical code of conduct there are principles around patient safety as mandatory requirement to be considered when developing activities) is strongly recommended.

A tracking system is a fundamental instrument for audit and inspection readiness: it is strongly recommended to have a registry/tracking system with project approvals/start date/end date and clear ownership for the digital channel; the tracking system is very important to allow traceability of initiatives and retrospective analysis as needed.

The tracking system may be manual or automated, and the tracking can be shared with Headquarters (in case of multinational companies) for oversight purposes.

Based on PV risk assessment, digital projects are subject to audit/assessment (this consideration applies to all involved vendors, as applicable).

An issue escalation process to quality should be in place (i.e., in case of deviations or non-compliance with the approved project setup). Late AE reporting should be included in the possible escalation topics.

It is strongly recommended to have a Standard Operating Procedure (SOP) describing the governance and approval of digital projects and channels with clear reference of the need of PV risk assessment and early involvement of PV functions.

In the SOP it should be described how the information is captured, how the digital media monitoring is conducted, and the need of periodic reconciliation and checkpoints, based on the specific PV risk assessment of the digital channels.

In the SOP, the assessment of AEs capture and monitoring and the need of PV reassessment in case of relevant changes to the project, like additional new fields for data capture, changes in the intended use, new relevant information available in the area covered (e.g., for website), new digital channels covered (e.g., addition of new social media covered by the digital activity itself) should be required.

Training on this SOP should be provided to all relevant personnel (including marketing/sales/medical/digital functions) in order to allow proper understanding of PV compliance requirements.

Training for vendor personnel involved in digital projects should be foreseen (see specific paragraph).

A Quality Management System covering PV aspects should be in place: this quality system should cover digital activities with PV impact, allowing analysis of trends and issues and the discussion in the periodic management review.

Quality Assurance should be involved in the above-mentioned activities, structuring the process and the SOP to support the approval of digital projects and supporting the risk assessment approach.

Open points and interaction with other departments

A constant alignment with Quality Assurance and the other functions is required to maintain oversight also from a quality perspective, in particular for:

- checking alignment on documentation and training needs, considering also potential vendor needs (see also other points in this guideline);
- preparing documentation that needs to be ready in a timely manner in case of audit and inspection.

Another important point to be considered is the need to keep in mind that sometimes different regulations should be applied at the same time and to the same project (e.g., app as Software as Medical Device: in this case, there is the possibility of applying the medical device regulation, in addition to

PV regulation for the risk of collection of AE on the Marketing Authorization Holder (MAH) products through the APP).

It is therefore very important to have a holistic approach to complex healthcare projects/solutions and to promote an evaluation in a multifunctional way from the beginning.

For sure, some aspects are still under discussion and will evolve with the technology evolution itself, leading to the need of a constant increase and update of the companies' internal competencies in this matter.

A training/development plan should be internally developed (including not only safety but also quality assurance) to build the new competencies required in the digital area, which is quite new for all functions and constantly evolving.

Internal PV processes for management of digital projects

Setup, risk assessment, and approval processes

It is really important to have PV function involved since the very beginning to identify the right project setup and to guarantee full oversight of PV requirements and the most appropriate way to cover them, in terms of:

- Due diligence (that leads also to the vendor selection)
- Contract PV clause and relevant trainings
- Reconciliation and quality monitoring (when applicable)
- Pharmacovigilance System Master File (PSMF) relevance (when a vendor is involved)

Each project is evaluated according to:

- 1) National legislation and requirements
- 2) Company relevant procedures
- 3) Local operating company internal process, at least for approval flow with PV evaluation and relevant documentation to prepare and maintain

The project owner should provide all the functions and especially PV with at least the following information:

- Classification of the proposed digital project: that is, company websites; social media pages; app(s) for patients with or without wearables; app(s) for physicians, telemedicine pages, webinars;
- Scope of the proposed digital project: disease awareness; patient support program or service; virtual interviews; virtual room for physicians roundtable;
- Company involvement: sponsorship with logo visibility; owner of social media pages for disease awareness; support for increasing company reputation; online service for Q&A (via e-mail or phone calls with consultants on therapeutic areas of interest);
- Level of interactions with the audience: listening; broadcasting; engaging.

Listening: performed mainly on non-company-sponsored sites, may be described as a process of learning from public conversation, blog entries, virtual communities, just to provide some examples. The relevant pages of the site should be monitored for AEs for the period of the listening only

(the company should declare its presence by registering on the site with the company name where possible). The monitoring could be done manually or electronically (i.e., via e-learning machines with established keywords to be reviewed periodically to ensure an appropriate level of sensitivity). Both methods have pros and cons and need to be evaluated case by case.

Broadcasting: digital activities may allow sharing messages/information with the audience in only one way, usually from the company to the audience. It is important to verify the site doesn't allow for interactive dialogue or the creation/uploading of user-generated content.

Engaging: this action is performed to interactively communicate with the audience. Bloggers, influencers, and celebrities can be contacted for certain activities that require a dedicated contract to cover PV responsibility when the activities are conducted on their digital sites. When engaging is conducted via company digital sites, the monitoring should be performed on an ongoing basis when the audience may leave a message or request information (for instance, on a daily basis).

- Data collection: the project has high/low probability to collect data, including AEs, Special Situations Information (SSI), Product Quality Complaints (PQC) (audience comments are allowed; there is a direct contact between consultants and the audience; the digital sites are on a therapeutic area where the company has/is developing treatments).
- Company access to data collected and stored, also via vendors with access for technical reasons: this implies not only PV responsibilities and monitoring for AEs but also compliance with privacy laws and discussion with the legal department should be carried on.
- Project duration: to establish reconciliation schedule (on a monthly basis, on a yearly basis, or just at the end of the activity) and training assignment schedule (just before the project starts or to be repeated after 1 year).

Program risk assessment

This is applicable before starting the Digital Program: administering the Program Risk Assessment for the assessment of risk of AE reporting associated with program activities is key and it is based on the above-described information.

Program risk assessment is important to understand the level of control that MAH needs to apply for PV processes: PV function may increase the frequency of any of the AE reporting associated activities if required by local processes or to address compliance issues.

Based on the information collected, a risk assessment can evaluate the project to take the most appropriate approach to cover PV requirements when needed:

- If low risk, no or low oversight required.
- If moderate/high risk: PV Clause in Agreement, Training, Reconciliation (Quantitative mandatory, and Qualitative if feasible), Audit (risk based, may not be required if the site is not generating safety data and qualitative reconciliation has been performed to confirm this).

Level of acceptable risk should be described in a company document/procedure, to allow objective evaluation from PV function.

An implemented tool would be useful to have the same parameters to evaluate all the company projects in the same, consistent way.

It would be useful to perform a regular review of the project to check if the original evaluation was correct and PV requirements are still duly covered. Otherwise, some corrective measures may be required, also in alignment with other company departments.

Vendor due diligence/assessment

This activity is recommended if a vendor is involved in the digital activity (5).

It is an activity to be planned before the vendor has been selected to conduct a digital program, before the starting of the program and with a periodic reassessment, in order to evaluate the risk associated with the PV vendor.

It is suggested to administer the vendor due diligence questionnaires for AEs identification and collection in order to evaluate the Quality Management System and PV procedures for managing of AEs/training of the vendor. The vendor selection could be facilitated for instance using a customized checklist including the main characteristics a vendor should have.

The checklist should be available and applicable to all the vendors to guarantee consistency in the evaluation and approval process.

The local PV function can use an algorithm for Vendor Risk Assessment, based on the answers received and other available information (meetings done with the vendor during the selection/available information from other programs/experiences, etc.).

The vendor evaluation may involve at least the activity owner, business quality, and PV.

Each company may have a different approach and different SOPs and processes, but generally speaking a vendor has to be evaluated and approved considering for instance:

- the activity and the expertise and experience in the required area;
- the business continuity plan;
- the Quality Management Systems (including non-conformance/deviations, CAPA, change control);
- SOPs in place: vendor's ones or company's ones;
- Quality system: quantitative Key Performance Indicators (KPI) and qualitative KPI: risk-based approach;
- Vendor's audit and involvement in company's audits;
- the results of previous audits (if any);
- the records management;
- the computer system validation, if applicable;
- use of subcontractor.

Note: In case there is an option for the vendor to use subcontractors, this has to be covered in the main or PV agreement.

A proper documentation should be prepared and maintained, also in view of future audits or inspections.

Vendor management

Once the vendor is selected and approved, the company prepares a contract to be signed by the relevant functions for both the company and the vendor.

PV has to be consulted for potential PV language to be included in the contract depending on the vendor activities. Each company may have global template including at least:

- training and training record retention;
- collection and reporting of AEs/SSI and other safety information;
- timeframe for reporting;
- responsibilities for Follow-up activities;
- reconciliation and reconciliation frequency (based on the project duration/chance to collect AEs);
- record retention;
- audit rights;
- list if contacts at both parties;
- termination activities.

During the agreement discussion consider:

- Discussion and alignment on vendor's tasks and obligations, agreement on reconciliation timeline and modality (secure e-mail? Fax?): Who starts the reconciliation? Who is involved?
- The level of interaction with the audience and the chance to collect AEs/safety information
- Who is in charge of the training? Content administration, test execution, proof maintenance
- How to describe roles and responsibilities of potential subcontractors

If the same vendor is already working for the company, the training could have been already completed and been still valid (according to the company requirements).

The vendor responsible and PV should establish a way to maintain training records and the reconciliation schedule oversight, for compliance with the company requirements.

Contractual agreements and relevant PV clauses need to be available, duly signed before the start of the activity and inspection.

A periodic check of the vendor activities should be performed as routine review and appropriate assessment confirmation.

Maintenance activities during the program

Reconciliation

Reconciliation is aimed to ensure that all appropriate information has been correctly identified from the dataset and transferred to PV and is performed with internal functions/external parties required to record and file incoming information, which may also contain safety-related information that is forwarded to PV.

Reconciliation process is well described into a dedicated section of pharmacovigilance agreement (PVA) with the service provider.



Reconciliation might be:

- Case by case: This type of reconciliation is required usually if smaller numbers of source documents are involved. PV function of MAH and service provider should archive acknowledgment of Individual Case Safety Report (ICSR) receipt.
- Periodic reconciliation: it is required usually if larger numbers of source documents are involved and is performed using a reconciliation form, which is attached to the PVA.

Reconciliation is performed considering the number of cases, which have been exchanged in the reference period and the reconciliation process might be started both from vendor and from PV function of MAH.

Reconciliation form must contain unique ICSR(s) identifier(s) and should be archived by PV function of MAH.

Quality check

Quality check has to be performed regularly, at a defined periodicity, and is aimed to verify if ICSRs have been properly identified by service provider when carrying out the activities. Quality check process, as well as periodicity, are well described into a dedicated section of PVA with the service provider.

The sample to be involved in quality checks might be defined at the beginning of the activity or each time the quality check is conducted according to the amount of the activities conducted by the service provider (i.e., published post on Facebook/ Instagram, screened comments etc.). In both scenarios, an acceptance number of not identified ICSR must be defined at the beginning of the project and will support the PV function of MAH to evaluate if quality check should be tightened or not during the next quality check.

Quality check activity must be documented, preferably in a dedicated form.

Based on the number of not identified ICSR and on frequency of when it occurs, preventive actions might be requested to service provider.

In case the service provider has established quality measures to ensure complete ICSR identification, quality check activity is not deemed necessary and might not be performed.

In addition to the above-described periodic quality checks, PV function of MAH might perform random checks aimed to verify if service providers properly identify and forward ICSR, as per PVA. Random checks can be performed generating a fake ICSR.

Compliance with reporting timeline (KPI)

The agreement with the service provider must have a PV section. In this section monitoring requirements, monitoring frequency and monitoring duration should be described. In addition, the reporting timeline for AE and other special situations should be described. KPI can ensure the safety profile of the products and comply with regulatory/health authorities requirements. Quantitative indicators are used for measuring both timeline reporting and service provider quality. In case of non-compliance with the requirement of the agreement, the service provider should communicate these findings to the company and discuss corrective and preventive action.

Program closure

The service provider agrees to cooperate with the MAH for record retention as detailed in the main agreement or in the PVA. During the agreement and for other years (to be established by the company) following the expiration an appropriate confidentiality agreement should be in place. For audit/inspection processes document retention with respect of safety information.

AE reports management

The MAH or third party working on behalf of the MAH should regularly screen the Internet or digital media under their management or responsibility, for potential reports of suspected adverse reactions (6).

The frequency of the screening should allow for potential valid ICSRs to be submitted to the competent authorities within the appropriate regulatory submission time frames.

Unsolicited reports of suspected adverse reactions from the Internet or digital media should be handled as spontaneous reports. The same submission time frames as for spontaneous reports should be applied.

Collection of reports (considering also setup of IT tools)

Safety information can come from various digital sources:

- sites of the medical-scientific societies where exchanges of views between patient and medical specialist take place;
- newspaper column;
- open sites for exchanging information among patients;
- app, website, web page, blog, vlog, social network, Internet forum, chat room, health portal;
- “listening,” “broadcasting,” and “engaging” activities—artificial intelligence (AI) system.

If the AI is operated by a third party, there would need to be assurances that the third party doesn't renege on any of the responsibilities of the sponsor and that the tool could be inspected by regulators.

The AE screening of all incoming information should be performed for all websites and social media channels and accounts controlled or sponsored by the MAH.

It is also essential that the responsible person captures the date the information was posted on the site and the date that anyone from the company or working on behalf of the company first becomes aware of the information.

All safety information (SI)/product complaint (PC) identified by company employees or any individual representing or acting on the company's behalf need to be captured and reported to the company's PV department. It is recommended that this is within one business day of receipt. A confirmation of receipt may be issued.

The following information should be collected, if possible:

- an identifiable patient
- a suspect drug
- an AE
- an identifiable reporter

The MAH is not required to routinely monitor a non-company-sponsored web site and digital medium, but if a report of suspected adverse reaction described in any non-company-sponsored digital medium is identified by the MAH or third party working on behalf of the MAH, it should be assessed to determine whether it qualifies for submission as ICSR. As there is no legal requirement to monitor non-company-sponsored digital activities, Day 0 is the day the MAH first becomes aware of the SI/PCs.

The screenshot of the page containing the potential ICSR, together with the link to the page, will be the source document.

The transcription of the report received through tools that capture the voice, such as AI, is used as a source document.

MAH may also consider the use of their websites to facilitate the collection of reports and follow-up management of suspected adverse reactions by providing adverse reaction forms for reporting or appropriate contact details for direct communication.

If the country of the primary source is missing, the country where the information was received, or where the review took place, should be used as the primary source country.

Identification of the reporter

The identifiability of the reporter refers to the possibility of verification of the existence of a real person based on the information available, for example, an e-mail address under a valid format has been provided.

A reporter who has registered through an app is considered valid if an e-mail address under a valid format has been provided during registration.

Follow-up and privacy

After the MAH has identified the suspected adverse reaction, and managed the report, MAH can request further follow-up information.

The owner of the website or digital platform should identify and provide the MAH with an internal contact point that can manage follow-up requests in compliance with privacy in line with the applicable law.

Notice should be given on company-sponsored sites that user-generated information deemed to be a SI or PC will be collected by the company in order to meet legal obligations.

It is advisable to explain why such information is beneficial for the protection of public health. It should also be noted that the company may follow-up directly with the individual who generated the SI/PC information in order to gain more information. Please consider the General Data Protection Regulation (GDPR) approved by the EU Parliament on April 27, 2016, and enforced on May 25, 2018, the PIPA guidance notes

on UK data protection in postmarketing PV, and the applicable national data protection legislation.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest related to this article. They are employed by pharma industries as follows:

DB: Novartis Farma, Country Patient Safety Head & GDD Coordinator; IB: Bayer, Pharmacovigilance Country Head Deputy; SB: Bayer, Pharmacovigilance Country Head; DB: Takeda Italia, Digital Health & Education Head, Customer Excellence & Innovation; VC: Boehringer Ingelheim Italia, Local Pharmacovigilance Manager; CC: Servier Italia, Pharmacovigilance Manager; GNC: Chiesi Farmaceutici, Head of Global Pharmacovigilance & EU-UK QPPV; CC: Teva Italia, Associate Director Pharmacovigilance; SD: Neopharmamed Gentili, Pharmacovigilance Specialist; IG: Jazz Pharmaceuticals, Executive Director, Head of EU/International PV & Risk Management – EEA QPPV; AM: Janssen-Cilag, – Pharmacovigilance Manager Cross Sector Country Safety Lead; GP: Astellas Pharma, Pharmacovigilance Manager; SR: Sanofi Pasteur Vaccines Italy and Malta, Vaccine Safety Officer (VSO), Country Safety Head (CSH) Back-up; GS: Biogen Italia, Sr Manager, Drug Safety; LS: Roche, Patient Safety and Quality Lead.

They declare that there is no conflict of interest related to this article. All authors are active members of the SIMeF PV working group “Ernesto Montagna”.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Authors contribution: All authors contributed equally to this article.

References

1. Stagi L, Bocchi I, Bianco S, et al. Pharmacovigilance and the digital world in Italy: presentation of the results of a national survey. *Ther Adv Drug Saf.* 2021;12:2042098620985991. [CrossRef PubMed](#)
2. Audeh B, Bellet F, Beyens MN, Lillo-Le Louët A, Bousquet C. Use of social media for pharmacovigilance activities: key findings and recommendations from the Vigi4Med Project. *Drug Saf.* 2020;43(9):835-851. [CrossRef PubMed](#)
3. Convertino I, Ferraro S, Blandizzi C, Tuccori M. The usefulness of listening social media for pharmacovigilance purposes: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(11):1081-1093. [CrossRef PubMed](#)
4. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, Bollegala D, Maskell S, Pirmohamed P. Social media and pharmacovigilance: a review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(4):910-920. [CrossRef](#)
5. De Carli G. Quality assurance e farmacovigilanza. Parte II – Quality Assurance in Pharmacovigilance (ii). *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione.* 2015;7(1):27-35.
6. Brosch S, de Ferran AM, Newbould V, Farkas D, Lengsavath M, Tregunno P. Establishing a framework for the use of social media in pharmacovigilance in Europe. *Drug Saf.* 2019;42(8):921-930. [CrossRef PubMed](#)

Psoriasi ai tempi del COVID-19: risultati di una survey italiana su pazienti e caregiver

Valeria Dealessi¹, Giovanni Gigante², Claudia Leporati³, Ugo G. Viora⁴

¹Psicologa Psicoterapeuta, S.C. Psicologia Clinica ASL AT, Asti - Italy

²Medical Franchise Leader I&D, Novartis Farma S.p.A., Origgio (VA) - Italy

³Dermatology Unit, ASL TO4 Ivrea (TO) - Italy

⁴ANAP Onlus Associazione Nazionale "Gli Amici per la Pelle", Torino - Italy

Psoriasis at the time of COVID-19: results of an Italian survey on patients and caregivers

Introduction: COVID-19 pandemic has considerably limited the access to cure, influencing the life of chronic patients.

Methods: A multiple-choice survey, addressing the first and the second waves of COVID-19 pandemic, was administered to psoriatic patients and their caregivers, to evaluate demographics, clinical data, patient's perception and psychological impact with respect to the assistance received. Patient's engagement was evaluated through Social Media interactions (reach and engagement of Facebook and Instagram about the website "La pelle conta", lapellaconta.it).

Results: Preliminary results of the survey spanned in the time period from 30/9/2020 to 11/3/2021. Out of 852 patients, 83% were women. Seventy-three percent of patients declared that living with the disease worsened during the pandemic, with the onset or exacerbation of anxiety, stress, sense of helplessness, sadness and distress. A worsening in the assistance from the healthcare system was reported by 54% of the psoriatic patients. Two hundred fifteen caregivers took part to the survey and 84% were women. During the pandemic, a worsening in the symptoms of the patients was noted by 69% of the caregivers, and they also experienced sense of helplessness, anxiety, stress, sadness and distress themselves.

Conclusions: Although both the patients and the caregivers registered a worsening of symptoms and of quality of assistance and an increase of anxiety during the pandemic, in most of the cases the patients and their families were able to face difficulties, improving their relationship. The caregivers are central for patient assistance but they cannot be left alone.

Keywords: Caregiver, COVID-19, Engagement, Psoriasis, Social Media

Introduzione

La psoriasi a placche è una malattia genetica, sistemica, infiammatoria, ad andamento cronico e/o recidivante che può essere alterata da fattori ambientali e trattamenti e che raramente ha remissioni spontanee. La principale manifestazione della psoriasi è l'infiammazione cronica della pelle con prevalente interessamento cutaneo e ungueale. La psoriasi

è caratterizzata da chiazze squamose, eritematose, papule e placche spesso pruriginose, a volte dolorose. Può essere associata ad altri disturbi infiammatori e autoimmuni come l'artrite psoriasica, a malattie cardiovascolari, a una sindrome metabolica e a malattie psichiatriche (1). La prevalenza della psoriasi a livello mondiale è compresa tra lo 0,6% e il 4,8% (2). La psoriasi, soprattutto quando colpisce aree scoperte, può avere un notevole impatto psicologico ed emotivo e causare un peggioramento della qualità di vita (QoL): oltre al prurito, al dolore e al disagio fisico, le persone con psoriasi sperimentano un senso di imbarazzo e di stigmatizzazione. Tutto questo comporta diminuzione della produttività, isolamento sociale e difficoltà a svolgere attività fisica ed è causa di aggravamento di ansia, depressione, disturbi del sonno e stress, che, oltre a essere una conseguenza della psoriasi, ricoprono anche un ruolo cruciale nello sviluppo della malattia (3).

Per considerare correttamente l'effetto della psoriasi e orientare alla terapia più appropriata tra farmaci per uso topico, fototerapia oppure trattamenti sistemici convenzionali

Received: March 3, 2022

Accepted: April 5, 2022

Published online: May 5, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudia Leporati
Dermatology Unit
ASL TO4 Ivrea
10015 Ivrea (TO) - Italy
doc_cla@hotmail.com



(come immunosoppressori e retinoidi) o biologici (anticorpi monoclonali), è importante affiancare alla valutazione delle lesioni cutanee la misurazione della QoL. Infatti, l'impatto della psoriasi sulla QoL può essere rilevante anche in pazienti con piccole aree coinvolte. Per esempio, la psoriasi dei palmi delle mani e delle piante dei piedi tende ad avere un impatto maggiore rispetto a quella che interessa un'area più estesa come il tronco. Pertanto, anche i pazienti con questi tipi di psoriasi possono essere candidati alla terapia sistemica con farmaci biologici e/o di ultima generazione (1). Quindi il concetto di gravità si riferisce a vari aspetti della psoriasi, tra i quali l'estensione e la posizione delle lesioni, il grado di infiammazione, la reattività al trattamento e l'impatto sulla QoL. La gravità viene generalmente valutata attraverso diversi parametri tra i quali l'area della psoriasi e l'indice di estensione e gravità delle lesioni (PASI), la superficie lesionata del corpo (BSA), la valutazione globale del medico (PGA), la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e l'esito riferito dal paziente (PRO) (4). In certi casi, il paziente affetto da psoriasi necessita di un aiuto da parte di un caregiver (letteralmente "prestatore di cura"), per esempio per applicare trattamenti topici o per recarsi alle visite mediche e agli esami. I caregiver si distinguono in professionali (o badanti) e familiari. I caregiver familiari sono stati riconosciuti formalmente in Italia a livello ufficiale con la Legge di Bilancio del 2018 L. 205/2017, seguita dal DPCM del 27 ottobre 2020 e dalla L. 178/2020 per l'istituzione e le modalità d'uso dei fondi (5).

L'inizio del 2020 è stato caratterizzato dallo scoppio della pandemia da coronavirus (COVID-19), che ha avuto un forte impatto sulla popolazione mondiale, da diversi punti di vista. Uno studio trasversale condotto su 4.043 pazienti di 86 stati diversi ha riportato un'associazione tra peggioramento della psoriasi e quello della salute mentale, specialmente tra le donne (6).

Analogamente, una survey telefonica su 226 pazienti italiani con psoriasi ha rilevato un peggioramento dei sintomi e un maggiore abbandono delle terapie nel 2020. Tra i motivi principali della ridotta aderenza, vi erano i timori legati al peggioramento dei sintomi nel caso di contagio e concomitante terapia con farmaci biologici (7). La non aderenza alla terapia con i biologici è stata riportata anche da altri studi in cui si evidenziano una volontaria interruzione, un ritardo o una modifica del trattamento da parte dei pazienti con psoriasi (8, 9), spesso in associazione con un aumento di ansia e depressione (10). Mancano invece delle informazioni sul vissuto dei caregiver.

Per quanto riguarda i pazienti affetti da psoriasi, è stata recentemente intrapresa una revisione narrativa della letteratura con l'obiettivo di indagare se vi sia un aumento del rischio di infezione da severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) nei pazienti affetti da psoriasi in trattamento sistemico. Lo studio evidenzia che non ci sono prove che i pazienti con psoriasi da moderata a grave che ricevono trattamenti sistemici, compresi i farmaci biologici, abbiano un rischio maggiore di infezione da SARS-CoV-2 e/o che vi sia un aumento dei ricoveri e dei decessi correlati al COVID-19 rispetto alla popolazione generale. Diversi casi clinici hanno descritto il completo recupero da COVID-19 con esiti favorevoli nei pazienti affetti da psoriasi trattati

con terapia convenzionale o con farmaci biologici. Tuttavia, sono necessari più dati per trarre conclusioni definitive (11). Sebbene il COVID-19 abbia negativamente impattato su tutta la popolazione, ha d'altro canto favorito anche la rapida adozione di soluzioni digitali e di strumenti tecnologici avanzati in ambito sanitario (12). I Social Media (SM), per esempio, si sono rivelati un supporto importante per contrastare la distanza e l'isolamento legati alla pandemia (13). L'espansione dell'uso di SM, tra cui Facebook, Twitter e YouTube, ha portato a una sostanziale evoluzione nel modo in cui i pazienti ottengono informazioni sanitarie e nell'interazione con gli operatori sanitari. Circa l'80% degli utenti americani cerca on-line informazioni relative all'assistenza sanitaria e uno su quattro riferisce che le informazioni ottenute tramite SM influenza direttamente le future decisioni sanitarie. Fornendo ai pazienti un luogo facilmente accessibile per partecipare alla loro assistenza sanitaria, i SM hanno il potenziale di facilitare le discussioni sulla salute, di migliorare la comunicazione medico-paziente e, in definitiva, di migliorare il coinvolgimento del paziente (13).

Dato questo contesto, l'obiettivo di questa pubblicazione è quello di fornire i risultati preliminari di una survey condotta per comprendere la percezione emotiva nella prima e nella seconda ondata di pandemia sia dei pazienti italiani con psoriasi che dei caregiver che se ne occupano, valutando anche il grado di diffusione dell'iniziativa raggiunto grazie alla pubblicazione sui SM del link al questionario.

Metodi

ANAP Onlus Associazione Nazionale "Gli amici per la Pelle" in collaborazione con dermatologi e psicologi ha predisposto due tipi di azioni per sondare l'esperienza dei pazienti con psoriasi in relazione alla pandemia: un'azione di ricerca, tramite un questionario anonimo somministrato attraverso il sito dell'associazione destinato a persone con psoriasi e ai caregiver che si occupano di persone con psoriasi, e un'azione di intervento mediante due post di sensibilizzazione sugli account Facebook e Instagram relativi al sito "La pelle conta" (lapelleconta.it), che riportano anche il link al questionario on-line, per favorire l'engagement dei pazienti e dei caregiver e una migliore disseminazione del contenuto. Lo scopo del questionario è quello di riflettere sulla percezione emotiva dei pazienti con psoriasi nella prima e nella seconda ondata di pandemia. Il questionario è stato inizialmente distribuito ai dermatologi e ai reumatologi affinché lo sottoponessero ai pazienti; in seguito, anche considerando la riduzione delle visite causata dall'emergenza sanitaria, è stata data visibilità all'iniziativa sui canali social dell'associazione ANAP e sul sito "La pelle conta" (lapelleconta.it). Il questionario per i pazienti era composto da 13 domande a risposta multipla, quello per i caregiver da 14: è stato disponibile on-line dal 30/9/2020 all'11/3/2021. Le prime domande sono di carattere demografico e riguardano età, genere, regione di provenienza e, nel caso dei caregiver, l'eventuale tipo/grado di parentela con la persona malata. Seguono 4 domande di ambito clinico che riguardano la durata della malattia, il tempo intercorso dalla diagnosi ufficiale (solo per i pazienti), il tipo di psoriasi e la gravità



percepita dei sintomi. Le domande successive sono specifiche sull'impatto della pandemia di COVID-19, in particolare sull'eventuale cambiamento notato nella gravità dei sintomi, nel modo di viverli, nelle emozioni o nelle sensazioni provate (nel caso dei caregiver sia personalmente sia dalle persone seguite), nella necessità di fare uso di tabacco, alcol, cibo e stupefacenti (sia da parte propria sia da parte degli assistiti), nell'atteggiamento verso i sintomi da parte di persone conviventi (nel caso dei pazienti che non vivono soli) e nell'assistenza da parte del sistema sanitario.

Oltre alle indicazioni ottenute tramite l'azione di ricerca, con le risposte fornite dai pazienti e dai caregiver alla survey, questo studio valuta anche il grado di diffusione dell'iniziativa raggiunto grazie alla pubblicazione sui SM del link al questionario, identificando il ruolo dell'azione di intervento nel diffondere e nel reclutare partecipanti alla survey.

Nessuna approvazione da parte di un comitato etico è stata necessaria per la ricerca. La partecipazione al questionario è avvenuta in modo volontario da parte dei pazienti, senza richiesta di consenso scritto al trattamento di dati; il questionario, disegnato per consentire un completo anonimato, non ha permesso di abbinare le risposte ottenute ai partecipanti. Le questioni di privacy relative alle interazioni sui SM sono state gestite secondo le policy delle specifiche piattaforme.

Risultati survey

Situazione demografica dei pazienti

Dal 30/9/2020 all'11/3/2021 hanno partecipato e risposto al questionario 852 pazienti e 215 caregiver. Le Regioni più rappresentate sono state Campania (18%), Sicilia (15%), Puglia (13%), Lazio (8%), Sardegna (7%), Piemonte (7%), Calabria (6%) e Abruzzo (6%) per quanto riguarda i caregiver

e Campania (16%), Sicilia (14%), Puglia (12%), Piemonte (8%), Lazio (7%), Lombardia (7%), Calabria (6%), Sardegna e Veneto (5% entrambe) per quanto riguarda i pazienti.

Per quanto riguarda i pazienti, l'88% è di sesso femminile, con un'età media pari a 46 anni (range 5-86). L'83% dei pazienti dichiara di aver ricevuto la diagnosi ufficiale di psoriasi da qualche anno, il 7% da qualche mese, l'1% da qualche settimana e 3 da qualche giorno. Il 9% dichiara invece di non avere ricevuto una diagnosi ufficiale di psoriasi.

Il 40% delle persone malate che hanno risposto al questionario soffre di artrite psoriasica, il 30% di psoriasi a placche, il 19% di più forme combinate, il 6% di psoriasi guttata, il 2% di psoriasi eritrodermica, il 2% di psoriasi pustolosa e l'1% di psoriasi inversa (Fig. 1). Secondo il 52% dei pazienti i sintomi sono di gravità moderata, secondo il 28% severa e secondo il 20% lieve.

Sintomatologia e vissuto personale

Il 70% dei pazienti ha notato un peggioramento della gravità sintomatologica come riportato in dettaglio nella Figura 2.

Il vissuto della malattia è peggiorato nel 73% dei pazienti intervistati. Il 49% di loro dichiara che il modo di vivere i sintomi è peggiorato abbastanza (30%), molto (13%) o moltissimo (6%) (Fig. 3). Nella maggior parte dei casi, con la pandemia i pazienti riferiscono la comparsa o il peggioramento dell'ansia, dello stress, del senso di impotenza, della tristezza e dell'angoscia. Nella Figura 4 si riporta il dettaglio delle nuove sensazioni ed emozioni descritte dai pazienti.

Il 27% dei pazienti ha dichiarato di aver fatto ricorso a sostanze, in particolare sigarette (18%), farmaci (4%), alcol (2%) e cibo (2%). Per quanto riguarda i cambiamenti del rapporto con i conviventi, il 10% dei pazienti ne ha visto un peggioramento, il 17%, al contrario, ne ha evidenziato un miglioramento. Il 10%

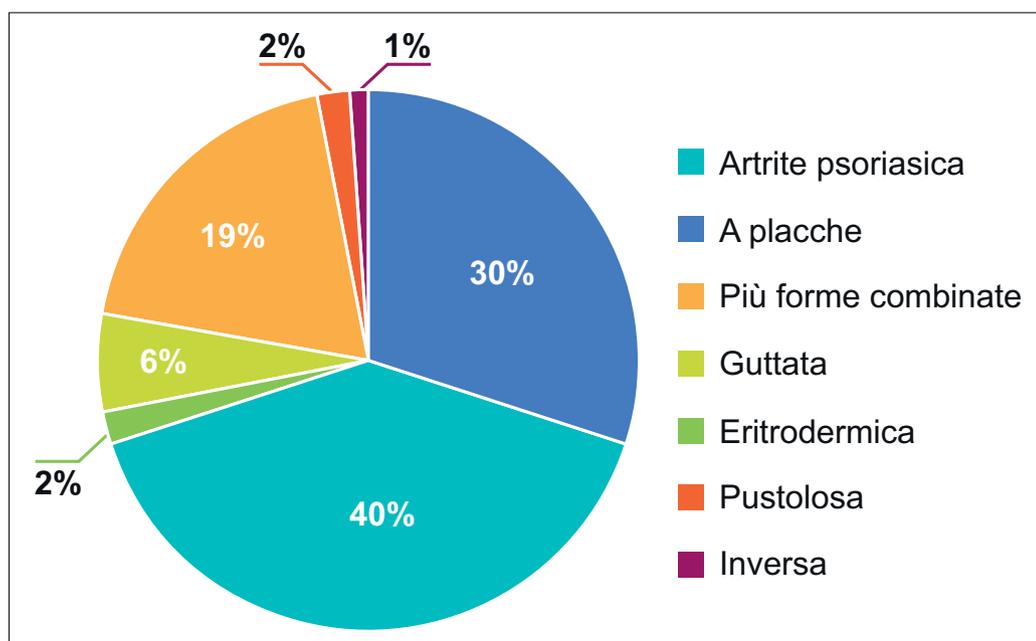


Fig. 1 - Forma di psoriasi dichiarata dal paziente.

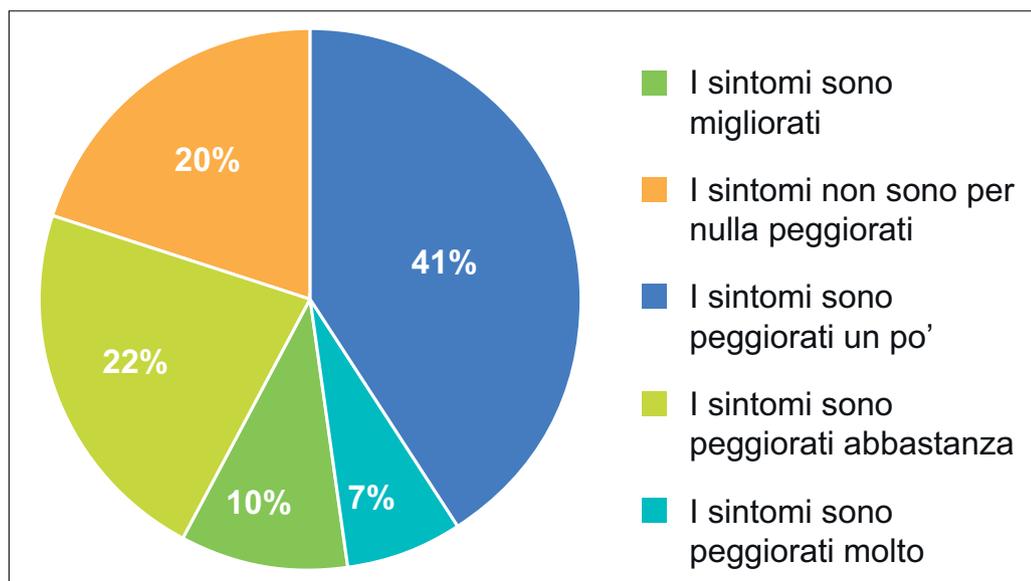


Fig. 2 - Cambiamento notato dai pazienti nella gravità dei sintomi.

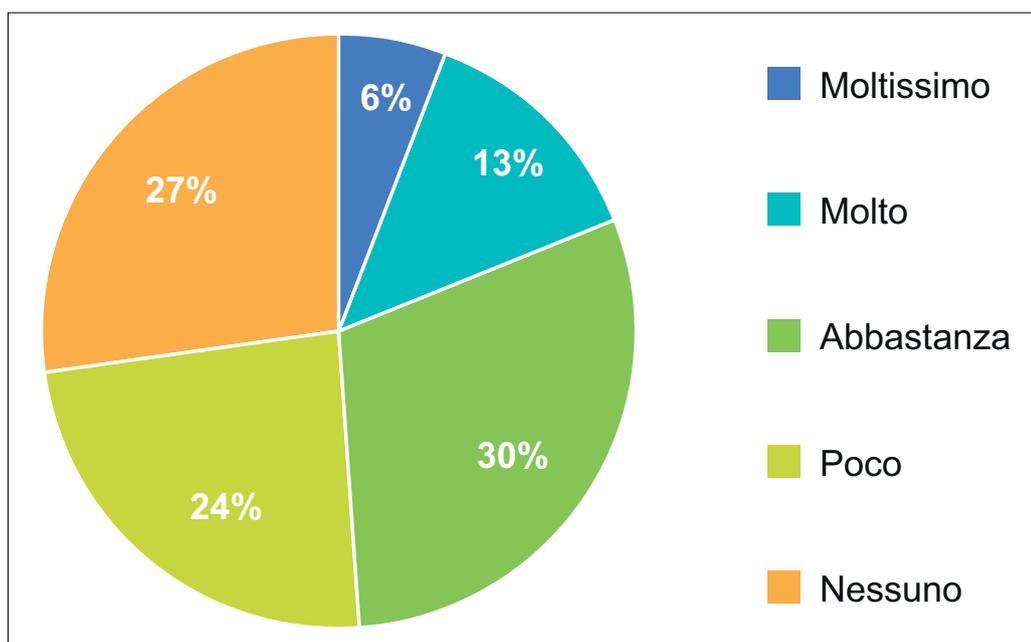


Fig. 3 - Peggioramento notato dai pazienti nel modo di vivere i sintomi.

dei pazienti ha dichiarato di vivere da solo. I pazienti con psoriasi hanno notato un peggioramento dell'assistenza da parte del sistema sanitario nel 49% dei casi (Fig. 5).

Situazione dei caregiver

Al questionario hanno inoltre risposto 215 caregiver. Queste figure sono rappresentate da donne nell'84% dei casi. La loro età media è di 46 anni e il 10% ha meno di 18 anni (intervallo: 14-80 anni). Il 35% dei caregiver è il partner del paziente, il 21% è il figlio, il 10% è il genitore, l'1% nipote, l'8% è un parente di altro grado, mentre il 25% non è un parente. Il 94% delle persone assistite presenta i sintomi da qualche

anno, il 5% da qualche mese e l'1% da qualche settimana; nella maggioranza dei casi (37%) si tratta di artrite psoriasica e nella stessa percentuale si tratta di psoriasi a placche e di più forme combinate (24%). Nel 7% dei casi è psoriasi eritrodermica, nel 5% guttata e nel 3% pustolosa. Secondo il 46% dei caregiver, la persona assistita ha sintomi di gravità moderata, secondo il 41% di gravità severa e secondo il 13% di gravità lieve. Il 69% dei caregiver ha notato un peggioramento dei sintomi del proprio assistito ("un po'" 36%, "abbastanza" 20%, "molto" 13%), mentre l'11% un miglioramento; il 20% non ha notato cambiamenti. Il 74% ha rilevato dei cambiamenti del modo di viverli da parte del paziente ("abbastanza" 37%, "poco" 22%, "molto" 15%).

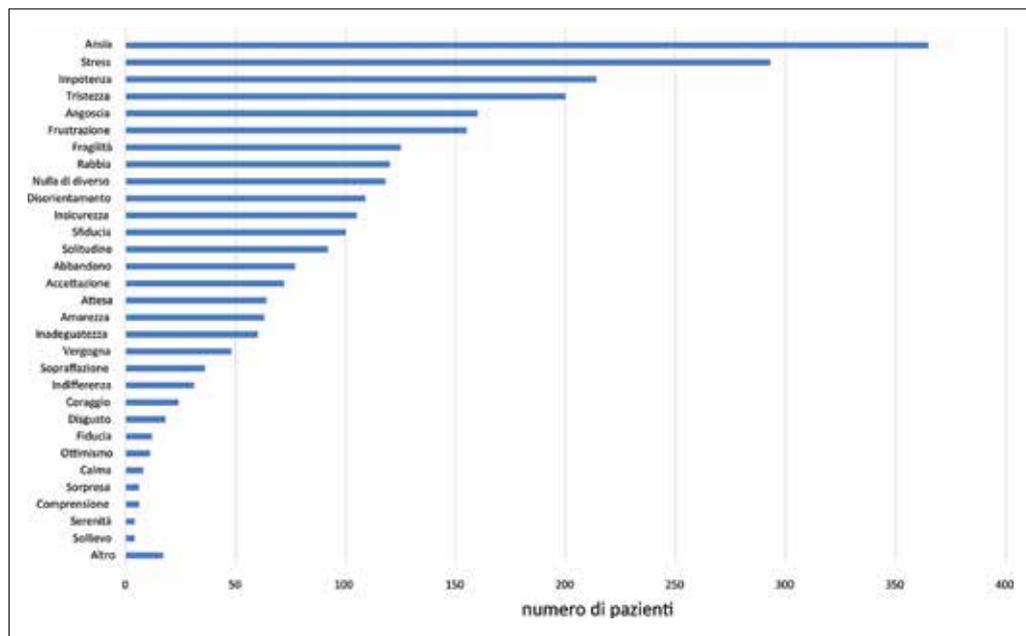


Fig. 4 - Emozioni o sensazioni nuove o diverse provate dai pazienti rispetto a quelle sentite normalmente prima della pandemia.

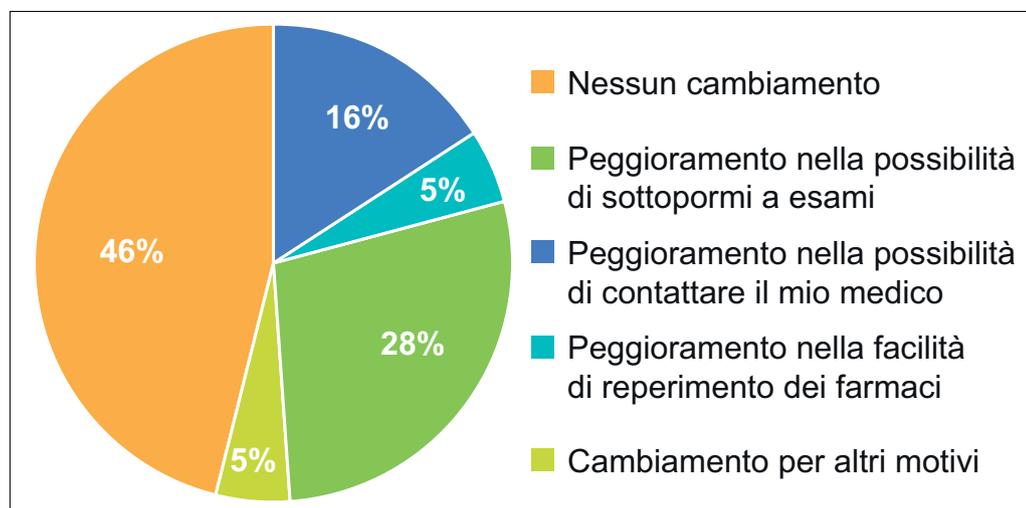


Fig. 5 - Cambiamento percepito dai pazienti nell'assistenza del sistema sanitario.

Riguardo alla qualità dell'assistenza da parte del sistema sanitario alla persona malata, il 35% dei caregiver ha notato un peggioramento nella possibilità di sottoporsi agli esami, il 15% nella possibilità di contattare il medico e l'8% nella facilità di reperire i farmaci, mentre il 5% ha riscontrato difficoltà di altro genere e il 37% non ha riscontrato peggioramenti.

I caregiver hanno visto anche emergere nuove emozioni e sensazioni nella persona affetta da psoriasi, in particolare il senso di impotenza, l'ansia, lo stress, la tristezza e l'angoscia. Anche i caregiver hanno provato le stesse sensazioni, come riportato in dettaglio nella Figura 6. Inoltre, il 14% dei caregiver ha percepito la necessità di ricorrere al fumo di sigaretta, il 3% a sostanze alcoliche, l'1% a sostanze stupefacenti e il 7% ad altro non specificato. Al 15% dei caregiver è sembrato che la persona con psoriasi sentisse la necessità di

fumare sigarette, al 3% che sentisse la necessità di ricorrere all'alcol e all'1% a stupefacenti, mentre al 7% ad altro non specificato.

Ruolo dei Social Media

Il 20/11/2020 e il 18/02/2021 sono stati pubblicati due post su Facebook (FB) e Instagram (IG) del sito "La pelle conta", oltre a due IG Stories in dark. Per quanto riguarda FB, la pubblicazione ha raccolto rispettivamente, nelle due date, 36.159 e 109.697 reach, 3.105 e 8.076 interaction, 813 e 480 like, 63 e 174 comment, 58 e 107 share, 2.171 (di cui 277 sul link) e 7.316 (di cui 1.051 click su link) post click. Con IG, nelle due date di pubblicazione del post, sono stati ottenuti rispettivamente 6.919 e 9.350 reach, 59 e 76 interaction, 939 e 66 like, 2 e 0 comment, 4 e 5 save, 25 e 52 post click.



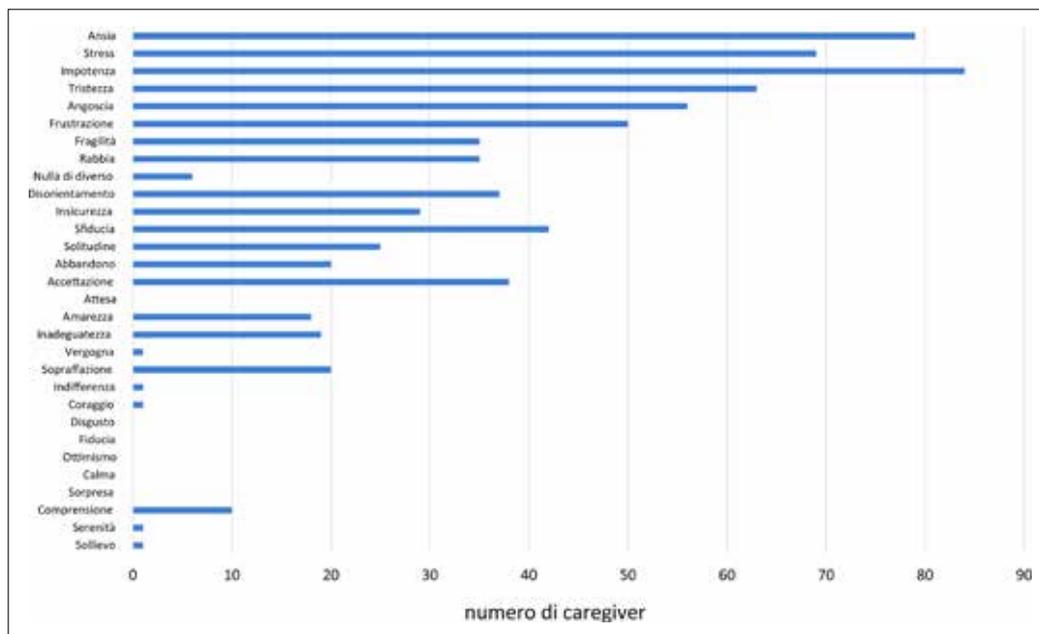


Fig. 6 - Emozioni o sensazioni nuove o diverse provate dai caregiver rispetto a quelle sentite normalmente prima della pandemia.

Conclusione

Il questionario prodotto da ANAP ha valutato il punto di vista sia del paziente sia del caregiver che se ne occupa, riscuotendo una maggiore adesione nel Nord ovest del Paese, nel Sud e nelle Isole. L'uso dei SM per diffondere la survey ha decisamente portato a un aumento importante della visibilità (e quindi dell'adesione) dell'iniziativa. Dall'analisi dei dati raccolti con le interviste dei pazienti emerge che la maggioranza dei malati è rappresentata da donne, prevalentemente in età lavorativa. La stragrande maggioranza di coloro che hanno risposto è malata da molti anni e ha avuto diagnosi "ufficiale" da più tempo, ma il 9% che non ha ancora avuto diagnosi e soffre la sintomatologia è fonte di preoccupazione: si cura da sé (magari sbagliando) correndo il rischio (fondato, secondo la letteratura internazionale) (14-16) di arrivare alla diagnosi in condizioni di malattia più severa. La situazione pandemica ha peggiorato (e continua a farlo) la sintomatologia e il vissuto della malattia. Ansia, stress, senso di impotenza, tristezza e angoscia hanno causato il rifugio in stili di vita dannosi per la persona malata e per i suoi familiari: fumo e ricorso ai farmaci emergono come le cattive abitudini in cui si ricade in automatico, seguiti dal cibo e dall'alcol. Ansia e stress sono sicuramente acuiti dalla difficoltà di sottoporsi ai controlli e di contattare il medico curante, fenomeni che si traducono nella percezione di un grave peggioramento dell'assistenza. Anche in situazioni di grave emergenza, il controllo e una gestione e un'assistenza medica corrette della malattia devono essere garantiti, nel rispetto della persona già di per sé fragile e, quasi sempre, più esposta al rischio di contrarre nuove patologie. A fronte di un crescere di altre emozioni negative, il vissuto di vergogna sembra essere molto meno forte. Gli effetti del lock-down e la riduzione dei contatti con l'esterno e della vita sociale in generale potrebbero aver influito nel ridurre la pressione sul paziente che, nel contesto abituale, si scontra

invece con il giudizio esterno e dunque si trovava a mettere più in discussione la sua autostima. Il ruolo di caregiver è affidato principalmente a parenti di sesso femminile in piena età lavorativa: questo significa dover riconoscere forme di aiuto a queste persone, tenendo conto che spesso lo scarso peso a livello di riconoscimento di invalidità e handicap non consente neppure il ricorso alla Legge 104. I vissuti dei caregiver sembrano muoversi in maniera simile a quelli dei pazienti. Anche in questo caso vediamo crescere emozioni quali ansia, stress e impotenza. Inoltre, un dato ulteriore che può risultare interessante è una crescita maggiore nel gruppo dei caregiver, rispetto a quello dei pazienti, delle variabili di sfiducia e disorientamento. Un'ipotesi di interpretazione è che i caregiver abbiano vissuto con un surplus di preoccupazione il senso di abbandono da parte delle Istituzioni con una crescita del senso di responsabilità non solo per sé ma anche per il paziente di cui si prendono cura. Un dato che colpisce è la capacità di sintonizzazione dei caregiver con lo stato d'animo dei pazienti. Il percepito del caregiver rispetto al vissuto del paziente mostra infatti un andamento assimilabile: questa capacità di decodificare le emozioni e di rimando al bisogno dell'altro è un segnale di ottima capacità di sintonizzazione e dunque sottolinea l'importanza dei caregiver nell'integrazione delle cure.

È interessante notare che se, da un lato, la percezione della qualità di cure ricevute da parte delle Istituzioni risulta peggiorata in oltre il 50% di pazienti e caregiver, la percezione del paziente delle cure del caregiver è peggiorata solo nel 10% dei casi, mentre resta invariata nel 63% dei casi o addirittura aumentata nel 17%. Provando a interpretare con la dovuta cautela i dati, si potrebbe ipotizzare che, superato lo scoglio iniziale di paura, ansia e abbandono, nella maggior parte dei casi i pazienti e le loro famiglie hanno saputo fare fronte alla situazione generata dalla pandemia e addirittura ne hanno tratto vantaggio, migliorando i rapporti. Il percepito cedimento delle cure istituzionali non ha portato a una frantumazione

dell'assistenza al paziente ma a una rimessa in moto del rapporto con le figure familiari e a un'attivazione delle risorse pur davanti a un peggioramento dei sintomi. I caregiver sono dunque preziosi ma non possono essere lasciati soli.

Lo studio presenta dei limiti, dovuti alla non generalizzabilità dei risultati ottenuti. Il campione sottoposto alla survey non può infatti essere considerato completamente rappresentativo della totalità dei pazienti con psoriasi in Italia. Questo studio presenta pertanto una prima analisi descrittiva di parametri qualitativi su pazienti identificati attraverso un campionamento intenzionale. Ulteriori analisi da realizzare con metodologie sistematiche sulla popolazione di pazienti con psoriasi saranno necessarie per ridurre i potenziali bias dovuti al campionamento e per poter generalizzare i risultati.

Acknowledgements

Gli Autori ringraziano Carlo Alberto Gallizia e Carlo Lovati per il contributo nell'identificazione e nell'analisi delle indicazioni fornite da pazienti e caregiver.

Poster presentato al 58° Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia (Rimini, 24-27 novembre 2021).

Disclosures

Conflict of interest: GG is an employee of Novartis Farma. VD, CL and UGV have nothing to declare.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Editorial support was provided by Caterina Lucchini, independent medical writer, on behalf of Health Publishing & Services Srl with the unconditional support of Novartis Farma, Origgio (VA), Italy. Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-850. [CrossRef PubMed](#)
- Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(2):121-128. [CrossRef PubMed](#)
- Cortés H, Rojas-Marquez M, Del Prado-Audelo ML, et al. Alterations in mental health and quality of life in patients with skin disorders: a narrative review. *Int J Dermatol* 2021 20210817. [CrossRef](#)
- Gisoni P, Altomare G, Ayala F, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774-790. [CrossRef PubMed](#)
- Gazzetta Ufficiale. 30 Dicembre 2020. N. 46/L (Accessed January 2022). [Online](#)
- Mahil SK, Yates M, Yiu ZZN, et al. Describing the burden of the COVID-19 pandemic in people with psoriasis: findings from a global cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):e636-e640. [CrossRef PubMed](#)
- Pirro F, Caldarola G, Chiricozzi A, et al. The impact of COVID-19 pandemic in a cohort of Italian psoriatic patients treated with biological therapies. *J Dermatolog Treat*. 2020;1-5:1-5. [CrossRef PubMed](#)
- Ninosu N, Roehrich F, Diehl K, Peitsch WK, Schaarschmidt ML. Psoriasis care during the time of COVID-19: real-world data on changes in treatments and appointments from a German university hospital. *Eur J Dermatol*. 2021;31(2):183-191. [CrossRef PubMed](#)
- Potestio L, Camela E, Fabbrocini G, et al. Letter to the editor regarding article "Yalici-Armagan B, Tabak GH, Dogan-Gunaydin S, Gulseren D, Akdogan N, Atakan N. Treatment of psoriasis with biologics in the early COVID-19 pandemic: A study examining patient attitudes toward the treatment and disease course. *J Cosmet Dermatol* 2021; 20: 4073-4075. 20211028. [CrossRef PubMed](#)
- Rob F, Hugo J, Tivadar S, et al. Compliance, safety concerns and anxiety in patients treated with biologics for psoriasis during the COVID-19 pandemic national lockdown: a multicenter study in the Czech Republic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e682-e684. 20200709. [CrossRef PubMed](#)
- Gisoni P, Bellinato F, Chiricozzi A, Girolomoni G. The Risk of COVID-19 Pandemic in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis Receiving Systemic Treatments. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):20201202. [CrossRef PubMed](#)
- Golinelli D, Boetto E, Carullo G, et al. Adoption of Digital Technologies in Health Care During the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of Early Scientific Literature. *J Med Internet Res* 2020; 22: e22280. 20201106. [CrossRef PubMed](#)
- Dhar VK, Kim Y, Graff JT, et al. Benefit of social media on patient engagement and satisfaction: Results of a 9-month, qualitative pilot study using Facebook. *Surgery* 2018;163:565-570. 20171129. [CrossRef PubMed](#)
- Kotrulja L, Tadinac M, Joki-Begi NA, Gregurek R. A multivariate analysis of clinical severity, psychological distress and psychopathological traits in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):251-256. [CrossRef PubMed](#)
- Lubrano E, Delle Sedie A, Romanelli M, et al. Management of psoriatic arthritis in rheumatology and dermatology settings: sub-analysis of the Italian population from the international LOOP study. *Clin Rheumatol* 2021;40:2251-2262. 20201106. [CrossRef PubMed](#)
- Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:407-413. 20130125. [CrossRef PubMed](#)

Analisi del costo di trattamento di rurioctocog alfa pegol rispetto a turoctocog alfa pegol nella terapia di profilassi dell'emofilia A in Italia

Federica Demma, Pierpaolo Arpa

Takeda Italia S.p.A., Roma - Italy

ABSTRACT

Cost analysis comparison of rurioctocog alfa pegol compared to turoctocog alfa pegol in the prophylaxis of Haemophilia A in Italy

Background: Hemophilia-A is an X-linked genetic disorder arising from a mutation to the X chromosome and causing either a quantitative or qualitative deficiency in blood clotting factor-VIII (FVIII). Several recombinant extended half-life FVIII products (rFVIII-EHL) are in use in Italy for the treatment of hemophilia-A.

Objective: To estimate the annual average cost of the prophylactic treatment of a patient with hemophilia-A in Italy with rurioctocog alfa pegol or turoctocog alfa pegol, with particular regard to potential dose adjustments as provided in the SPCs.

Methods: The comparison between the two rFVIII-EHL, expressed in terms of average annual cost per patient treated, was conducted from the NHS perspective. The average annual consumption (IU/kg) of the two rFVIII-EHL was derived from the clinical trial of reference for in label prophylactic treatment. Adjustments of doses and administration intervals allowed in the SPCs were considered on the basis of the literature. The published ex-factory price considered for both rFVIII-EHL was € 0.72. A scenario analysis focused on possible dosing adjustments was conducted.

Results: With regard to the average consumption associated with the posology in label, the average annual treatment cost is almost the same between the two rFVIII-EHL. Whereas taking into account the possible dose adjustments based on once-weekly administration, rurioctocog alfa pegol shows a considerably lower average annual treatment cost compared to turoctocog alfa pegol (– € 42,719).

Conclusions: Rurioctocog alfa pegol would be the more sustainable option, based on the annual average cost, for the NHS in the prophylactic treatment of hemophilia-A.

Keywords: Cost, Hemophilia A, Once-weekly, Prophylaxis, Rurioctocog alfa pegol, Turoctocog alfa pegol

Introduzione

L'emofilia A è determinata da una mutazione del cromosoma X (*X-linked*) che causa un deficit quantitativo o qualitativo del fattore VIII (FVIII) della coagulazione (1). Secondo i più recenti dati epidemiologici, l'incidenza dell'emofilia A si attesta a circa 1 caso ogni 5.000 maschi (1-3), mentre la prevalenza sembrerebbe variare da Paese a Paese in un range compreso tra i 5,4 e i 14,5 casi ogni 100.000 maschi (2).

In relazione ai livelli circolanti plasmatici residui del FVIII, l'emofilia A può essere classificata in lieve (FVIII da 6 a 40 UI/dL), moderata (FVIII da 1 a 5 UI/dL) e grave (FVIII inferiore a 1 UI/dL) (1,2,4). La gravità dei sintomi emorragici è correlata al grado di carenza del FVIII (5,6) e le manifestazioni emorragiche più frequenti sono: ematridi nel 70-80% dei casi (le sedi più colpite sono ginocchio, gomito e caviglia), ematomi muscolari nel 10-20% dei casi e altre emorragie maggiori nel 5-10% dei casi (6). Gli episodi emorragici possono essere "spontanei" nelle forme gravi e in misura minore nelle forme moderate, mentre, nella maggior parte dei casi, nelle forme lievi gli episodi emorragici sono successivi a traumi (1,2,4). La maggior parte dei trattamenti dell'emofilia A si basa su una terapia sostitutiva con concentrati del FVIII per bilanciarne i livelli circolanti plasmatici (1,2). Il concentrato del FVIII può essere plasmaderivato, ovvero di derivazione plasmatica, oppure ricombinante, ovvero di derivazione sintetica, realizzato con tecniche di ingegneria genetica (1). La complicazione principale della terapia sostitutiva è la comparsa di anticorpi diretti contro il fattore FVIII detti "inibitori", che ne neutralizzano l'effetto e che possono rendere difficile la terapia (7).

Received: March 25, 2022

Accepted: May 6, 2022

Published online: June 6, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Federica Demma
Takeda Italia S.p.A.
Via Elio Vittorini 129
00144 Roma - Italy
federica.demma@takeda.com



Attualmente sono disponibili due strategie terapeutiche per il trattamento dell'emofilia A: la terapia "on demand" e la profilassi (1,2,4). La terapia "on demand", generalmente adottata nelle forme lievi o moderate, consiste nel trattamento ad hoc di un evento emorragico causato, per esempio, da un trauma oppure in previsione di eventi come le operazioni chirurgiche (1,2,4). La profilassi, che rappresenta invece lo *standard of care* nella forma grave, prevede la somministrazione a lungo termine del FVIII al fine di evitare sanguinamenti/emorragie (1,2,4). Fino all'avvento dei nuovi concentrati del FVIII a emivita estesa, la profilassi dell'emofilia A con la terapia sostitutiva era solitamente caratterizzata da frequenti somministrazioni endovenose (a giorni alterni o tre volte alla settimana) del FVIII a causa della sua breve emivita (circa 12 ore) (8). L'elevata frequenza di queste somministrazioni rappresenta un onere sia per i pazienti sia per i caregiver. Il successivo sviluppo dei farmaci ricombinanti a emivita estesa ha però permesso di migliorare la gestione della terapia di profilassi nei soggetti con emofilia A, consentendo una riduzione della frequenza delle somministrazioni e un aumento dell'aderenza al trattamento. Oggi in Italia sono utilizzati diversi FVIII ricombinanti a emivita estesa (rFVIII-EHL) per il trattamento dell'emofilia A tra cui turoctocog alfa pegol, ultimo a essere stato rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (9-12). Attualmente non sono disponibili evidenze locali che, dopo il rimborso ottenuto da turoctocog alfa pegol, abbiano comparato in modo diretto rurioctocog alfa pegol e turoctocog alfa pegol. Le due alternative, infatti, sembrano particolarmente adatte per essere messe a confronto, in quanto sono le uniche, all'interno della classe degli EHL, a riportare, nei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) (11,12), una definizione sovrapponibile per i possibili dosaggi consentiti. Per entrambi i principi attivi, è specificato che possono essere considerati aggiustamenti della dose e degli intervalli di somministrazione sulla base dei livelli di fattore VIII e della tendenza individuale al sanguinamento. L'analisi è stata condotta con l'obiettivo di stimare il costo medio annuo di trattamento di profilassi con rurioctocog alfa pegol

o turoctocog alfa pegol per un paziente con emofilia A in Italia, con particolare riferimento a eventuali aggiustamenti di dosaggio previsti nel RCP.

Metodi

Premessa

Il confronto tra i due rFVIII-EHL, espresso in termini di costo medio annuo per paziente trattato, è stato condotto in base alla prospettiva del SSN. Nello specifico l'analisi si è focalizzata sui soli costi differenzianti le due alternative, vale a dire sui costi farmacologici associati all'utilizzo dei due rFVIII-EHL. La stima dei costi è riferita all'anno 2021, mentre l'orizzonte temporale dell'analisi è stato posto pari a 52 settimane (1 anno), commisurato all'obiettivo di stimare un costo medio annuo per paziente. La Tabella I riporta nel dettaglio l'indicazione e gli schemi posologici per la profilassi a lungo termine di rurioctocog alfa pegol e turoctocog alfa pegol (11,12).

Schema di somministrazione

La stima del consumo medio annuo (UI/kg) dei due rFVIII-EHL è stata effettuata sulla base del dosaggio medio per chilogrammo (kg) e del numero medio di somministrazioni settimanali desumibili dagli schemi di somministrazione riportati nei rispettivi studi registrativi di riferimento (11-14). Dal momento che il dosaggio di somministrazione dei due rFVIII-EHL è peso dipendente, i rispettivi consumi medi annui sono stati calcolati considerando, come convenzione, un paziente adulto di peso medio corporeo di 70 kg (15). Come indicato nei RCP (11,12), sulla base di quanto presente in letteratura sono stati considerati anche eventuali aggiustamenti delle dosi o delle frequenze di somministrazione (16-18). La Tabella II riporta in dettaglio gli schemi di somministrazione considerati nella presente analisi per i due rFVIII-EHL considerati.

Il RCP di rurioctocog alfa pegol riporta per la profilassi a lungo termine una dose raccomandata di 40-50 UI/kg somministrata due volte alla settimana con intervalli di 3-4 giorni (11). Nell'analisi sono stati considerati una dose media di 44,6 UI/kg

TABELLA I - Composizione e indicazioni di rurioctocog alfa pegol e turoctocog alfa pegol

Nome commerciale	Composizione	Indicazione	Posologia per la profilassi a lungo termine
Rurioctocog alfa pegol (11)*	Il principio attivo rurioctocog alfa pegol è un coniugato covalente della proteina octocog alfa con un polietilenglicole da 20 kDa (PEG).	Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti dai 12 anni in poi affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).	La dose raccomandata è di 40-50 UI di rurioctocog alfa pegol per chilogrammo di peso corporeo due volte alla settimana con intervalli di 3-4 giorni. Aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni possono essere presi in considerazione sulla base dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento.
Turoctocog alfa pegol (12)**	Il principio attivo turoctocog alfa pegol è un coniugato covalente della proteina turoctocog alfa con un polietilenglicole (PEG) da 40 kDa.	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti a partire da 12 anni affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).	La dose raccomandata è di 50 UI di turoctocog alfa pegol per kg di peso corporeo ogni 4 giorni. Aggiustamenti della dose e intervalli di somministrazione possono essere considerati sulla base dei livelli di fattore VIII e della tendenza individuale al sanguinamento.

*Fattore VIII umano prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO).

**Fattore VIII umano, prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in linea cellulare di ovaio di criceto cinese (CHO) e nella coltura cellulare, purificazione, coniugazione o formulazione di Turoctocog alfa pegol non sono utilizzati additivi di origine umana o animale.

e un numero medio di somministrazioni/settimana di 1,96 (6.119 UI/settimana) (Tab. II). Viene inoltre indicata la possibilità di effettuare aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni in considerazione dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento (11). Facendo riferimento a quanto riportato nello studio clinico condotto da Chowdary et al. (16,18), i pazienti in trattamento con ruriotocog alfa pegol che non manifestano sanguinamenti spontanei per 6 mesi dall'inizio del trattamento potrebbero passare al regime che prevede la somministrazione ogni 5 giorni e successivamente passare al regime che prevede la somministrazione ogni 7 giorni se continuano a non avere sanguinamenti spontanei per altri 6 mesi. Nell'analisi sono stati quindi considerati due ulteriori schemi posologici che prevedono un aggiustamento della posologia con una dose media di 55,2 UI/kg somministrati in media 1,3 volte alla settimana (5.019 UI/settimana) oppure ogni 7 giorni (1 volta alla settimana) (4.263 UI/settimana) (Tab. II).

Il RCP di turoctocog alfa pegol riporta per la profilassi a lungo termine una dose raccomandata di 50 UI/kg di peso corporeo somministrata ogni 4 giorni (Tab. II) (12). Nell'analisi, è stata considerata una dose media di 52,2 UI/kg somministrata 1,71 volte alla settimana (6.239 UI/settimana) (12). Possono essere inoltre considerati possibili aggiustamenti della dose e intervalli di somministrazione sulla base dei livelli di fattore VIII e della tendenza individuale al sanguinamento (12). Nella Tabella II, facendo riferimento a quanto riportato nello studio clinico condotto da Curry et al. (17), è stato considerato un aggiustamento dello schema di somministrazione che prevede un dosaggio medio di 77,2 UI/kg somministrato un'unica volta alla settimana (5.404 UI/kg/settimana).

Prezzo di acquisto dei rFVIII-EHL

La valorizzazione dei consumi associati ai differenti schemi di somministrazione considerati per ruriotocog alfa pegol o per turoctocog alfa pegol è avvenuta moltiplicando il numero medio di UI/kg/anno (Tab. II) per i rispettivi prezzi ex-factory per UI (IVA esclusa) al lordo di eventuali sconti negoziali non riportati nelle corrispondenti gazzette ufficiali (19,20). Indipendentemente dalla confezione considerata, per entrambi i rFVIII-EHL è stato considerato un prezzo ex-factory di € 0,72 per UI.

Analisi di scenario

Al fine di rendere uniformi i confronti, dall'analisi di scenario è stato escluso lo schema posologico che prevede le somministrazioni di ruriotocog alfa pegol ogni 5 giorni. L'analisi di scenario è stata condotta per valutare eventuali possibili variazioni dei prezzi dei due rFVIII-EHL. Quello considerato nel caso base dell'analisi, infatti, potrebbe non riflettere l'attuale prezzo di cessione al SSN dei due rFVIII-EHL, in quanto le Gazzette Ufficiali dei due prodotti riportano sconti obbligatori sul prezzo ex-factory (non visibili), da praticare alle strutture sanitarie pubbliche (19,20). L'obiettivo è stato, quindi, stimare l'impatto di alcune ipotesi di sconto relative al prezzo di ruriotocog alfa pegol e di turoctocog alfa pegol sui costi medi annui di trattamento. Nello specifico, non essendo disponibili gli effettivi sconti negoziati, è stato ipotizzato che per entrambi i rFVIII-EHL il valore degli sconti negoziali possa raggiungere un valore massimo del 35% (range 0%-35%) (21). Tramite una tabella a matrice sono state valutate tutte le combinazioni di possibili sconti associati al costo medio annuo di trattamento per i due rFVIII-EHL.

Risultati

Se si considera la posologia media da RCP (11,12), il consumo medio annuo è simile per i due rFVIII-EHL, con una differenza di 6.210 UI (ruriotocog alfa pegol: 318.194 UI; turoctocog alfa pegol: 324.404 UI). Se invece si sposta l'attenzione sui consumi associati ai possibili aggiustamenti della posologia media (16-18), ruriotocog alfa pegol evidenzia una sensibile riduzione del consumo medio annuo rispetto a turoctocog alfa pegol, compresa nel range 20.020 UI-59.332 UI (ruriotocog alfa pegol ogni 5 giorni: 260.988 UI; ruriotocog alfa pegol ogni 7 giorni: 221.676 UI; turoctocog alfa pegol ogni 7 giorni: 281.008 UI). La Figura 1 riporta per ognuno dei due rFVIII-EHL i relativi costi medi annui di trattamento calcolati sulla base degli schemi di somministrazione raccomandati dai RCP (11,12) o di quelli che prevedono un aggiustamento della posologia (16,17) e dei prezzi ex-factory. Rispetto alla posologia media da RCP (11,12), il costo medio annuo di trattamento di ruriotocog alfa pegol è di € 229.100 e quello di

TABELLA II - Schemi di somministrazione dei rFVIII-EHL considerati nell'analisi*

rFVIII-EHL	UI/Kg medi per somm.	Somm./sett.	UI/Kg/sett.	UI/Kg/anno
Ruriotocog alfa pegol				
Posologia da RCP (11): 40-50 UI/kg due volte alla settimana	44,6	1,96	6.119	318.194
Aggiustamento posologia (13): 40-50 UI/kg ogni 5 giorni	55,2	1,30	5.019	260.988
Aggiustamento posologia (13): 40-50 UI/kg ogni 7 giorni	60,9	1,00	4.263	221.676
Turoctocog alfa pegol				
Posologia da RCP (12): 50 UI/kg ogni 4 giorni	52,2	1,71	6.239	324.404
Aggiustamento posologia (14): 75 UI/kg ogni 7 giorni	77,2	1,00	5.404	281.008

*Il calcolo del dosaggio è stato effettuato considerando un paziente adulto di peso medio pari a 70 Kg e l'anno composto da 52 settimane. Somm. = somministrazioni. Sett. = settimane.

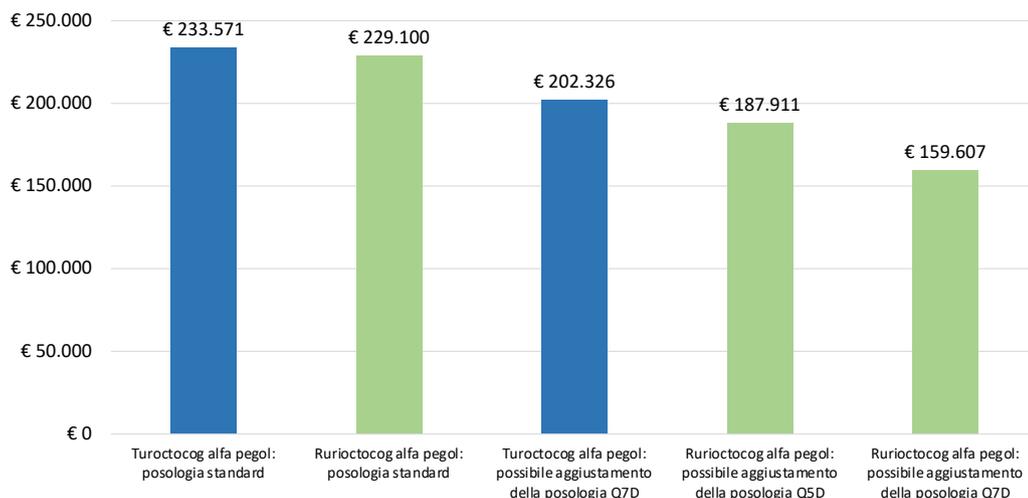


Fig. 1 - Costo medio annuo di trattamento di rurioctocog alfa pegol e di turoctocog alfa pegol.

turoctocog alfa pegol di € 233.571, con un risparmio associato a rurioctocog alfa pegol di € 4.471. Se invece si considerano i possibili aggiustamenti della posologia media che prevedono una somministrazione ogni 7 giorni (1 volta alla settimana) (16,17), rurioctocog alfa pegol evidenzia un costo medio annuo di trattamento sensibilmente inferiore a quello di turoctocog alfa pegol, generando un risparmio di € 42.719 (Fig. 1).

Analisi di scenario

La Tabella III riporta i risultati dell'analisi di scenario condotta per i due rFVIII-EHL in relazione agli schemi posologici che prevedono una somministrazione ogni 7 giorni (1 volta alla settimana). Considerando quindi tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che il costo medio annuo di trattamento di rurioctocog alfa pegol sia inferiore a quello di turoctocog alfa pegol è dell'89,5%.

TABELLA III - Analisi di scenario: somministrazione ogni 7 giorni per i due rfVIII-EHL

% sconto turoctocog alfa pegol	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35				
% sconto rurioctocog alfa pegol	Costo per paziente (€)	202.326	200.303	198.279	196.256	194.233	192.210	190.186	188.163	186.140	184.117	182.093	180.070	178.047	176.024	174.000	171.977	169.954	167.931	165.907	163.884	161.861	159.838	157.814	155.791	153.768	151.745	149.721	147.698	145.675	143.651	141.628	139.605	137.582	135.558	133.535	131.512			
0	159.607																																							
1	158.011																																							
2	156.415																																							
3	154.819																																							
4	153.223																																							
5	151.627																																							
6	150.031																																							
7	148.435																																							
8	146.838																																							
9	145.242																																							
10	143.646																																							
11	142.050																																							
12	140.454																																							
13	138.858																																							
14	137.262																																							
15	135.666																																							
16	134.070																																							
17	132.474																																							
18	130.878																																							
19	129.282																																							
20	127.686																																							
21	126.090																																							
22	124.493																																							
23	122.897																																							
24	121.301																																							
25	119.705																																							
26	118.109																																							
27	116.513																																							
28	114.917																																							
29	113.321																																							
30	111.725																																							
31	110.129																																							
32	108.533																																							
33	106.937																																							
34	105.341																																							
35	103.745																																							

Legenda: verde = costo medio annuo di trattamento di rurioctocog alfa pegol < costo medio annuo di trattamento turoctocog alfa pegol; azzurro = costo medio annuo di trattamento di rurioctocog alfa pegol > costo medio annuo di trattamento turoctocog alfa pegol.



Discussione

Con l'introduzione del fattore VIII umano derivato dal plasma e successivamente ricombinante ai pazienti affetti da emofilia A è stata data l'opportunità di avere una qualità e un'aspettativa di vita simili alla popolazione generale (22-23) [A: confermare che ref 22 sia corretta in questa posizione]. Insieme all'efficacia clinica, la riduzione della frequenza delle somministrazioni del rFVIII rappresenta uno degli elementi più frequentemente riportati in termini di soddisfazione del trattamento per i pazienti con emofilia A (24,25). Somministrazioni meno frequenti sono infatti associate a benefici in termini di *Health Related Quality of Life* (HRQoL), come minor tempo impiegato per programmare ed effettuare le somministrazioni e benefici emotivi e fisici (24,25). I nuovi rFVIII-EHL, essendo caratterizzati da un numero ridotto di somministrazioni, sembrano quindi avere il potenziale per modificare gli schemi di trattamento per la profilassi dei pazienti con emofilia A, favorendone la compliance. Infatti, i rFVIII-EHL sono in grado di rispondere a un bisogno clinico insoddisfatto determinato dall'elevata frequenza delle somministrazioni e dal conseguente impatto sulla vita quotidiana. Rurioctocog alfa pegol e turoctocog alfa pegol hanno dimostrato un buon profilo di efficacia e di sicurezza nel trattamento di pazienti affetti da emofilia A con età ≥ 12 anni (13,14,16,17). Considerando i dosaggi medi e il numero medio di somministrazioni settimanali riportati nei rispettivi RCP (11,12), sia il costo medio annuo di trattamento sia il consumo medio annuo (UI) risultano simili per i due rFVIII-EHL considerati. Ponendo invece l'attenzione sull'analisi relativa ai possibili aggiustamenti della posologia che prevedono per i due rFVIII-EHL una somministrazione ogni sette giorni (16-18) e utilizzando per rurioctocog alfa pegol un dosaggio medio di 44,6 UI/Kg per somministrazione (13), rurioctocog alfa pegol determina il minor costo medio annuo di trattamento e il minor consumo medio (€ 159.607; 221.676 UI) rispetto a turoctocog alfa pegol (€ 202.326 e 281.008 UI).

La sostanziale convenienza economica di rurioctocog alfa pegol viene confermata dall'analisi di scenario condotta nel presente lavoro che ha testato eventuali riduzioni di prezzo. Considerando una somministrazione alla settimana e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che il costo medio annuo di trattamento di rurioctocog alfa pegol sia inferiore a quello di turoctocog alfa pegol è dell'89,5%. Il principale limite della presente analisi è costituito dall'aver paragonato dati provenienti da studi diversi, quindi, da popolazioni differenti. Sarebbe auspicabile, in futuro, poter disporre di dati osservazionali derivati dalla pratica clinica e da confronti diretti.

Conclusioni

Uno schema posologico individualizzato sulla risposta del paziente, caratterizzato, quando possibile, da una riduzione del numero di somministrazioni settimanali, rappresenterebbe un vantaggio in termini di tempo e di qualità della vita per il paziente e una strategia economicamente vantaggiosa per il SSN nel trattamento dell'emofilia A. Alla luce dei risultati qui presentati, rurioctocog alfa pegol rappresenterebbe

quindi per il SSN un'opzione sostenibile, in termini di costi associati, per il trattamento di profilassi dell'emofilia A.

Acknowledgements

Gli Autori ringraziano MAPCOM Consulting e Roberto Ravasio per il contributo dato alla validazione dell'analisi e alla stesura del manoscritto.

Disclosures

Conflict of interest: FD and PA are employed by Takeda Italia S.p.A. Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Medical writing support was provided by Takeda Italia S.p.A. Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Coppola A, Franchini M, Castaman G, et al; AICE ad hoc Working Group. Treatment Regimens with Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A and Inhibitors: A Survey from the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):551-560. [CrossRef PubMed](#)
- Roggeri DP, Zanon E, Biasoli C, Roggeri A. Extended Half-life rFVIII for the Treatment of Hemophilia A: Drugs Consumption and Patients' Perspective. *Farmaeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2020;21(1):59-68. [CrossRef](#)
- Center for Disease Control and prevention. Data & Statistics on hemophilia. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Osservatorio Malattie Rare. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Giordano P, Franchini M, Lassandro G, Faienza MF, Valente R, Molinari AC. Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr*. 2013;39(1):24. [CrossRef PubMed](#)
- Associazione Italiana Ematologia Oncologica Pediatrica (AIEOP). [Online](#) (Accessed March 2022)
- Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):553-562. [CrossRef PubMed](#)
- Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(10):989-998. [CrossRef PubMed](#)
- Jivi® (damoctocog alfa pegol) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Elocta® (efmoroctocog alfa) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Adynovi® (rurioctocog alfa pegol) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Esperoct® (turoctocog alfa pegol) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022)
- Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-1085. [CrossRef PubMed](#)
- Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, et al; Pathfinder™2 Investigators. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):252-261. [CrossRef PubMed](#)
- Guidelines ATC classification and DDD assignment 2021 WHO. [Online](#) (Accessed March 2022)



16. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(4):e168-e178. [CrossRef PubMed](#)
17. Curry N, Albayrak C, Escobar M, et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). *Haemophilia*. 2019;25(3):373-381. [CrossRef PubMed](#)
18. Chowdary P, Mullins E, Konkle BA, et al. Outcomes With an Extended Prophylactic Treatment Schedule of Rurioctocog Alfa Pegol in a Phase 3b, Open-label, Multicenter, CONTINUATION Study in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. Presented at the 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH); July 6–10, 2019; Melbourne, Australia.
19. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 3 gennaio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Adynovi», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 38/2020). (20A00280) (GU Serie Generale n. 14 del 18-01-2020). [Online](#)
20. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 6 luglio 2020 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Esperoct» ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG 705/2020). (20A03694) (GU Serie Generale n. 178 del 16-07-2020). [Online](#)
21. Pierluigi Russo, Andrea Marcellusi, Matteo Zanuzzi et al. Drug Prices and Value of Oncology Drugs in Italy June 2021 *Value in Health* 24(28). [CrossRef](#)
22. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost*. 2017;15(3):411-419. [CrossRef PubMed](#)
23. Suiter TM. First and next generation native rFVIII in the treatment of hemophilia A. What has been achieved? Can patients be switched safely? *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(3):277-284. [CrossRef PubMed](#)
24. Wells JR, Gater A, Marshall C, Tritton T, Vashi P, Kessabi S. Exploring the Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: Exit Interviews with Patients Participating in BAY 94-9027 Extension Studies (PROTECT VIII). *Patient*. 2019;12(6):611-619. [CrossRef PubMed](#)
25. Kearney S, Raffini LJ, Pham TP, et al. Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:497-513. [CrossRef PubMed](#)

New trends in clinical trials—between complexity and the need for renewal

Celeste Cagnazzo

S.C. Oncoematologia Pediatrica – AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Infantile Regina Margherita, Turin - Italy

Clinical studies are crucial for advancement in the medical field, particularly in onco-hematology, and these studies have enabled the achievement of a significant increase in overall survival and a reduction in patient mortality rates (1). To obtain solid and reproducible results, all studies must comply with very rigorous qualitative and ethical requirements, dictated by good clinical practice (GCP) and by all the rules that, at national and international level, have transformed these guidelines into legislations (2,3). In recent decades, however, clinical research has undergone a deep transformation, and conducting it has become an increasingly challenging endeavor.

The challenges of measuring the safety and efficacy of investigational drugs that target chronic, difficult-to-treat, or rare diseases in more narrowly defined patient subpopulations have made the scope of clinical trials more complex and burdened their conduct in the past 15 years (4).

Over time, clinical trials have had to respond to increasingly stringent quality requirements, often interpreted in an excessively conservative manner by sponsors and institutions (1).

The increase in complexity has affected various fields of research and can be explained by the use of more sophisticated scientific designs, larger global scopes, and greater focus on highly targeted patient subpopulations.

As demonstrated by Getz and Campo (4) comparing the five-year period 2001-2005 and 2011-2015, there is an undeniable boost in the cost of research, in the number of procedures required and in the number of healthy volunteers planned and, above all, in the workload for the study staff, which in Phase 1 studies has increased by about 82%.

In addition, the group of Getz also found a wide variability in the complexity between therapeutic areas and clinical study phases. Conversely, growth in complexity is at the slowest rate for Phase 3 protocols as companies are focusing on gathering data from early phase trials in an attempt to minimize costs (5).

Bureaucracy, which is mainly linked to the regulatory process, must certainly be considered among the most frequent causes of the growing difficulty in performing studies, both as promoters and as participating centers.

Clinical trials must comply with many regulatory and sponsor-specific requirements that can be inefficient and costly for research programs to implement and often are interpreted conservatively by clinical centers, Clinical Research Organizations (CROs), and sponsors. Although the intent of these requirements is to protect trial participants and manage future patients' risk/benefit ratio, they may also delay research and slow patient access to therapies being developed. This is especially true when the parties involved err on the side of over-reporting, given the perceived risk of penalty (1).

In addition, some authors have argued on how often the presence of a CRO as an intermediary between the promoter and the participating centers is anything but a source of simplification (6).

One cause, albeit indirect, of the complexity at the European level was represented by the vast heterogeneity with which the various Member States have over time implemented Directive 2001/20/EC (2), which has translated in a different power of attractiveness in the pharmaceutical field (7,8). So much so that authorities have decided to repeal it in favor of Regulation 536/2014 (3). The latter, in order to guarantee greater homogeneity in trial management, will impose timelines and requirements that are not easily achievable in all situations, especially for clinical centers and particularly in the field of academic research. Moreover, besides initial intentions, an immediate implementation of the standard has not been possible in all countries, so much so that there are countries still very far from being ready (9). Even the General Data Protection Regulation (GDPR) (10), introduced with the noble intention of protecting the personal data of citizens, has ending up creating numerous obstacles to scientific progress, causing, in some contexts, even interruption of simple studies and with minimal impact on the patient, such as retrospective observational studies (11,12).

Received: June 7, 2022

Accepted: June 7, 2022

Published online: June 21, 2022

Corresponding author:

Dott.ssa Celeste Cagnazzo

Clinical Research Coordinator

Dipartimento Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita"

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Ospedale Infantile Regina Margherita

Piazza Polonia 94

10126 Torino - Italy

celeste.cagnazzo@unito.it



To cope with all this complexity, the only way forward is for centers to equip themselves with solid research infrastructures (13-16) and highly trained and qualified multidisciplinary teams to tackle all activities that go beyond clinical management in compliance with the necessary standards. Some of the professional skills required within these teams, among others, seem to account for most of the activities of a research group, namely, clinical research coordinators and research nurses, who deal with more than 30% of the activities foreseen by a trial, compared to clinicians who account for less than 10% (17). The lack of infrastructures is considered one of the main weaknesses of a research system (8) and is connected to a whole series of political/economic controversies deriving from the lack of contractual recognition within centers of many of the necessary professional figures (18,19). One question is obvious: is all this complexity really synonymous of quality? Some doubts about this have often been raised (20). In fact, during the Covid era, the competent authorities themselves allowed us to oversee many of the restrictions that seemed vital to us before the pandemic and many researchers continue to demand for some of the extraordinary operating methods granted in the last 2 years to be maintained (21-24).

The time has come for a thorough reflection by the scientific community regarding the current means of clinical trial management.

Probably the time has come for a serious reflection by the scientific community on the current methods of managing clinical trials and on the possibility of maintaining them in the future. After all, the second major revision of GCP guidelines is approaching and nowadays there is more and more talk on the decentralization of trials (25,26) and the increasingly central role of patients (27).

Are we ready?

I am looking forward to receiving points of view, individual experiences, comments, and opinions from colleagues involved—directly or indirectly—with this complex but fascinating area of research.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Financial support: This article received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- Vose JM, Levit LA, Hurley P, et al. Addressing administrative and regulatory burden in cancer clinical trials: summary of a stakeholder survey and workshop hosted by the American Society of Clinical Oncology and the Association of American Cancer Institutes. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3796-3802. [CrossRef PubMed](#)
- European Commission. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union; 2001. [Online](#) Accessed May 2022.
- European Commission. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Official Journal of the European Union; 2014. [Online](#) Accessed May 2022.
- Getz KA, Campo RA. Trial watch: Trends in clinical trial design complexity. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(5):307. [CrossRef PubMed](#)
- Getz KA. Rising clinical trial complexity continues to vex drug developers. [Online](#) Accessed May 2022.
- Gobbini E, Pilotto S, Pasello G, et al. Effect of contract research organization bureaucracy in clinical trial management: a model from lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):191-198. [CrossRef PubMed](#)
- Gehring M, Taylor RS, Mellody M, et al. Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open*. 2013;3(11):e002957. [CrossRef PubMed](#)
- Gehring M, Jommi C, Tarricone R, Cirenei M, Ambrosio G. Towards a more competitive Italy in clinical research: the survey of attitudes towards trial sites in Europe (The SAT-EU Study). *Epidemiol Biostat Public Health*. 2015;12(1). [CrossRef](#)
- Cagnazzo C. [Implementation of the European regulation 536/2014 in Italy: the never-ending story.]. *Recenti Prog Med*. 2022;113(5):299-304. [CrossRef PubMed](#)
- European Commission. Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). 2016. [Online](#) Accessed May 2022.
- Cagnazzo C. The thin border between individual and collective ethics: the downside of GDPR. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1494-1496. [CrossRef PubMed](#)
- Casali PG; European Society for Medical Oncology (ESMO) Switzerland. Risks of the new EU Data Protection Regulation: an ESMO position paper endorsed by the European oncology community. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1458-1461. [CrossRef PubMed](#)
- von Niederhäusern B, Fabbro T, Pauli-Magnus C. The role of Clinical Trial Units in investigator- and industry-initiated research projects. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14161. [CrossRef PubMed](#)
- Farrell B, Kenyon S, Shakur H. Managing clinical trials. *Trials*. 2010;11(1):78. [CrossRef PubMed](#)
- Baer AR, Zon R, Devine S, Lyss AP. The clinical research team. *J Oncol Pract*. 2011;7(3):188-192. [CrossRef PubMed](#)
- Marchesi E, Cagnazzo C, Quattrini I, et al. How a Clinical Trial Unit can improve independent clinical research in rare tumors: the Italian Sarcoma Group experience. *Clin Sarcoma Res*. 2017;7(1):4. [CrossRef PubMed](#)
- Emanuel EJ, Schnipper LE, Kamin DY, Levinson J, Lichter AS. The costs of conducting clinical research. *J Clin Oncol*. 2003; 21(22):4145-4150. [CrossRef PubMed](#)
- Cagnazzo C, Testoni S, Guarrera AS, et al. [Clinical research coordinators: a crucial resource]. *Recenti Prog Med*. 2019; 110(2):65-67. [CrossRef PubMed](#)
- Cagnazzo C, Guarrera A, Cenna R, et al. [Clinical research: enough players to get out there?]. *Recenti Prog Med*. 2019; 110(6):285-291. [CrossRef PubMed](#)
- Horwitz RI. Complexity and contradiction in clinical trial research. *Am J Med*. 1987;82(3):498-510. [CrossRef PubMed](#)
- Cagnazzo C, Fagioli F. [Bureaucracy gives way to science. What good the pandemic has left.]. *Recenti Prog Med*. 2020;111(10): 565-567. [CrossRef PubMed](#)
- Cagnazzo C, Besse MG, Manfellotto D, et al. Lessons learned from COVID-19 for clinical research operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future? *Tumori*. 2021;107(1):6-11. [CrossRef PubMed](#)
- TransCelerate. Beyond COVID-19: Modernizing Clinical Trial Conduct. [Online](#) Accessed May 2022.



24. Lorusso D, Ray-Coquard I, Oaknin A, Banerjee S. Clinical research disruption in the post-COVID-19 era: will the pandemic lead to change? *ESMO Open*. 2020;5(5). [CrossRef PubMed](#)
25. Rogers A, De Paoli G, Subbarayan S, et al; Trials@Home Consortium. A systematic review of methods used to conduct decentralised clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6): 2843-2862. [CrossRef PubMed](#)
26. Coyle J, Rogers A, Copland R, et al. Learning from remote decentralised clinical trial experiences: A qualitative analysis of interviews with trial personnel, patient representatives and other stakeholders. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(3):1031-1042. [CrossRef PubMed](#)
27. Mowlem FD, Tenaerts P, Gwaltney C, Oakley-Girvan I. Regulatory acceptance of patient-reported outcome (PRO) data from bring-your-own-device (BYOD) solutions to support medical product labeling claims : let's share the success stories to move the industry forward. *Ther Innov Regul Sci*. 2022;56(4): 531-535. [CrossRef PubMed](#)



What will remain of the Impact Factor?

Valeria Scotti

Center for Scientific Documentation of IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia - Italy

ABSTRACT

This year the new 2022 version of Clarivate’s impact factor profoundly changed the setup for some journals. Complicated by the pandemic, the introduction of early access into the tally of articles lead to the question of whether impact factors can still be considered the most important parameter for traditional bibliometric evaluations.

Keywords: Bibliometric, COVID-19, Impact Factor, Journal Citation Report, Research evaluation

As has been the case for many years, at about this time of the year the world of research is full of expectancy. This year, even more so. Clarivate, as customary, has shared the 2022 release of the Journal Citation Report (JCR), which includes the Impact Factor scores relative to citations received in 2021 to articles published in 2019–2020. For the first time ever, JCR has introduced a major change and after years of debates on the value, calculation methods, use and relevance of the Impact Factor, considered the king of bibliometry for the evaluation of researchers and institutions, for the first time we jolted.

While the 2019 performance was in line with that in previous years, 2020 was heavily influenced by two events, which had an incredible—an in part unprecedented—weight: the inclusion of early access content in the JCR for the first time, and the emergence of COVID-19, a novel and prioritarian field of research. These events made the 2020 data particularly unusual. As Figure 1 shows, larger number of journals increased their impact factor from 2019 to 2020, as opposed to any other year-to-year interval in the past decade (Fig. 1) (1).

Analyzing the elements that created these remarkable changes showed that early access content contributed to Journal Impact Factor (JIF) citations for about 10%. The remaining remarkable change was due to a generalized increase in the volume of content published in 2020, the

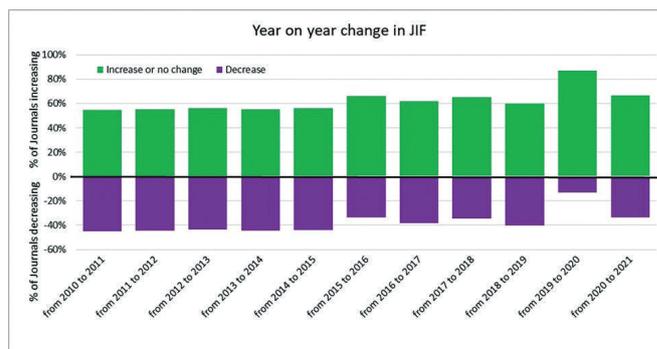


Fig. 1 - General trend of impact factor.

pandemic year. This most recent release contained over 25% more articles and citations compared to the previous year. It was not only articles on COVID-19: research efforts to face this global health crisis were extremely intensive across various disciplines (2). The pandemic impacted every aspect of life, from economy to tourism, political affairs, music, arts and sports, generating a global effort to find ways to understand it and deal with it.

In this whirlwind of novelty, there are still some open questions. First, how is early access content counted? For Web of Science early access is defined as “the version of the record” posted online prior to final assignment in a set volume/issue (3). The pandemic has given a great impetus to share (not just publish) new research outputs as quickly as possible (think of the use of preprints now also available in PubMed). But ahead of print or early access, the phenomenon existed for many years; hence, the need to incorporate early access in JCR to accurately represent how researchers use literature in their daily work. This approach made early access a new source of citations in JIF numerators last year, contributing to the widespread increase in JIF across the entire JCR. For the first time, early access content has been incorporated into the count of citable items

Received: July 14, 2022
Accepted: July 14, 2022
Published online: July 26, 2022

Corresponding author:
Valeria Scotti
Direzione Scientifica
Servizio di documentazione scientifica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Via Golgi 19
27100 Pavia - Italy
v.scotti@smatteo.pv.it



in the denominator (total of articles published in the previous two years) of the JIF (3,4). In addition, the continued expansion of early access content throughout 2021 provides another increase in the number of JIF numerator citations (calculated on citable articles, now including early access, published during the previous two years). COVID-19 did the rest.

First the first time, with an important leap in the category “Medicine General and Internal—SCIE,” *Lancet’s* IF surpassed that of the *New England Journal of Medicine* (NEJM). The *Lancet’s* IF more than doubled compared to the previous year, increasing from 79.32 in 2020 to 202.73 in 2021 (5). The IF of NEJM also nearly doubled, from 91.25 in 2020 to 176.07 in 2021 (5). *Lancet* can thank the COVID-19 pandemic for its surge, as three of the ten most cited scientific articles of 2021 appeared in the *Lancet*, all of them related to COVID-19 (Fig. 2).

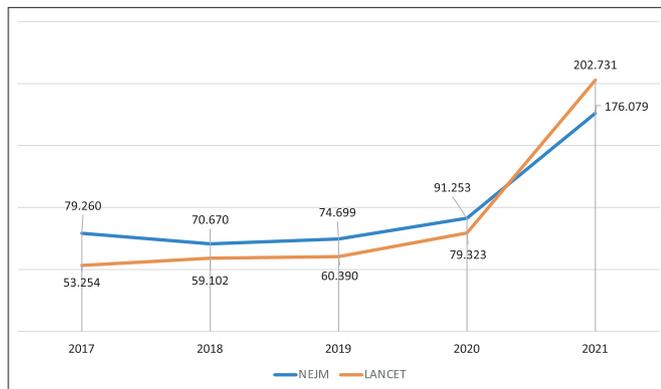


Fig. 2 - Journal Impact Factor (JIF) trend for *New England Journal of Medicine* and *Lancet*, the highest impact factor journals in Clarivate’s JIF.

Five other journals also had an impact factor higher than 100 for the first time and published a large amount of COVID-19 research: the *Journal of the American Medical Association*, *Lancet Respiratory Medicine*, *Nature Reviews Drug Discovery*, *Nature Reviews Immunology*, and *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. But many more registered an increase in their IF. Simply scrolling tweets on Twitter shows a flourishing of journals sharing their new IF, generally with a more or less substantial increase. With no doubt, we have no memory of other events that have come close to the effects that COVID-19 research documents had on citation records in 2021. However, as the impact factor is so sensitive to highly cited articles, there is a serious possibility that some journal scores will reach stratospheric heights this year, for collapsing the following year. Clarivate’s editorial integrity team is extremely efficient. It eliminates journals from its report, that is, does not attribute them an IF, if it identifies an anomalous

citation behavior that could distort it, such as excessive self-citation or citation stacking, sometimes called participation in “citation cartels” or “citation rings.” In the 2022 release of JCR, Clarivate removed 3 journals for self-citation; fewer than the 10 were removed in 2021 and the 33 removed in 2020.

In addition, this year Clarivate’s editorial integrity team identified a new type of citation behavior that could distort IF: we are talking about “self-stacking,” in which “a journal contains one or more documents with highly concentrated citations in the JIF numerator of the title itself.” (6). As this was the first year they defined the term, they issued warnings to six journals identified as “self-stacking citations,” instead of suppressing them, and the warning certainly deserves attention.

All those directly involved with citations and their metrics share a great question. Will we see a “return to normal” after the unprecedented changes reported above? Or will we continue to see new effects from the influx of COVID-19 research and the inclusion of early access content in JCR metrics calculations? Unfortunately, this superloaded boom-and-bust cycle will only fuel a greater sense of skepticism on the meaning and interpretation of the IF. And this brings me back to the title of this editorial: **what will remain of the Impact Factor?** Can it still be considered a cardinal bibliometric parameter for evaluating research? Will early access, which will increasingly count for the IF calculation, push magazines to rely more and more on these types of articles? Will this change the publisher models and the peer review, with a strive to publish quickly? What will happen to the H-index, which is based on citations received in articles incorporated in a volume/issue, as the IF itself was before this major upheaval? I am sure these questions are not just mine.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. McVeigh M 2022. Journal Citation Reports 2022: A preview: [Online](#) Accessed July 2022.
2. Teixeira da Silva JA, Tsigaris P, Erfanmanesh M. Publishing volumes in major databases related to Covid-19. *Scientometrics*. 2021;126:831-842. [CrossRef](#)
3. Collier K. 2021. The 2021 Journal Citation Reports: A continuing evolution in journal intelligence. [Online](#) Accessed July 2022.
4. Hubbard S. 2020. What’s next for JCR: defining ‘Early Access’. [Online](#) Accessed July 2022.
5. Source: 2021 Journal Impact Factor, *Journal Citation Reports* (Clarivate, 2022).
6. Quaderi N. 2022. Journal Citation Reports 2022: COVID-19 research continues to drive increased citation impact: [Online](#) Accessed July 2022.

Aspetti fisiopatologici, test coagulativi e test viscoelastici (POCT) nella gestione dell'emorragia grave

Paolo Simioni

Dipartimento di Medicina – DIMED, UOC di Medicina Generale a indirizzo Trombotico-Emorragico, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova - Italy

Classical and Point-of-Care tests in severe hemorrhage management

Hemorrhage is defined as an acute loss of blood from the cardiovascular system. The hemostatic cascade (comprising the vasculature, coagulation factors, the fibrinolytic and the platelet systems) is the physiological mechanism meant to control this event. Coagulation assessment is fundamental in the monitoring and treatment of hemorrhage. Over the years several classical laboratory-based diagnostic tests have been developed for the management of severe hemorrhage, however their main downside is the time necessary to obtain a result, which can be significant (between 40 minutes and an hour) and therefore not be entirely representative of a fast-changing clinical picture. Based on this need of faster results, Point-of-Care tests have been developed and implemented, since they can represent a diagnostic tool that allows a reduction of the time interval before appropriate intervention. They rely on instruments able to determine blood clot formation in whole blood samples upon activation of coagulation with specific reagents, and activation of platelets upon exposure to different drugs. The present review proposes an overview of both the available Point-of-Care tests such as Thrombelastography, for the assessment of blood clot formation, Impedance Aggregometry, for the function of platelets, and those still under improvement or missing entirely.

Keywords: Blood Coagulation Tests, Hemorrhage, Hemostasis, Platelet Function Tests, Point-of-Care Systems, Thrombelastography

Introduzione

L'attivazione della cascata coagulativa può avvenire attraverso una via estrinseca oppure una via intrinseca. La prima interviene in particolare quando si presentano, per esempio, danni dei tessuti che determinano una liberazione di fattore tissutale (TF) che è in grado di legare il fattore VII (FVII) della coagulazione, formando un complesso che attiverà la cascata coagulativa trasformando il fattore X (FX) in FX attivato (FXa). Il FXa, in seguito, attiva la protrombina in trombina, la quale trasforma il fibrinogeno in fibrina che, dopo polimerizzazione spontanea e azione del FXIIIa, porterà alla formazione

del coagulo stabile. Si tratta di una via veloce, cosiddetta "d'emergenza"; in realtà, *in vivo*, il complesso TF-FVIIa attiva preferenzialmente il fattore IX (FIX) in fattore IX attivato (FIXa) che a sua volta trasformerà il FX in FXa. Si tratta, per quanto riguarda quest'ultima, della via preferenziale di attivazione della coagulazione che spiega anche le ragioni del sanguinamento nel paziente emofilo con carenza di fattore VIII (co-fattore nell'attivazione del FX da parte del FIXa).

La via intrinseca invece può attivarsi per esempio per effetto di un danno endoteliale quale si può avere in una condizione di infiammazione. Viene esposto il collagene subendoteliale che è in grado di attivare la via intrinseca, molto più "lunga" rispetto a quella estrinseca, che giunge però anch'essa all'attivazione della via comune, ovvero del FX in FXa.

Vi è una serie di sistemi di inibizione fisiologica della coagulazione tra cui ben noto è quello dell'antitrombina. Si tratta di una proteina che lega, bloccandoli, i fattori II, X e IX attivati, ma anche altri fattori attivati. È presente anche il sistema della proteina C/proteina S in cui la proteina C attivata, attraverso il suo co-fattore proteina S, inattiva il fattore VIIIa e Va della coagulazione. Questi ultimi non hanno un'attività enzimatica bensì fungono da co-fattori ovvero da acceleratori della cascata coagulativa; in caso di una loro carenza, le reazioni enzimatiche della cascata coagulativa si rallentano favorendo una condizione pro-emorragica (emofilia A e paraemofilia).

Received: June 1, 2022

Accepted: June 9, 2022

Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Paolo Simioni
Dipartimento di Medicina – DIMED
UOC di Medicina Generale a indirizzo Trombotico-Emorragico
Azienda Ospedale-Università di Padova
Via Giustiniani 2
35128 Padova - Italy
paolo.simioni@unipd.it



Quando si esegue un PT (tempo di protrombina), si attiva la via estrinseca e si valuta il tempo di formazione del coagulo; viceversa, un PTT (tempo di tromboplastina parziale) si ottiene attivando la via intrinseca con sostanze inerti quale, per esempio, la silice micronizzata. In questi test globali, in realtà, si utilizza del plasma derivante dalla centrifugazione del sangue e quindi ci si pone in una condizione sperimentale ben diversa da quanto avviene *in vivo*, dove la coagulazione si verifica in presenza di tutte le componenti ematiche e dell'endotelio.

Le piastrine rappresentano delle superfici ottimali sulle quali avvengono i processi coagulativi. In caso di una loro mancanza, la cascata enzimatica che porta alla formazione del coagulo e dell'emostasi non può pertanto funzionare in modo ottimale.

Gli endoteli sono le superfici dove fondamentalmente risiedono i meccanismi di inibizione fisiologica della coagulazione. Quando per varie ragioni gli endoteli sono "perturbati", l'antitrombina può perdere la sua capacità inibitoria per alterazioni dei glicosaminoglicani (le nostre eparine endogene) presenti nella loro superficie.

Il sistema fibrinolitico entra in gioco costantemente quando si forma della fibrina, in particolare quando la bilancia coagulativa non è compensata in modo adeguato e si verifica una spinta eccessiva verso la produzione di fibrina. L'incremento del D-dimero è frutto dell'attività del sistema fibrinolitico che degrada la fibrina formata e stabilizzata ad opera del FXIIIa. Il test del D-Dimero è pertanto specifico nella diagnostica del tromboembolismo venoso perché, se presente, non significa necessariamente sia presente un trombo all'interno di un vaso. È invece espressione di presenza di fibrina formata e stabilizzata, vale a dire di attivazione del sistema coagulativo con fibrino-formazione che può anche, ma non necessariamente, condurre alla formazione di un trombo e all'occlusione di un vaso. Cosa che, nella maggior parte dei casi, di fatto non si verifica.

La trombina possiede svariate altre attività tra cui una serie di funzioni cellulari come, per esempio, la stimolazione della proliferazione dei fibroblasti, la regolazione della crescita dei neuroni, la mitogenesi delle cellule del muscolo liscio e molte altre. Quando la trombina viene inibita con un anticoagulante, si verificano di fatto un'interferenza o un blocco di una serie di azioni che vanno quindi al di là della semplice inibizione della cascata coagulativa.

Un concetto molto importante è sicuramente quello del livello minimo dei fattori della coagulazione per mantenere una normale emostasi in condizioni fisiologiche (Tab. I). I valori riportati si riferiscono alla soglia entro cui può ancora avvenire un'emostasi normale, vale a dire in assenza di uno dei fattori scatenanti (p. es., intervento chirurgico), i pazienti possono rimanere asintomatici benché i livelli di quel determinato fattore, anche se ridotti, siano superiori a un determinato valore.

Test laboratoristici classici e Point-of-Care

Quando si deve affrontare un'emorragia severa, si presentano due problematiche che riguardano la coagulazione. La prima è legata alla coagulopatia da perdita in quanto

TABELLA I - Concentrazioni plasmatiche dei fattori della coagulazione necessari per una normale emostasi. Per gentile concessione del professor simioni

Fattore	Concentrazioni plasmatiche necessarie per una normale emostasi
I	100 mg/dL
II	30-40%
V	30-40%
VII	30-40%
VIII	30-40%
IX	30-40%
X	30-40%
XI	20%
XII	Non necessario (?)
XIII	1%
PK	Non necessario (?)
HMWK	Non necessario (?)

l'emorragia determina di per sé la perdita di fattori e inibitori della coagulazione. Il secondo problema consiste in una coagulopatia diluizionale, generata dalla somministrazione di liquidi o emoderivati che porta a una riduzione del numero di piastrine e dei livelli di fibrinogeno. Possono subentrare poi lo shock, l'acidosi e l'ipotermia. Si genera un circolo vizioso con effetti negativi sulla coagulazione che si oppone alla risoluzione dell'emorragia stessa.

Un altro elemento importante è rappresentato dall'iperfibrinolisi che risulta associata a una mortalità molto elevata in corso di emorragia.

Il pannello classico dei test che si è chiamati a eseguire, nel caso in cui un paziente presenti un'emorragia severa, è costituito da: conta piastrinica, PT, aPTT, TT (tempo di trombina), ACT (tempo di coagulazione attivato), fibrinogeno, FDP (prodotti di degradazione del fibrinogeno)/D-dimero, AT (antitrombina).

Per ottenere i risultati di questi test è tuttavia necessario attendere dai 40 minuti a più di un'ora di tempo, in base ai diversi contesti organizzativi dei laboratori di urgenza. Pertanto, quando i risultati di questi test divengono disponibili, sono poco rappresentativi del reale assetto coagulativo di un determinato paziente in corso di emorragia severa, in quanto nel frattempo si è intervenuti con l'infusione di liquidi e di emoderivati e altri farmaci.

Da qui, la necessità di utilizzare dei test non convenzionali ma Point-of-Care (1-3), che possano fornire una rapida risposta utile nelle decisioni terapeutiche per quel paziente in corso di emorragia severa. Queste apparecchiature valutano la formazione del coagulo su del sangue intero, dopo attivazione della coagulazione con reagenti specifici. All'interno delle cuvette contenenti sangue intero, un pistoncino ruota avanti e indietro di pochi gradi. Una volta attivata la coagulazione nel campione di sangue, si formerà progressivamente un coagulo che tenderà a ostacolare il movimento del pistoncino. Si genererà

un segnale elettrico di “impedenza” che verrà rappresentato dal tromboelastogramma. Molto semplicemente, tanto più si genera fibrina e si stabilizza, tanto più il coagulo diviene consistente, tanto più il pistoncino risulterà impedito nel suo movimento e il tracciato tromboelastografico aumenterà di ampiezza. I vantaggi di tale metodica POC possono essere così riassunti: i risultati sono ottenuti su sangue intero, i test sono eseguiti direttamente al letto del paziente e le risposte sono disponibili in pochi minuti. Inoltre, i test viscoelastici sono utili perché le apparecchiature, la cui gestione è molto semplice, sono oggi disponibili anche in versione completamente automatizzata. Il problema che si può riscontrare può essere, semmai, di tipo interpretativo.

Nella fase iniziale, quando il pistoncino è libero di muoversi perché il sangue non è coagulato, si avrà una linea piatta del tracciato. Man mano che si forma il coagulo, si verificherà un aumento dell’ampiezza del tracciato tromboelastografico. La massima ampiezza sarà dunque espressione dell’entità e della qualità del coagulo.

La tromboelastografia consente di ottenere informazioni anche sulla presenza di iperfibrinolisi. Se il coagulo, infatti, viene aggredito dal sistema fibrinolitico, il pistoncino del sistema sarà nuovamente libero nel suo movimento per cui il tracciato diminuirà progressivamente in ampiezza fino anche a tornare, come nelle fasi iniziali, a una linea piatta.

In sintesi, la fase iniziale della formazione del coagulo (linea piatta) può essere immaginata come la fase iniziale di attivazione della coagulazione con trombinogenerazione. Quando la trombina agendo sul fibrinogeno lo trasforma in fibrina e si genera il coagulo, l’ampiezza del tromboelastogramma via via aumenta. Il tromboelastogramma descrive quindi la trombinogenerazione, la formazione della fibrina e la sua polimerizzazione con formazione del coagulo su sangue intero e, infine, l’effetto fibrinolitico sul coagulo stesso.

Tra i diversi test disponibili, può essere attivata la via estrinseca utilizzando un reagente che contiene fattore tissutale come nei test del PT. Possono essere utilizzati reagenti che attivano la via intrinseca come si fa per esempio nel PTT. Se si è interessati a valutare la formazione del coagulo senza il contributo delle piastrine, si può procedere attivando la

via estrinseca e bloccando l’attivazione piastrinica, cosa che permette una valutazione più precisa della formazione del coagulo dipendente dai livelli di fibrinogeno e di polimerizzazione della fibrina. Se è presente un’alterazione del tracciato tromboelastografico dovuto all’iperfibrinolisi, l’aggiunta di un antifibrinolitico al campione in esame permette di correggere gli effetti di quest’ultima sulla lisi del coagulo, ripristinando un tracciato normale. Infine, l’utilizzo dell’enzima eparinasi in grado di neutralizzare l’effetto dell’eparina permette di studiare campioni ematici di pazienti in corso di trattamento con questo anticoagulante (per esempio, pazienti cardiocirurgici in circolazione extracorporea).

Fondamentalmente i test coagulativi classici non aiutano nella scelta della terapia in fase acuta nei pazienti con emorragia grave. L’utilizzo, invece, delle metodiche POC permette di scegliere prontamente il trattamento (con emoderivati o altri farmaci) più appropriato per un certo paziente con emorragia severa in ogni determinato momento.

Nella Figura 1, è presentato un esempio di tracciato tromboelastografico in un caso di trauma pelvico con rottura dell’aorta. Il coagulo è poco consistente per la mancanza di fibrinogeno (in FIBTEM c’è una linea piatta). Si può osservare un’iperfibrinolisi sia nella fase finale sia in quella iniziale nella formazione del coagulo. Il coagulo pertanto viene degradato velocemente ed è necessario intervenire sia bloccando la fibrinolisi (acido tranexamico) che ripristinando i livelli di fibrinogeno.

In un altro esempio (Fig. 2), si può invece osservare un caso di tromboelastogramma eseguito in fase finale di bypass aorto-coronarico. Si potrebbe pensare di intervenire con acido tranexamico per la condizione di iperfibrinolisi evidente nel tracciato. È fondamentale in questi casi, però, chiedersi se il paziente stia sanguinando o meno. Il trattamento non deve essere mirato alla correzione del test tromboelastografico ma alla cura del paziente. Nel caso specifico, il paziente non aveva alcun sanguinamento in atto e il tracciato torna normale spontaneamente senza alcun intervento terapeutico dopo circa 30 minuti dal termine del bypass.

Per poter interpretare correttamente la funzione piastrinica sono necessari dei POC dedicati (4). Ne esistono vari, tra

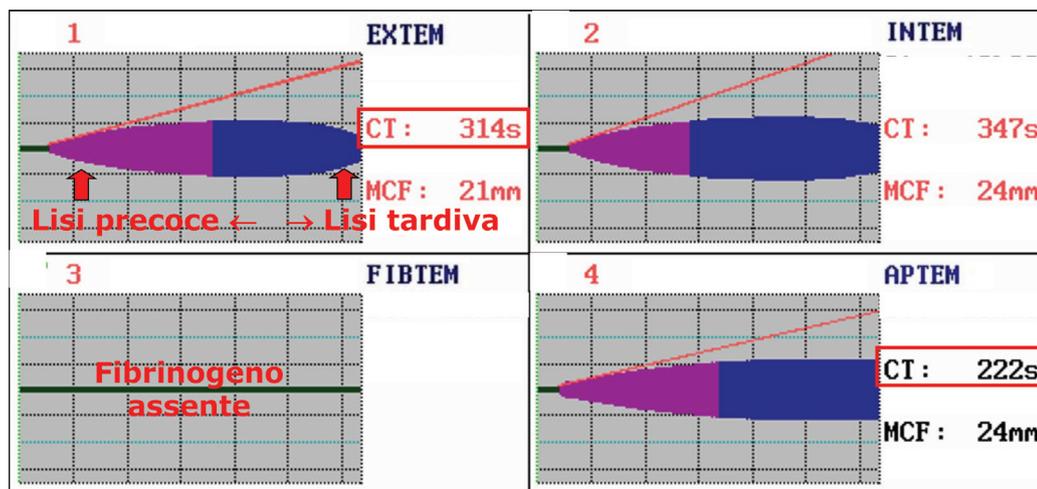


Fig. 1 - Tracciati ROTEM® di un caso di trauma pelvico con rottura dell’aorta. CT: clotting time; MCF: maximum clot firmness. Per gentile concessione del Professor Simioni.



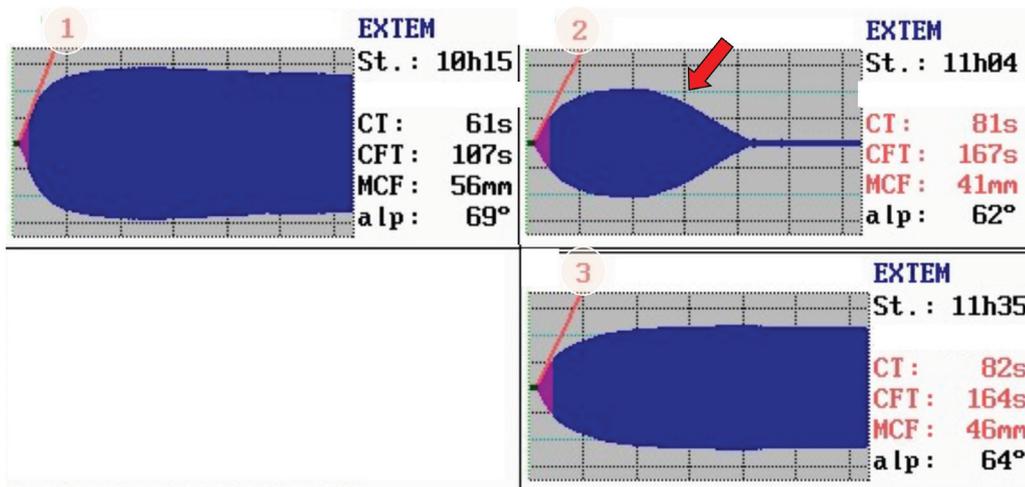


Fig. 2 - Tracciati ROTEM® di una fase finale di bypass aorto-coronarico. CT: clotting time; CFT: clotting formation time; MCF, maximum clot firmness. Per gentile concessione del Professor Simioni.

loro abbastanza sovrapponibili dal punto di vista tecnologico ma in grado di fornire informazioni diverse sui vari aspetti della funzione piastrinica più o meno indotta dai comuni agonisti. Per esempio, nell'aggregometro a impedenza Multiplate®, due elettrodi sono immersi nel campione di sangue intero che permette tra questi il passaggio di corrente elettrica. In caso di aggiunta di agonisti, le piastrine, aggregandosi, si depositano sulla superficie degli elettrodi per cui il passaggio della corrente verrà modificato conseguentemente.

In pochi minuti sarà possibile avere informazioni sull'aggregazione piastrinica indotta da agonisti e/od ostacolata da farmaci antagonisti (acido acetilsalilico, clopidogrel ecc.).

L'area sotto la curva (integrale) è proporzionale all'entità dell'aggregazione piastrinica dopo aggiunta di agonisti.

Esistono diversi test Multiplate® e i più utilizzati sono TRAPtest (attivatore trombina), ASPtest (attivatore acido arachidonico) e ADPtest (attivatore ADP). Il loro utilizzo permette di valutare la funzione piastrinica in presenza di farmaci antiaggreganti (acido acetilsalilico, clopidogrel ecc.).

In un paziente in trattamento con ASA 100 mg, l'aggregazione piastrinica viene inibita nell'ASPtest, mentre quella complessiva risulta normale così come quella indotta dall'ADP (Fig. 3).

Se un paziente è in terapia con clopidogrel, il test dell'acido acetilsalilico risulterà normale (ASPtest), mentre quello con l'ADP sarà inibito (Fig. 4).

Sono in via di sviluppo degli strumenti che permettono oggi di ottenere dati sulla trombinogenerazione di un

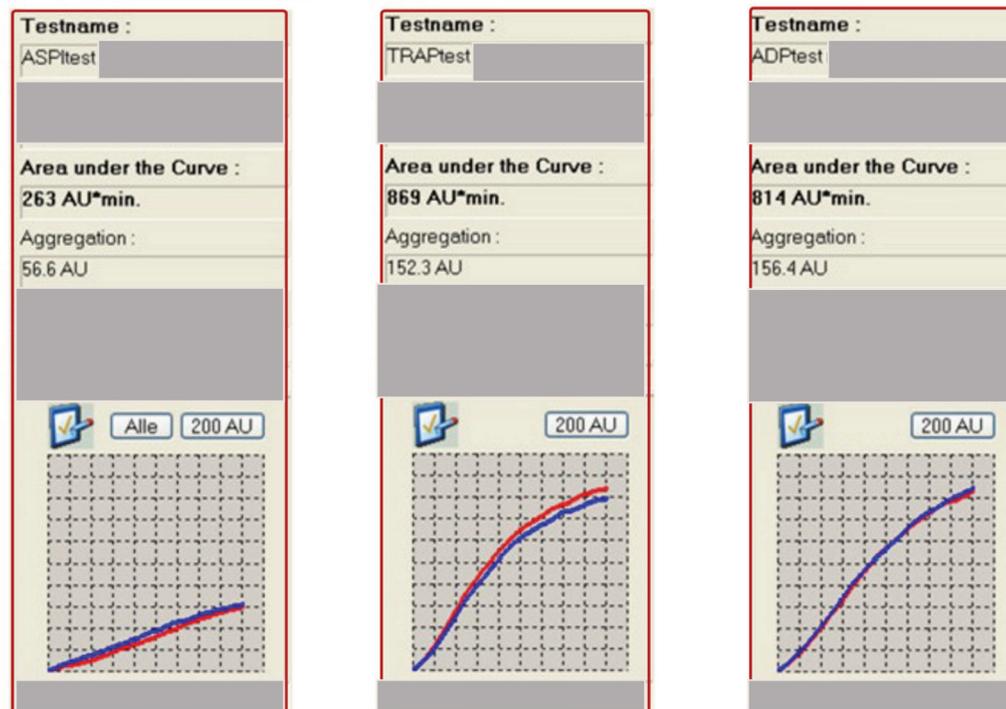


Fig. 3 - Tracciati ASPtest, TRAPtest, ADPtest Multiplate® di un paziente in trattamento con dose giornaliera di ASA 100 mg. AU: aggregation units. Per gentile concessione del Professor Simioni.

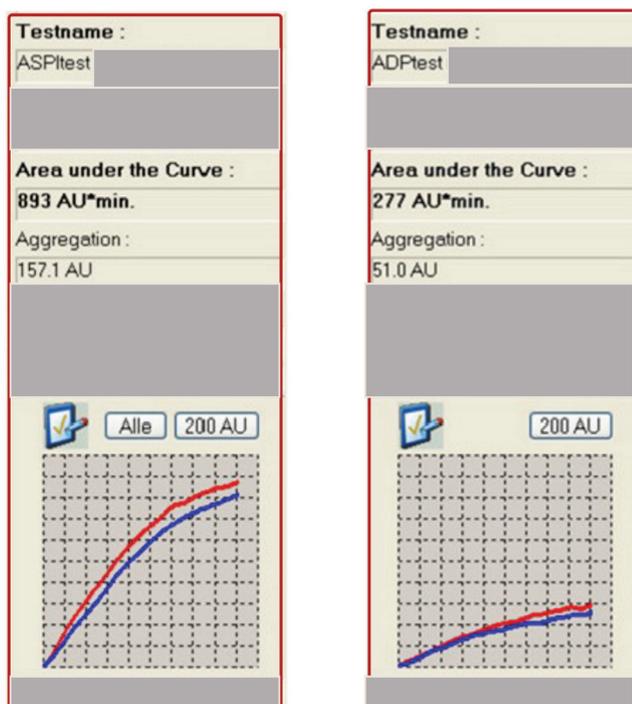


Fig. 4 - Tracciati ASPtest e ADPtest Multiplate® di un paziente in trattamento con dose giornaliera di Clopidogrel 75 mg. AU: *aggregation units*. Per gentile concessione del Professor Simioni.

determinato campione in circa 25-45 minuti. Purtroppo, si tratta di tempistiche ancora troppo lunghe per la gestione di un'emorragia critica. Si sta tuttavia lavorando per rendere questi test di trombinogenazione, molto utilizzati per la ricerca in campo medico, più vicini alla pratica clinica.

Conclusioni

In conclusione, le evidenze scientifiche disponibili sull'utilizzo dei diversi test POC non sono ancora così sufficienti e solide da consentire raccomandazioni forti sulla gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti con sanguinamento grave.

Al momento sono in fase di studio prototipi di apparecchiature sempre più complesse in grado di valutare altre

componenti implicate nella formazione del coagulo, come il flusso, la distanza dall'endotelio e i sistemi di inibizione fisiologica sulle superfici endoteliali.

Una grande assente nella valutazione della fisiopatologia della coagulazione attraverso i test POC attualmente disponibili, specialmente nei pazienti con emorragia severa, è la componente legata all'endotelio: non sono infatti ancora disponibili metodiche che permettano di indagare contestualmente l'interazione tra coagulazione ed endotelio in molte situazioni patologiche che sono alla base delle emorragie severe.

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, in the preparation of the article, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. Boscolo A, Spiezia L, De Cassai A, et al. Are thromboelastometric and thromboelastographic parameters associated with mortality in septic patients? A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021;61:5-13. [CrossRef PubMed](#)
2. Haas T, Görlinger K, Grassetto A, et al. Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(12):1320-1335. [PubMed](#)
3. Spiezia L, Radu C, Marchioro P, et al. Peculiar whole blood rotation thromboelastometry (Rotem) profile in 40 sideropenic anaemia patients. *Thromb Haemost*. 2008;100(6):1106-1110. [CrossRef PubMed](#)
4. Casso G, Lanzi F, Marcucci CE. Point-of-Care Platelet Function Tests. In: Marcucci CE, Schoettker P, eds. *Perioperative Hemostasis: Coagulation for Anesthesiologists*. Springer Berlin Heidelberg; 2015:45-63. [CrossRef](#)

Terapia trasfusionale con plasma, piastrine e crioprecipitato

Vanessa Agostini

UO Medicina Trasfusionale IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova. Centro Regionale Sangue-Liguria - Italy

Plasma, platelets and cryoprecipitates therapies

The present review gives an overview of the components, applications and risks of transfusion therapy. Fresh frozen plasma (FFP) transfusion is a widely used procedure both in a prophylactic and therapeutic context. In both scenarios the method of administration and the dosage are, improperly, the same; it is reported that in the clinical context FFP is inappropriately used in over 50% of cases. According to different guidelines its only recommended use is in a condition of critical hemorrhage, as there is no evidence of positive outcomes in its prophylactic administration. Platelet concentrates (PCs) are broadly used to support patients with thrombocytopenia, whether it is pre or postoperative, or in intensive care medicine. The only consensus on its use is the prophylactic administration when the patient's platelet count is lower than 10,000. Another use of PCs can be in reducing side effects and enhancing the effects of specific drugs, although this application is still complex. Cryoprecipitate usage in clinics is decreasing both due to its variable content of factors I, VIII, XIII and von Willebrand, and the amount of time necessary to obtain it. Of great importance in the transfusion therapy framework are the respiratory complications that can occur, such as Transfusion-Associated Cardiac Overload (TACO), Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI), Transfusion-Associated Dyspnea (TAD) and transfusion-induced sepsis. The suggested procedure when any of these (and other) complications occur is to seek consultation from the transfusion medicine unit.

Keywords: Blood platelets, Cryoprecipitates, Plasma, Platelet transfusion, Transfusion therapy

Introduzione

La direttiva europea "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components" definisce gli standard qualitativi per gli emocomponenti tra i quali il plasma fresco congelato (*fresh frozen plasma*, FFP) ad uso clinico e per la produzione industriale di medicinali plasmaderivati (MPD) (1).

Il suo contenuto è stato recepito a livello nazionale e declinato nel decreto ministeriale del 2 novembre 2015. Le unità di plasma destinate all'uso clinico possono essere costituite dall'emocomponente ottenuto dalla scomposizione di sangue intero (con un volume approssimativamente di 250 mL) oppure dal plasma raccolto direttamente dal donatore, attraverso plasmaferesi produttiva (volume di 600-700 mL) (2).

Se si considera il criterio di appropriatezza d'uso, nel contesto clinico in più del 50% dei casi si ricorre al plasma in modo del tutto inappropriato. In uno studio multicentrico osservazionale, condotto in 29 terapie intensive inglesi, dei pazienti che hanno ricevuto supporto trasfusionale con plasma (12,7%) solamente nel 48% dei casi l'emocomponente è stato trasfuso per un sanguinamento in atto, mentre nel restante 51% dei casi è stato richiesto a scopo puramente profilattico (per una correzione di dati laboratoristici oppure per profilassi peri-procedurale) (3).

Si ricorre al plasma, infatti, sia per prevenire un sanguinamento (indicazione profilattica) sia per arrestarlo (indicazione terapeutica) anche se, per questi due scenari così diversi, vengono utilizzate le stesse modalità oltre che gli stessi quantitativi.

Si tratta pertanto di un approccio di natura quasi fideistica, perché si ritiene che il FFP possa correggere un allungamento dei tempi della coagulazione, partendo dal presupposto che il tempo di coagulazione sia un buon predittore di sanguinamento e che il beneficio potenziale sia molto superiore rispetto al rischio legato alla trasfusione stessa. Dalla letteratura internazionale è noto, invece, come la relazione tra i parametri laboratoristici PT (tempo di protrombina) e aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivato) e la concentrazione dei fattori della coagulazione non sia di fatto lineare.

Talora i pazienti possono presentare modeste anomalie dei test di coagulazione standard (PT/aPTT) in assenza di

Received: May 31, 2022
Accepted: May 31, 2022
Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Vanessa Agostini
UO Medicina Trasfusionale
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Centro Regionale Sangue-Liguria
Largo Rosanna Benzi 10
16132 Genova - Italy
vanessa.agostini@hsanmartino.it



carenze critiche dei fattori della coagulazione che espongono a un rischio emorragico. Inoltre i test tradizionali standard di laboratorio studiano solo la parte plasmatica della coagulazione (5%) senza esplorare il restante 95% dell'assetto coagulativo che è legato, invece, all'interazione sulle superfici cellulari e alla formazione dei complessi coagulativi. Si parte dunque da presupposti che non trovano evidenza dal punto di vista clinico.

Da almeno quindici anni è, inoltre, noto come non vi sia un effetto dose-risposta nella trasfusione di plasma: all'aumentare delle unità che si trasfondono, se si prende un INR (*International Normalized Ratio*) alterato, la capacità di correzione del suo valore è in realtà molto bassa (4).

Per esempio, per portare un valore di INR di 4,0 a 1,5, bisognerebbe trasfondere 2,5 L di plasma; questo comporterebbe però una diluizione del paziente tale per cui ci si ritroverebbe costretti a trasfondere anche globuli rossi e piastrine (5).

In una revisione sistematica sulla capacità effettiva del plasma fresco di avere una propria rilevanza clinica, in cui sono stati analizzati più di 80 studi randomizzati controllati, è emerso come non vi sia di fatto un beneficio significativo nella maggior parte delle indicazioni cliniche prese in considerazione dall'analisi (6).

Se si considerano le diverse Linee Guida redatte nel corso degli anni passati, partendo dal 2010 con l'*American Association of Blood Banks* (AABB, 2010), passando al *National Blood Authority of Australia* (NBA, 2012) e alle *German Guidelines* (2016), si può notare come un solo punto è comunemente riconosciuto come meritevole: l'utilizzo del plasma fresco congelato in caso di emorragia critica. Non esiste evidenza, invece, sulla somministrazione profilattica di plasma né ancora meno sulla sua trasfusione per correggere livelli di INR che non siano superiori a 2 (7-9).

La Società Europea di Anestesia e Rianimazione (*European Society of Anaesthesiology*, ESA, 2016) raccomanda con un livello 2C l'utilizzo del plasma nel contesto di protocolli trasfusionali con rapporti fissi (10).

I colleghi inglesi (*British Society of Haematology Guidelines*, 2018) raccomandano il suo utilizzo nel paziente con emorragia critica, utilizzando strumenti di monitoraggio viscoelastico e sottolineando come il suo ricorso nel ridurre il rischio sia molto limitato per valori di PT tra 1,5 e 1,9 (avere un 1,4 o 1,5 di INR non autorizza di fatto una trasfusione di plasma in assenza di una clinica emorragica) (11).

I colleghi dell'*Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland* (AAGBI, 2016) suggeriscono di guidare sempre una strategia trasfusionale sulla base di strumenti di monitoraggio (12).

Ugualmente, nelle *Society of Cardiovascular Anesthesiologists Guidelines* del 2019, si riprende la necessità di monitorare il trattamento e in ogni caso di non procedere a una somministrazione profilattica nemmeno durante interventi di tipo cardiocirurgico (13).

La posizione recente dell'*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM *Guidelines*, 2020) è di non utilizzare plasma profilatticamente nel *non bleeding* e di non trasfonderlo, anche se si è al letto del paziente e se si ha necessità di eseguire procedure invasive, se non è in corso un sanguinamento (14).

Si tratta di raccomandazioni condizionali, ma le evidenze da studi randomizzati sono davvero limitate.

Nel caso di un paziente in terapia anticoagulante e con sanguinamento in atto, in prima linea vanno utilizzati i concentrati del complesso protrombinico; il ricorso alla trasfusione di plasma è riservato ai paesi in cui non sono disponibili i concentrati (15).

Nell'ambito della CID (*disseminated intravascular coagulation*) l'indicazione è di non somministrare una terapia trasfusionale se il paziente non ha un sanguinamento in atto (16).

Infine, nelle Linee Guida dell'*American Association for the Study of Liver Disease* del 2020 sono state prese in considerazione le raccomandazioni di quattro associazioni a livello internazionale (*Society of Interventional Radiology*, *American Gastroenterological Association*, *American College of Gastroenterology*, *American Association for the Study of Liver Diseases*) (17-20).

Solo la *Society of Interventional Radiology* (2019) raccomanda di mantenere un INR inferiore a 2,5 (18).

Si può dunque concludere come sia ampio il margine di miglioramento sull'utilizzo appropriato di un emocomponente che non è esente da rischi.

Concentrati piastrinici

Benché esistano tre tipologie di concentrati, in Italia se ne utilizzano sostanzialmente due tipi: il concentrato piastrinico da pool di *buffy-coat* e il concentrato piastrinico da aferesi. Anche i concentrati piastrinici devono rispondere ai requisiti qualitativi previsti dalla normativa vigente, declinati nello stesso decreto ministeriale del 2 novembre 2015 (2).

Il contenuto minimo di piastrine deve essere pari a 2×10^{11} per il pool di *buffy-coat*; da aferesi il volume richiesto è di 3×10^{11} , a meno che non si ricorra a un'aferesi da *multicomponent*.

Nel periodo perioperatorio fisiologicamente nella maggior parte degli interventi chirurgici si attende un calo della conta piastrinica, che generalmente si verifica tra il secondo e il quarto giorno, e, a seguire, invece, ci si aspetta una risalita della conta con il picco massimo atteso attorno al quattordicesimo giorno.

Una quota di pazienti giunge all'intervento chirurgico, in realtà, in una condizione di piastrinopenia. Le principali cause di piastrinopenia in terapia intensiva o nel post-chirurgico sono: pseudopiastrinopenia (artefatto laboratoristico), emodiluzione (estremamente frequente), il consumo, il sequestro, la ridotta produzione e la distruzione su base generalmente immunologica. Gli scenari che si possono presentare nella fase pre-operatoria sono davvero numerosi e una diagnostica differenziale viene sempre imposta.

Le Linee Guida riportano quanto siano bassi i livelli di evidenze sul supporto trasfusionale nell'ambito della chirurgia elettiva, ma anche in corso di procedure in urgenza o invasive.

L'unico dato solido con evidenza forte è la trasfusione profilattica nel paziente con meno di 10.000 piastrine (*American Association of Blood Banks*, AABB, 2015) (21).

In tutti gli altri scenari, vi sono raccomandazioni o senza grado di evidenza oppure assai deboli.

La stessa ESICM come unica raccomandazione solida indica la trasfusione sotto le 10.000 piastrine mentre in tutti gli altri scenari pone delle raccomandazioni di tipo condizionale (14).

La Linea Guida sviluppata dal gruppo di Medicina di Emostasi Perioperatoria francese riporta in quali scenari si possa pensare di neutralizzare l'effetto dei farmaci e quale sia la sua posizione in termini di quando e quanto supporto trasfusionale fornire con i concentrati piastrinici. Ricorda, in particolare, che, se si volesse neutralizzare parzialmente l'effetto del copidrogel, un unico concentrato piastrinico non sarebbe sufficiente e, soprattutto, che l'efficacia trasfusionale sarebbe ridotta con l'ultima assunzione del farmaco effettuata meno di 6 ore prima (lo stesso vale per il prasugrel). Per il ticagrelor la situazione è ancora più complessa, perché, se il farmaco è stato assunto entro le 24 h, la trasfusione piastrinica risulta inefficace e bisogna attendere 24 h dall'ultima assunzione per neutralizzarne parzialmente l'effetto (22).

L'efficacia della trasfusione piastrinica sulla consistenza del coagulo può essere monitorata con il tromboelastometro/trombelastografo, almeno in termini quantitativi. Nell'esempio qui proposto (Fig. 1) si può osservare un tracciato tromboelastometrico in un paziente cirrotico. A sinistra è rappresentato il basale, prima del supporto trasfusionale piastrinico: la consistenza del coagulo, documentata a 5 e a 10 minuti e poi come *Maximum Clott Firmness* (MCF), è ridotta. A seguito della supplementazione con concentrato piastrinico da pool di *buffy-coat* si è osservato un incremento di tutti e tre i parametri (A5, A10, MCF) in termini quantitativi, pur non avendo informazioni sulla loro funzionalità. Se ci si trova di fronte a una problematica di tipo quantitativo, un monitoraggio viscoelastico fornisce in tempi rapidi un'idea dell'efficacia o meno del trattamento.

Crioprecipitato

Oggigiorno il crioprecipitato, ottenuto a partire dal FFP, viene prodotto sempre meno.

Questo emocomponente contiene elevate quantità fattore VIII, di fattore di von Willebrand, di fibrinogeno e di fattore XIII, con una discreta variabilità da donatore a donatore. Deve essere scongelato a 37 °C e infuso immediatamente.

Una dose terapeutica di crioprecipitato è costituita generalmente da 10 unità che possono essere trasfuse singolarmente, come avviene in Italia, o a seguito del *pooling*, come avviene nel mondo anglosassone (2 pool di 5 unità ciascuno).

Anche in questo caso è necessario rispettare dei criteri qualitativi sempre indicati nel decreto ministeriale del 2 novembre 2015 (2).

I controlli di qualità prevedono la misurazione dei livelli di fattore VIII a garanzia di un corretto processo produttivo. Dato che viene ottenuto da un singolo donatore, a seconda delle sue caratteristiche, il quantitativo dei singoli fattori potrà essere estremamente differente.

Nell'esempio qui riportato (Fig. 2), si può osservare la somministrazione di 10 unità di crioprecipitato in un paziente con trauma maggiore. Il tracciato basale è di 5 mm in A10 (circa 100 mg/dL di fibrinogeno Claus). Ad avvenuta trasfusione, la risposta è assolutamente positiva perché si è passati a 11 mm in A10 (ben sopra i 150 mg/dL circa).

Diversi sono gli studi presenti in letteratura che hanno cercato di confrontare la trasfusione di crioprecipitato rispetto al concentrato di fibrinogeno. Per esempio in uno studio di fattibilità nel contesto del trauma maggiore, è emerso che, per ottenere il crioprecipitato, occorrono mediamente 90 minuti. Un tempo sicuramente maggiore rispetto a quello richiesto per un concentrato (23).

Strategie trasfusionali in un contesto di sanguinamento critico

Le strategie sono fondamentalmente di tre tipi: l'approccio *formula-driven* (una unità di emazie, una di plasma da 250 mL e una di concentrato piastrinico), l'approccio individualizzato (*goal-directed*) e quello *Lab-driven* (quasi ormai del tutto abbandonato).

In Europa esiste una disomogeneità in termini di utilizzo di pacchetti trasfusionali. Un lavoro a tal proposito si è proposto di comparare i pacchetti trasfusionali in sei trauma center europei. I risultati hanno messo in evidenza come le scelte siano assai differenti: chi parte con emazie e plasma, chi utilizza anche le piastrine e aggiunge fibrinogeno solo in seconda battuta e chi parte direttamente con emazie, plasma di produzione industriale e concentrato piastrinico (24).

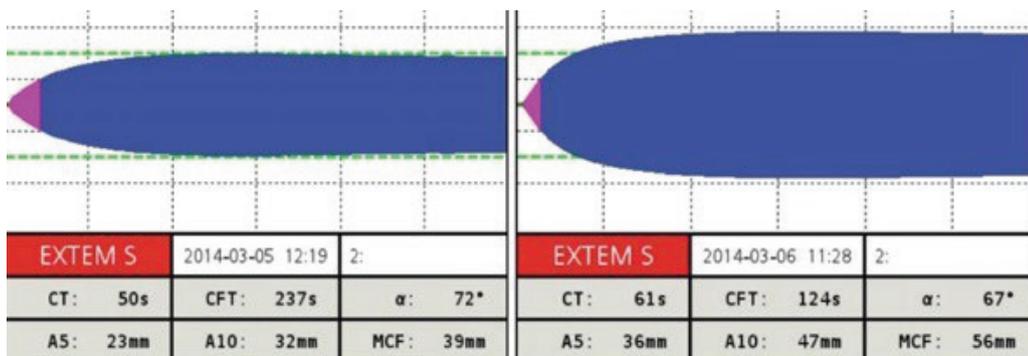


Fig. 1 - Tracciato EXTEM ROTEM® di un paziente cirrotico pre e post-trasfusione piastrinica (1 concentrato da 5 *buffy-coat*). CT: clotting time; CFT: clotting formation time; MCF: maximum clot firmness. Per gentile concessione della Dott.ssa Agostini.



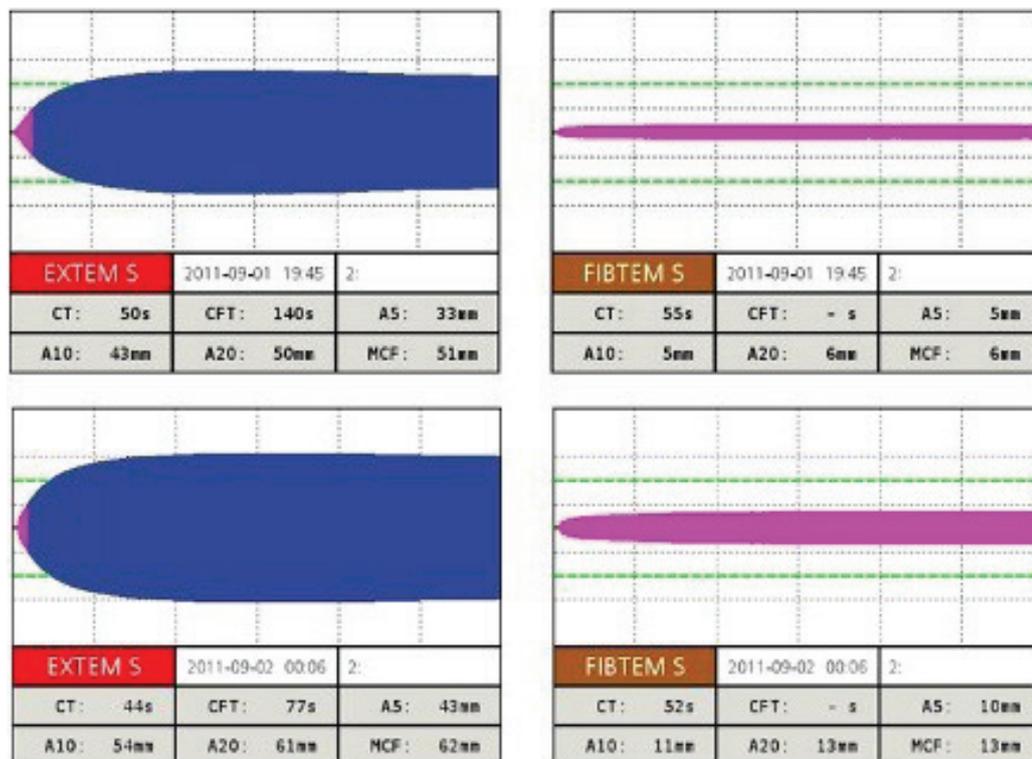


Fig. 2 - Tracciato EXTEM ROTEM® di un paziente con trauma maggiore pre- e post-trasfusione con crioprecipitato. CT: clotting time; CFT: clotting formation time; MCF: maximum clot firmness. Per gentile concessione della Dott.ssa Agostini.

Conclusioni

Di grande interesse in questo senso sono le complicanze respiratorie, in particolare: il sovraccarico circolatorio indotto dalla trasfusione (TACO, *Transfusion-Associated Cardiac Overload*), la TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*) e la dispnea associata alla trasfusione (TAD, *Transfusion-Associated Dyspnea*) oltre che la sepsi da trasfusione piastrinica. In quest'ultimo caso (trasfusione con concentrati), l'incidenza comparata con quella dopo trasfusione di globuli rossi (1:250.000) è pari a 1:10.000. Ogni volta che c'è il sospetto di reazione indesiderata alla trasfusione è importante la segnalazione alla medicina trasfusionale perché in grado di fare a ritroso le valutazioni in termini di segnalazione di emovigilanza. Le unità che si ricevono per norma devono essere sempre ispezionate prima di procedere con l'evento trasfusionale.

La TRALI è un'insufficienza respiratoria acuta che generalmente compare entro sei ore dalla trasfusione (Tab. I), con una frequenza di un evento ogni 5.000 unità.

Oggi si distinguono: la TRALI di tipo 1, nel paziente che non ha fattori di rischio per un'ARDS con esordio acuto, ipossiemia e presenza documentata di infiltrati bilaterali e che non ha evidenza di ipertensione atriale sinistra (e deve esserci il fattore temporale); la TRALI di tipo 2, nel paziente che può avere fattori di rischio per ARDS ma che non ha un'ARDS diagnosticata (25).

La TRALI è stata inizialmente considerata come una complicanza di tipo immunologico; dal 2008, in Italia e nel resto del mondo, sono state attuate delle strategie per la sua prevenzione, per cui il plasma ad uso clinico viene ottenuto

TABELLA I - Criteri per la diagnosi di TRALI secondo la *canadian consensus conference*. TRALI: *Transfusion-related acute lung injury*; ALI: *acute lung injury*. Con il permesso dell'editore (27)

1. TRALI	
a	ALI
I.	Esordio acuto
II.	Ipossiemia
	- Research setting: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ o $SpO_2 < 90\%$ in aria ambiente
	- Non research setting: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ o $SpO_2 < 90\%$ in aria ambiente o altra evidenza clinica di ipossiemia
III.	Infiltrati bilaterali alla radiografia del torace in proiezione frontale
IV.	Nessuna evidenza di ipertensione atriale sinistra (p. es., sovraccarico circolatorio)
b	Nessuna ALI preesistente alla trasfusione
c	Durante la trasfusione o entro 6 ore da essa
d	Nessuna relazione temporale con un fattore di rischio alternativo per ALI
2. Possibile TRALI	
a	ALI
b	Nessuna ALI preesistente alla trasfusione
c	Durante la trasfusione o entro 6 ore da essa
d	Una chiara relazione temporale con un fattore di rischio alternativo per ALI



solamente da donatori di sesso maschile o da donne che siano nullipare (con la difficoltà a volte di avere il dato di eventuali aborti). Esistono inoltre una TRALI che è causata da fattori dipendenti dal paziente e una causata da fattori legati al processo produttivo trasfusionale.

Il TACO è particolarmente frequente (1:100 unità trasfuse). Ci devono essere un criterio temporale rispetto all'evento trasfusionale (insufficienza respiratoria con edema polmonare nelle 12 h dall'evento), almeno un criterio maggiore e i criteri minori (è necessario fare il dosaggio del peptide natriuretico) (Tab. II).

TABELLA II - Criteri per la diagnosi di TACO. TACO: *Transfusion-associated circulatory overload*; SHOT: *serious hazards of transfusion* (28)

Pazienti classificati con TACO (diagnosi <i>surveillance</i>) devono manifestare almeno uno dei criteri richiesti* con un esordio durante o fino a 12 ore dopo la trasfusione (SHOT continua ad accettare casi fino a 24 ore) e un totale di 3 o più criteri, p. es., *A e/o B e un totale di almeno 3 (A-E)	
*Criteri richiesti (A e/o B)	
A	Compromissione respiratoria acuta o in peggioramento e/o
B	Evidenza di un edema acuto o in peggioramento basato su: <ul style="list-style-type: none"> • controllo medico e/o • imaging radiografico del torace e/o altre valutazioni non invasive della funzione cardiaca
Criteri aggiuntivi	
C	Evidenza di cambiamenti a carico del sistema cardiovascolare non spiegabili dalla condizione medica sottostante del paziente, inclusi: sviluppo di tachicardia, ipertensione, distensione venosa giugulare, ingrossamento del cuore e/o edema periferico
D	Evidenza di sovraccarico di liquidi compreso uno qualsiasi dei seguenti: un bilancio di liquidi positivo, un miglioramento clinico dopo la diuresi
E	Risultati di supporto di un biomarker rilevante, p. es., un aumento dei livelli del peptide natriuretico di tipo B (BNP) o del frammento amino-terminale del pro peptide natriuretico di tipo B (NT-pro BNP) superiore a 1,5 volte il valore pre-trasfusionale

I colleghi inglesi hanno sviluppato una *check list* (TACO *check list*) mandatoria per identificare i pazienti che possono essere a rischio di sviluppare un TACO (26).

È inoltre in corso uno studio per valutare se la somministrazione profilattica di diuretici riduca l'incidenza del TACO.

Per concludere, la TAD è, invece, un distress respiratorio che si verifica entro le 24 h dal supporto trasfusionale, una condizione che non deve avere i requisiti né della TRALI né del TACO.

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest. Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, preparation of the article, study design, the collection, analysis and interpretation of data, the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion. (CD-P-TS). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. In: EDQM 20th Edition.; 2020. [Online](#)
2. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Ministero della Salute. Decreto 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. (15A09709). GU Serie Generale n.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n.69. Accessed May 4, 2022. [Online](#)
3. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care*. 2011;15(2):R108-R108. [CrossRef PubMed](#)
4. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*. 2006;46(8):1279-1285. [CrossRef PubMed](#)
5. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(1):133-139. [CrossRef PubMed](#)
6. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DBL, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2004;126(1):139-152. [CrossRef PubMed](#)
7. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al; American Association for the Study of Liver; American Academy of Pediatrics; United States Army; American Society of Anesthesiology; American Society of Hematology. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010;50(6):1227-1239. [CrossRef PubMed](#)
8. National Blood Authority of Australia. Patient Blood Management Guidelines. 2012. Accessed May 4, 2022. [Online](#)
9. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(3):223-232. [CrossRef PubMed](#)
10. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Jun;34(6):332-395. [CrossRef PubMed](#)
11. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol*. 2018;181(1):54-67. [CrossRef PubMed](#)
12. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, et al. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016;71(7):829-842. [CrossRef PubMed](#)
13. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for



- Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2019;129(5):1209-1221. [CrossRef PubMed](#)
14. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):673-696. [CrossRef PubMed](#)
 15. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol.* 2013;160(1):35-46. [CrossRef PubMed](#)
 16. Wada H, Thachil J, di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):761-767. [CrossRef](#)
 17. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;73(1):366-413. [CrossRef PubMed](#)
 18. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(8):1168-1184.e1. [CrossRef PubMed](#)
 19. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):34-43.e1. [CrossRef PubMed](#)
 20. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jan; 115(1):18-40. [CrossRef PubMed](#)
 21. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al; AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205-213. [CrossRef PubMed](#)
 22. Godier A, Albaladejo P, On Perioperative Haemostasis Gihp Group TFWG; On Perioperative Haemostasis Gihp Group TFWG. Management of Bleeding Events Associated with Antiplatelet Therapy: Evidence, Uncertainties and Pitfalls. *J Clin Med.* 2020;9(7):2318. [CrossRef PubMed](#)
 23. Curry N, Rourke C, Davenport R, et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. *Br J Anaesth.* 2015;115(1):76-83. [CrossRef PubMed](#)
 24. Schäfer N, Driessen A, Fröhlich M, Stürmer EK, Maegele M; TACTIC partners. Diversity in clinical management and protocols for the treatment of major bleeding trauma patients across European level I Trauma Centres. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23(1):74. [CrossRef PubMed](#)
 25. Grey S, Bolton-Maggs P. Pulmonary complications of transfusion: Changes, challenges, and future directions. *Transfus Med.* 2020;30(6):442-449. [CrossRef PubMed](#)
 26. Narayan S, ed. Poles D et al. The Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2018 Annual SHOT Report (2019). [Online](#) (Accessed May 2022)
 27. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion.* 2004;44(12):1774-1789. [CrossRef PubMed](#)
 28. Andrzejewski C. BMPGS et al. International Society of Blood Transfusion, Working Party on Haemovigilance in collaboration with The International Haemovigilance Network and AABB (formerly the American Association of Blood Banks). Transfusion-associated circulatory overload (TACO). Definition; 2018. [Online](#) (Accessed January 2021).

Coagulopatia indotta da sepsi e coagulazione intravascolare disseminata

Antonino Giarratano

Dipartimento di Emergenza Urgenza AUOP "Giaccone", UOC Anestesia e Rianimazione e Terapia del Dolore, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" Palermo, Università degli Studi di Palermo - Italy

Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation

The definition of sepsis is usually associated to the innate immune system while instead, it is also connected to a response of the coagulation system, given that in septic patients thrombohemorrhagic events occur. The activation of the immune response and the recruitment of the coagulation system aim at the compartmentalization in the vascular stream of the response to the microorganism to avoid its spreading. This mechanism, as a side effect, exposes the organism to a variety of "dysregulations". Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) can present itself in septic patients with one of three different phenotypes: pro-coagulant, fibrinolytic and hemorrhagic. Associated to DIC, as it can be considered its predecessor, is Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) a prior, faster-evolving condition. International institutions have developed a scoring system to distinguish SIC from overt-DIC, which has the distinctive characteristics of a reduced platelet count in the initial stages and a higher INR value. Being a rapidly evolving condition SIC needs to be quickly diagnosed and treated; to this day no concrete recommendations exist regarding a therapeutic approach. Unfractionated heparin, antithrombin III, thrombomodulin and recombinant protein C have shown limited, or even non-existing, effects in SIC treatment, while the use of thromboelastography and thromboelastometry has represented a progress in the testing of coagulation-hemorrhagic conditions. The procedure to be followed is, besides microcirculation resuscitation, a prompt intervention with antibiotic treatment and the execution of a de-escalation protocol. Further studies are still necessary to define the most effective treatment for these conditions.

Keywords: Coagulopathy, Disseminated Intravascular Coagulation, Hemorrhage, Organ Dysfunction Scores, Sepsis, Sepsis-Induced Coagulopathy

Introduzione

La definizione della sepsi "risposta disregolata dell'ospite all'infezione" viene comunemente associata al sistema immunitario innato laddove, in realtà, lo è sempre anche a una risposta di tipo coagulativo. La sua attivazione ha la finalità di facilitare quella dei sistemi che favoriscono il *killing* del patogeno nelle prime fasi in cui l'infezione si sviluppa. Se questo è un dato fisiopatologico incontrovertibile, si ha la spiegazione del

motivo per cui nel paziente settico si verificano costantemente dei fenomeni di tipo trombotico-emorragici che complicano il processo settico stesso.

L'immunotrombosi è un concetto di fatto consolidato nella comunità scientifica. L'attivazione della risposta immunitaria e il reclutamento del sistema coagulativo hanno come obiettivo, in un'azione congiunta tra attività citochinica e monocitaria-macrofagica, la compartimentalizzazione nel torrente vascolare della risposta al microorganismo per evitare che quest'ultimo possa diffondersi e dare quei fenomeni che sviluppano il processo settico con la sua tipica disfunzione d'organo. Di contro, questi meccanismi espongono il paziente a sviluppare delle "disregolazioni" che possono evolvere in senso patologico.

Fondamentalmente tre fenotipi si associano al processo DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) (1).

Più frequentemente si verifica un'evoluzione verso un atteggiamento pro-coagulante che con più facilità determina fenomeni trombotici; altrimenti si attivano delle risposte, solitamente più tardive, che si possono presentare quando c'è una prevalenza di fibrinolisi (il processo settico si può associare ad altre situazioni che possono condizionare lo sviluppo della risposta coagulativa, per esempio, il trauma o il fatto

Received: June 1, 2022
Accepted: June 28, 2022
Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Antonino Giarratano
Dipartimento di Emergenza Urgenza AUOP "Giaccone"
UOC Anestesia e Rianimazione e Terapia del Dolore
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" Palermo
Università degli Studi di Palermo
Via del Vespro 127
c/o Azienda ospedaliera universitaria P. Giaccone, Palermo - Italy
antonino.giarratano@unipa.it



chirurgico); oppure possono presentarsi alcune forme, molto spesso asintomatiche, in cui il paziente manifesta improvvisamente una condizione di emorragia massiva.

Per la sua definizione bisogna intendere la SIC (*Sepsis-Induced Coagulopathy*), in rapporto con la DIC, che rappresenta per certi versi la sua evoluzione, come una condizione che si manifesta più precocemente e che deve essere velocemente diagnosticata, gestita e trattata.

Le società internazionali hanno introdotto e definito in modo chiaro il concetto di SIC per distinguerlo da quello di DIC conclamata. Nei sistemi a punteggio che vengono applicati, la differenza sostanziale si riscontra nella ridotta conta piastrinica durante le fasi iniziali, che si muove su basi numeriche ben differenti, e nel valore dell'INR (fondamentale per la diagnosi differenziale) (Tab. I). Vi è una stretta differenza con una DIC che non ha un'origine settica nel paziente critico, dove fondamentale è l'identificazione del focolaio infettivo e soprattutto la valutazione del SOFA Score (disfunzione d'organo che sia correlata al processo settico) (2).

TABELLA I - Sistemi a punteggio per la diagnosi di SIC e DIC. SIC: coagulazione indotta da sepsi; DIC: coagulazione intravascolare disseminata; FDP: prodotti di degradazione fibrinogeno/fibrina; INR: *international normalized ratio*; SOFA: *sequential organ failure assessment*. (Adattata da (2) con il permesso dell'editore)

	Punti	SIC	DIC conclamata
Conta piastrinica ($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	2	<100	<50
	1	$\geq 100, <150$	$\geq 50, <100$
FDP o D-dimero	3	–	Forte aumento
	2	–	Moderato aumento
	1	–	–
Tempo di protrombina-INR	2	>1,4	$\geq 6 \text{ s}$
	1	>1,2, $\leq 1,4$	$\geq 3, <6 \text{ s}$
Fibrinogeno (g/L)	1	–	<1
Punteggio SOFA totale	≥ 2	2	–
	1	1	–

Il punteggio SIC totale è pari a 4 o più con la somma del punteggio SOFA e dei criteri di coagulazione superiori a 2. Il punteggio totale SOFA è la somma di quattro elementi (*respiratory SOFA*, *cardiovascular SOFA*, *hepatic SOFA* e *renal SOFA*). Il punteggio totale DIC conclamata è pari a 5 o più. DIC: *disseminated intravascular coagulation*; FDP: *fibrinogen/fibrin degradation products*; INR: *international normalized ratio*; SIC: *sepsis-induced coagulopathy*; SOFA: *sequential organ failure assessment*.

È tipico della sepsi assistere a un paziente che sviluppa una risposta immunitaria-coagulativa disregolata anche in 30 minuti e trovare in un altro paziente critico settico clinicamente simile un'evoluzione diversa e infausta in tempi più lunghi anche oltre le 48 ore. Ciò si basa sul principio che la stessa risposta immunitaria coagulativa è modulata da paziente a paziente su base genetica e non è solo correlata alla virulenza del microorganismo. Basti pensare al fatto che spesso il bambino presenta più frequentemente una

risposta iperergica con 41 °C di temperatura mentre il paziente anziano al contrario manifesta la sua risposta immunitaria coagulativa accompagnata da una temperatura che può essere anche inferiore ai 35 °C (ipoergica). E talvolta quest'ultimo con questa tipologia di risposta che sembrerebbe peggiore è per certi versi "protetto" dall'evoluzione più rapida verso uno shock settico e verso una DIC, perché con le sue risposte immunitarie deficitarie è anche deficitaria la risposta pro-coagulante delle fasi iniziali. Da un lato, anche se può sembrare non logico sotto il profilo clinico, quest'ultima situazione può rappresentare "un vantaggio" nelle fasi iniziali nel proteggere il paziente da una rapida evoluzione infausta. Con lo stesso ragionamento al contrario il soggetto che ha una risposta troppo valida (per esempio, il giovane) può più facilmente evolvere sotto il profilo della risposta immunitaria innata e versante coagulativa verso una condizione prognosticamente più infausta.

In termini di evoluzione della risposta coagulativa si può notare una fase iniziale in cui è presente un fenotipo fibrinolitico fugace, che dipende dal rilascio iniziale dell'attivatore del plasminogeno (t-PA), mentre una successiva in cui il paziente manifesta la SIC, in cui prevale il ruolo dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PA-1) (3).

Il paziente settico coagula con estrema facilità, uno dei meccanismi patogenetici fondamentali dell'evoluzione verso la disfunzione dei singoli organi.

La SIC può dunque essere considerata come una fase iniziale-intermedia che può precedere la DIC. Si tratta di una costante per cui il paziente settico non deve essere approcciato secondo Linee Guida solo per la *resuscitation* del microcircolo e per la somministrazione dell'antibiotico ma anche per un monitoraggio stretto e attento dell'assetto coagulativo che condiziona l'evoluzione verso forme di disfunzione d'organo e verso exitus per le citate complicanze.

Nell'ambito della SIC un altro concetto importante è quindi il *source control*. Eliminare in maniera rapida e adeguata il focolaio è pertanto anche il miglior trattamento profilattico dell'evoluzione di una SIC verso la DIC (4).

Trattamenti della SIC

Al momento non esistono raccomandazioni solide sul tipo di terapia da utilizzare in questo tipo di coagulopatia.

Per quanto riguarda, per esempio, l'eparina non frazionata, lo studio HETRASE ha cercato di approfondire se il suo uso potesse ridurre la mortalità. Di fatto, su 319 pazienti, trattati con placebo o con 500 U/h di eparina frazionata per 7 giorni, non ha dato risultati statisticamente significativi e pertanto non può essere raccomandata (5).

Lo studio KYBERSEPT ha rappresentato invece il primo approccio dell'utilizzo degli inibitori della coagulazione nel paziente settico in cui si è cercato di sfruttare anche un effetto modulatore della risposta immunitaria innata, oltre che di ridurre la risposta iper-coagulante. Sono stati inclusi 2.314 pazienti che hanno ricevuto per endovena antitrombina III (6.000 UI per 4 giorni) oppure placebo. I risultati hanno dimostrato come non fosse emerso alcun effetto nei 28 giorni in termini di riduzione della mortalità. In questo ambito, si ritiene che il disegno di alcuni studi abbia condizionato forse troppo negativamente il loro esito, escludendo di fatto

meccanismi con un razionale fisiopatologico abbastanza forte (6).

Nel caso della trombomodulina, nello studio SCARLET (800 adulti con disfunzione d'organo trattati con 0,06 mg/Kg/die per 6 giorni o con placebo), non si è ottenuta nessuna significativa riduzione della mortalità e, per di più, il 5,8% dei pazienti ha presentato un aumentato rischio emorragico (7).

Per anni si è cercato di indagare anche sull'effetto della proteina C ricombinante. Purtroppo, anche in questo caso, in base allo studio PROWESS-SHOCK i risultati sono stati negativi in termini di un'adeguata riduzione della mortalità che ne giustificasse l'utilizzo (8).

In conclusione, se si considerano tutti i trattamenti oggi disponibili, le raccomandazioni fornite dalle diverse società sono gravate per la maggior parte dalla bassa qualità degli studi a loro supporto.

Di fronte al sospetto di SIC bisogna innanzitutto determinare se si tratta di un caso di sepsi e rimuovere precocemente la causa scatenante.

Diventa dunque di fondamentale importanza il controllo del processo settico verso la sua evoluzione in senso negativo. Oltre all'intervento di *resuscitation* del microcircolo, bisogna intervenire in maniera precoce, empiricamente in modo ragionato. Non si può attendere l'esito delle indagini colturali, bensì bisogna colpire velocemente con antibiotici adeguati (anche quelli di nuova generazione, soprattutto in caso di sepsi nosocomiali e poi eseguire una *de-escalation*, per evitare che peggiorino le resistenze agli antibiotici presenti negli ospedali).

Conclusioni

In conclusione, la tromboelastografia e la tromboelastometria rappresentano sicuramente un progresso del *testing* delle condizioni coagulativo-emorragiche. Purtroppo, nel caso della SIC, gli studi non sono di aiuto. Una delle principali criticità è legata al fatto che la fase endoteliale non viene studiata con questi strumenti. L'alterazione dell'endotelio rappresenta sotto tutti i profili un momento centrale. Da questa considerazione, oltre a far emergere la necessità di prevedere studi più approfonditi nel prossimo futuro, si riesce a comprendere perché, probabilmente, non siano stati ottenuti i risultati attesi con i diversi trattamenti basati su anticoagulanti e inibitori naturali quando questi test sono stati applicati a pazienti con una condizione di sepsi in atto di cui non era possibile determinare il timing evolutivo.

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest. Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, in the preparation of the article, in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2(1):15. [CrossRef PubMed](#)
2. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology*. 2020;132(5):1238-1245. [CrossRef PubMed](#)
3. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. [CrossRef PubMed](#)
4. de Waele J, Martin-Loeches I. Advances in source control in patients with sepsis and septic shock. *ICU Manag Pract*. 2018;18(3):171-174. [Online](#) (Accessed June 2022)
5. Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med*. 2009;37(4):1185-1196. [CrossRef PubMed](#)
6. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;286(15):1869-1878. [CrossRef PubMed](#)
7. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al; SCARLET Trial Group. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(20):1993-2002. [CrossRef PubMed](#)
8. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055-2064. [CrossRef PubMed](#)

Gestione dell'emorragia ostetrica

Maria Grazia Frigo

Unità operativa di Anestesia e Terapia Intensiva in Ostetricia, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma - Italy

Major obstetric hemorrhage management

Postpartum hemorrhage (PPH) is to this day one of the leading causes of maternal death and its diagnosis is still highly subjective, as it relies on unprecise estimates of the amount of blood loss. There are three areas in which PPH outcomes can be improved: prevention, treatment and rescue. PPH can escalate to a graver clinical picture of Severe Acute Maternal Morbidity (SAMM) due to an inaccurate estimate of the blood loss, inability to identify an at-risk patient, delays in testing and availability of hemoderivatives, and lack of clear guidelines and interdisciplinary communication. Many factors can predispose to PPH and in clinical practice the many causes of its insurgence are summarized with the 4T formula: Tone (uterine atony), Trauma (laceration/hematoma), Tissue (retained tissue/invasive placenta), Thrombin (coagulation).

Some precautions can be taken in preventing PPH such as the use of uterotonics, the administration of oxytocin, the timing of umbilical cord clamping, and the monitoring of anemia and the platelet to fibrinogen concentration ratio. In recent years studies have been published with the goal of leading PPH diagnosis and management through universal guidelines, *point-of-care* testing and interdisciplinary approaches. The proposed algorithms, albeit not yet validated, are useful in the clinical practice; similarly beneficial is the use of reliable predictive panels such as the Modified Early Obstetric Warning System.

Keywords: Blood coagulation, Obstetric Labor Complications, Postoperative hemorrhage, Postpartum hemorrhage, Pregnancy complications

Introduzione

L'emorragia post-partum (EPP) rimane una delle principali cause di morte materna in tutto il mondo e si stima che causi la morte di una donna ogni 10 minuti (1).

L'EPP è comunemente definita come una perdita di sangue superiore a 500 millilitri (mL) dopo il parto vaginale e a 1.000 mL dopo il parto cesareo (2).

Tuttavia le definizioni variano e la diagnosi di EPP è soggettiva, spesso basandosi su stime imprecise della perdita di sangue. La perdita è da considerarsi fisiologica al di sotto di 500 mL di sangue e si parla di EPP minore tra 500 e 1.000 mL, a prescindere dalle modalità di espletamento del parto. Perdite di sangue superiori a 1.000 mL rientrano nella definizione di EPP maggiore e, a loro volta, possono essere controllate se richiedono un monitoraggio attivo per mantenere un equilibrio emodinamico nella puerpera; sono invece

definite persistenti se vi è una compromissione della stabilità emodinamica materna. Per valori di perdite di sangue superiori a 2.000 mL, si rientra in un quadro clinico di emorragia massiva che può condurre all'exitus se non vi è un tempestivo trattamento.

Tre sono le grandi aree di intervento in cui gli esiti dell'EPP possono essere migliorati: i) prevenzione, ii) trattamento e iii) rianimazione.

La maggior parte delle partorienti si colloca in una finestra di perdita sotto i 1.000 mL, quindi nell'ambito della prevenzione. Tra i 1.000 mL e i 2.000 mL è possibile agire tempestivamente con trattamenti mirati che tengano sotto controllo l'emorragia. Per valori, invece, di perdite maggiori di 2.000 mL, si entra in una zona a rischio di morte. In questa fase è fondamentale una gestione attiva in strategia di equipe (1).

Lo shock emorragico viene definito come un'ipoperfusione tissutale risultante da una diminuzione acuta e prolungata del volume sanguigno circolante. I fattori che ne influenzano la gravità sono: i) la velocità con cui si sviluppa l'emorragia; ii) la consistenza del volume di sangue perduto; iii) l'efficienza dei meccanismi di compensazione; iv) la possibilità di controllare l'emostasi.

Tutti questi fattori vanno considerati prestando attenzione al fatto che le donne gravide presentano un assetto coagulativo nettamente diverso che le protegge dal rischio emorragico durante la gravidanza ma che le espone a tale rischio in maniera esponenziale dopo il secondamento.

È stato stimato che in casi di emorragia massiva, in assenza di trattamenti, l'esito di exitus avviene in 2 ore per emorragia

Received: May 19, 2022
Accepted: May 24, 2022
Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Grazia Frigo
Unità operativa di Anestesia e Terapia Intensiva in Ostetricia
Ospedale Fatebenefratelli
Isola Tiberina
Via Ponte Quattro Capi 39
00186 Roma - Italy
mariagrazia.frigo@fbf-isola.it



post-partum e in 12 ore in caso di emorragia ante-partum. In quest'ultimo caso, i tempi sono più lunghi perché la donna si trova ancora in un assetto coagulativo protettivo.

La morbosità materna grave acuta

La morbosità materna grave acuta (*Severe Acute Maternal Morbidity*, SAMM) è anche nota come *near miss*, definita dall'OMS come il caso di una donna che sarebbe presumibilmente morta ma che, invece, è sopravvissuta a complicazioni insorte durante la gravidanza, il parto e fino a 42 giorni dal termine della gravidanza stessa. Le donne che sopravvivono a condizioni potenzialmente letali, derivate da complicazioni legate alla gravidanza e al parto, hanno molti aspetti in comune con coloro che muoiono per tali complicanze. Questa somiglianza ha portato allo sviluppo del concetto di mancato incidente nella salute materna.

È stato dimostrato che fattori sociodemografici (p. es., esclusione sociale, povertà, scarsa cura prenatale), clinici (p. es., anemia prenatale) e di altro tipo (p. es., personale clinico esperto, disponibilità di farmaci e di emoderivati, buoni servizi di maternità ecc.) influenzano la progressione di una donna lungo il continuum di morbidità e mortalità (3).

I fattori che predispongono la partoriente a SAMM sono:

- EPP > 1.500 mL;
- Diminuzione della concentrazione di emoglobina (Hb) peri-partum ≥ 4 g/dL;
- trasfusione acuta, ≥ 4 unità di sangue;
- coagulazione intravascolare disseminata (DIC) o shock;
- necessità di ulteriori procedure non ostetriche (p. es., radiologia interventistica/isterectomia/laparotomia);
- perdita di sangue che porta alla compromissione di organi vitali;
- ricovero in terapia intensiva.

Gli errori più comuni nella gestione dell'EPP che portano la paziente a SAMM sono legati principalmente a stime errate della perdita di sangue, che spesso viene sottovalutata, generando un ritardo nel trattamento che può risultare non appropriato in mancanza dell'identificazione eziologica. Un altro fattore molto frequente è l'incapacità di identificare la paziente a rischio e di conseguenza di essere proattivi nella gestione della situazione. Altri ritardi, come per esempio quelli nella diagnostica di laboratorio, nella disponibilità di emoderivati e nell'individuazione del limite tra fisiologia e criticità, possono compromettere gli esiti dei trattamenti. Infine, la mancanza di algoritmi e di Linee Guida unite a una competenza e a una formazione insufficienti, a una comunicazione interdisciplinare inefficace e a un'organizzazione inadeguata è un fattore sfavorevole nella gestione dell'EPP.

Le misure di prevenzione prevedono l'identificazione precoce dei casi a rischio, buone pratiche cliniche e una comunicazione efficiente tra le diverse figure professionali coinvolte.

I fattori associati a un rischio basso di EPP possono essere: gravidanza singola, ≤ 4 parti vaginali, disturbi emorragici non noti e nessuna storia di EPP e di incisione intrauterina precedente. I fattori che predispongono la partoriente a un rischio medio di EPP possono essere: EPP pregressa, precedente/i

parto/i cesareo/i o chirurgia uterina, gestazione multipla, > 4 parti precedenti, corioamnionite (anche causa di sepsi), storia di EPP, stima fetale > 4 kg e obesità patologica (indice di massa corporea, IMC, > 35). Invece, i fattori associati a un rischio elevato possono essere: placenta previa, sospetta placenta accreta o percreta, Ht (*ematocrito*) < 30 o altri fattori di rischio, Plt (*piastrine*) < 100.000 e sanguinamento attivo e coagulopatia nota (4).

Tuttavia, molti casi di emorragia post-partum non presentano fattori di rischio identificabili. L'EPP può verificarsi in qualsiasi gravidanza e la maggior parte delle donne con EPP (61%) non ha fattori di rischio diversi dall'età materna e dal taglio cesareo (5).

Cause di EPP

Le cause di EPP possono essere molteplici. Nella pratica clinica vengono riassunte sinteticamente attraverso la formula delle "4T" (6,7):

- **tono** (in relazione alle possibili anomalie della contrazione uterina, nel 70% dei casi atonia uterina);
- **tessuto** (per la ritenzione di tessuto amniocoriale o placenta ritenuta, 10% dei casi);
- **trauma** (per esempio, lacerazioni cervicali, vaginali o del perineo, inversione uterina, 20% dei casi);
- **trombina** (in relazione ad anomalie congenite o acquisite della coagulazione e a disordini emocoagulativi dovuti a disfunzione della trombina, 1% dei casi).

In caso di segni clinici di coagulopatia non è necessario attendere i risultati di laboratorio per iniziare il trattamento trasfusionale. Questi possono includere: trasudato dai siti di iniezione della puntura o dal campo operatorio, ematuria, petecchie, emorragie della congiuntiva o delle mucose e atonia uterina secondaria a un aumento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno. I segni di laboratorio possono includere: PLT < $50 \times 10^9/L$, PT > 1,5 rispetto al normale, INR > 1,5, aPTT > 1,5 rispetto al normale, concentrazione di fibrinogeno < 2,0 g/L.

Durante la gravidanza si verificano vari cambiamenti nella fisiologia della coagulazione. Vi sono un aumento dell'attività dei fattori procoagulanti e una diminuzione di alcuni fattori anticoagulanti naturali e della fibrinolisi. Si osservano un aumento del fattore di von Willebrand, dei fattori II, VII, VIII e X e dell'inibitore dell'attivatore di plasminogeno di tipo 1 e una diminuzione della proteina S insieme a un aumento alla resistenza alla proteina C reattiva. Per molti di questi cambiamenti, sono state stabilite strette correlazioni con i cambiamenti ormonali della gravidanza e in particolare con l'aumento dei livelli sierici di estradiolo (8).

Altro fenomeno caratteristico della gravidanza e di cui tenere conto è la *plethora gravidarum*, caratterizzata da un aumento della gittata cardiaca dal 30% al 50% a partire dalla sesta settimana. Contestualmente, il volume totale di sangue aumenta in modo proporzionale alla gittata cardiaca ma l'aumento del volume plasmatico è maggiore rispetto alla massa dei globuli rossi. In queste condizioni: il volume plasmatico aumenta del 48%, pari a 1.250 mL, la massa eritrocitaria

aumenta del 18%, pari a 250 mL, l'ematokrito (Hct) si riduce dal 40% al 33% e l'emoglobina viene ridotta per diluizione (da 13,3 a circa 12,1 g/dL). Il tutto comporta un'ipervolemia protettiva in gravidanza che ha come effetto la riduzione della viscosità ematica e il miglioramento della perfusione placentare, favorendo gli scambi materno fetali di gas e sostanze nutritive.

È molto importante, inoltre, valutare l'anemia in gravidanza. Nelle donne in gravidanza, concentrazioni di emoglobina ≥ 10 gr/dL vengono considerate fisiologiche. Per valori di emoglobina che vanno da 100 g/L fino a valori < 70 g/L, si considera un quadro di anemia da lieve a severo. A valori elevati di ematokrito, i globuli rossi occupano la parte centrale del flusso sanguigno, spingendo le piastrine verso le pareti del vaso. Ciò induce un'interazione migliore tra le piastrine e la parete del vaso in caso di danno.

L'Istituto Superiore di Sanità raccomanda un esame emocromocitometrico completo all'inizio della gravidanza e alla settimana 28 per consentire un trattamento ottimale dell'anemia.

Dovrebbero essere indagati i casi con livelli di emoglobina inferiori alla norma per il periodo della gravidanza (Hb < 11 g/100 mL nel primo trimestre e Hb $< 10,5$ g/100 mL a partire dalla 28^a settimana) e dovrebbe essere prescritta una terapia adeguata, fornendo alle donne informazioni sui possibili effetti collaterali. Il dosaggio della ferritina sierica è sufficiente per la diagnosi di anemia sideropenica: un valore < 30 μ g/L è prova di carenza di ferro e anemia sideropenica.

È inoltre importante la conta delle piastrine in relazione alla concentrazione di fibrinogeno. Questo rapporto può indicare un rischio aumentato di EPP.

Per gestire al meglio il rischio di EPP nelle pazienti si fa riferimento alla matrice dei tre pilastri della gestione del sangue del paziente che consiste nell'ottimizzare l'ematopoiesi (1° pilastro), nel ridurre il *bleeding* (2° pilastro) e nell'ottimizzare la tolleranza all'anemia (3° pilastro). Il tutto richiede un approccio di tipo multidisciplinare (9).

Prevenzione dell'EPP nel parto vaginale: trattamento attivo del III stadio

Alcuni accorgimenti possono aiutare a prevenire l'EPP nel parto vaginale: tra questi, l'uso di uterotonici dopo l'espulsione della spalla anteriore o del feto (ossitocina 10 UI/im), il clampaggio del cordone ombelicale non prima di 1-3 minuti dopo l'espulsione del feto e la trazione controllata del cordone solo dopo somministrazione di ossitocina e una volta verificati i segni di distacco di placenta. Si ha diagnosi di III stadio prolungato a 30 minuti dalla nascita, se è stata somministrata ossitocina, altrimenti a 60 minuti nell'approccio fisiologico.

È raccomandabile informare la paziente prima del parto riguardo alle diverse opzioni per la gestione della terza fase e consigliare la somministrazione di ossitocina, perché associata a un rischio ridotto di emorragia post-partum (10 UI/im di ossitocina dopo l'espulsione della spalla anteriore).

Se una donna a basso rischio di EPP richiede un approccio fisiologico senza ossitocina, si raccomanda di informarla in dettaglio dei benefici associati al trattamento. Se la donna,

dopo aver ricevuto queste informazioni, conferma la valutazione personale del rapporto beneficio/danno favorevole all'approccio fisiologico, si raccomanda di supportarla in questa scelta, documentando l'assistenza del travaglio concordata nella cartella (p. es., compilazione del piano parto).

L'ossitocina è il farmaco di scelta per la prevenzione dell'EPP anche nel parto cesareo. Una dose di ossitocina endovenosa di 3-5 U/ev è raccomandata nelle donne a basso rischio di EPP dopo cesareo, seguita da una lenta infusione di 8-10 U/ora in soluzione isotonica in 2-4 ore.

Segni clinici e sintomi dell'EPP

Come precedentemente riportato, la stima errata della perdita di sangue è uno degli errori più frequenti che porta a un'EPP. Pertanto, sarebbe buona norma quantificare piuttosto che stimare. Quantificare la perdita di sangue è significativamente più accurato rispetto alla stima della perdita di sangue. Si è visto che la valutazione visiva della perdita sottostima di circa il 30-50% e che, al contrario, la quantificazione corretta riduce i ritardi nel trattamento. Si raccomanda di misurare la perdita di liquidi e sangue prima del parto e dopo, mediante sacche graduate e/o pesando la garza imbevuta di sangue e coaguli. Il peso di 1 grammo corrisponde a 1 mL di sangue.

Nella valutazione dell'EPP, può essere di aiuto orientarsi facendo riferimento alla "regola del 30". Nel caso in cui si verificano i seguenti eventi:

- pressione sistolica caduta di 30 mmHg
- frequenza cardiaca aumentata di 30/min
- frequenza respiratoria aumentata di 30/min
- emissione diuresi < 30 mL/ora
- Hb (Hct) diminuito del 30%

è probabile che la donna abbia perso il 30% del volume del sangue circolante, determinando un pannello di shock moderato.

Per valutare l'entità dello shock si può ricorrere allo *shock index*. Esso valuta il rapporto tra il battito cardiaco (*heart rate*, HR) e la pressione sanguigna sistolica (*systolic blood pressure*, sBP). Il rapporto HR/sBP è considerato normale per valori $< 0,7$. Quando il rapporto HR/sBP è > 1 , indica shock severo e necessità di intervenire tempestivamente con una trasfusione (10).

Da studi recenti, è stato dimostrato come anche il sistema MEOWS (*Modified Early Obstetric Warning System*) sia uno strumento con buoni sensibilità, specificità e valore predittivo per predire la morbidità materna (Fig. 1) (11).

- Con 1 parametro giallo: ricontrollare i parametri nell'arco di 30-60 minuti.
- Con 2 parametri gialli e 1 rosso: far valutare la situazione a un dottore e ricontrollare i parametri ogni 30 minuti.
- Con più di 2 parametri gialli o più di 2 rossi: far valutare la situazione immediatamente a un medico e ricontrollare i parametri ogni 15 minuti.

Come detto in precedenza, un aspetto molto importante è la comunicazione interdisciplinare. Una comunicazione poco

	Ora																			
Atti respiratori/min	≥ 25																			
	20-24																			
	11-19																			
	≤ 10																			
SpO2	96-100%																			
	≤ 95																			
Temperatura °C	≥ 38																			
	37,5-37,9																			
	36-37,4																			
	35,1-35,9																			
	≤ 35																			
Frequenza cardiaca bpm	≥ 120																			
	100-119																			
	60-99																			
	50-59																			
	≤ 50																			
Pressione sistolica mmHg	≥ 160																			
	140-159																			
	100-139																			
	91-99																			
	≤ 90																			
Pressione diastolica mmHg	≥ 100																			
	90-99																			
	50-89																			
	41-49																			
	≤ 40																			
Diuresi	≥ 30cc/h																			
	≤ 30 cc/h																			
Livello di coscienza	Vigile																			
	Voce																			
	Dolore																			
	Non responsivo																			
Dolore	0																			
	1																			
	2																			
Totale parametri rossi																				
Totale parametri gialli																				

Fig. 1 - Parametri di osservazione MEOWS. SpO2: saturazione dell'ossigeno. Da (11) con il permesso dell'Editore.

precisa e tempestiva può determinare effetti letali. Per facilitare la comunicazione interdisciplinare ci si può servire del modulo MEOWS multiparametrico come anche del pannello delle 4T.

Nei casi critici di EPP, è necessario chiedere la collaborazione di altre figure professionali, come ginecologo, seconda ostetrica, infermieri ed esperti anestesisti. Bisogna altresì allertare il centro trasfusionale, il laboratorio analisi, la sala operatoria, la chirurgia vascolare, la radiologia interventistica (dove disponibile) e coinvolgere sempre il personale più esperto.

Conclusioni

Negli ultimi anni, sono stati pubblicati diversi lavori per descrivere la gestione della trasfusione durante l'EPP e l'utilità dei test di laboratorio standard o *point-of-care* (POCT) per guidare la gestione dell'emostasi.

Se sono disponibili POCT, il monitoraggio della coagulazione può essere eseguito utilizzando i test viscoelastici ROTEM® o TEG®. Nelle Figure 2 e 3 sono mostrate la terapia guidata da ROTEM (Fig. 2) e la terapia guidata da TEG (Fig. 3) (12).

Sebbene gli algoritmi proposti non siano stati validati da trial o studi osservazionali, sono ugualmente utili nella pratica

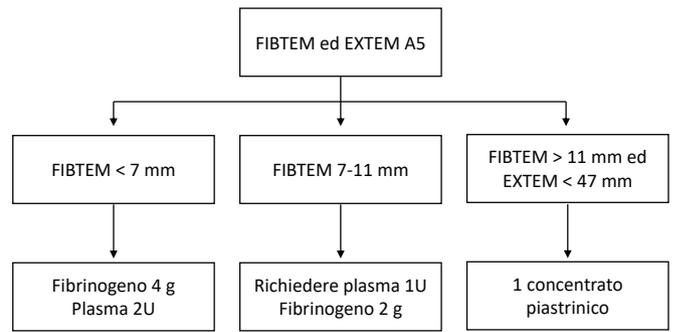


Fig. 2 - Terapia trasfusionale ROTEM-guidata. Da (12) con il permesso dell'Editore.

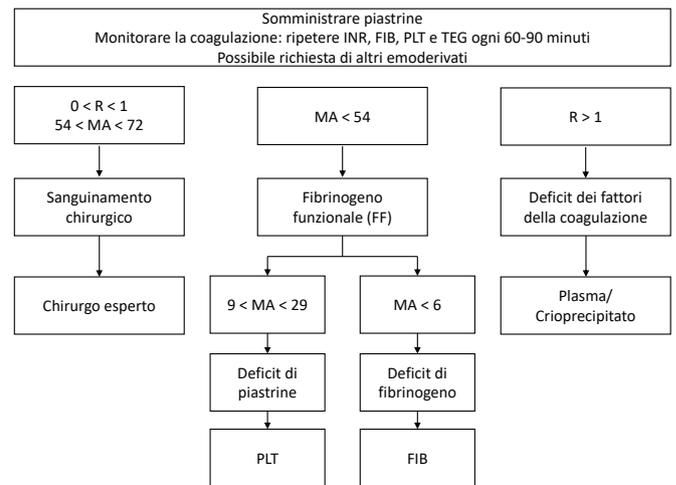


Fig. 3 - Terapia trasfusionale TEG-guidata. INR: *International Normalised Ratio*; aPTT: *activated partial thromboplastin time*; FIB: *fibrinogen*; PLT: *platelets*. Da (12) con il permesso dell'Editore.

clinica. Da sottolineare sono l'importanza di un approccio multidisciplinare e la necessità di protocolli standardizzati e condivisi a supporto delle decisioni degli operatori sanitari.

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest. Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, preparation of the article, in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

- Weeks A. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? *BJOG*. 2015;122(2):202-210. [CrossRef PubMed](#)



2. Rath WH. Postpartum hemorrhage—update on problems of definitions and diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90(5):421-428. [CrossRef PubMed](#)
3. Geller SE, Rosenberg D, Cox SM, et al. The continuum of maternal morbidity and mortality: factors associated with severity. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):939-944. [CrossRef PubMed](#)
4. Dilla AJ, Waters JH, Yazer MH. Clinical validation of risk stratification criteria for peripartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):120-126. [CrossRef PubMed](#)
5. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg.* 2010;110(5):1368-1373. [CrossRef PubMed](#)
6. Mukherjee S, Arulkumaran S. Post-partum haemorrhage. *Obstetrics, Gynaecol Reprod Med.* 2009;19(5):121-126. [CrossRef PubMed](#)
7. Lancé MD. The management of critical bleeding in obstetrics. *Rev Health Care.* 2013;4(3S):41-51. [CrossRef PubMed](#)
8. Bissonnette J, Durand F, de Raucourt E, et al. Pregnancy and vascular liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5(1):41-50. [CrossRef PubMed](#)
9. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management—an overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(1): 69-84. [CrossRef PubMed](#)
10. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, et al. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS One.* 2013;8(3):e57594. [CrossRef PubMed](#)
11. Singh S, McGlennan A, England A, Simons R. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia.* 2012;67(1):12-18. [CrossRef PubMed](#)
12. Frigo MG, Agostini V, Brizzi A, Ragusa A, Svelato A. Practical approach to transfusion management of post-partum haemorrhage. *Transfus Med.* 2021;31(1):11-15. [CrossRef PubMed](#)

Gestione dell'emorragia nel paziente cardiocirurgico

Marco Ranucci

Unità di Anestesia e Terapia Intensiva Cardiovascolare, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI) - Italy

Management of bleeding in cardiac surgery patients

Perioperative bleeding is a common occurrence in patients who underwent cardiac surgery, however, to this day its categorization is still missing. A universal multistaged definition was created based on easily measured clinical endpoints, such as total blood loss from chest tubes within 12 hours, allogeneic blood products transfused, surgical reexploration including cardiac tamponade, delayed sternal closure, and the need for salvage treatment. In bleeding prediction point-of-care tests have a limited positive predictive value and a high negative predictive value, meaning they should not be used as standard practice to evaluate the bleeding risk. Instead, if in the clinical picture there are clear evidences of hemorrhage, tests and algorithms are useful in directing treatment. Viscoelastic testing allows for accurate and dynamic coagulation assessment; stepwise escalating algorithms have been developed based on their use. As a first step residual heparin is measured and, if necessary, protamine is administered. As a second step platelet count and function are assessed and if needed are treated with desmopressin and platelet concentrate transfusion. Thirdly, fibrinogen levels are determined and integrated as needed. Then, soluble coagulation factors are measured and integrated with either 4-factor PCC or rFVIIa. Next hyperfibrinolysis is evaluated and if needed treated with tranexamic acid and fibrinogen concentrate. As the sixth, and last, step surgical complications are considered as the cause of the bleeding and exploratory surgery is performed. In conclusion, although progresses have been made in characterization and management of perioperative bleeding many aspects are still unclear and require further study.

Keywords: Algorithms, Cardiac surgery, Hemorrhage, Perioperative bleeding, Viscoelastic testing

Introduzione

Il sanguinamento eccessivo dopo un intervento di cardiocirurgia può comportare un aumento della morbilità e della mortalità nei pazienti. Il sanguinamento perioperatorio è comune tra i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, tuttavia la sua definizione è variabile e manca di standardizzazione. Una definizione universale nella cardiocirurgia dell'adulto è stata proposta nel tentativo di descrivere e quantificare con precisione il sanguinamento e per facilitare le future indagini su questa difficile problematica clinica (1).

È stata elaborata così una definizione multistadio sulla base di endpoint clinici facilmente misurabili, tra cui:

- la perdita totale di sangue dai tubi toracici entro 12 ore;
- la trasfusione di emoderivati allogenici;
- la riesplorazione chirurgica, compreso il tamponamento cardiaco;
- la chiusura sternale ritardata e la necessità di un trattamento di salvataggio.

Il prerequisito per attivare un protocollo di intervento nel paziente cardiocirurgico è che ci sia evidenza di sanguinamento. I test al *point-of-care* (POCT) di coagulazione, infatti, hanno potere predittivo positivo (PPV) assai ridotto per la previsione di sanguinamento (<10%, vale a dire su 10 malati con test alterati, solo un paziente sanguinerà). Pertanto, l'applicazione di routine di questi test e dei conseguenti algoritmi dovrebbe essere evitata. Al contrario, test e algoritmi si dimostrano molto utili nei casi in cui ci siano già evidenze di sanguinamento o fattori predisponenti al sanguinamento come per esempio quando si hanno: i) pazienti ad altissimo rischio di sanguinamento per le loro caratteristiche (p. es., farmaci in circolo, conta piastrinica bassa, coagulopatia nota) o per la procedura chirurgica (p. es., dissezione aortica, chirurgia molto complessa); ii) pazienti con evidenza di sanguinamento microvascolare in sala operatoria; iii) pazienti con evidenza di eccessiva perdita di sangue con drenaggio toracico in terapia intensiva.

Received: June 1, 2022

Accepted: June 8, 2022

Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Ranucci
Unità di Anestesia e Terapia Intensiva Cardiovascolare
IRCCS Policlinico San Donato
Piazza Edmondo Malan 2
20097 San Donato Milanese (MI) - Italy
marco.ranucci@grupposandonato.it



Il potere predittivo negativo (NPV) dei POCT di coagulazione, al contrario, è molto alto (>95%, vale a dire che, su 100 malati con test normali, 95 non andranno incontro a emorragia e coloro che sanguineranno non avranno deficit dei fattori della coagulazione).

Dovrebbe essere seguito un approccio di esclusione (*step-by-step ruling out approach*) per risalire alle cause emorragiche e in questo gli algoritmi verticali si mostrano essere molto più utili di quelli orizzontali. Negli algoritmi verticali si escludono gli elementi uno per uno, fino a isolare la causa del problema.

L'ordine di approccio alle diverse cause di sanguinamento seguito negli algoritmi è importante e dipende da: i) semplicità dell'approccio terapeutico; ii) probabilità delle diverse cause (p. es., disfunzione piastrinica, che è più probabile rispetto a bassi fattori di coagulazione, i quali vanno considerati successivamente); iii) fisiopatologia della coagulazione.

A oggi non sono ancora disponibili studi comparativi tra i vari algoritmi esistenti.

Algoritmo basato su test viscoelastici

I test viscoelastici forniscono una valutazione dinamica della coagulazione, esplorando il tempo per la formazione del coagulo e la forza del coagulo (2).

Step 1

Si valuta l'eparina residua. Se si esclude questo problema si passa allo step 2, altrimenti si procede con la somministrazione di protamina. Si sconsiglia di valutare l'ACT (Tempo di Coagulazione Attivato) basale perché si tratta di un test di coagulazione sensibile all'eparina. L'ACT aumenta in risposta a moltissimi fenomeni che non è detto portino a emorragia.

Step 2

Si valuta la conta/funzione piastrinica. Se si escludono problemi relativi a questo aspetto, si passa allo step 3, altrimenti si eseguono una trasfusione di concentrato piastrinico o un'infusione di desmopressina.

Per guidare la strategia di trasfusione vengono utilizzati i valori di ROTEM® e TEG®.

I valori di riferimento ROTEM® per intervenire sono: FIBTEM A10 >10 mm ed EXTEM A10 <40 mm; quelli per TEG sono: MA (*maximum amplitude*) <40 mm e FF (*functional fibrinogen*) <8 mm.

Esistono inoltre algoritmi di trasfusione mirata intraoperatoria di cardiocirurgia non diretti da TEG®/ROTEM®, come quello formulato dalla Società di Anestesiologia Cardiovascolare (3).

Sebbene le Linee Guida esistenti suggeriscano l'utilizzo di trasfusioni di desmopressina e/o concentrato piastrinico in caso di disfunzione piastrinica in pazienti emorragici, non esistono in letteratura valori di cut-off per l'attività piastrinica. La Società Europea di Anestesiologia consiglia di eseguire una trasfusione di concentrato piastrinico in pazienti sanguinanti con una conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/L$ o in terapia con farmaci antiplastrinici.

Lo studio PLATFORM mira a identificare la relazione tra la funzione piastrinica dopo bypass cardiopolmonare (CPB)

e il sanguinamento grave, trovando adeguati valori predittivi della funzione piastrinica per il sanguinamento grave. Si tratta di uno studio prospettico di coorte su 494 pazienti adulti sottoposti a chirurgia cardiaca con bypass cardiopolmonare. La raccolta dei dati è durata un anno (4).

I pazienti hanno ricevuto test di funzionalità piastrinica (aggregometria a elettrodi multipli: ADPtest e TRAPtest) prima dell'intervento chirurgico e dopo bypass cardiopolmonare e test di coagulazione di routine prima dell'intervento e all'arrivo in terapia intensiva. È emerso come ADPtest e TRAPtest fossero significativamente ($P = 0,001$) associati a sanguinamento grave, così come il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT), il rapporto normalizzato internazionale (INR) e la concentrazione di fibrinogeno (4).

Il miglior PPV per il sanguinamento grave è stato trovato con un test ADP ≤ 8 U (PPV: 41,7%; NPV: 89,6%). Il NPV e il PPV di diversi valori di cut-off dell'ADPtest sono mostrati nella Tabella I. Il rischio relativo di sviluppare sanguinamento severo quando l'ADPtest post-CPB è ≤ 8 U è 6,1 (intervallo di confidenza 95% 2,3-16,1, $P = 0,001$). Il NPV più alto è stato trovato a un ADPtest ≥ 18 U (PPV: 23,2%; NPV: 94%). Il rischio relativo di sviluppare un sanguinamento grave quando il test ADP post-CPB è ≥ 18 dopo la correzione per l'aPTT è pari a 0,24 (intervallo di confidenza 95% 0,12-0,48, $P = 0,001$) (4).

TABELLA I - Valori di adptest postoperatorio predittivi positivi e negativi per sanguinamento severo. ADP: adenosina difosfato. Adattata da (4) con il permesso dell'editore

ADPtest (U)	Valore predittivo negativo	Valore predittivo positivo
4	88,2%	27,7%
6	88,4%	33,8%
8	89,6%	41,7%
10	90,4%	36,0%
12	92,2%	34,7%
14	92,8%	30,6%
16	93,8%	27,9%
18	94,0%	23,2%
20	93,9%	20,7%

ADP: adenosina difosfato. In bold, italic, il miglior compromesso tra valore predittivo negativo e valore predittivo positivo.

Step 3

Si valutano i livelli di fibrinogeno. Se i valori sono normali si passa allo step 4, altrimenti si integra con fibrinogeno.

Il deficit di fibrinogeno e di fattori della coagulazione sono possibili determinanti del sanguinamento. È stato osservato che il concentrato di fibrinogeno limita il sanguinamento postoperatorio dopo un complesso intervento chirurgico al cuore, portando a una significativa riduzione delle trasfusioni di emoderivati allogenicici. L'integrazione di fibrinogeno evita la necessità di plasma fresco congelato (FFP) e riduce la necessità di qualsiasi tipo di trasfusione. Sono stati analizzati 116 pazienti che rispettavano i seguenti criteri: età ≥ 18 anni, intervento

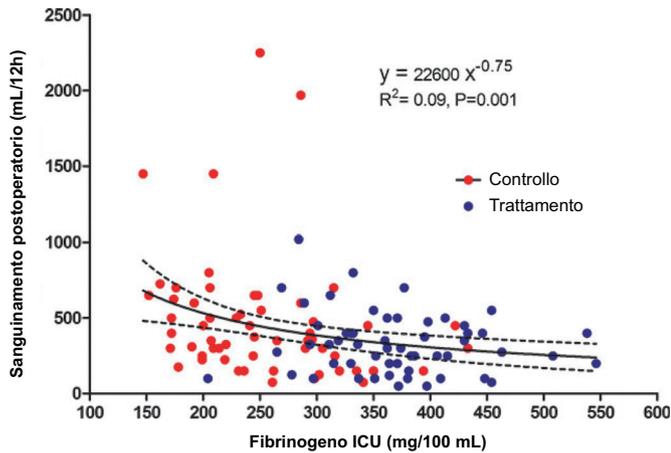


Fig. 1 - Livelli di fibrinogeno in correlazione con il sanguinamento postoperatorio. ICU: *intensive care unit*. Adattata da (5) con il permesso dell'Editore.

cardiocirurgico complesso di CPB pianificato con durata prevista di 90 minuti o più e presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio: età >65 anni, chirurgia non elettiva, livello di creatinina sierica >1,36 mg/dL. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al braccio con trattamento o con placebo.

Il grafico nella Figura 1 mostra un'associazione negativa significativa ($P = 0,001$) tra i valori di fibrinogeno all'arrivo in terapia intensiva e il sanguinamento postoperatorio, tra i pazienti trattati con fibrinogeno concentrato o con soluzione salina (placebo) (5).

Questi dati mostrano che, nel contesto della cardiocirurgia complessa, le trasfusioni di FFP potrebbero essere completamente evitate utilizzando una strategia basata su concentrati purificati di fattori della coagulazione e che è stato necessario il solo fibrinogeno per controllare il sanguinamento postoperatorio, senza che nessun paziente richiedesse complessi protrombinici completi (PCC). Questo approccio ha comportato

una necessità significativamente inferiore di trasfusione di globuli rossi, una minore quantità di emoderivati allogeneici trasfusi e un minor sanguinamento postoperatorio (5).

Per quanto la supplementazione di fibrinogeno sia stata proposta sia per prevenire che per trattare il sanguinamento postoperatorio in cardiocirurgia, i valori trigger e target della concentrazione ottimale di fibrinogeno e la dose di concentrato di fibrinogeno richiesta rimangono incerti. Lo studio *Zero-Plasma Trial* ha valutato i valori target di fibrinogeno e la corrispondente dose di concentrato di fibrinogeno per l'integrazione. Da questo studio è emerso che i valori di cut-off sono per il fibrinogeno 285 mg/100 mL e per il valore di FIBTEM 13,5 mm (6).

Questi numeri forniscono i valori target, con NPV del 100%. Per i valori trigger invece sono necessari i PPV, per i quali bisogna analizzare coorti molto numerose. In uno studio retrospettivo del 2016 sono stati esaminati i dati raccolti in modo prospettico su 2.800 pazienti adulti sottoposti a operazioni cardiache. L'analisi statistica dei dati ha portato all'identificazione di un livello di fibrinogeno di 115 mg/dL come un ragionevole valore trigger con un PPV del 50%. Secondo questo studio, sulla base di un NPV del 98% nella popolazione complessiva, si potrebbero identificare valori di concentrazione del fibrinogeno target di 275-300 mg/dL (Tab. II) (7).

Step 4

Si valutano i livelli dei fattori solubili della coagulazione. Se questi ultimi sono normali, si passa allo step 5, altrimenti si integra con PCC a 4 fattori e, nei casi più gravi, con Fattore VIIa ricombinante (rFVIIa).

I membri del sottocomitato per le trasfusioni e l'emostasi dell'Associazione europea di anestesiologia cardiotoracica hanno eseguito una revisione sistematica della letteratura sul PCC a quattro fattori (8).

Sono stati valutati il dosaggio, l'efficacia, la sicurezza dei farmaci e le strategie di monitoraggio in diversi scenari. Mentre vi sono prove dell'efficacia del PCC a quattro fattori

TABELLA II - Valori predittivi positivi e negativi a vari livelli di cut-off dei valori del fibrinogeno postoperatorio. NPV: valore predittivo negativo; PPV: valore predittivo positivo. Nel quadrato rosso il valore trigger, in quello verde i valori di concentrazione target. Adattata da (7) con il permesso dell'editore

Livelli di fibrinogeno	Tutti i casi (N = 2.800)			Escludendo i pazienti con altri fattori isolati (N = 2.051)		
	PPV	NPV	P	PPV	NPV	P
75 mg/dL	100%	95,4%	0,002	100%	95,0%	0,003
100 mg/dL	67%	95,4%	0,006	67%	95,0%	0,007
115 mg/dL	50%	95,4%	0,012	50%	95,0%	0,014
125 mg/dL	20%	95,4%	0,076	20%	95,0%	0,088
150 mg/dL	15%	95,6%	0,002	15%	95,2%	0,004
175 mg/dL	10%	95,9%	0,001	10%	95,9%	0,001
200 mg/dL	9,1%	96,4%	0,001	9,1%	96,4%	0,001
225 mg/dL	7,7%	96,9%	0,001	7,7%	97,0%	0,001
250 mg/dL	6,4%	97,0%	0,001	6,9%	97,3%	0,001
275 mg/dL	5,8%	97,2%	0,001	6,4%	97,5%	0,001
300 mg/dL	5,6%	98,0%	0,001	6,2%	98,5%	0,001

per una varietà di scenari di sanguinamento, mancano chiaramente dati convincenti sulla sua sicurezza. Nel paziente con coagulopatia con sanguinamento massivo, si raccomanda la somministrazione di un bolo iniziale di 25 UI.kg⁻¹. Questo vale per: l'inversione acuta della terapia con antagonisti della vitamina K, la rianimazione emostatica, in particolare nei traumi, e l'inversione degli anticoagulanti orali diretti quando non è disponibile un antidoto specifico. In pazienti ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, per esempio nella cardiocirurgia, deve essere presa in considerazione la somministrazione di un bolo iniziale di mezza dose (12.5 UI.kg⁻¹). Un secondo bolo può essere indicato se la coagulopatia e l'emorragia microvascolare persistono e se sono ampiamente scartate altre cause di sanguinamento.

Step 5

Si valuta l'iperfibrinolisi. Se si esclude si passa allo step 6, altrimenti si somministrano acido tranexamico e fibrinogeno concentrato.

L'acido tranexamico previene numerosi quadri di sanguinamento severo e va somministrato insieme al fibrinogeno che viene consumato a causa della fibrinolisi. La diagnosi di iperfibrinolisi è complessa poiché i test a disposizione sono assai poco sensibili.

Step 6

Si valutano le complicanze chirurgiche. Se vengono escluse si procede a investigare altre cause, altrimenti si agisce sull'emostasi e sulla riesplorazione.

Conclusioni

Concludendo, rimangono molti aspetti ancora poco investigati, coinvolti nel sanguinamento severo perioperatorio, che richiederanno ulteriori analisi nel prossimo futuro.

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest. Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, in the preparation of the article, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1458-1463.e1. [CrossRef PubMed](#)
2. Ranucci M, Baryshnikova E. Sensitivity of Viscoelastic Tests to Platelet Function. *J Clin Med.* 2020;9(1):189. [CrossRef PubMed](#)
3. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2019;129(5):1209-1221. [CrossRef PubMed](#)
4. Ranucci M, Pistuddi V, Di Dedda U, Menicanti L, De Vincentiis C, Baryshnikova E. Platelet function after cardiac surgery and its association with severe postoperative bleeding: the PLATFORM study. *Platelets.* 2019;30(7):908-914. [CrossRef PubMed](#)
5. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A; Surgical Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e002066. [CrossRef PubMed](#)
6. Ranucci M, Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth.* 2016;116(5):618-623. [CrossRef PubMed](#)
7. Ranucci M, Pistuddi V, Baryshnikova E, Colella D, Bianchi P. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):78-85. [CrossRef PubMed](#)
8. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia.* 2021;76(3):381-392. [CrossRef PubMed](#)



Gestione della coagulopatia e dell'emorragia nel paziente sottoposto a chirurgia addominale maggiore

Cristiano Piangatelli

UOC Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, Ospedale Engles Profili, Fabriano - Italy

Coagulopathy and hemorrhage management in major abdominal surgery

Whilst some guidelines for hemorrhage management during major abdominal surgery have been written, evaluation of the patient's basal condition remains the headmost factor. Firstly, an assessment to predict perioperative bleeding should be performed, although its prognostic ability is limited as it relies on the patient's anamnesis and on standardized tests that can have a low predictive accuracy. Upon hemorrhage, monitoring the therapeutic window between hypovolemia and hypervolemia is of crucial importance. According to the guidelines, both a prompt stabilization of cardiac preload and goal-directed fluid therapy (with either colloids or crystalloids) are advised in case of both hypovolemia and hypervolemia. Plasma transfusion, instead, is discouraged for treatment of elevated (mild to moderate) International Normalized Ratio (INR), as it was shown to have minimal effects and to increase the risk of infection. In summary, to define the weak link in the coagulation cascade and the etiopathogenesis of postoperative bleeding is necessary to rely on all available methodologies, such as standardized tests, point-of-care tests and goal-directed therapies. This review gives an overview of the many factors that must be monitored during surgical hemorrhage and a summary of the approaches to manage coagulopathy.

Keywords: Abdominal surgery, Blood coagulation tests, Coagulopathy, Early goal-directed therapy, Hemorrhage, Point-of-care testing

Introduzione

A oggi non esistono numerose Linee Guida e letteratura a supporto riguardo alla gestione dell'emorragia nella chirurgia addominale maggiore.

L'approccio più corretto rimane quello di valutare attentamente le condizioni basali del paziente. In particolare, due aspetti devono essere considerati in sala operatoria, l'ipotermia e l'acidosi, che possono essere monitorate e corrette controllando il loro impatto sulla coagulazione.

La Società Europea di Anestesiologia raccomanda di mantenere la normotermia perioperatoria, perché riduce la perdita di sangue oltre che la necessità di trasfusioni, e di perseguire la correzione del pH durante il trattamento della coagulopatia acidotica. Si consiglia, inoltre, di somministrare calcio durante le trasfusioni massicce se la sua concentrazione è ridotta, al fine di preservare la normocalcemia ($> 0,9 \text{ mmol L}^{-1}$) (1).

L'ipotermia e l'acidosi sono contraddistinte da meccanismi fisiopatologici differenti. La prima ha una latenza maggiore, ovvero il paziente forma con ritardo il coagulo che, malgrado ciò, tende ad avere nel tempo una forza vicina a quella della normalità. Nell'acidosi, invece, l'attività di coagulazione inizia rapidamente, ma durante l'arco del tempo la forza del coagulo risulta molto debole. Senza il monitoraggio e l'eventuale correzione di queste due condizioni, il risultato clinico di ogni tipo di provvedimento terapeutico sarà inferiore a quello atteso.

A lungo ci si è interrogati sulla possibilità di predire l'emorragia perioperatoria ma su questo aspetto non è disponibile molta letteratura. Le Linee Guida della Società Francese di Anestesia e Terapia Intensiva hanno come obiettivo lo screening preanestetico per i disturbi emostatici congeniti o acquisiti per prevenire le complicanze emorragiche perioperatorie attraverso un'adeguata gestione medica e chirurgica. La valutazione preoperatoria del rischio di sanguinamento richiede un colloquio dettagliato con il paziente per determinare qualsiasi storia personale o familiare di diatesi emorragica ed è necessario un esame fisico per rilevare i segni di coagulopatia. Devono essere prescritte indagini di laboratorio sull'emostasi, non sistematicamente, in base alla valutazione clinica e all'anamnesi del paziente. I test standard, tuttavia, hanno un basso valore predittivo positivo per il rischio di sanguinamento nella popolazione generale. Va considerato inoltre che, in caso di ipotermia, gli esami di laboratorio possono fornire dati clinici errati in quanto la correzione di temperatura che viene fatta al campione altera la stima della coagulazione (2).

Received: May 19, 2022

Accepted: May 24, 2022

Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Cristiano Piangatelli
UOC Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore
Ospedale Engles Profili, Fabriano
Viale Stelluti Scala 26
60044 Fabriano (AN) - Italy
c.piangatelli@sanita.marche.it



Nelle Linee Guida della Società Europea di Anestesiologia si raccomanda l'uso di questionari standardizzati sull'emorragia e sull'anamnesi farmacologica come preferibili all'uso routinario dei test convenzionali di screening della coagulazione, per esempio il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), l'*International Normalized Ratio* (INR) e la conta piastrinica nella chirurgia elettiva.

È consigliata l'applicazione di algoritmi di intervento che incorporino trigger e target predefiniti, basati sul monitoraggio della coagulazione di test emostatici viscoelastici (VHA) per guidare un intervento emostatico individualizzato in caso di sanguinamento perioperatorio. I test di funzionalità piastrinica preoperatoria sono raccomandati invece solo in associazione con una storia clinica di sanguinamento (1).

Goal-directed fluid therapy

Quando il paziente perde liquidi, è importante monitorare la finestra terapeutica tra ipovolemia e ipovolemia. Essa è variabile in base allo status del paziente: ampia nel paziente sano, stretta in quello con un'importante comorbilità epatica e cardiovascolare.

La Società Europea di Anestesiologia raccomanda una stabilizzazione tempestiva del *pre-load* cardiaco durante tutta la procedura chirurgica. In caso di sanguinamento incontrollato, si suggerisce di considerare soglie più basse per il *pre-load* cardiaco e/o l'ipotensione permissiva. È sconsigliato l'uso della pressione venosa centrale (CVP) e della pressione di occlusione dell'arteria polmonare come uniche variabili per guidare la fluidoterapia e l'ottimizzazione del *pre-load* durante il sanguinamento grave. Dovrebbero invece essere prese in considerazione la valutazione dinamica della reattività ai fluidi e la misurazione non invasiva della gittata cardiaca. Si suggerisce, inoltre, la sostituzione delle perdite di liquidi extracellulari con cristalloidi isotonici in modo tempestivo (1).

La fluidoterapia mirata (*goal-directed fluid therapy*) è consigliata come mezzo per evitare sia l'ipovolemia che l'ipovolemia. L'approccio migliore potrebbe essere quello di utilizzare cristalloidi fisiologicamente bilanciati per la rianimazione ipovolemica e colloidali per l'aumento emodinamico euvolemico (3).

Tuttavia, gli effetti dei cristalloidi e colloidali sulla coagulazione sono poco noti, con risultati contraddittori emersi da studi precedenti. Uno studio del 2006 è stato condotto per testare l'effetto di una serie di fluidi per la rianimazione sulla coagulazione del sangue intero *in vitro*. Si è potuto osservare come alcuni fluidi per la rianimazione abbiano un profondo effetto sulla coagulazione (Tab. I) (4).

La confusione in letteratura può derivare dal fatto che l'effetto dipende sia dal fluido che dalla diluizione, senza una semplice scissione cristalloide/colloide.

La trasfusione di plasma

La Società Europea di Anestesiologia sconsiglia l'uso della trasfusione di plasma per la correzione di un INR elevato, da lieve a moderato (1).

Uno studio condotto in tutto il Regno Unito sulla pratica trasfusionale di FFP, per caratterizzare i modelli di somministrazione e per valutare il contributo dei test di coagulazione pretrasfusionali, ha coinvolto un totale di 4.969 trasfusioni di FFP somministrate a pazienti in 190 ospedali, di cui il 93,3% negli adulti e il 6,7% nei bambini o nei neonati. I cambiamenti nei risultati della coagulazione standard dopo la somministrazione di FFP erano generalmente molto piccoli per adulti e bambini, sollevando importanti questioni circa il beneficio clinico dell'utilizzo di FFP (5).

Un altro aspetto importante da sottolineare è che le trasfusioni di FFP aumentano il rischio di infezione, come dimostrato in uno studio del 2008 dove si può notare come i pazienti che hanno ricevuto plasma fresco congelato abbiano una probabilità significativamente maggiore di sviluppare un'infezione rispetto a quelli che non hanno ricevuto FFP (6).

La gestione della coagulazione nel perioperatorio

Sebbene non siano ancora chiari dalla letteratura i valori target di fibrinogeno, è noto che una concentrazione di fibrinogeno inferiore a 1,5-2 g L⁻¹ viene considerata ipofibrinogenemia nella coagulopatia acquisita ed è associata a un aumento del rischio di sanguinamento. La Società Europea di Anestesiologia fornisce anche indicazioni sui trattamenti tanto con fibrinogeno quanto con crioprecipitati e fattori della coagulazione (1).

I test viscoelastici vengono raccomandati dalle Linee Guida europee perché permettono di evitare trasfusioni massive e indiscriminate con il plasma per tutti i casi di sanguinamento, permettendo di attuare interventi più selettivi.

La fibrinolisi

La fibrinolisi è sicuramente uno degli scenari più difficili tanto da individuare quanto da gestire nel sanguinamento chirurgico. Sebbene non rappresenti un evento molto frequente quando insorge, se non individuata, può portare a serie conseguenze. Una sua classificazione propone una suddivisione in: fibrinolisi fisiologica (che non causa un sanguinamento eccessivo) e iperfibrinolisi (che causa un sanguinamento

TABELLA I - Effetti dei fluidi di rianimazione sui parametri della coagulazione espressi come variazione in percentuale dal controllo

Parametri	Salina	Sodio lattato (soluzione elettrolitica)	Succinilgelatina e cloruro di sodio	Poligelina	Destrano	HES	Albumina
TTP	-6%	+62%	+77%	-19%	+127%	+114%	+41%
CR	-5%	-24%	-43%	-13%	-83%	-63%	-47%
ACT	+12%	-3%	-1%	-3%	+36%	+19%	+2%

HES: *hydroxyethyl starch*; TTP: *time to peak*; CR: *clot rate*; ACT: *activated clotting time*. Adattata da (4) con il permesso dell'Editore.

eccessivo); quest'ultima, a sua volta, può essere suddivisa in fibrinolisi locale (primaria) e iperfibrinolisi sistemica (primaria o secondaria) (7).

L'iperfibrinolisi primaria sistemica si manifesta in situazioni di squilibrio tra attivatori e inibitori del sistema fibrinolitico, generando un'attività fibrinolitica eccessiva e non correlata a un'iperattività del sistema coagulativo (p. es., iperplasminemia sistemica). L'intensità dello squilibrio e, di conseguenza, la sua rilevanza clinica variano a seconda della gravità della condizione scatenante.

L'iperfibrinolisi secondaria sistemica si manifesta per indebolimento del coagulo ed esaurimento degli inibitori della fibrinolisi, dopo un'attivazione estrema e prolungata della coagulazione.

Un altro meccanismo perioperatorio rilevante consiste in un'iperfibrinolisi essenzialmente primaria e localizzata. È causata dalla manipolazione chirurgica o traumatica dei tessuti ricchi di attivatori fibrinolitici (p. es., t-PA e u-PA), che porta al rilascio locale di queste sostanze (7).

Esistono chiare evidenze del fatto che la somministrazione di acido tranexamico sembra essere sicura nel ridurre il tasso di re-intervento per sanguinamento, per esempio dopo chirurgia bariatrica (8).

Conclusioni

Rimane infine un aspetto molto complicato, vale a dire individuare quale sia l'elemento debole della cascata coagulativa e quindi l'eziopatogenesi del sanguinamento post-operatorio. In questa indagine è necessario servirsi in maniera integrata di: i) test di laboratorio, ii) POCT e iii) *goal directed therapy*. I test viscoelastici sono certamente molto utili e, in termini di efficacia, l'uso dei test TEG® o ROTEM® sembra ridurre la necessità di tutti i tipi di trasfusioni di sangue ed essi si rivelano molto utili anche nella chirurgia pediatrica (9).

Come già detto sopra, i valori basali da monitorare sono i seguenti:

- Ipotermia (< 34 °C)
- Acidosi (pH < 7,2)
- Ipocalcemia (Cai < 1 mmol/L)
- Anemia (Hct < 24 g/dL)
- Fibrinogeno (50-100 mg/dL)
- PLT (> 50 × 109/L)

Un caso particolare è rappresentato dal paziente con sanguinamento gastrointestinale (GIB). L'approccio al paziente con GIB può essere molto complesso. Un panel multidisciplinare di medici con competenze in Gastroenterologia, Anestesiologia e Medicina Trasfusionale ha lavorato in concerto per poter fornire le migliori conoscenze al riguardo e guidare i clinici in questi scenari così complessi. Hanno così proposto un approccio globale e personalizzato secondo diversi scenari clinici per migliorare gli esiti dei pazienti con GIB, per i quali la riduzione delle trasfusioni inappropriate è cruciale. Vari algoritmi e suggerimenti di intervento sono

consultabili dalla pubblicazione "*Interventional Algorithm in Gastrointestinal Bleeding – An Expert Consensus Multimodal Approach Based on Multidisciplinary Team*" (10).

Acknowledgments

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, preparation of the article, in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Jun;34(6):332-395. [CrossRef PubMed](#)
2. Bonhomme F, Ajzenberg N, Schved JF, et al. Pre-interventional haemostatic assessment: Guidelines from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol.* 2013 Apr;30(4):142-62. [CrossRef PubMed](#)
3. Raghunathan K, McGee WT, Higgins T. Importance of intravenous fluid dose and composition in surgical ICU patients. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(4):350-357. [CrossRef PubMed](#)
4. Coats TJ, Brazil E, Heron M. The effects of commonly used resuscitation fluids on whole blood coagulation. *Emerg Med J.* 2006;23(7):546-549. [CrossRef PubMed](#)
5. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion.* 2011;51(1):62-70. [CrossRef PubMed](#)
6. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JJ, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1114-1118. [CrossRef PubMed](#)
7. Marinho DS. Perioperative hyperfibrinolysis – physiology and pathophysiology. *Braz J Anesthesiol.* 2021;71(1):65-75. English Edition. [CrossRef PubMed](#)
8. Klaassen RA, Selles CA, van den Berg JW, Poelman MM, van der Harst E. Tranexamic acid therapy for postoperative bleeding after bariatric surgery. *BMC Obes.* 2018;5(1):36. [CrossRef PubMed](#)
9. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD007871-CD007871. [CrossRef PubMed](#)
10. Rodrigues A, Carrilho A, Almeida N, et al. Interventional Algorithm in Gastrointestinal Bleeding-An Expert Consensus Multimodal Approach Based on a Multidisciplinary Team. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620931943. [CrossRef PubMed](#)

Gestione della coagulopatia e dell'emorragia nel paziente epatopatico

Giandomenico Luigi Biancofiore

Direttore UOC Anestesia e Rianimazione Trapianti, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università degli Studi, Pisa - Italy

Coagulopathy and hemorrhage management in cirrhotic patients

It has been reported that cirrhotic patients have among the highest risks of postoperative complications and mortality. They are not characterized by an intrinsic hemorrhagic diathesis, as it would be expected; instead, they are defined by an inability to handle surgical stress due to a decreased reservoir capacity of their hemostatic function that leads to liver decompensation. Their anesthesiologic profile is delicate not only due to their hepatic condition, but also due to the many factors that need to be closely monitored, such as portal hypertension and renal function. Other aspects to consider in a cirrhotic clinical picture are the hepatic blood flow (that by decreasing can induce a higher vulnerability to hepatic ischemia) and the increased necessity to maintain a lower central venous pressure and homeostasis. In this scenario, standardized coagulation tests are not recommended to assess the bleeding risk nor to dictate treatment in the event of perioperative bleeding, as they are both unreliable and not fully representative of the patient's hemostatic capacity. Similarly advised against is prophylactic plasma treatment as it does not guarantee a reduction in bleeding risk and it can induce an increase in portal vein pressure. Coagulation Point of Care testing, however, has been shown to give a more accurate estimate of the hemostatic capacity and to reduce the number of ineffective transfusion therapies. For all of the above-mentioned reasons and the increased risk of postoperative thrombosis, cirrhotic patients should be closely monitored and considered as high-risk patients.

Keywords: Coagulopathy, Hemorrhage, Hepatopathy, Liver cirrhosis, Surgery

Introduzione

Il sanguinamento perioperatorio e la coagulopatia rappresentano uno degli scenari clinici più complessi da gestire per l'anestesista rianimatore nei pazienti cirrotici chirurgici o in quelli con ridotta funzionalità epatica.

Uno studio prospettico di coorte internazionale, condotto in 27 paesi su 44.814 malati, ha investigato gli esiti a seguito della chirurgia elettiva in pazienti adulti. Si è potuto osservare come, nonostante i pazienti cirrotici rappresentassero una minima percentuale dei pazienti presi in considerazione nello studio, si trovassero al terzo posto per complicazioni e mortalità (1).

Il fegato, infatti, ha un ruolo centrale nel mantenere l'omeostasi fisiologica in molti sistemi (p. es., metabolismo di cibo e farmaci, sintesi di proteine plasmatiche, risposta immunitaria) e le conseguenze sistemiche causate da disfunzione epatica, note e ben descritte in letteratura da qualche anno, sono in grado di impattare in modo significativo sugli esiti post-chirurgici (2).

Le complicanze postoperatorie possono comparire nonostante una gestione perioperatoria ottimale, quando lo stress chirurgico supera la "riserva epatica", portando a uno scompenso epatico.

La stratificazione del rischio di questa particolare categoria di pazienti è ancora difficile a causa della limitata accuratezza degli strumenti oggi disponibili e il dibattito sul "metodo migliore" continua ancora. Pertanto, l'esperienza personale del singolo anestesista-rianimatore rimane tuttora ciò che può fare la differenza nella gestione di questo complesso scenario clinico (2-6).

Per molto tempo si è pensato che i pazienti con malattia epatica cronica avessero un rischio di sanguinamento perioperatorio maggiore rispetto ai soggetti non epatopatici e che risultati anormali dei test standard dell'emostasi potessero prevedere tale rischio. Tuttavia, una serie di studi ha messo in evidenza a partire dalla seconda metà degli anni 2000 come i pazienti con malattia epatica cronica possano

Received: June 1, 2022

Accepted: June 9, 2022

Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Giandomenico Luigi Biancofiore
UOC Anestesia e Rianimazione Trapianti
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
Università degli Studi, Pisa
Via Paradisa 2
56124 Pisa, Stabilimento di Cisanello - Italy
giandomenico.biancofiore@unipi.it



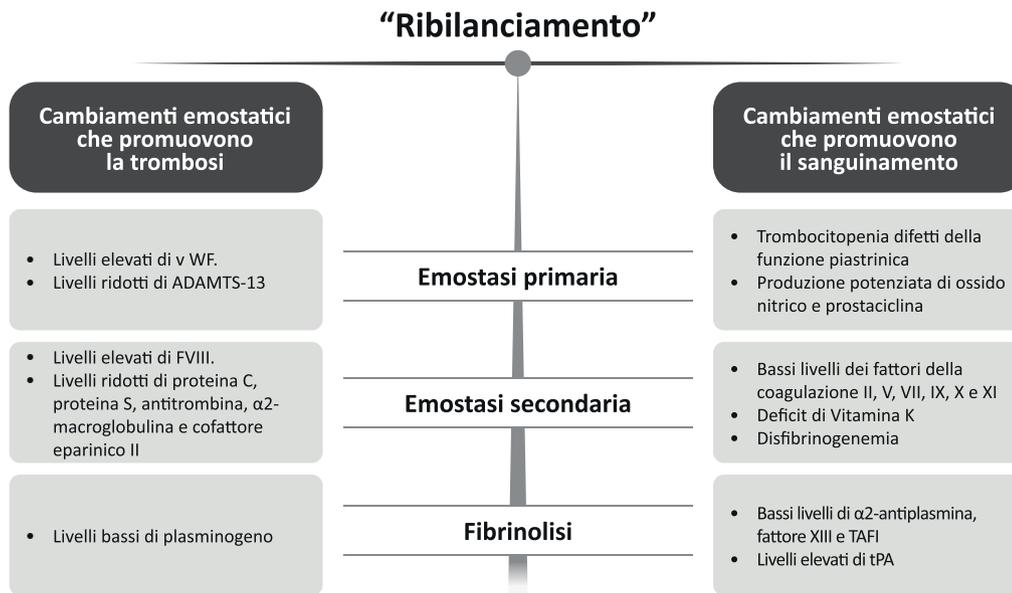


Fig. 1 - Fattori che prendono parte al “ribilanciamento” emostatico nei pazienti con cirrosi. TAFI: *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*; tPA: *tissue plasminogen activator*; vWF: *von Willebrand factor*; ADAMTS-13: *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*. Modificata da (8) con il permesso dell’Editore.

essere in una sorta di “ribilanciamento” della funzione emostatica a causa di cambiamenti concomitanti che riguardano le vie sia pro- che anti-emostatiche, come mostrato nella Figura 1 (7,8).

Secondo le attuali conoscenze, i pazienti cirrotici non sono caratterizzati da una diatesi emorragica intrinseca ma piuttosto da una ridotta capacità di riserva della loro funzione emostatica, con una conseguente ridotta capacità di tamponare eventi acuti. In queste condizioni, lo stato di equilibrio emostatico che caratterizza i pazienti epatopatici è fragile e può rapidamente sbilanciarsi verso il sanguinamento o la trombosi, a seconda dei fattori di rischio prevalenti (p. es., AKI, sepsi, chirurgia).

In tale contesto, i test standard di laboratorio sulla coagulazione non devono essere utilizzati come misura del rischio di sanguinamento (9).

In letteratura, infatti, si converge ampiamente sul fatto che nei pazienti cirrotici i valori derivanti dalle analisi di laboratorio siano poco affidabili e che quindi possano risultare fuorvianti. Il PT/INR, per esempio, si basa sul solo plasma e manca di tutte le interazioni tra i diversi attori dell’emostasi (p. es., endotelio, PLT, fattori fibrinolitici, proteina C). L’INR è stato ideato e convalidato solo per i pazienti in trattamento con farmaci anti vitamina K (VKA). L’INR si dimostra poco affidabile anche a causa di una variabilità sia intra-laboratorio che inter-laboratorio (10,11).

Inoltre, la conta piastrinica non riflette lo stato di ribilanciamento emostatico caratteristico della cirrosi: nei pazienti stabili, una conta PLT bassa non è necessariamente un indicatore di un aumento del rischio di sanguinamento e della necessità di trasfusione di piastrine. Analogamente, il dosaggio ematico del livello di fibrinogeno non riflette la disfibrinogenemia cirrotica (11-15).

Tutte queste evidenze confermano il fatto che i test di laboratorio possano essere di dubbio riferimento in quanto non riflettono la reale capacità emostatica del paziente cirrotico e quindi non dovrebbero essere usati né per valutare

il rischio di sanguinamento né per guidare il trattamento in caso di sanguinamento perioperatorio (16).

Relativamente all’approccio anestesiológico complessivo del paziente cirrotico sottoposto a chirurgia, non sono ancora disponibili riferimenti certi e condivisi. È pertanto evidente che nella pratica clinica questi pazienti debbano essere seguiti clinicamente e monitorati attentamente fin dal preoperatorio. In caso di chirurgia programmata, è necessario che nella fase che precede l’intervento si adottino tutti gli interventi possibili per ottenere il miglior grado di compenso generale e della funzione epatica. A tal fine, è possibile, per esempio, intervenire ottimizzando lo stato nutrizionale e gestire l’ipertensione portale e la disfunzione renale.

L’utilizzo del plasma come profilassi per la correzione preoperatoria dell’INR non pone al riparo dall’emorragia intraoperatoria, sia perché, come abbiamo già visto, i valori di INR sono particolarmente inaffidabili nel cirrotico, sia perché la volemia che si aggiunge somministrando il plasma può portare a un aumento della pressione portale con conseguente rischio paradossale di sanguinamento dalle strutture vascolari venose traumatizzate dall’azione del chirurgo (6,12,13,17,18).

Un approccio possibile in caso di intervento chirurgico o di qualunque procedura invasiva potrebbe essere il seguente (7,12,16):

- con conta piastrinica $PLT >50 \times 10^9/L$, non utilizzare FFP o PLT, per qualunque valore di INR. Considerare invece la sostituzione del fibrinogeno, se ridotto ($<120-150 \text{ mg/dL}$);
- con conta piastrinica $PLT <50 \times 10^9/L$, considerare la trasfusione profilattica di PLT.

Nella gestione anestesiológica dei pazienti epatopatici, i principi generali che vengono di seguito elencati incontrano la condivisione della maggior parte degli esperti e delle evidenze disponibili.

Perfusione del fegato

In volontari sani si è osservato come il flusso sanguigno epatico possa ridursi anche del 35%-42% nei primi 30 minuti dopo l'induzione dell'anestesia. Nei pazienti con cirrosi, in corso di anestesia, il meccanismo di compenso per permettere al fegato di ricevere la quantità di ossigeno di cui necessita attraverso una vasodilatazione compensatoria dell'arteria epatica (*Hepatic Artery Buffer Response*) non ha luogo. Inoltre, manovre chirurgiche come la trazione o l'aumento della pressione intra-addominale possono compromettere ulteriormente la perfusione epatica. Pertanto, durante la chirurgia, il fegato è molto vulnerabile all'ischemia e questo porta a un aumento del rischio di scompenso epatico postoperatorio con *outcome* negativo dopo l'intervento.

Durante l'intervento è quindi importante evitare l'ipotensione e dosaggi eccessivi di farmaci vasocostrittori oltre che monitorare con cura i malati per quanto riguarda la perfusione epatica e la DO₂, anche se si tratta di chirurgia non maggiore (4-7).

Gestione dei fluidi

È importante mantenere un approccio fluidico che eviti un sovraccarico volemico del distretto splancnico con conseguente ipertensione e aumentato rischio di sanguinamento. Un approccio classico è quello che prevede di mantenere valori bassi di pressione venosa centrale. Uno studio del 2006 riporta come i malati in cui sia stata mantenuta una PVC <5 cm H₂O con farmaci dilatatori, ma anche con salassi, abbiano ricevuto meno trasfusioni a fine intervento (19).

Tale atteggiamento non deve però andare a scapito del mantenimento di adeguati valori di pressione arteriosa e quindi di perfusione d'organo. Infatti, una recente meta-analisi indica chiaramente come l'ipotensione arteriosa sia associata a diverse e gravi complicanze postoperatorie, per esempio cardiache e renali. In definitiva, più che un approccio PVC-guidato, si consiglia l'applicazione di un algoritmo di *goal-directed therapy* (20). Nel paziente chirurgico non cardiaco ad alto rischio, l'attuazione di un protocollo finalizzato all'ottimizzazione dell'emodinamica è associata a un ridotto bilancio idrico e a una migliore perfusione d'organo (21). L'algoritmo della SIAARTI fornisce un utile approccio in questo senso.

Omeostasi

Nel paziente cirrotico vi è una necessità ancora maggiore che nei soggetti non epatopatici di mantenere la temperatura corporea, il bilancio acido/base e l'equilibrio elettrolitico entro valori fisiologici e di porre particolare attenzione al tipo di fluido utilizzato. Per esempio, i colloidali possono interferire direttamente con la funzione omeostatica.

Gestione della coagulazione

I test Point of Care (POC), come TEG® o ROTEM®, che valutano le caratteristiche viscoelastiche del sangue, consentono di avere a disposizione un profilo realistico e dinamico della competenza emostatica del singolo malato e pertanto,

piuttosto che i test di laboratorio standard, questi strumenti dovrebbero essere usati come riferimento nella gestione dell'emostasi nei pazienti cirrotici chirurgici (7,9,10,17,22-26).

Questo tipo di approccio può ridurre le esigenze complessive di trasfusione poiché da un approccio di tipo empirico consente di passare a una gestione specifica dei vari difetti della coagulazione in una fase precoce.

Inoltre, la trasfusione di plasma fresco congelato non deve essere attuata come profilassi ma solo nel caso di reali esigenze cliniche ("*wait and see policy*"). Molto utile si è rivelato l'impiego di concentrati di fibrinogeno mentre, relativamente a quello dei concentrati dei fattori della coagulazione, esistono alcuni dati a supporto provenienti da studi monocentrici ma sono necessari ulteriori studi specialmente relativamente al profilo della sicurezza del loro impiego (rebound ipercoagulativo). Non ci sono indicazioni o dati a favore dell'impiego del rFVIIa.

Infine, test POC TEG® e ROTEM® sono fondamentali per la diagnosi della fibrinolisi (7) e per guidarne la terapia attraverso la somministrazione di acido tranexamico. Infine, esistono evidenze cliniche emergenti secondo le quali i pazienti cirrotici possano sviluppare trombosi postoperatoria anche se i test di routine della coagulazione plasmatica di laboratorio suggeriscono uno stato di ipocoagulazione e pertanto si dovrà porre una particolare attenzione in tal senso durante il decorso postoperatorio.

Conclusioni

I pazienti chirurgici cirrotici devono essere considerati pazienti ad alto rischio, indipendentemente dal tipo/invasività delle procedure e quindi dovrebbero essere gestiti conseguentemente considerando una loro osservazione in ambienti monitorizzati per almeno le prime 24-48 ore post-intervento.

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, in the preparation of the article, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. Group ISOS; International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):601-609. [CrossRef PubMed](#)
2. Newman KL, Johnson KM, Cornia PB, Wu P, Itani K, Ioannou GN. Perioperative Evaluation and Management of Patients With Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(11):2398-2414.e3. [CrossRef PubMed](#)



3. Wagener G. Assessment of hepatic function, operative candidacy, and medical management after liver resection in the patient with underlying liver disease. *Semin Liver Dis.* 2013;33(3):204-212. [CrossRef PubMed](#)
4. Kiamanesh D, Rumley J, Moitra VK. Monitoring and managing hepatic disease in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013;111(suppl 1):i50-i61. [CrossRef PubMed](#)
5. Rahimzadeh P, Safari S, Faiz SHR, Alavian SM. Anesthesia for patients with liver disease. *Hepat Mon.* 2014;14(7):e19881-e19881. [PubMed](#)
6. Starczewska MH, Mon W, Shirley P. Anaesthesia in patients with liver disease. *Current Opinion in Anesthesiology.* 2017;30(3).
7. Biancofiore G, Blasi A, De Boer MT, et al. Perioperative hemostatic management in the cirrhotic patient: a position paper on behalf of the Liver Intensive Care Group of Europe (LICAGE). *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(7):782-798. [CrossRef PubMed](#)
8. Northup P. A History of Coagulopathy in Liver Disease: legends and Myths. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;16(S1)(suppl 1):56-72. [CrossRef PubMed](#)
9. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, Caldwell SH. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol.* 2017 Feb;112(2):274-281. [CrossRef PubMed](#)
10. Mallek JT, Gravenstein N, Le-Wendling L. Misguided by INR in Liver Disease Patients? Implications for Clinicians Including Pain Proceduralists. *Anesth Analg.* 2018;127(1):289-294. [CrossRef PubMed](#)
11. Lisman T, Porte RJ. Value of Preoperative Hemostasis Testing in Patients with Liver Disease for Perioperative Hemostatic Management. *Anesthesiology.* 2017;126(2):338-344. [CrossRef PubMed](#)
12. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365(2):147-156. [CrossRef PubMed](#)
13. Mallett SV, Chowdary P, Burroughs AK. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver Int.* 2013;33(7):961-974. [CrossRef PubMed](#)
14. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2016;64(2):556-568. [CrossRef PubMed](#)
15. Schepis F, Turco L, Bianchini M, Villa E. Prevention and Management of Bleeding Risk Related to Invasive Procedures in Cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2018;38(3):215-229. [CrossRef PubMed](#)
16. Saner FH, Bezinover D. Assessment and management of coagulopathy in critically-ill patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(2):179-186. [CrossRef PubMed](#)
17. Saner FH, Abeysundara L, Hartmann M, Mallett SV. Rational approach to transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(3):378-388. [CrossRef PubMed](#)
18. Diaz KE, Schiano TD. Evaluation and Management of Cirrhotic Patients Undergoing Elective Surgery. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(7):32. [CrossRef PubMed](#)
19. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl.* 2006;12(1):117-123. [CrossRef PubMed](#)
20. Wijnberge M, Schenk J, Bulle E, et al. Association of intraoperative hypotension with postoperative morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2021;5(1):zraa018. [CrossRef PubMed](#)
21. Brienza N, Biancofiore G, Cavaliere F, et al. Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85(12):1315-1333. [CrossRef PubMed](#)
22. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(4):780-786. [CrossRef PubMed](#)
23. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1064-1074. [CrossRef PubMed](#)
24. Müller MC, Meijers JCM, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18(1):R30-R30. [CrossRef PubMed](#)
25. Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on Surgical Risk Assessment and Perioperative Management in Cirrhosis: expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(4):595-606. [CrossRef PubMed](#)
26. Spring A, Saran JS, McCarthy S, McCluskey SA. Anesthesia for the Patient with Severe Liver Failure. *Anesthesiol Clin.* 2020;38(1):35-50. [CrossRef PubMed](#)

Gestione della coagulopatia indotta da trauma

Maria Grazia Bocci

Scienze dell'emergenza, anestesilogiche e della rianimazione, UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Tossicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma - Italy

Trauma-induced coagulopathy management

In the last years significant progress has been made in the understanding and treatment of hemorrhage caused by trauma which (along with the advances made in early resuscitation, and critical care) has led to a reduction of "late" deaths, meaning those due to trauma-induced organ failure/sepsis. Depending on the case, trauma is usually characterized by a variable equilibrium between hypo and hypercoagulation, with a majority of hypercoagulation cases. Trauma-induced coagulopathy (TIC), instead, is not only characterized by a coagulation disorder but also by a state of inflammation which increases the need for transfusions and the risk of multiorgan failure and thromboembolic complications. In this clinical picture, hemostatic resuscitation, damage control resuscitation and homeostasis maintenance have been shown to reduce mortality. According to guidelines, the heart of TIC treatment is an early individualised goal-directed treatment relying on coagulation support and thromboprophylactic strategies (administration of tranexamic acid, fibrinogen concentrate and packed red blood cells), platelet function monitoring and viscoelastic point-of-care testing. The implementation of the protocol suggested by the guidelines has allowed a more effective support of coagulopathy and has led to a reduction in hemoderivatives usage, hospitalization time and the death rate in severely injured trauma patients. The aforementioned improvements in TIC management were explicitly confirmed by a multicentric study in which the year the guidelines were implemented was compared with a prior year when no specific protocol was executed.

Keywords: Coagulation, Hemorrhage, Hemorrhagic shock, Practice guidelines, Trauma-induced coagulopathy

Introduzione

Il trauma, insieme all'emorragia ostetrica, può essere considerato un modello clinico di emorragia.

Negli ultimi decenni, i capisaldi sulle conoscenze riguardanti l'emorragia sono stati completamente rivisti e modificati. In uno studio del 2010 è stato infatti messo in evidenza come la mortalità da trauma, che è stata classicamente descritta con una distribuzione trimodale, i) decessi immediati sul posto, ii) morti precoci per emorragia, iii) morti tardive per insufficienza d'organo), sia contraddistinta in realtà

da una distribuzione prevalentemente bimodale. Su 678 pazienti, i decessi sono stati classificati come immediati (al momento del trauma), precoci (in ospedale, ≤ 4 ore dall'infortunio) o tardivi (> 4 ore dopo l'infortunio). Le principali cause di sanguinamento sono state: grandi lacerazioni al cervello, al tronco cerebrale, all'aorta, al midollo spinale e al cuore, fratture pelviche, fratture delle ossa lunghe e lesioni addominali. I risultati hanno dimostrato che il 61% dei decessi era immediato, il 29% precoce e il 10% tardivo. Rispetto alla descrizione classica, la percentuale di decessi immediati è rimasta invariata, mentre i decessi precoci si sono verificati molto prima (mediana 52 vs 120 minuti). Tuttavia, il picco tardivo era notevolmente diminuito (1).

Questo dato riflette probabilmente avvenuti progressi nella rianimazione e nella terapia intensiva che hanno ridotto le morti per insufficienza d'organo post-trauma.

Lo shock emorragico rappresenta la seconda causa di morte prematura tra le persone che incorrono in un trauma. La percentuale maggiore di mortalità che si verifica entro la prima ora di cura nei centri traumatologici è causata da emorragia: oltre l'80% dei decessi in sala operatoria dopo un trauma maggiore e quasi il 50% dei decessi nelle prime 24 ore di cura del trauma (2,3).

Il trauma rappresenta un equilibrio variabile tra ipo- e ipercoagulazione: dopo un trauma, la risposta più comune

Received: May 19, 2022
Accepted: May 24, 2022
Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Grazia Bocci
Scienze dell'emergenza, anestesilogiche e della rianimazione
UOC Anestesia, Rianimazione,
Terapia Intensiva e Tossicologia Clinica
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
Via della Pineta Sacchetti 217
00168 Roma - Italy
mariagrazia.bocci@policlinicogemelli.it



è quella dell'ipercoagulazione necessaria per fronteggiare la situazione (l'80% dei profili, infatti, mostra uno stato di normoipercoagulazione). Tuttavia, vi sono situazioni in cui il paziente vittima di trauma maggiore presenta un quadro di ipocoagulazione con un'attivazione dei sistemi fibrinolitici e una disfunzione quali-quantitativa del fibrinogeno.

È stato stimato che il 25% dei traumatizzati arriva al Pronto Soccorso con parametri della coagulazione anormali (ipofibrinogenemia in particolare anche in assenza di una perdita significativa di sangue). Shock emorragico e coagulopatia si associano indipendentemente alla necessità di trasfusioni massicce e all'aumento della mortalità (4,5).

La coagulopatia trauma-indotta (TIC) è caratterizzata non soltanto da un disordine della coagulazione ma anche dell'infiammazione. È correlata a un aumento della necessità di trasfusione e della probabilità di insufficienza multiorgano e a una risposta infiammatoria e immunitaria; può inoltre scatenare complicanze tromboemboliche (6).

Il trauma tissutale e l'ipoperfusione sistemica sembrano essere i principali fattori responsabili dello sviluppo della coagulopatia traumatica acuta immediatamente dopo la lesione. Come risultato dell'attivazione della via della proteina C, la coagulopatia traumatica acuta è caratterizzata da coagulopatia in combinazione con iperfibrinolisi. Questa condizione può quindi essere esacerbata da successivi squilibri fisiologici e fisici come consumo di fattori della coagulazione, emodiluizione, ipotermia, acidemia e infiammazione, tutti fattori associati a emorragie in corso e a terapie rianimatorie o trasfusionali inadeguate. La conoscenza dei diversi meccanismi coinvolti nella patogenesi della coagulopatia traumatica acuta è essenziale per il successo della gestione dei pazienti con trauma emorragico. Le evidenze suggeriscono che il trattamento diretto alla rianimazione emostatica mirata (insieme a una strategia di *Damage Control Resuscitation*) può portare a riduzioni della mortalità dei pazienti gravemente feriti (7).

Nella fase acuta a seguito di un trauma, l'organismo tende all'iperfibrinolisi attraverso un meccanismo che coinvolge il complesso trombina-trombomodulina e proteina C attivata (aPC). Lesioni e ipoperfusione inducono un'eccessiva espressione di trombomodulina sulla parete cellulare endoteliale. A seguito di un'esplosione di trombina, quest'ultima si combina con la trombomodulina e il recettore della proteina C endoteliale (EPCR); il complesso così formatosi attiva la proteina C. La proteina C attivata (aPC) svolge probabilmente un ruolo essenziale inibendo i fattori V e VIII e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI) 1, causando uno stato ipocoagulativo e iperfibrinolitico (8).

Questi eventi portano a un potenziamento della fibrinolisi che, quando si innesca troppo rapidamente, può causare dei danni. Il 25-33% dei pazienti gravemente feriti ha elevati livelli di aPC, correlati a un aumentato rischio di trasfusioni e di mortalità (9).

Il livello critico dell'attività dei fattori della coagulazione in presenza di danno vascolare/tissutale è del 20-30%. La formazione di coaguli richiede la generazione di trombina a livello dei tessuti danneggiati e, sebbene i profili di formazione della trombina siano peculiari nella patologia traumatica con fenotipi sia emorragici che tromboembolici, la sua generazione nella TIC è sufficiente e i pazienti traumatizzati, con o

senza TIC, mostrano evidenza di un aumento della trombina-antitrombina e dei frammenti di protrombina. Anche in questa condizione di lesione e shock, la generazione di trombina può aumentare a scapito della diminuzione dell'attività antitrombinica (10).

Un fattore importante al quale è necessario prestare attenzione è la temperatura corporea. Bisogna dare priorità a questo aspetto piuttosto che alla somministrazione dei fattori della coagulazione, in quanto su un paziente in ipotermia ogni tipo di intervento sarà inutile. Oltre che con le classiche strategie di riscaldamento (p. es., materassini, ambiente caldo), si può intervenire facilmente con dei cateteri per tenere caldi stomaco e vescica (50-100 cc di acqua a 36 °C).

Un ruolo centrale nel ritardare la formazione di trombina può essere ascritto alle piastrine (*cell-based model of homeostasis*). In un articolo del 2001 che tiene conto dello stato dell'arte sui meccanismi della coagulazione, viene proposta l'ipotesi che la coagulazione avvenga non come una "cascata", bensì in tre fasi sovrapposte: 1) iniziazione, che si verifica su una cellula portatrice di fattori tissutali; 2) amplificazione, in cui vengono attivati piastrine e cofattori per preparare il terreno per la generazione di trombina su larga scala; 3) propagazione, in cui vengono generate grandi quantità di trombina sulla superficie delle piastrine. Questo modello spiega alcuni aspetti dell'emostasi che non sono tenuti in considerazione nel modello incentrato sulle proteine (11).

Per concludere, l'iperfibrinolisi è correlata a un alto tasso di mortalità e a trasfusioni massicce in caso di trauma e si osserva in meno del 20% dei pazienti con trauma grave. L'acido tranexamico, unico trattamento raccomandato, è stato associato a un basso rischio di sviluppare un tromboembolismo venoso dopo un trauma.

Linee Guida

Il trauma di base induce ipercoagulazione nell'organismo e necessita di fibrinogeno e cellule rosse che forniscono viscosità, quest'ultima funzionale alle piastrine per poter aderire bene alla superficie e per la formazione del trombo, fatto di fibrina, piastrine e globuli rossi.

La coagulopatia da trauma si può verificare a prescindere dal danno ricevuto. I progressi nella comprensione della fisiopatologia della coagulopatia post-traumatica hanno supportato strategie di gestione migliorate, inclusa l'evidenza che un trattamento precoce e individualizzato mirato migliora l'esito dei pazienti gravemente feriti.

Le Linee Guida europee sono state aggiornate al 2019 e per una consultazione completa si rimanda a "*The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition*" (12).

Il cuore della terapia è il supporto precoce dell'emostasi intervenendo sul fibrinogeno e su un ripristino della massa ematica rossa. Se possibile, andrebbe preferito in generale il monitoraggio viscoelastico al fine di predisporre un trattamento *goal-directed*. Si raccomanda un valore target di emoglobina di 70/90 g/L.

Una novità introdotta dalle Linee Guida è la raccomandazione del monitoraggio della funzione piastrinica. Il *platelet mapping* del TEG 6s (test viscoelastico di monitoraggio della



funzione piastrinica) fornisce un dato che riproduce quelli ottenuti con la citofluorimetria. Sono test nati per setting in cui si valuta l'effetto del metabolismo sui recettori dell'acido arachidonico e dell'ADP, ma il recettore dell'acido arachidonico, essendo coinvolto nell'infiammazione, è indirettamente una misura di come stiano funzionando le piastrine. Si stanno raccogliendo dati in questo senso nell'ambito della sepsi e si è visto che il TEG® ha una sensibilità e una specificità del 90% circa.

L'utilizzo di vasopressori e inotropi e il controllo del sito emorragico sono molto importanti.

Nella gestione iniziale dei pazienti con prevista emorragia massiva, si raccomanda inoltre una delle seguenti strategie: FFP o FFP *pathogen-inactivated*, in un rapporto FFP:RBC di almeno 1:2 secondo necessità.

In generale, le Linee Guida europee forniscono raccomandazioni che devono essere applicabili su tutti i setting, quindi non solo rivolte a centri che hanno a disposizione tecniche viscoelastiche ma anche a quelle realtà che non hanno la possibilità di capire con precisione cosa stia succedendo al paziente.

Il consiglio rimane di utilizzare farmaci piuttosto che derivati del sangue perché più precisi nella loro composizione, con profili di quantità e purezza del fattore certificati.

L'algoritmo "Early Coagulation Support (ECS)" suggerisce l'utilizzo precoce di fibrinogeno e di emazie concentrate e l'utilizzo del plasma solo ed esclusivamente in due condizioni: impossibilità di eseguire un test viscoelastico, quando la necessità trasfusionale supera le 4 unità di emazie concentrate; su indicazione del test viscoelastico una volta rimosse le condizioni che favoriscono un allungamento della fase enzimatica della coagulazione (ipotermia, acidosi, emodiluizione).

Algoritmi

Nei primi cinque minuti devono essere identificati i pazienti a rischio di coagulopatia e di emorragia. Ci si serve non solo dell'esame obiettivo del paziente ma anche di analisi da cui far derivare altri elementi fondamentali, come la valutazione dei seguenti fattori in presenza di un trauma che risponde alle caratteristiche del trauma maggiore (anche solo in presenza della dinamica):

evidenza di sanguinamento rilevabile su bilancio lesionale (p. es., frattura ossa lunghe) e/o alla primary survey con ECOFAST-E con almeno uno dei seguenti dati:

- emoglobina < 9 mg/dL
- pressione sistolica (SBP) shock < 100 mmHg
- acidosi < -6
- lattato > 5 mEq/L

Nella maggior parte dei casi il paziente con trauma arriva in ospedale in tempi mediamente brevi e si tratta di un paziente sano; se presenta, però, i dati sopraindicati deve essere trattato tempestivamente con una strategia di Damage Control Resuscitation (ipotensione permissiva, damage control surgery e rianimazione emostatica). La rianimazione emostatica comprende l'acido tranexamico, il fibrinogeno e le emazie.

Le cause che possono indurre un'alterazione dei lattati non devono essere necessariamente di tipo emorragico ma possono anche essere un'ipotensione e un'ipoperfusione. Nel caso in cui solo i lattati siano alterati, escludendo il problema emorragico, si può pensare che vi siano traumi spinali o crisi epilettiche in corso.

Questi elementi, esclusi i lattati, vengono valutati nel TASH Score (13).

Un TASH Score ≥ 15 è associato al 40% di trasfusioni massicce, a un alto *Injury Severity Score* (ISS, $42 \pm 15,4$) e al 40% di mortalità.

In uno studio del 2006 è stato osservato che l'ipotensione sistemica è un marker tardivo di shock e che, su pazienti ipotensi, la pressione sistolica o media non è correlata con l'eccesso basi ma l'eccesso basi sembra un dato più sensibile sull'ipoperfusione (14).

Un aspetto rimane dibattuto, ovvero quale sia il mezzo più efficace per prevenire la coagulopatia da trasfusione massiva, in assenza di studi controllati randomizzati. I test viscoelastici su sangue intero, come TEG® e ROTEM®, sembrano vantaggiosi per poterla identificare in pazienti con emorragia grave rispetto ai test di coagulazione convenzionali. I pazienti con sanguinamento incontrollato, indipendentemente dalla causa, dovrebbero essere trattati con una rianimazione di controllo emostatico che preveda la somministrazione precoce di emazie e fibrinogeno e di plasma e piastrine (quando indicati secondo le Linee Guida) nel più breve tempo possibile e mirata, sulla base dei risultati dell'analisi TEG®/ROTEM®. La *goal directed therapy* resa possibile dai test viscoelastici è associata a una ridotta mortalità (15).

Il protocollo ECS (*Early Coagulation Support*), un protocollo di intesa dell'*Italian Trauma Update Research Group* per la prevenzione e il trattamento della coagulopatia indotta dal trauma (TIC), include l'infusione tempestiva di acido tranexamico, di concentrato di fibrinogeno e di globuli rossi concentrati per la rianimazione iniziale dei pazienti con trauma maggiore.

L'utilizzo del protocollo ECS ha portato ai seguenti risultati (16):

- riduce il consumo di emoderivati e può essere adottato nella gestione dei pazienti con trauma maggiore;
- la sua applicazione, rispetto a una strategia basata sul plasma, è associata a una riduzione della degenza ospedaliera;
- prevede l'infusione precoce di acido tranexamico, concentrato di fibrinogeno e pRBC, invece di FFP, per il supporto precoce della coagulopatia;
- garantisce un supporto precoce della coagulazione nei pazienti con trauma maggiore e ad alto rischio emorragico.

Di seguito, tutti gli step (Fig. 1) (16):

se si riscontra anche solo uno degli elementi critici sopraelencati (p. es., sanguinamento: emoglobina < 9 mg/dL; pressione sistolica (SBP) shock < 100 mmHg; acidosi < -6; lattato > 5 mEq/L), si è di fronte a un trauma severo a rischio emorragico.

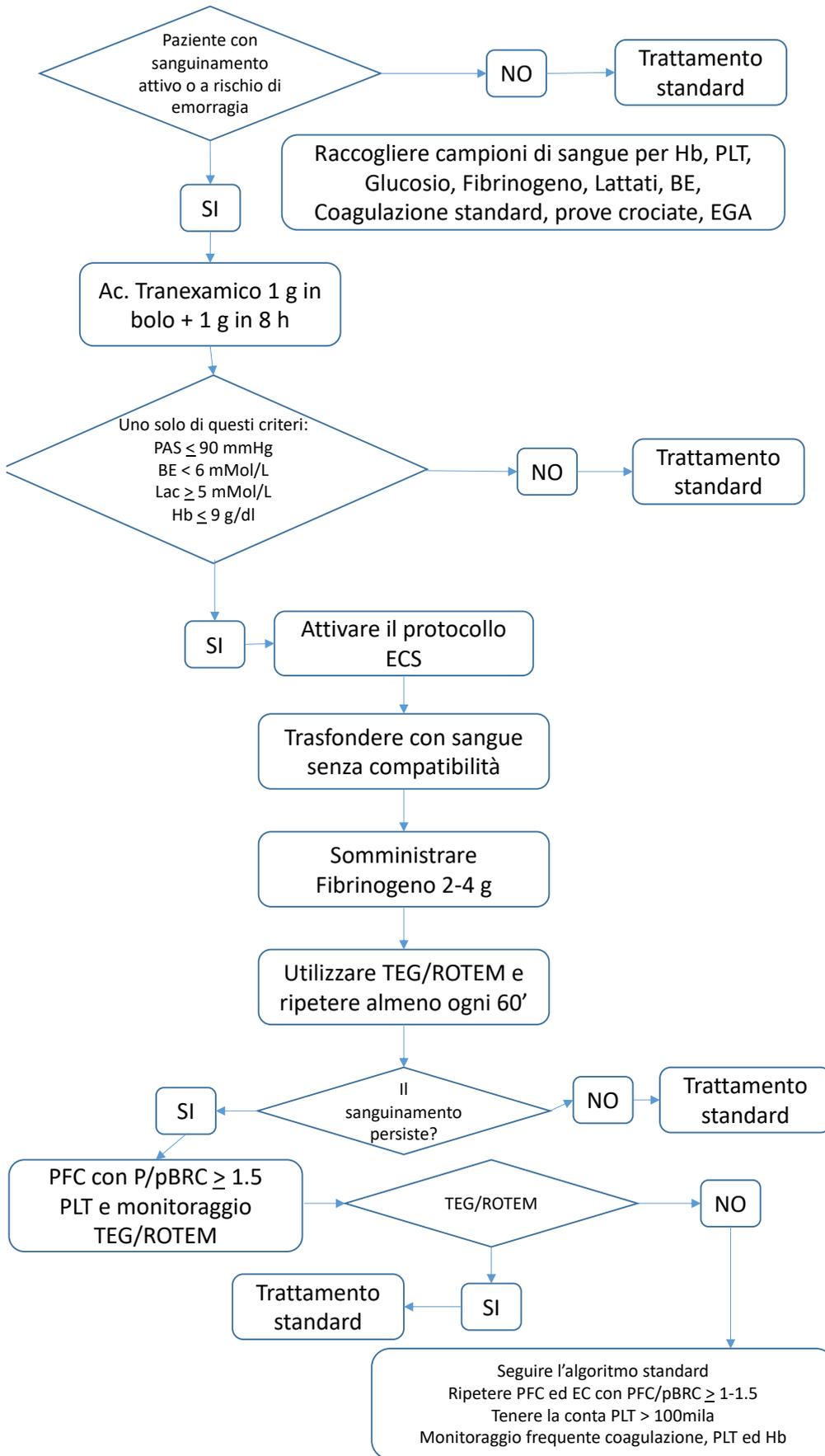


Fig. 1 - Protocollo ECS.

BE: base excess; ECS: early coagulation support; EGA: emogasanalisi; Hb: haemoglobin; P/pBRC: plasma/packed blood red cells; PAS: pressione arteriosa sistolica; PFC: plasma fresco congelato; PLT: platelets. Da (17) con il permesso dell'Editore.

Lo studio RETIC

Molto interessanti sono i risultati dello studio RETIC (*Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma*). Si è confrontata l'efficacia della terapia di prima linea, utilizzando FFP o concentrati di fattori della coagulazione (CFC), per l'inversione della coagulopatia indotta da trauma, i conseguenti requisiti trasfusionali e lo sviluppo di insufficienza multiorgano. Lo studio è stato interrotto per motivi di sicurezza a causa dell'elevata percentuale di pazienti, nel gruppo FFP, che richiedevano una terapia di salvataggio. Tuttavia, i risultati ottenuti sottolineano l'importanza di un'integrazione precoce ed efficace di fibrinogeno per gravi problemi di coagulazione in traumi multipli. La dimensione del campione disponibile sembra sufficiente per trarre alcune conclusioni secondo cui gli algoritmi basati su CFC, guidati dai test viscoelastici, sono superiori a quelli con FFP. Qui di seguito si riportano i dati per alcuni degli *end point* che sono stati valutati (17):

- 1) Multi organ failure (MOF, primary endpoint) [D: IN INGLESE]
 - FFP: 29 pazienti (66%)
 - CFC: 25 pazienti (50%)
 - OR: 1,92 (p = 0,15)
- 2) Tempo necessario per la correzione della coagulopatia indotta da trauma e la normalizzazione del sanguinamento
 - FFP: 128 min
 - CFC: 22,5 min
 - Diff.: 97 min (p < 0,0001)
- 3) Trasfusione massiva (> 10 RBC in 24 h):
 - FFP: 13 pazienti (30%)
 - CFC: 6 pazienti (12%)
 - OR: 3,04 (p = 0,042)

Conclusioni

È stato condotto uno studio multicentrico di coorte per valutare l'impatto del protocollo di supporto alla coagulazione precoce (ECS) sul consumo di emoderivati, sulla mortalità e sui costi di trattamento. Sono stati raccolti prospetticamente i dati di pazienti gravemente feriti (*Injury Severity Score* (ISS) > 15) ammessi in due centri traumatologici nel 2013 e questi risultati sono stati confrontati con i dati del 2011. Nello studio sono stati inclusi pazienti trasfusi con almeno 3 unità di globuli rossi concentrati (pRBC) entro 24 ore da un incidente. Nel 2011, i pazienti con emorragia significativa sono stati trattati con la somministrazione precoce di plasma con l'obiettivo di raggiungere un rapporto plasma/pRBC elevato ($\geq 1:2$). Nel 2013, la strategia di trattamento è stata invece il protocollo ECS (18).

Per quanto riguarda i risultati ottenuti, nel 2013 è stata osservata una riduzione complessiva del 40% dei pRBC, insieme a una diminuzione del 65% del plasma e del 52% delle piastrine. I pazienti nel gruppo ECS hanno ricevuto meno quantità di emoderivati: 6,51 unità di pRBC contro 8,14 unità. Le trasfusioni di plasma sono diminuite da 8,98 unità a 4,21 unità (p < 0,05) e le piastrine da 4,14 unità a 2,53 unità (p < 0,05).

La mortalità nel 2013 è stata del 13,5% contro il 20% nel 2011 (rispettivamente 13 vs 26 decessi ospedalieri, dato non significativo). Confrontando i costi per emocomponenti, fattori e test point-of-care, è stato registrato un risparmio di € 76.340 rispetto al 2011. In conclusione, l'introduzione del protocollo ECS in due centri traumatologici italiani è stata associata a una marcata riduzione del consumo di emoderivati. I costi complessivi per il supporto trasfusionale e coagulativo (compresi i test point-of-care) sono diminuiti del 23% tra il 2011 e il 2013 (18).

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest. Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, preparation of the article, in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. Gunst M, Ghaemmaghami V, Gruszecki A, Urban J, Frankel H, Shafi S. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2010;23(4):349-354. [CrossRef PubMed](#)
2. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006;60(6)(suppl):S3-S11. [CrossRef PubMed](#)
3. Savioli G, Ceresa IF, Caneva L, Gerosa S, Ricevuti G. Trauma-Induced Coagulopathy: Overview of an Emerging Medical Problem from Pathophysiology to Outcomes. *Medicines (Basel).* 2021;8(4):16. [CrossRef PubMed](#)
4. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(6):680-685. [CrossRef PubMed](#)
5. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003;54(6):1127-1130. [CrossRef PubMed](#)
6. Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg.* 2012;255(2):379-385. [CrossRef PubMed](#)
7. Ganter MT, Pittet JF. New insights into acute coagulopathy in trauma patients. *Baillieres Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(1):15-25. [CrossRef PubMed](#)
8. Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, Søreide E, Hagemo J, Søreide K. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br J Surg.* 2011;98(7):894-907. [CrossRef PubMed](#)
9. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: the past, present, and future. *J Thromb Haemost.* 2019;17(6):852-862. [CrossRef PubMed](#)
10. Cardenas JC, Rahbar E, Pommerening MJ, et al. Measuring thrombin generation as a tool for predicting hemostatic potential and transfusion requirements following trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(6):839-845. [CrossRef PubMed](#)



11. Hoffman M, Monroe DM III. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-965. [CrossRef PubMed](#)
12. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019 Mar 27;23(1):98. [CrossRef PubMed](#)
13. Yücel N, Lefering R, Mäegele M, et al; Polytrauma Study Group of the German Trauma Society. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma.* 2006;60(6):1228-1236. [CrossRef PubMed](#)
14. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am J Surg.* 2006;192(6):727-731. [CrossRef PubMed](#)
15. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20(20):47. [CrossRef PubMed](#)
16. Bocci MG, Nardi G, Veronesi G, et al. Early coagulation support protocol: A valid approach in real-life management of major trauma patients. Results from two Italian centres. *Injury.* 2019;50(10):1671-1677. [CrossRef PubMed](#)
17. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e258-e271. [CrossRef PubMed](#)
18. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care.* 2015;19(1):83. [CrossRef PubMed](#)

Emicizumab in hemophilia A with inhibitors: clinical and economic impact of its use in a Cuban patient

Dunia Castillo González¹, Irianys Álvarez Sardiñas¹, Consuelo Macías Abraham¹, Alex G. Muñoz Bedoya²

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana - Cuba

²University of Antioquia, Program of Economic Evaluation in Health, Medellin - Colombia

ABSTRACT

Introduction: The management of a patient with severe hemophilia A with inhibitors is a challenge for any health-care professional. The present analysis shows the clinical and economic impact of the therapeutic approach in the most critical patient of the Cuban Hemophilia Cohort.

Objective: To evaluate the economic and clinical impact of the implementation of Emicizumab therapy in the first Cuban patient.

Case presentation: Adult patient who started to use recombinant activated factor VII episodically during adolescence when he was diagnosed with the presence of high-responding antibodies against factor VIII. During the years that he used this medication, he had recorded between 95 and 105 bleeds annually. In 2018, he presented with severe hemoperitoneum and was admitted to the intensive care unit with high doses of recombinant factor VII activated, multiple transfusions of packed red blood cells, and other care typical of a critically ill patient; his evolution was satisfactory. He started emicizumab prophylaxis 7 months after this event and is currently on Week 133 of treatment. He has not presented with further bleeding, nor has he reported adverse reactions to this treatment. The biannual cost savings for on-demand treatment and prophylaxis have been US \$792,509.24.

Conclusions: Emicizumab prophylaxis improved the patient's quality of life and that of his family. From the perspective of the Cuban health system, the use of emicizumab in this clinical case was satisfactory and its experience will be analyzed in new patients.

Keywords: Costs, Emicizumab, Hemophilia, Inhibitor, NovoSeven

Introduction

Hemophilia A is a congenital hemorrhagic coagulopathy characterized by the alteration of the gene encoding for factor VIII (FVIII), one of the cofactors involved in the coagulation mechanism that ensures adequate thrombin generation, formation of a resistant clot, and cessation of bleeding (1). One of the most important determinants of the severity of bleeding manifestations is the degree of FVIII deficiency; patients are classified as severe, moderate, and mild. The

bleeds observed are usually diverse, but bleeds occurring in the musculoskeletal system are the most common and cause permanent disability if not treated opportunely (2).

Severe patients may experience two or three bleeding events in 1 week; primary prophylaxis, suggested to be started from the first years of life, is the indicated treatment for preventing serious consequences of the disease. Currently, this therapy is recommended with conventional intravenous replacement products or with emicizumab, a novel subcutaneous bispecific monoclonal antibody (Hemlibra®, F Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) (3).

The presence of neutralizing alloantibodies is one of the disease-related complications that precludes classical replacement therapy and requires the use of bridging agents such as recombinant factor VII activated (rFVIIa, NovoSevenRT®, NovoNordisk, Bagsvaerd, Denmark) or activated prothrombin complex concentrate (FEIBA, Factor Eight Inhibitor Bypass Activity; Takeda Pharmaceutical Company Limited, Lexington, MA, USA), in sporadic treatment schemes or as part of immune tolerance protocols to reduce those antibodies in a prolonged or permanent manner (4).

Since 2018, based on efficacy results in the HAVEN 1–4 clinical trials, emicizumab prophylaxis was approved for

Received: June 8, 2022

Accepted: July 27, 2022

Published online: September 5, 2022

Corresponding author:

Dunia Castillo González
Instituto de Hematología e Inmunología
19 Street, between 8 and 10
Vedado, Plaza de la Revolución
La Habana - Cuba
duniacg71@gmail.com



patients with hemophilia A with inhibitors (5-7). In the last edition of the disease management guidelines of the World Federation of Hemophilia, it was prescribed to be used for these cases (3).

The approximate costs (US) were emicizumab \$87.14 per mg (period 2019–2020), rFVIIa \$755.72 per mg (period 2017–2018), tranexamic acid \$0.84 by tablets and \$4.7 by ampoules, each packed red blood cell transfusion \$300, and the intensive unit care hospitalization \$11,500 for 12 days.

The work presented here aims to show the economic and clinical impact of treating the first Cuban patient with severe hemophilia A and high-responding inhibitors before and after starting therapy with emicizumab.

Case presentation

A 28-year-old male patient presented with severe hemophilia A with high-responding inhibitors (titers up to 16 BU/mL), family history of hemophilia, and diagnosis during the infant stage. In the first years of life, therapy with hemocomponents was used: cryoprecipitate and fresh frozen plasma, and the patient started to report urticaria and other anaphylaxis secondary to this treatment. For this reason, he was treated once with first-generation recombinant FVIII concentrate and also started to experience dyspnea, urticaria, and shortness of breath; the medication was withdrawn and treatment with steroids and antihistamines was implemented. Immunoglobulin A deficiency was suspected and supported by immunological studies.

Thereafter, the use of second- or third-generation recombinant FVIII concentrates was recommended, but those options were not available in his country. Shortly thereafter, he started with high inhibitor titers and treatment with rFVIIa was suggested, starting from 14 years of age and continuing until the start of the current therapy. Treatment was always sporadic; over the years the demand for this therapy increased and could not be administered as prophylaxis on a stable basis. He had multiple bleeding events, between 95 and 105 per year, in the knee, elbow, ankle, and interphalangeal joints, in addition to hematuria and muscle bleeds. The amounts of rFVIIa varied according to the intensity of the event; the usual dose for bleeding control was 120–150 µg/kg/dose every 2 or 3 hours.

Complications of the disease appeared, such as difficulty walking, prolonged wheelchair use, development of hypertension, and cardiac arrhythmias requiring treatment with two antihypertensive drugs, and venous accesses became increasingly difficult to obtain. Changes in ventilatory dynamics occurred due to atrophy of the muscles involved in respiratory function.

Seven months prior to starting treatment with emicizumab, the patient was admitted to the intensive care unit (ICU) with profuse spontaneous intra-abdominal bleeding accompanied by a decrease in hemoglobin levels from 14.0 to 7.0 g/dL, confirmed by physical examination and serial ultrasounds. Treatment was started with rFVIIa at doses of 120 µg/kg every 2 hours; after 48 hours, bleeding did not subside and doses of 180 µg/kg every 3 hours for 24 hours were

used. At 96 hours, there was mild clinical improvement and dose de-escalation was restarted at 120 µg/kg every 3 hours and then every 6 hours until discontinuation 7 days after this treatment was started. During this admission, 350 mg (NovoSeven-RT vial, 1 mg) was used and the patient was transfused with 4 units of packed red blood cells. The patient was discharged 12 days after his hospital stay with sequelae of this serious bleeding.

In his technical training, working, and social environment, he had many limitations.

In March 2019, subcutaneous emicizumab treatment was started, a first month of loading at 3 mg/kg/weekly for 4 weeks and then at a dose of 1.5 mg/kg/weekly. After starting this treatment, he had no spontaneous or posttraumatic bleeding, no side effects to the drug, no hospitalizations or other concomitant therapies. Hypertension was controlled by a single antihypertensive and disturbances in respiratory dynamics disappeared.

A direct health care costs comparison was made, estimating the cost of the years 2017 and 2018 with the use of a bypass agent, and compared with the years 2019 and 2020 with the use of emicizumab. Indirect costs were not included. There were no hospitalizations in 2017, he presented multiple joint bleeds and 1,200 mg of rFVIIa was used. In 2018, the patient took 1,139 mg of rFVIIa: 789 mg for treatment of episodes of hemarthrosis and muscle hematomas and 350 mg during ICU admission (Tab. I). The biannual cost (2017 and 2018) of rFVIIa was US \$1,780,691.96, and the treatment with emicizumab (2019 and 2020) was US \$988,182.72 per year. The biannual savings of the prophylactic treatment with respect to episodic treatment were US \$792,509.24. He did not present with joint bleedings, hospitalizations, or other hemorrhagic events (Tab. II).

TABLE I - Annual consumption of products or medical services

Product/Service	Consumption			
	2017	2018	2019	2020
rFVIIa (mg)	1200	1139	0	0
Emicizumab (mg)	0	0	5880	5460
Tranexamic acid (tablets)	360	0	0	0
Tranexamic acid (ampoules)	0	72	0	0
Transfusion (units)	0	4	0	0
Hospitalization (days)	0	12	0	0

rFVIIa, recombinant factor VII activated.

He currently works in a private family business. Initially he was walking 5 km/day, but now he walks 3 km/day because he has incorporated mechanical and aerobic exercises. The beginning of treatment achievements with emicizumab could be observed 2 months after starting treatment. Total treatment time is 133 weeks.



TABLE II - Comparison of direct costs by products and medical services

Product/ Service	Direct costs (\$)			
	2017	2018	2019	2020
rFVIIa	906,864.00	860,765.08	–	–
Emicizumab	–	–	512,391.04	475,791.68
Tranexamic acid (tablets)	302.40	–	–	–
Tranexamic acid (ampoules)	–	60.48	–	–
Transfusion	–	1,200.00	–	–
Hospitalization	–	11,500.00	–	–
Annual costs (\$)	907,166.40	873,525.56	512,391.04	475,791.68
Cost 2017-2018 (\$)	1,780,691.96		Cost 2019-2020	988,182.72
	Savings (Biannual comparison)		\$792,509.24	

rFVIIa, recombinant factor VII activated.

Discussion

Conventional therapies for the treatment of patients with hemophilia and inhibitors were developed more than 30 years ago and changed the lives of patients with these complications (8). These products are used in immune tolerance therapy schemes or very frequent episodic treatment, with the disadvantage that patients develop poor venous access over the medium and long term. rFVIIa is a product with demonstrated safety and efficacy, though the latter is less than that achievable with replacement therapy schemes in patients without inhibitors. One disadvantage is the high cost of the product and that some countries cannot access this therapy for that reason (9,10).

rFVIIa controlled bleeds at higher than standard doses (90–120 µg/kg) (10). In recent years, bleeds were very recurrent, required regular infusions, and venous accesses became increasingly unfavorable. It was imminent to try to include him in another treatment scheme in order to improve his quality of life.

Emicizumab is a recombinant humanized and bispecific monoclonal antibody that restores the function of activated FVIII in deficiency, achieving effective hemostasis in patients with hemophilia A. This antibody has a high bioavailability and a half-life of approximately 24 to 30 days (9,11). With the prophylactic use of this antibody, the patient was able to return to social life free from bleeding events and side effects, as seen in other reports (12).

This case presentation demonstrates that, despite the significant cost of the drug, there was a significant reduction in overall costs with emicizumab prophylaxis, in addition to the benefits on quality of life of the patient.

The Barthel Index (BI) is a tool to measure a person's ability to perform ten activities of daily living, considered basic, and the patient obtained a pre-emicizumab score of 37 points, which places him in a high dependency range (13). Recently, the test was repeated and a score of 100 points was obtained, meaning independence.

An analysis of patients with hemophilia A inhibitors treated on demand with rFVIIa and prothrombin complex concentrate demonstrated the need to search for more efficient alternatives to the established bridging therapies because they are very expensive, require regular infusions, and do not always achieve the required speed of control of bleeding events and pain (14). Zhou et al (15) published an economic study model to predict short- and long-term outcomes of both emicizumab and FVIII prophylaxis. This longitudinal predictive study demonstrated that the use of this monoclonal antibody is cost-effective, in addition to other benefits for the patient, family, and society.

The management of a hemophilic patient is a challenge for any healthcare professional, even more so when it comes to severe hemophilia A with inhibitors. Emicizumab, an innovative therapy that since 2019 was introduced in the treatment of the first patient in Cuba, established a regimen for the prophylaxis of the disease. The evolution has been very favorable in all aspects, with the resultant disuse of other therapies; he is now a patient who has moved on from a life full of limitations to one with a broad horizon of future projects and plans.

Data on a single patient should not be generalized; however, this case suggests that when the costs are taken into account, prophylaxis with emicizumab in patients with hemophilia A and inhibitors may be beneficial from both a clinical and economic perspective.

Conclusions

Emicizumab prophylaxis improved the patient's quality of life, regaining his mobility and allowing him to join his work, social and family life, improving his quality of life and that of his family.

In biannual comparison of direct costs of prophylaxis, emicizumab reduced costs of care associated with prophylaxis by US \$792,509.24 compared to the use of rFVIIa in the prior period. Bleeding events decreased from 105 to zero, avoiding emergency care and hospitalizations. From the perspective of the Cuban health system, the use of emicizumab in this clinical case was satisfactory and its experience will be analyzed in new patients.

Authorship contribution

DCG: original idea, data collection, writing of the manuscript
 IAS: data collection, manuscript review
 CMA: original idea, manuscript review
 AGMB: original idea, data management, manuscript review

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
 Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
 Publication charges were covered by Roche.



References

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-197. [CrossRef PubMed](#)
2. Blanchette VS, Srivastava A. Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(8): 819-825. [CrossRef PubMed](#)
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug 3;26(S6):1-158. [Online](#) Accessed May 2022.
4. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol*. 2019;102(2):111-122. [CrossRef PubMed](#)
5. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44. [CrossRef PubMed](#)
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9): 809-818. [CrossRef PubMed](#)
7. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822. [CrossRef PubMed](#)
8. Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev*. 2015;29(S1)(suppl 1): S4-S8. [CrossRef PubMed](#)
9. Linari S, Castaman G. Concomitant use of rFVIIa and emicizumab in people with hemophilia A with inhibitors: current perspectives and emerging clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:461-469. [CrossRef PubMed](#)
10. Almagro D, Agramonte O, Castillo D, Zamora Y, Ballester JM. Experience with a single dose of recombinant activated factor VII for the management of mild-to-moderate bleeds in haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(2):322-323. [CrossRef PubMed](#)
11. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305. [CrossRef PubMed](#)
12. Knight T, Callaghan MU. The role of emicizumab, a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(10):319-334. [Online CrossRef PubMed](#)
13. Solís C, Arrijoja S, Manzano A. Índice de Barthel (IB): Un instrumento esencial para la evaluación funcional y la rehabilitación. *Plast y restauración*. 2005;4:1-6. [Online](#) Accessed May 2022.
14. Pokras SM, Petrilla AA, Weatherall J, Lee WC. The economics of inpatient on-demand treatment for haemophilia with high-responding inhibitors: a US retrospective data analysis. *Haemophilia*. 2012;18(2):284-290. [CrossRef PubMed](#)
15. Zhou ZY, Raimundo K, Patel AM, et al. Model of short- and long-term outcomes of emicizumab prophylaxis treatment for persons with hemophilia A. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(9):1109-1120. [CrossRef PubMed](#)

A roadmap for building your scientific reputation on social media

Vittorio Iacovella

Center for Mind/Brain Sciences, University of Trento, Trento - Italy

ABSTRACT

The wide adoption of online media for scholarly purposes triggered a rapid increase in the access to scientific information. This led to several outcomes, including considering internet as the main functional medium for disseminating knowledge. Here we briefly describe how this represented one of the foundations of the open access revolution and how this is connected to the development and circulation of alternative metrics for research outcomes. We then enumerate a list of practical suggestions on how to proceed when dealing with the online dissemination of research products, in order to build and maintain a scientific reputation on internet.

Keywords: Open access, Scientific reputation, Social impact, Social media

Introduction

Open access manifestos

Scholar communications, since the late 1990s, underwent a revolutionary transition from physically delivered printed manuscripts, to readily and globally available electronic media. This followed the widespread diffusion of internet as a communication infrastructure, as scholar writers could be described as those writing for impact rather than commercial purposes (1). Widening the access to scientific writings and making the manuscripts immediately available became a necessity as soon as the exchange of information started occurring exclusively in electronic form.

In the early noughties three distinct documents collected this demand and channeled it into conceptual and practical guidelines. Budapest (2), Bethesda (3) and Berlin (4) declarations were published as “open access manifestos,” to define both the philosophical and technical features of guaranteeing the access to knowledge through internet. All the declarations carefully state practical guidelines to “go open,” describing among the other things the procedure of self-archiving.

Internet as functional medium

For the purposes of this discussion, it is interesting to observe that in the manifestos there is an official designation of internet as the functional medium for distributing knowledge (see preface of (4)). Moreover, the potential of transforming scientific communications in a common online conversation is also underlined in (2). This aspect of the manifestos is sometimes underrated (see also (5)), even if it is the one that opens new insights and potential developments to scientific communication itself.

In the following sections we will first describe innovative ways to quantitatively depict the impact of a research outcome and then suggest several actions to transform research outcomes into hubs around which online scientific conversations unfold. This would generate new ways of connecting to other researchers, leading to distinctive approaches to build and increase an online scientific reputation.

Traces of impact

Scholar writers always relied on carefully crafted filtering systems to select what to read, as “no one can read everything” (6). In Figure 1 there is shown a potential “flow” of interactions between readers and research outcomes, from left to right, starting with the filtering operations. Filtering could occur either as a plain operation of keyword search, or through both in person and online interactions with other people. Online interactions may happen even without actual conversations, in asynchronous ways, by means of reading someone else’s takes on outcomes (blog posts, popular science articles, etc.).

Following the filtering, there is the collecting phase (center of Fig. 1), starting with saving and storing the outcome

Received: July 14, 2022

Accepted: September 8, 2022

Published online: September 20, 2022

Corresponding author:

Vittorio Iacovella
Center for Mind/Brain Sciences
Università di Trento
via delle Regole, 101 - 38123 Trento - Italy
vittorio.iacovella@unitn.it



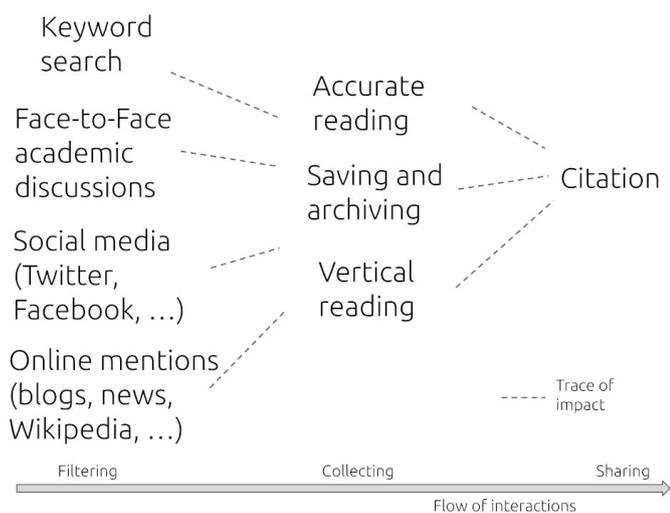


Fig. 1 - Traces of impact. Interactions between readers and research outcomes, from selection to citation, through personal conservation and storage. Despite all these operations being highly interconnected and having an impact on researchers' professional life, standard indexes based on citations cover just a small part of this complex trace of impact network. Altmetrics, on the other hand, take into account all the impactful links between the different interactions, returning a rich, complementary picture of a product impact.

in personal collections for future use. One could choose to “vertically read” a research outcome to have just an idea of the topic, or go for an accurate examination, which may prove crucial for one’s own work.

In a “classical” situation, a researcher first filters potentially interesting publications, then reads them and finally mentions only the relevant ones in a new research outcome. Therefore, citations (left of Fig. 1), in this framework, is the only quantitative way to assess the impact of a research effort.

However, as Figure 1 suggests, there actually exists a whole ensemble of interactions at different levels, which represents a trace of the impact (6) that research outcome had on the readers.

Altmetrics (alternative metrics or article level metrics) are an attempt to take into account the complexity of these interactions and reconstruct the full trace of impact by quantitatively keeping track of all the actions on a research product. This includes: saving in online reference managers, citing in popular science journals/blogs/Wikipedia, twitter mentions. With altmetrics there could be assembled a rich collection of online discussions around a research product. As opposed to “classic” citation indexes, altmetrics do it in an immediate way, because there is no delay between a mention in a social media discussion and the increase of the indexes. In addition to this, they can uncover the impact of a product outside the plain academic environments (Wikipedia) and they allow assigning an impact to something that sometimes would be difficult to cite (a dataset, a piece of software with no associated manuscripts, etc.).

This is something that steers for “internet as a functional medium,” sharing the “science as a conversation” point of

view. Authors with a carefully fine-tuned scientific reputation play a crucial role in this transformation, and they could promote this innovative way of discussing scientific issues by disseminating their work on social media.

Social media for scientists

Goals

As we mentioned earlier, through altmetrics it is possible to keep track of all the mentions and online interactions of a research outcome. This is useful to weave the canvas of the trace of impact around them. As a result, scientific outcomes rather than remaining an isolated and circumscribed product are included within wide-ranging, informative scientific conversations happening online. Thus, authors can build and maintain a professional online scientific reputation.

This conceptual goal could be practically accomplished regardless of the online platform. It is a scientific communication effort of carving out specific pieces of information relevant to the chosen target.

Basic requirements

Open access

Every scientific outcome disseminated online should be readily and openly available for every reader, to facilitate examination and trigger online discussion.

While generic discussions on open access may present different facets and balances among the actors involved, for online dissemination open access becomes necessary. It is impossible to take full advantage of the qualities of online conversations such as immediacy and portability if we place a barrier of any kind between the dissemination and the fruition of the scientific outcome.

DOI

Every scientific outcome, of every kind (7), when put online, should be associated with a digital object identifier, mainly because it represents a single, safe and maintained landing place for all the different interactions readers can have with the product. In this way, different dissemination strategies and online scientific conversations will contribute to the growth of the same digital object.

Building professional scientific social media profiles

Address the readers

Any online post should always address something useful for the readers (8). There is no point in posting information that turns out to be useful just for the author, this would turn out to be annoying (see also the section below). Building an online profile where readers could land and find something interesting for their everyday professional life should be the goal. This should be kept in mind as a premise before posting anything online. It’s interesting to observe that there could be a great intersection between something that could be useful for both the author and the readers, for example, a social media platform could be used as a scrapbook, posting relevant links or readings ready to be recalled in the future. This could be a classic example of “useful for the authors” platform use.

But if, for each link posted, the author adds even one single line of description, this is already something extremely relevant as a filtering mechanism for potential readers.

As a rule of thumb, it might be valuable to verify whether there could be an answer to a relevant question to a post: “Which is the author’s current professional position?”, “What is the main topic of this paper?”, “Which is the relevance of this tool? For what scientific field?”

Fine-tune content and target

Content and target are two conceptual areas that should be carefully fine-tuned. They are not completely independent of each other but for the purposes of the present discussion they may be examined separately.

A basic, easy-to-remember, categorization of online content may be drawn between what we could consider “information” and “entertainment.” According to the online platform, the boundary between these two categories could be more and more blurred, even nonexistent (see, for example, TikTok videos).

When maintaining a professional scientific account whose primary objective is to build an online scientific reputation, informative content should be the main focus. The goal, for the purposes of this discussion, is to embed scientific outcomes within rich and informative online conversations.

The “address the readers” rule should be the ultimate guiding principle in any case. For example, pictures of social events at a conference may answer the question “is the author attending this workshop?”

There is no such thing as audience selection for public profiles on social media, because everyone can read everything. That is why targeting is basically achieved through carefully crafting the messages conveyed in the posts. Mainstream topics would attract mainstream readers and vice versa.

This is what is described in Figure 2. The horizontal axis represents content categorization, as previously depicted: on the left side there is plain “entertainment” content, and on the right side there is plain information. The vertical

axis represents target categorization: at the bottom there is mainstream audience and on top there is “professional network,” referring to a specific, technically and scientifically trained audience supposed to be experts on specific topics. The intersection of these two axes partitions this “dissemination” space in four areas, filled with different colors according to what would be useful to find in a professional scientific profile.

On the bottom left there is mainstream entertainment content: jokes, generic memes, generic fun content, etc. This area is characterized by a dark red color, because there is no actual point making this the actual focus of a profile. It’s not informative for readers, it does not answer actual, useful professional questions.

On the top left there is professional network entertainment: inside jokes, lab life tweets or social events. While on the one hand this content could be somehow useful for readers (“what is it like to work with this person?”), it is still a light red area, because it does not convey scientifically relevant information.

On the bottom right there is the mainstream content area. This light green area characterizes some kind of content that could be of interest to basically everyone. According to the field the researcher is working in, falling in this area could be extremely relevant. Popular science discussions, crunching hard to digest information and returning it in an easy to understand way, transforming difficult concepts into accessible examples and stories, etc. This could be a crucial and profile-defining area, especially in particular topics (climate change, medicine, epidemiology, etc.).

Focus on the content for your professional network

On the top right, in Figure 2, there is the main focus of the current discussion. Dark green area represents information relevant for a specific professional network. This includes many different kinds of discussions, first: technical threads. Practical problems in everyday lab life are probably the most relevant ones: a software that does not respond in

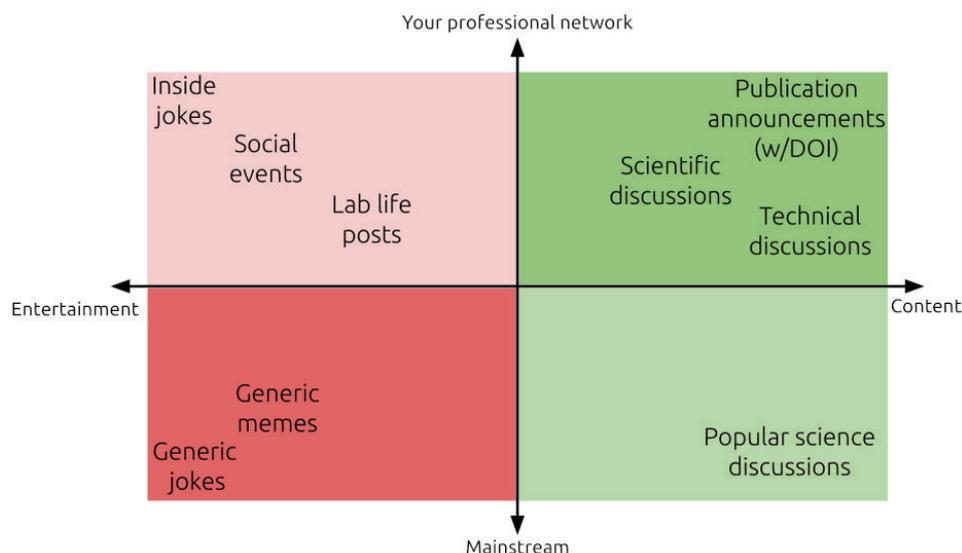


Fig. 2 - Partitioning dissemination space. Every online post should be carefully prepared by thinking of its potential position within this space. The dark green area should be the main focus of an online professional scientific profile. The most important task to perform is placed on the top right corner and it is the research product announcements (always including a DOI).



Fig. 3 - An example of a professional scientific profile on Twitter: Prof. Micah Allen (image retrieved on August 30, 2022 – [Online](#), with permission). By combining text and emojis, there could be indicated many different pieces of information all at once in the “bio” part of the profile landing page. This forms a concise and informal online version of a business card. A specific tweet related to a publication (including a persistent link to the research product and an image) is positioned on top of the timeline, using the “pinned tweet” Twitter feature. This could be used as a “highlight” feature to convey relevant messages or disseminate specific products in an effective way.

an expected way, strategies for device calibration could work better, etc. A similar point could be made for scientific discussions. Translating interactions that used to be held at conferences into ongoing written conversation is a way to interact with people, which might be geographically distant, coming from different backgrounds and holding different professional roles in their professional life. Collating such a variety of points of view can be hard in real life, while social media offers a unique opportunity to connect diverse audiences and integrate different concepts.

Build a post for scientific outcomes

Dark green area in Figure 2 also includes one of the most important kinds of scientific communication to develop and

maintain for a scientific social media profile: the dissemination of scientific outcomes.

Anything (manuscript, code, data, experimental protocol, etc.) carrying a DOI is worth disseminating. Here we enumerate a few rules of thumbs that could be followed when building a post for a scientific outcome:

1. Mention the DOI. This would link the post to the product landing page (see, for example, Figure 3 – the highlighted tweet). It would be easier for data-harvesting initiatives to connect a scientific discussion on any platform to the product itself. The product-level metrics would consider whether the product is the focus of an online exchange of ideas;
2. According to the platform, mention the title and the main message in what you think would be the immediately visible version of the post. On platforms that limit the number of characters (Twitter), title and message should fit into the 280 characters. On platforms working with previews (Facebook, LinkedIn), these two pieces of information should appear without any other action by the reader. On visual content-based platforms (Instagram, TikTok) the content should be available at the initial stages of the post and be persistent for a reasonable time for the reader to crunch and digest both the title and the message;
3. Include a figure (see, for example, Fig. 3 – highlighted tweet). According to the desired target audience, an image related to the content of the scientific product will be a way to convey a message in a quick and easy way. On platforms where it is easy to include pictures (Twitter, Facebook, LinkedIn) the choice of the relevant figure would be crucial, because a picture should answer a question related to the main message of the scientific outcome: “Which is the connection between two variables?”, etc. On platforms where the main focus is visual content (Instagram posts and stories, TikTok) visual flow could be used to create effective narratives, for example, make histogram bars appear one after the other, populate portions of heatmap regions one after the other, etc.

Finalize the post

According to the platform, there are many other relevant suggestions to be mentioned, before finalizing the post.

1. On social media platforms where there is a limited number of characters (Twitter) draft in advance the whole text and divide it in sections. Enumerate the sections and specify the final number of sections in the whole thread (for a thread unfolding in 6 tweets: 1/6, 2/6). This would quickly communicate to the readers that there is more after the very first post; at the same time, if the total amount of sections is not big (maximum 5 or 6 posts), this would suggest that the whole thread could be read in a reasonable time.
2. On social media platforms where hashtags are relevant (Twitter, Facebook, LinkedIn, Instagram), select those that could be considered as a relevant conceptual box where to enclose the topic of the scientific outcome. It is better to be specific than generic. It is unlikely that readers are

looking for #science-related tweets. It is possible, instead, that readers are looking for #molecularbiology or #restingstaterelated posts.

3. There is no point in automatic cross-posting between different platforms. Every social media has its own highlights and flaws. The goal of a scientific social media profile should be to trigger conversations instead of just flooding platforms with the same information. Pick a platform and carefully draft your content accordingly.

Don't be annoying

An account on social media is a way of building a representation of one person's specific profile, whether this relates to specific personal interests (sports, politics, etc.), generic personal narration (personal pictures, etc.) or, as in the case of this discussion, to a research-related profile.

The relative ease with which one could post, the potentially infinite audience, the cross-relations made possible by online tools (hashtags) make these platforms powerful and potentially unpleasant for the readers.

Therefore, the first and foremost unwritten rule for every potential use of the profile is in maintaining a useful and informative professional social media account, to avoid all the annoying behavior: insulting, using toxic argumentations, appealing to logical fallacies to prove a point, etc.

Examples

OHBMx – An online conference on Twitter

An interesting example of discussing scientific outcomes online is the OHBMx Twitter conference (9), which occurred in Twitter from 2017 to 2019 as #brainTC and in 2020 as OHBMx. Presenters were required to prepare self-consistent threads of 6 tweets potentially including links and images, as if they were a sort of an online version of a conference presentation.

There were at least two interesting implications of such an event. First, accessibility and inclusivity, because everyone from everywhere in the world could immediately access the scientific material and, potentially, take part in a peer-to-peer conversation without potential barriers between the conversation stakeholders. Also, persistence, considering that the material will stay there on the social network, easily findable through the hashtag #ohbmx. In this way one could potentially interact with original authors even months later after the actual conference.

#EEGManyLabs – building a multi-site replication of influential EEG experiments

EEGManyLabs (10) is a large-scale international collaborative replication effort whose goal is to directly test the replicability of key findings from 20 studies which were considered influential for the development of knowledge of human cognition studied with electroencephalography (EEG). A crucial part of the project was to select the studies to test. This was done by combining systematic keyword searches and social

media advertising. The name of the project is a hashtag itself, meaning that it is easy to unleash all the power of cross-referencing in Twitter. Through the hashtag, they called the EEG community of interest and collected ideas to nominate studies they deemed worthy of replication. This is an example of what could have taken years of work, expensive communications and a potentially partial cut on the final selection carried out in a short period of time, with a potentially unlimited audience and no specific barriers to accessing the scientific discussion.

Conclusions

Open access manifestos described how internet should be considered the functional medium where knowledge is disseminated and discussed. Here we illustrated how this transformed the scientific outcomes from static, isolated objects to hubs of ongoing online scientific discussions. We briefly introduced the altmetrics, suggesting that they are an attempt to transform this generic guideline into a quantitative measure. We finally enumerated a list of actions that readers can take to build a reliable and successful professional profile on social media for their online scientific reputation, supporting how this proved relevant for disseminating scientific products and building innovative ways of conducting research.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest. Financial support: Vittorio Iacovella was supported by the MIUR project "Dipartimenti di eccellenza." This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

References

1. Suber P. Open access. The MIT Press 2012. [CrossRef](#)
2. Budapest Open Access Initiative. Initiative webpage, 2002. [Online](#). Accessed July 2022.
3. Bethesda Statement on Open Access Publishing. Initiative webpage, 2003. [Online](#). Accessed July 2022.
4. Berlin Declaration on Open Access to Knowledge in the Sciences and Humanities, 2003. [Online](#). Accessed July 2022.
5. Aliprandi S. Fare open access: la libera diffusione del sapere scientifico nell'era digitale. Fare open access. Ledizioni 2017. [CrossRef](#)
6. Priem J, Taraborelli D, Groth P, Neylon C. Altmetrics: a manifesto. 2011. [Online](#)
7. Piwowar H. Altmetrics: value all research products. Nature. 2013;493(7431):159. Nature Publishing Group. [CrossRef PubMed](#)
8. Wait but Why. Online blog, 2013. [Online](#). Accessed July 2022.
9. OHBMx – OHBM Equinox Twitter Conference. Conference webpage, 2020. [Online](#). Accessed July 2022.
10. Pavlov YG, Adamian N, Appelhoff S, et al. #EEGManyLabs: investigating the replicability of influential EEG experiments. Cortex. 2021;144:213-229. [CrossRef PubMed](#)



Analisi di costo utilità di brigatinib rispetto ad alectinib nel trattamento del NSCLC ALK positivo in pazienti precedentemente non trattati con un inibitore di ALK

Roberto Ravasio¹, Holly Cranmer², Izzie Kearns², Raffaella Viti³, Simone Corinti³

¹MA Provider, Milan - Italy

²Takeda UK Ltd., London - UK

³Takeda Italia S.P.A., Rome - Italy

Cost-utility analysis of brigatinib compared to alectinib in the treatment of ALK-positive NSCLC in patients previously not treated with an ALK inhibitor

Objective: The aim of this economic evaluation was to assess the cost-utility of brigatinib versus alectinib in the treatment of naïve patients to anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer (ALK-positive aNSCLC) from the perspective of the Italian National Health Service (INHS).

Methods: A partitioned survival model with four health states (progression-free [PFS], no central nervous system progression [CNS-PFS], central nervous system progression [CNS-PD] and death) was used. The clinical data (progression-free survival, overall survival and time to progression) was based on the ALTA-1L trial for brigatinib and on ALEX trial for alectinib. Utility values were derived from EORTC QLQ-C30 scores evaluated in the ALTA-1L trial and literature. Costs included frontline therapies, subsequent therapies, best supportive care (BSC), administration, concomitant medications, adverse events and health states. Direct medical costs and benefits (quality-adjusted life-years, QALYs) were discounted at a 3.0% annual rate. Uncertainty was assessed using deterministic (DSA) and probabilistic sensitivity analyses (PSA).

Results: The analysis showed that brigatinib was dominant versus alectinib; brigatinib led to a gain of 0.216 QALYs and to a treatment cost reduction of € 85,635. The results of the DSA showed that no parameters of the model significantly modified the base case result.

Conclusions: This economic evaluation suggested that, compared with alectinib, brigatinib can be considered a valid cost-utility option from the perspective of INHS in the treatment of patients with ALK-positive aNSCLC.

Keywords: Alectinib, ALK-positive, Brigatinib, Cost-utility, Italian NHS, NSCLC

Introduzione

Nel 2020, secondo la stima fornita dal rapporto “Numeri del Cancro 2021”, sono state effettuate circa 40.850 nuove diagnosi di carcinoma del polmone, di cui il 67% (27.550) negli uomini e il 33% (13.300) nelle donne (1). Il carcinoma del polmone costituisce la seconda tipologia di neoplasia a maggior frequenza negli uomini (15%) e la terza nelle donne (6%) (1).

Dal momento che rientra in quel gruppo di patologie oncologiche la cui diagnosi avviene spesso quando la malattia è già in stadio avanzato, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi del carcinoma polmonare è piuttosto bassa (uomini: 16,4%; donne: 22,7%) (1). A fronte di circa 34.000 decessi stimati nel 2021, il carcinoma polmonare rappresenta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne (in aumento in queste ultime +5%) (1,2). Nel 2020, complessivamente, si è stimato che in Italia ci fossero circa 117.000 soggetti vivi con una diagnosi pregressa di carcinoma polmonare, di cui il 34% aveva sviluppato la neoplasia da meno di 2 anni, il 23% da 2-5 anni, il 17% da 5-10 anni e solo il 25% da oltre 10 anni (2).

All'interno di questo scenario epidemiologico il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) rappresenta il sottotipo istologico a maggior prevalenza, caratterizzandone circa l'84% dei casi (3). Approssimativamente, si stima che il 3-5% dei casi di NSCLC sia causato da riarrangiamenti nel gene ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) (4-6). Considerando il numero di nuove diagnosi indicato nel rapporto “Numeri del Cancro

Received: July 4, 2022

Accepted: September 27, 2022

Published online: October 24, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio
Market Access Provider Srl
Via Vincenzo Monti 3
20123 Milano - Italy
ravasio@maprovider.com



2021", si possono quindi stimare circa 1.000-1.700 nuovi casi di NSCLC con mutazione del gene ALK.

Il continuo progresso nella conoscenza della natura molecolare del carcinoma del polmone ha permesso lo sviluppo in questi anni di terapie a bersaglio molecolare (terapie target) che ne hanno migliorato significativamente gli esiti clinici (7,8). Tra queste, gli inibitori della tirosinchinasi (*Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI) hanno radicalmente cambiato l'approccio terapeutico nel trattamento del NSCLC avanzato (aNSCLC) ALK+, a tal punto che le Linee Guida raccomandano di effettuare il test per questa mutazione su tutti i pazienti con NSCLC a istologia non squamosa (9). Crizotinib (10) è stato il primo TKI mirato per il trattamento del aNSCLC ALK+ che ha dimostrato di essere superiore (aumento della progressione libera da malattia, PFS) alla chemioterapia, rappresentando per diversi anni lo *standard of care* per questi pazienti (11). Successivamente, a causa di problematiche di resistenza e di non tollerabilità (12-15) associate al trattamento con crizotinib, sono stati approvati TKI di seconda generazione, quali alectinib (16) e brigatinib (17). L'efficacia di questi TKI di seconda generazione nel trattamento dei pazienti con aNSCLC ALK+ precedentemente non trattati con un inibitore ALK (ALK naïve) è stata valutata tramite la conduzione di studi di confronto diretto (*Head-to-Head*) rispetto a crizotinib (18,19). In entrambi i confronti è stata evidenziata una maggiore efficacia (aumento della PFS) dei TKI di seconda generazione (18,19).

Alla luce sia della maggiore efficacia di alectinib e di brigatinib sia della crescente necessità espressa dai decisori di stimare il valore delle nuove terapie, soprattutto in ambito oncologico, l'obiettivo della presente valutazione economica è stato quello di determinare, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) di brigatinib rispetto ad alectinib nel trattamento di pazienti adulti con aNSCLC ALK+, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK (pazienti naïve).

Metodi

Modello

L'analisi di costo utilità (*Cost-Utility Analysis*, CUA) è stata condotta tramite l'utilizzo di un pre-esistente modello di sopravvivenza sviluppato in ambiente Excel®. La struttura logico-formale del modello prevede quattro possibili stati di salute: i) libero da progressione della malattia (PFS), ii) progressione della malattia senza metastasi cerebrali (CNS-PFS), iii) progressione della malattia con metastasi cerebrali (CNS-PD) e iv) morte (Fig. 1). Il tempo che ciascun paziente trascorre in ognuno dei quattro stati di salute è stato stimato applicando la metodologia della *partitioned survival analysis* (PartSA). Con questa metodologia, un'ipotetica coorte di pazienti viene seguita nel tempo attraverso una serie di stati di salute esaustivi e mutuamente esclusivi. A differenza di quanto avviene nel modello di Markov, il numero di pazienti presente in qualsiasi stato di salute, ad ogni istante di tempo (t) considerato, non è determinato dalle matrici di transizione, ma è stimato in base alle rispettive curve di progressione della malattia (*progression free survival*, PFS) e di sopravvivenza

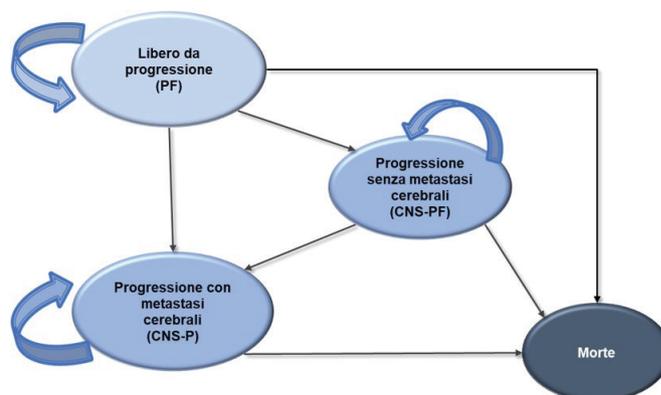


Fig. 1 - Struttura del modello.

complessiva (*overall survival*, OS) dei trattamenti oggetto del confronto. In questo specifico caso l'OS viene suddivisa negli stati di salute PFS, CNS-PFS e CNS-PD. La probabilità (p) che ha un paziente, in riferimento a un determinato tempo (t), di permanere nello stato di salute PFS è data dalla rispettiva area sotto la curva della PFS. La probabilità che un paziente al tempo t ha di permanere nello stato di salute CNS-PFS è data dalla differenza tra l'area sotto la curva della CNS-PFS e l'area sotto la curva della PFS. La probabilità che un paziente al tempo t ha di permanere nello stato di salute CNS-PD è data dalla differenza tra l'area sotto la curva dell'OS e l'area sotto la curva della CNS-PFS. L'utilizzo di questa tipologia di modello viene prevalentemente adottato per valutare trattamenti in ambito oncologico, dove è fondamentale poter separare le curve di PFS e OS.

L'analisi è stata condotta considerando un orizzonte temporale *lifetime* (30 anni) commisurato all'aspettativa di vita di questi pazienti. La struttura del modello di costo-efficacia (*cost-utility model*, CUM) è caratterizzata dalla presenza di cicli della durata di 28 giorni, finalizzati a replicare la lunghezza dei cicli di trattamento delle due alternative terapeutiche considerate (alectinib e brigatinib).

Il paziente entra nel modello nello stato di salute PFS. Successivamente, il paziente può rimanere nel medesimo stato di salute oppure passare negli stati di salute CNS-PFS, CNS-PD o Morte. Il paziente che arriva nello stato di salute CNS-PFS può rimanervi nei successivi cicli oppure passare negli stati di salute CNS-PD o Morte. Il paziente che arriva nello stato di salute CNS-PD può rimanervi nei successivi cicli oppure passare nello stato di salute Morte. Nella costruzione logico-formale della CUM si è assunto che la progressione della malattia sia irreversibile; per esempio, un paziente può passare dallo stato di salute PFS a quello CNS-PFS, ma non viceversa.

I risultati della CUA di brigatinib rispetto ad alectinib vengono qui presentati in termini di costo incrementale per anno di vita corretto per la qualità (*quality adjusted life years*, QALY). In accordo con quanto indicato dalle Linee Guida dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES), costi (diretti sanitari) e benefici (QALY) futuri (ovvero che si manifestano oltre l'anno) sono stati scontati applicando un tasso annuo del 3,0% (20).

Dati clinici

In assenza di uno studio di confronto diretto, al fine di investigare l'efficacia di brigatinib rispetto a quella di alectinib nel trattamento di pazienti con aNSCLC ALK+ precedente non trattati con un ALK inibitore, è stato condotto un confronto indiretto. Tale confronto è stato effettuato sulla base dei dati clinici raccolti per brigatinib nella seconda interim analysis dello studio ALTA-1L (19,21) disponibile durante la fase di sviluppo del modello Excel originale e, per alectinib, nello studio ALEX (18,22-24). La presenza in entrambi gli studi di crizotinib, quale comparatore, ha fornito il necessario collegamento *inter-trial* per condurre il confronto indiretto. Dal momento che lo studio ALTA-1L (19,21) e lo studio ALEX (22-24) presentano delle differenze che ne limitano l'interpretazione tramite un semplice confronto indiretto, la comparazione dei risultati dei due studi è avvenuta applicando le *anchored Matching-Adjusted Indirect Comparisons* (aMAIC). Questa metodologia utilizza i dati a livello di singolo paziente (*individual patient data*, IPD) al fine di far corrispondere le caratteristiche cliniche al basale dei soggetti trattati con un farmaco in uno o più studi clinici rispetto a quelle riportate in altri studi clinici per soggetti trattati con un altro trattamento. Effettuata questa fase di bilanciamento delle popolazioni considerate, risulta poi possibile confrontare i risultati clinici associati ai trattamenti osservati. La percentuale di metastasi cerebrali al basale è stata identificata come l'unica variabile in grado di modificare l'efficacia del trattamento basata sui dati raccolti a livello di singolo paziente nello studio ALTA-1L (19,21). Pertanto, è stata considerata una correzione dello sbilanciamento nelle metastasi cerebrali al basale tra i due studi. Al fine di ottenere la stima dell'efficacia relativa (*hazard ratio*, HR) di brigatinib rispetto ad alectinib sono stati condotti due abbinamenti separati sulle percentuali di metastasi cerebrali al basale: i) i dati dei pazienti di brigatinib in ALTA-1L (19,21) sono stati abbinati al braccio alectinib in ALEX (18,22-24) e ii) i dati dei pazienti di crizotinib in ALTA-1L (19,21) sono stati abbinati al braccio crizotinib in ALEX (18,22-24). La somministrazione di una precedente chemioterapia non è stata invece identificata come una variabile in grado di influire sull'effetto del trattamento (sempre utilizzando i dati a livello di singolo paziente dello studio ALTA-1L (19,21)). Tuttavia, al fine di consentire un confronto più omogeneo con lo studio ALEX (18,22-24), sono state esplorate le analisi di sottogruppo utilizzando i dati dei pazienti naïve a una precedente chemioterapia per lo studio ALTA-1L (19,21).

La Tabella I riporta nel dettaglio gli HR, calcolati tramite le aMAIC, di brigatinib rispetto ad alectinib in relazione con gli *outcome* PFS, CNS-PFS e OS. La Figura 2 presenta il confronto delle curve di Kaplan-Meier delle PFS relative agli studi

TABELLA I - Risultati del confronto indiretto: HR brigatinib vs. Alectinib

Caso base	Hazard Ratio	IC95%
PFS	0,977	0,620-1,540
CNS-PFS	0,977	0,620-1,540
OS	0,929	0,514-1,677

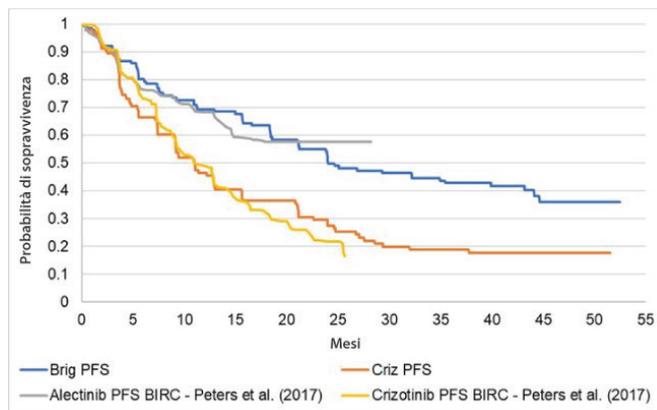


Fig. 2 - Confronto della PFS di brigatinib e alectinib.

ALTA-1L (19) e ALEX (18). Nonostante nello studio ALTA-1L (19) sembrerebbe esserci una separazione anticipata delle curve di PFS tra brigatinib e crizotinib, la tendenza complessiva delle curve di PFS di brigatinib e alectinib sembra essere simile. L'HR tra la PFS di brigatinib e quella di alectinib è risultato pari a 0,977 (0,620-1,540). La permanenza nello stato di PFS di brigatinib è stata estrapolata sulla base della rispettiva curva di Kaplan-Meier (19) applicando la distribuzione parametrica esponenziale, che ha prodotto il miglior *fitting* ai dati valutato applicando i *bayesian information criterion* (BIC) e *akaike information criterion* (AIC). Considerando quindi tale estrapolazione e l'HR rispetto ad alectinib, è stata stimata una PFS media (non scontata) di 3,50 anni per brigatinib e una di 3,43 anni per alectinib. Dal momento che nello studio ALEX (18) non è stata pubblicata alcuna curva riguardante la progressione della malattia libera da metastasi cerebrali (CNS-PFS) di alectinib, nel presente modello, per il calcolo della permanenza nel relativo stato di salute, si è assunto di applicare lo stesso HR utilizzato per la PFS (Tab. I). Replicando quindi quanto fatto nel calcolo della PFS (distribuzione parametrica esponenziale della curva di CNS-PFS di brigatinib e HR di brigatinib rispetto ad alectinib) è stata stimata una CNS-PFS media (non scontata) di 2,44 anni per brigatinib e di 2,39 anni per alectinib. La Figura 3, infine, presenta le Kaplan-Meier per l'OS di brigatinib (ALTA-1L) (19) e di alectinib (ALEX) (24).

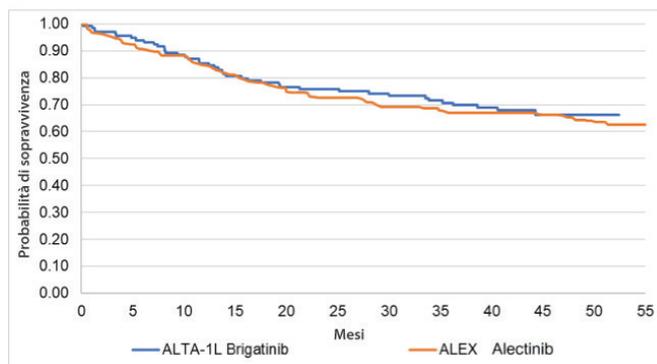


Fig. 3 - Confronto dell'OS di brigatinib e alectinib.

Sulla base di queste curve è stato calcolato un HR di 0,929 (0,514-1,677) dell'OS di brigatinib rispetto a quella di alectinib. Le stime di OS sono state corrette (aMAIC) tenendo conto dei differenti protocolli adottati negli studi ALTA-1L (19,21) e ALEX (18,22-24). Nel protocollo dello studio ALTA-1L (19,21) era infatti pre-specificato il *crossover* tra brigatinib e crizotinib, mentre non lo era nello studio ALEX (18,22-24) tra alectinib e crizotinib. Sulla base dell'estrapolazione dei dati (distribuzione parametrica esponenziale) si stima un'OS media (non scontata) di 8,48 anni per brigatinib e di 7,93 anni per alectinib. La permanenza dei pazienti nello stato di salute CNS-PD viene infine calcolata come la differenza del tempo trascorso in OS meno il tempo trascorso negli stati di PFS e di CNS-PFS. Nello specifico, la CNS-PD media (non scontata) associata a brigatinib considerata nel modello è pari a 2,53 anni, mentre quella associata ad alectinib è pari a 2,12 anni.

Trattamento

Nel caso base della CUA si è assunto che la durata del trattamento d'elezione con brigatinib o alectinib fosse uguale al tempo trascorso senza progressione della malattia. Sulla base dello studio ALTA-1L (19) e del *technology appraisal* di alectinib sottomesso al NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (25) è stata poi considerata un'intensità di dose relativa (*Relative Dose Intensity*, RDI) dell'83,8% per brigatinib e del 95,6% per alectinib. La RDI è stata definita come il rapporto tra la quantità di farmaco erogata nell'unità di tempo e quella prevista da un regime di riferimento.

In caso di interruzione della terapia d'elezione, il modello prevede la somministrazione di una terapia successiva. Al fine di pesare l'effetto differenziante (impatto clinico ed economico) determinato dalle sole terapie d'elezione, sulla base di un'expert opinion internazionale, è stata adottata nel modello una successiva linea di trattamento uguale per brigatinib e alectinib. Questa successiva linea di trattamento prevede che:

- il 5% dei pazienti possa ricevere la somministrazione di un'immunoterapia (nella CUA è stata assunta la somministrazione di atezolizumab), seguita successivamente dalla *best supportive care* (BSC)
- il 5% dei pazienti possa ricevere la somministrazione di un VEGF-R (nella CUA è stata assunta la somministrazione di atezolizumab), seguita successivamente da BSC
- il 50% dei pazienti possa ricevere una chemioterapia composta da pemetrexed più cisplatino (nella CUA è stata assunta la somministrazione di pemetrexed 500 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² ogni 3 settimane per un massimo di quattro cicli, seguita dalla somministrazione di mantenimento con pemetrexed 500 mg/m² ogni 3 settimane), seguita successivamente da BSC
- il 40% dei pazienti possa ricevere solo BSC.

Eventi avversi

Il profilo di sicurezza di brigatinib e di alectinib è stato considerato includendo nel modello tutti gli eventi avversi (EA) di grado 3-4 che si sono verificati con un'incidenza $\geq 3\%$, rispettivamente, nello studio ALTA-1L (19) e nello studio

ALEX (24). La durata dell'evento avverso (EA) è stata posta uguale a quella del ciclo del modello. Solo quando il paziente è in trattamento con uno dei due farmaci d'elezione, il modello valuta l'effetto che la manifestazione dell'EA esercita sulla qualità di vita e sul costo di gestione della malattia. La Tabella II riporta nel dettaglio i tassi di incidenza (tasso per ciclo) degli EA associati a brigatinib e ad alectinib.

TABELLA II - Eventi avversi correlati al trattamento d'elezione: incidenza e costo medio

Evento avverso	Costo unitario	Fonte	Tasso per ciclo	
			Brigatinib	Alectinib
Aumento della creatininasia	€ 47,66	(25)	0,0090	0,0090
Aumento dell'amilasi	€ 47,66	(25)	0,0020	0,0019
Nausea	€ 1.995,00	(41)	0,0008	0,0006
Iperensione	€ 963,00	DRG134	0,0048	0,0047
Aumento AST	€ 47,66	(25)	0,0015	0,0015
Aumento ALT	€ 47,66	(25)	0,0015	0,0015
Aumento dei livelli sierici di lipasi	€ 47,66	(25)	0,0053	0,0052
Neutropenia	€ 511,00	(41)	0,0005	0,0004
Anemia	€ 293,80	(42)	0,0010	0,0011
Diarrea	€ 1.995,00	(41)	0,0008	0,0006
Vomito	€ 1.995,00	(41)	0,0005	0,0004
Aumento GGT	€ 47,66	(25)	0,0008	0,0006
Polmonite	€ 2.291,00	DRG90	0,0018	0,0017
Lesione renale acuta	€ 1.883,00	DRG321	0,0000	0,0000
Astenia	€ 307,00	(41)	0,0005	0,0004
Progressione neoplastica	€ 4.161,00	DRG082	0,0010	0,0011
Embolia polmonare	€ 4.009,00	DRG078	0,0008	0,0006
Aumento fosfatasi alcalina nel sangue	€ 47,66	(25)	0,0010	0,0011
Ipercolesterolemia	€ 47,66	(25)	0,0000	0,0000
Ipertrigliceridemia	€ 47,66	(25)	0,0003	0,0002
Edema	€ 3.802,00	DRG087	0,0000	0,0000
Neuropatia periferica	€ 1.210,00	DRG019	0,0000	0,0000
Deficit cognitivo	€ 2.850,00	DRG012	0,0003	0,0002
Iperlipidemia	€ 47,66	(25)	0,0000	0,0000
Costo degli EA per ciclo			€ 22,22	€ 21,31

Utilità

Lo studio ALTA-1L (19) ha raccolto i dati di qualità di vita correlata alla salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) tramite la somministrazione del questionario EORTC-QLQ-C30 (versione 3.0) e dello specifico modulo per il cancro del

polmone (QLQ-LC13, versione 3.0). L'EORTC QLQ-C30 è un questionario specifico per le malattie oncologiche con un punteggio basato sulla valutazione di cinque scale funzionali, di tre scale sintomatologiche e di una scala sullo stato di salute e sulla qualità di vita del paziente. Tuttavia, dal momento che l'EORTC QLQ-C30 non incorpora informazioni sulle preferenze dei pazienti, non può essere usato "direttamente" nelle valutazioni economiche. Pertanto, è stato necessario convertire (*mapping exercise*) i dati dell'EORTC QLQ-C30 in punteggi di utilità EQ-5D-3L. Tale conversione è avvenuta applicando l'algoritmo pubblicato da Longworth et al. (26), poiché ritenuto il più idoneo nell'area del cancro ai polmoni (27). Tuttavia, poiché riferiti a un arco temporale limitato, i dati di qualità di vita raccolti nello studio ALTA-1L (19) non sono idonei a valutare l'utilità correlata alla progressione della malattia nel tempo. Pertanto, in linea con la metodologia adottata dal NICE (28), sono stati applicati dei moltiplicatori per tenere conto dell'impatto sulla qualità di vita delle metastasi cerebrali e della somministrazione della chemioterapia e della BSC. Così facendo, al fine di considerare l'impatto (utilità) sulla progressione della malattia determinato dalle metastasi cerebrali, nella CUA è stato considerato un moltiplicatore del 75,36%. Tale moltiplicatore è stato calcolato come rapporto tra l'utilità associata alle metastasi cerebrali (0,52) e l'utilità associata alle metastasi polmonari controlaterali (0,69) stimate da Roughley et al. nei pazienti con aNSCLC, tramite la somministrazione del questionario EQ-5D (29). Un moltiplicatore del 90,24% è stato invece applicato per valutare l'impatto della chemioterapia sulla progressione della malattia. Tale valore deriva dal rapporto dell'utilità associata ai pazienti in trattamento con pemetrexed (0,74) rispetto a quella dei pazienti trattati con crizotinib (0,82) stimate nello studio PROFILE 1007, condotto su pazienti precedentemente trattati con aNSCLC ALK+ (30). Infine, è stato applicato un moltiplicatore del 70,28% al valore di utilità sulla progressione della malattia per stimare l'impatto della BSC. Tale valore è stato calcolato rapportando l'utilità associata allo stato di progressione della malattia (0,473) rispetto a quella associata allo stato di salute di un paziente responder (0,673) stimato da Nafees et al. nel trattamento del NSCLC (31).

Sulla base dei valori di utilità raccolti nello studio ALTA-1L (19), in presenza di un evento avverso di grado 3-4, è stato associato un decremento di utilità di 0,03424. Infine, sulla base di quanto riportato nell'analisi condotta da Ara et al. (32), nel modello è stato considerato anche un decremento di utilità (-0,00026 ogni anno) associato all'aumento dell'età pazienti trattati. La Tabella III presenta i valori di utilità applicati nel modello.

Costi di trattamento

Sono stati considerati i costi diretti sanitari quali il costo del trattamento d'elezione (brigatinib o alectinib), il costo di trattamento dei farmaci successivi al trattamento d'elezione, il costo per la BSC, il costo di somministrazione, il costo dei farmaci concomitanti al trattamento d'elezione, il costo degli stati di salute e il costo degli eventi avversi associati al trattamento d'elezione.

TABELLA III - Valori di utilità

Categoria	Stati di salute	Valore	Fonte	
Valori di utilità	Pre-progressione	0,790	(19,26,27)	
	Progressione in trattamento	0,617	(19,26,27)	
	Progressione con metastasi cerebrali			
	Brigatinib	0,543	Calcolo	
	Alectinib	0,542	Calcolo	
	Progressione senza metastasi cerebrali			
	Brigatinib	0,550	Calcolo	
	Alectinib	0,549	Calcolo	
	Moltiplicatori	Chemioterapia	90,24%	(30)
		BSC	70,28%	(31)
Metastasi cerebrali		75,36%	(29)	
Decrementi utilità	EA grado 3-4	-0,03424	(19,26,27)	
	Età	-0,00026	(32)	

Trattamento d'elezione

Il costo del trattamento con brigatinib o alectinib è stato calcolato utilizzando per ciascun farmaco il rispettivo schema posologico e prezzo ex-factory pubblicato in Gazzetta Ufficiale (33,34) al netto delle riduzioni obbligatorie di legge applicate (Tab. IV). Nello specifico, lo schema posologico adottato nella CUA per brigatinib e alectinib (Tab. IV) è allineato con quanto indicato nei rispettivi studi clinici (ALTA-1L (19,21) e ALEX (18,22-24)) e RCP (16,17).

Trattamenti successivi

In caso di interruzione della terapia d'elezione il modello prevede la somministrazione di un successivo trattamento farmacologico con immunoterapia (atezolizumab), con VEGF-R (nintedanib) oppure con chemioterapia (pemetrexed più cisplatino) (si veda paragrafo "Trattamento"). Nella Tabella IV vengono riportati i relativi schemi posologici e i prezzi ex-factory (al netto delle riduzioni obbligatorie di legge applicate) adottati nella CUA. Sulla base dei dati di letteratura è stata considerata una durata media di trattamento di 33,83 settimane per l'immunoterapia (35), di 14,78 settimane per VEGF-R (36,37) e di 26,90 settimane per la chemioterapia (38).

Best supportive care

In linea con la pratica clinica, al termine della somministrazione delle possibili linee di trattamento (trattamento d'elezione e trattamenti successivi) si assume nella CUA che il paziente riceva una BSC. Quest'ultima è stata valorizzata con un costo medio per ciclo di € 525,93. Tale costo riflette il consumo di risorse indicato nel technical report di brigatinib sottomesso al NICE (39). La Tabella V descrive nel dettaglio le categorie di risorse sanitarie considerate, il relativo consumo e la valorizzazione per ciclo del modello.

TABELLA IV - Costo trattamenti farmacologici

Trattamento	Posologia	Confezione	Prezzo ex-factory confezione
Terapia d'elezione			
Brigatinib (induzione)	90 mg - una volta al giorno (primi 7 giorni)	28 cpr 90 mg	€ 2.354,50
Brigatinib (mantenimento)	180 mg - una volta al giorno	28 cpr 180 mg	€ 4.709,00
Alectinib	600 mg - due volte al giorno	224 cps	€ 6.460,00
Successive linee di trattamento			
Immunoterapia			
Atezolizumab	1.200 mg ogni 3 settimane	1.200 mg concentrato per soluzione per infusione 60 mg/mL 1 flaconcino 20 mL	€ 4.602,75
VEGR-F			
Nintedanib	200 mg - due volte al giorno	120 capsule molli da 100 mg	€ 2.583,33
Chemioterapia			
Pemetrexed*	Pemetrexed 500 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² ogni 3 settimane per un massimo di quattro cicli seguito dalla somministrazione di mantenimento con pemetrexed 500 mg/m ² ogni 3 settimane	25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione uso endovenoso 1 flaconcino da 4 mL	€ 165,10
Pemetrexed*		25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione uso endovenoso 1 flaconcino da 20 mL	€ 825,51
Cisplatino*		1 flaconcino EV 50 mL 1 mg/mL	€ 12,86
Inibitore della tirosinchinasi			
Lorlatinib	100 mg di lorlatinib assunti per via orale una volta al giorno	30 cpr 100 mg	€ 4.500,00

*È stato considerato il prezzo del generico.

TABELLA V - Costo BSC

Categoria	Dosaggio	Frequenza per ciclo	Costo unitario	Costo per ciclo
Radioterapia ^a	n.a.	0,25	€ 145,70	€ 36,43
Steroidi (desametasone) ^b	0,5 mg/die	28,00	€ 22,92	€ 35,30
Aspirina ^c	75 mg/die	28,00	€ 0,43	€ 12,04
Morfina ^b	50 mg/die	28,00	€ 4,13	€ 115,64
Bifosfonato ^b	10 mg/die	28,00	€ 0,75	€ 21,00
Denosumab ^b	120 mg ogni 4 sett	1,00	€ 296,85	€ 296,85
Dietista ^d	n.a.	0,42	€ 20,66	€ 8,68
Costo totale per ciclo			€ 525,93	

^aè stata considerata la tariffa rimborsata dalla Regione Lombardia per la radioterapia stereotassica sedute successive alla prima (cod 92.24.7).

^bè stato considerato il prezzo ex-factory (farmaci di classe A).

^cè stato considerato il prezzo al pubblico di € 12,90 per la confezione da 30 capsule molli da 75 mg di Cardioral.

^dè stata considerata come proxy la tariffa nazionale rimborsata per la visita generale (cod 89.7).

n.a. = non applicabile.

Costi di somministrazione

In presenza di farmaci somministrati per via orale (per esempio, brigatinib e alectinib), nel modello non è stato considerato alcun costo di somministrazione. Mentre, se il trattamento viene somministrato per via endovenosa, è stato considerato un costo di € 44,00 applicando come proxy la

tariffa MAC01 rimborsata dalla Regione Lombardia per la somministrazione della chemioterapia con somministrazione di farmaci ad alto costo (40).

Costo farmaci concomitanti

Nel modello sono state considerate anche le terapie farmacologiche concomitanti somministrate in aggiunta alla terapia d'elezione. I farmaci concomitanti associati a brigatinib sono stati desunti dallo studio ALTA-1L (19,21), includendo quelli somministrati ad almeno il 10% dei pazienti. In assenza di ulteriori evidenze cliniche, si è assunto nella CUA per alectinib che il tipo di farmaci concomitanti e la proporzione di pazienti che li ricevono durante il trattamento fosse sovrapponibile a quanto considerato per brigatinib. Il costo dei farmaci concomitanti viene considerato nella CUA solo per i pazienti in trattamento d'elezione e corrisponde a un costo medio per ciclo di € 116,94. Nella Tabella VI viene riportato il dettaglio dello schema posologico e dei costi dei farmaci concomitanti considerati.

Costo per stato di salute

Il consumo di risorse associato agli stati di salute PFS (in trattamento d'elezione), CNS-PFS (interruzione trattamento d'elezione) e CNS-PD (progressione della malattia con metastasi cerebrali) è stato desunto da quanto indicato nel report (technology appraisal) di alectinib sottomesso al NICE (25). Indipendentemente dal trattamento d'elezione somministrato, il costo del primo ciclo nello stato di salute PFS è pari a € 24,53, mentre quello dei cicli successivi è di € 123,85 (Tab. VII). Il costo medio del ciclo nello stato di salute CNS-PFS è di € 151,73 (Tab. VIII). Il consumo addizionale di risorse sanitarie associato

TABELLA VI - Tipologia, schema posologico e costo farmaci concomitanti

Farmaci concomitanti	Confezione	Dose	Costo per confezione	% utilizzo	Costo per ciclo
Paracetamolo ^a	Acetamol 500 mg 20 cpr	3.000 mg/die	€ 3,70	60,3%	€ 18,74
Metoclopramide ^a	Metoclopramide Accord 10 mg 30 cpr	10 mg/die	€ 7,00	10,3%	€ 0,67
Desametasone ^b	Varcodes 2 mg 30 cpr	8 mg/die	€ 10,13	22,8%	€ 8,62
Metoclopramide cloridrato ^b	Metoclopramide Salf 10 mg/2 mL 5 fiale 2 mL	10 mg/die	€ 1,40	11,8%	€ 0,92
Loperamide cloridrato ^a	Loperamide Hexal 2 mg 15 cps	500 mcg/die	€ 6,20	13,2%	€ 0,19
Amoxicillina ^b	Amoxicillin Aurobindo Italia 500 mg 12 cps	500 mg/die	€ 1,90	16,9%	€ 0,75
Enoxaparina sodica ^b	Enoxaparina Rovi 10.000 UI (100 mg)/1 mL 10 siringhe	1 mg/kg/die ^d	€ 66,41	11,0%	€ 14,36
Acido acetilsalicilico ^a	Cardioral 75 mg 30 cps	300 mg/die	€ 12,90	13,2%	€ 6,37
Loperamide ^a	Loperamide Angelini 2 mg 30 cps	8 mg/die	€ 4,80	12,5%	€ 2,24
Acetilcisteina ^a	Acetilcisteina 300 mg/3 mL 5 fiale 3 mL	100 mg/kg/die ^d	€ 5,30	10,3%	€ 23,76
Senna ^a	Pursennid 12 mg 30 cpr	12 mg/die	€ 8,20	8,8%	€ 0,68
Omeprazolo ^b	Mepral 20 mg 14 cpr	40 mg/die	€ 5,63	18,4%	€ 4,14
Idrocortisone ^c	Plenadren 20 mg 50 cpr	20 mg/die	€ 409,74	11,8%	€ 26,99
Lorazepam ^a	Lorazepam ABC 1 mg 30 cpr	2 mg/die	€ 5,78	8,8%	€ 0,95
Furosemide ^b	Furosemide Mylan 25 mg 60 cpr	50 mg/die	€ 2,64	12,5%	€ 0,31
Ibuprofene ^b	Brufen 600 mg 30 cpr	600 mg/die	€ 3,72	8,8%	€ 0,31
Levofloxacina ^b	Levofloxacina ABC 500 mg 5 cpr	500 mg/die	€ 6,25	7,4%	€ 2,57
Pantoprazolo ^b	Pantoprazolo EG 40 mg 14 cpr	80 mg/die	€ 7,30	9,6%	€ 2,79
Prednisone ^b	Cison 20 mg 20 cpr	20 mg/die	€ 5,87	19,1%	€ 1,57
Costo per ciclo					€ 116,94

^aprezzo al pubblico (farmaco classe C).^bprezzo al pubblico (farmaco classe A).^cprezzo ex-factory (farmaco classe H).^dè stato considerato un paziente con peso medio corporeo di 70 kg.

TABELLA VII - Consumo risorse e costo associato allo stato di salute PFS

Primo ciclo				
Categorie	Descrizione	Frequenza/mese	% pazienti consumo risorse	Costo per mese
Visite	Prima visita oncologica	1,00	100%	€ 22,50
Esami	Emocromo	1,00	100%	€ 3,17
	ALT	1,00	100%	€ 1,00
Costo totale per mese:				€ 26,67
Costo totale per ciclo:				€ 24,53
Cicli successivi				
Categorie	Descrizione	Frequenza/mese	% pazienti consumo risorse	Costo per mese
Visite	Seconda visita oncologica	0,75	100%	€ 13,43
	Visita MMG	1,00	10%	€ 2,07
Esami	Emocromo	1,00	100%	€ 3,17
	ALT	1,00	100%	€ 1,00
	Tomografia computerizzata	0,50	100%	€ 32,55
	Risonanza magnetica nucleare torace	0,20	50%	€ 18,13
	Radiografia torace	0,30	50%	€ 2,32
	Elettrocardiogramma dinamico	1,00	100%	€ 61,97
Costo totale per mese:				€ 134,63
Costo totale per ciclo:				€ 123,85



TABELLA VIII - Consumo risorse e costo associato agli stati di salute CNS-PFS e CNS-PD

<i>Utilizzo di risorse indipendentemente dal sito di progressione della malattia</i>				
Categorie	Descrizione	Frequenza/mese	% pazienti consumo risorse	Costo per mese
Visite	Seconda visita oncologica	1,25	100%	€ 22,38
	Visita MMG	1,00	50%	€ 10,33
Esami	Emocromo	1,50	100%	€ 4,76
	ALT	1,50	100%	€ 1,50
	Tomografia computerizzata	0,75	100%	€ 48,82
	Risonanza magnetica nucleare torace	0,50	80%	€ 72,51
	Radiografia torace	0,50	60%	€ 4,65
Costo totale per mese:				€ 164,94
Costo totale per ciclo:				€ 151,73
<i>Utilizzo di addizionale di risorse per pazienti con metastasi cerebrali</i>				
Categorie		% pazienti consumo risorse		Somministrazioni
Radioterapia stereotassica		50,00%		6
Radioterapia cerebrale		5,00%		6
Resezione chirurgica		5,00%		1
Desametasone		10,00%		n.a.
Costo per trattamento interrotto				€ 3.985,22
Costo per ciclo				€ 3,78

n.a. = non applicabile.

TABELLA IX - Valorizzazione delle prestazioni sanitarie

Categoria	Costo unitario	Fonte
Prima visita oncologica	€ 22,50	Tariffario Regione Lombardia (cod 89.7B.6)
Visita oncologica di controllo	€ 17,90	Tariffario Regione Lombardia (cod 89.01.F)
Visita MMG	€ 20,66	Tariffario nazionale (cod 89.7)
Alanina Aminotransferasi (ALT)	€ 1,00	Tariffario Nazionale (cod 90.04.5)
Emocromo	€ 3,17	Tariffario Nazionale (cod 90.62.2)
Tomografia computerizzata	€ 65,09	Tariffario Nazionale (media cod 87.41; 87.41.1; 87.42.1; 87.42.2; 87.42.3)
Radiografia torace	€ 15,49	Tariffario Nazionale (cod 87.44.1)
Risonanza magnetica nucleare torace	€ 181,28	Tariffario Nazionale (cod 88.92.1)
Elettrocardiogramma dinamico	€ 61,97	Tariffario Nazionale (cod 89.50)
Desametasone	€ 37,82	Prezzo pubblico
Radioterapia stereotassica	€ 1.019,89	Tariffario Regione Lombardia (cod 92.24.7 + cod 92.24.8)
Radioterapia cerebrale	€ 838,76	Tariffario Regione Lombardia (media cod 92.24.1; 92.24.2; 92.24.3; 92.24.5)
Resezione chirurgica	€ 13.478,50	Tariffario Nazionale (media: DRG001; DRG002)

allo stato di salute CNS-PD, corrispondente a un massimo di 6 sedute di radioterapia stereotassica e di radioterapia cerebrale e a una resezione chirurgica (Tab. VIII), è stato valorizzato con un importo di € 3.985,22, al quale è stato aggiunto un costo

per ciclo di € 3,78, corrispondente alla somministrazione di steroidi. La Tabella IX, in ultimo, riporta il dettaglio dei costi unitari delle singole prestazioni sanitarie erogate per valorizzare i consumi associati ai tre stati di salute indicati sopra.

Costo eventi avversi

Il costo per ciclo relativo alla gestione degli eventi avversi correlati alla somministrazione del trattamento d'elezione è di € 22,22 per brigatinib e di € 21,31 per alectinib. Nello specifico gli eventi avversi nausea, neutropenia e astenia sono stati valorizzati riportando quanto indicato in una recente analisi di costo-efficacia condotta in Italia nel trattamento di pazienti con aNSCLC ALK+ (41). Si è assunto di valorizzare gli eventi avversi diarrea e vomito con lo stesso importo associato alla nausea (41). L'anemia è stata valorizzata riportando quanto indicato in uno studio condotto in ambito italiano finalizzato alla stima dei costi di alcuni EA nel trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC (42). Gli EA polmonite, lesione renale acuta, progressione neoplastica, embolia polmonare, edema, nefropatia periferica, ipertensione e deficit cognitivo sono stati invece valorizzati sulla base delle corrispondenti tariffe DRG (43). Infine l'aumento della creatinina, l'aumento dell'amilasi, l'aumento AST, l'aumento ALT, l'aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, l'aumento dei livelli sierici di lipasi, l'aumento GGT, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia e l'iperlipidemia, sulla base di quanto indicato nel report di alectinib sottomesso al NICE (25), sono stati valorizzati considerando l'esecuzione di due emocromi (tariffa nazionale: cod 90.62.2) e di due visite generali (tariffa nazionale: cod 89.7).

Analisi di sensibilità

Con l'obiettivo di valutare la solidità dei risultati stimati dalla CUA a fronte di variazioni dei valori dei parametri (in quanto stime campionarie) utilizzati nel caso base, sono state condotte un'analisi deterministica (*Deterministic Sensitivity Analysis*, DSA), un'analisi probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA) e un'analisi di scenario.

Nello specifico, in riferimento alla DSA, è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via (*one way sensitivity analysis*, OWSA) facendo variare in sequenza i principali parametri della CUA, utilizzando, quando possibile, il rispettivo intervallo di confidenza o, in alternativa, assumendo una variazione del $\pm 10\%$.

Per quanto riguarda, invece, la PSA, sono state effettuate 1.000 iterazioni del modello, facendo, ogni volta, variare simultaneamente e casualmente i valori dei parametri secondo le distribuzioni probabilistiche loro assegnate e ricalcolando i risultati. Il prodotto della PSA è stato, quindi, presentato nella forma della superficie di accettabilità del rapporto di costo utilità incrementale (*Cost-Effectiveness Plane*). Quest'ultima mostra la dispersione dei 1.000 risultati delle iterazioni, ciascuno in funzione delle rispettive variazioni incrementali di beneficio (QALY) e di costo di brigatinib rispetto ad alectinib.

Dal momento che lo scenario base potrebbe non riflettere l'attuale prezzo di brigatinib e di alectinib, in quanto ai costi considerati nel caso base potrebbero essere praticati degli sconti aggiuntivi, è stata condotta un'analisi di scenario per valutare l'impatto che diverse ipotesi di sconto potrebbero determinare sul calcolo dell'ICER per QALY di brigatinib. Nello specifico, è stato ipotizzato che, per entrambi i farmaci, il prezzo possa variare applicando uno sconto compreso tra lo 0% e il 40%, considerando successivi scaglioni di 5 punti percentuali. Il rapporto incrementale di costo utilità è stato valutato considerando tutte le possibili combinazioni di sconto ipotizzato.

Infine, con l'obiettivo di riflettere l'attuale pratica clinica italiana (44), in caso di interruzione della terapia d'elezione è stato ipotizzato uno scenario alternativo per la successiva linea di trattamento rispetto a quello considerato nel caso base. Tale scenario alternativo prevede che:

- dopo interruzione di brigatinib il 100% dei pazienti possa ricevere una chemioterapia composta da pemetrexed più cisplatino (nella CUA è stata assunta la somministrazione di pemetrexed 500 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² ogni 3 settimane per un massimo di quattro cicli, seguita dalla somministrazione di mantenimento con pemetrexed 500 mg/m² ogni 3 settimane);
- dopo interruzione di alectinib il 100% dei pazienti possa ricevere una terapia composta da lorlatinib (nella CUA è stata assunta la somministrazione di 100 mg di lorlatinib (45) valorizzata considerando il relativo prezzo ex-factory al netto delle riduzioni obbligatorie di legge applicate) (Tab. IV).

Risultati

Analisi costo-efficacia incrementale

Il tempo medio trascorso nello stato di salute PFS è risultato pari a 3,180 anni per brigatinib e a 3,114 anni per alectinib, mentre la sopravvivenza media (OS) pari a 6,873 anni per brigatinib e a 6,498 per alectinib (Tab. X). Rispetto ad alectinib, viene stimato per il paziente trattato con brigatinib un incremento sia della durata media della PFS (0,066 anni) sia dell'OS (0,375 anni) (Tab. X). Correggendo tali valori per

TABELLA X - Risultati dell'analisi di costo-efficacia

	Brigatinib	Alectinib	Differenza Brigatinib vs. Alectinib
OS	6,873	6,498	0,375
– PFS	3,180	3,114	0,066
– CNS-PFS	1,898	1,866	0,031
– CNS-PD	1,796	1,518	0,277
QALY	4,410	4,195	0,216
– PFS	2,460	2,410	0,051
– CNS-PFS	1,011	0,993	0,018
– CNS-PD	0,943	0,795	0,147
– EA	–0,004	–0,004	0,000
Costo di trattamento	€ 215.647	€ 301.282	–€ 85.635
– Trattamento d'elezione	€ 164.969	€ 253.664	–€ 88.695
– Trattamento concomitante	€ 4.903	€ 4.803	€ 100
– PFS	€ 5.094	€ 4.988	€ 106
– CNS-PFS + CNS-PD	€ 8.463	€ 7.721	€ 742
– Trattamento successivo	€ 31.287	€ 29.230	€ 2.056
– Eventi avversi	€ 932	€ 875	€ 57
ICER per QALY di Brigatinib vs. Alectinib			Dominante



la qualità di vita corrispondente, si ottengono 4,410 QALY (di cui 2,460 in PFS) per il paziente trattato con brigatinib e 4,195 QALY (di cui 2,410 in PFS) per quello trattato con alectinib (Tab. X). Lungo l'orizzonte temporale *lifetime*, il costo di trattamento associato al paziente che inizia il percorso di cura con brigatinib è di € 215.674, mentre per quello che riceve alectinib è di € 301.282 (Tab. X). In entrambi i casi, la maggiore componente del costo di trattamento è costituita dalla terapia d'elezione, seguita dai costi associati alle successive terapie farmacologiche. Complessivamente, a fronte di un incremento dei QALY (+ 0,216) e di una riduzione dei costi di trattamento (-€ 85.635), brigatinib risulta dominante rispetto ad alectinib nel trattamento dei pazienti con aNSCLC ALK+ precedentemente non trattati con un inibitore di ALK (Tab. X).

Analisi di sensibilità

La Figura 4 presenta un diagramma a tornado che riporta la variazione del rapporto di costo-efficacia incrementale di

brigatinib rispetto ad alectinib in funzione dei dieci parametri che maggiormente influiscono sul risultato del caso base. I risultati dell'OWSA mostrano come in realtà nessuno di questi parametri modifichi significativamente il risultato del caso base, riportando sempre la dominanza di brigatinib rispetto ad alectinib.

La Figura 5 riporta invece il risultato dell'analisi di sensibilità probabilistica (PSA), ovvero la superficie di accettabilità del rapporto di costo-efficacia incrementale di brigatinib rispetto ad alectinib. Tale Figura mostra come quasi tutta la dispersione delle 1.000 iterazioni sia racchiusa nel secondo e nel terzo quadrante. Sempre sulla base delle 1.000 iterazioni, la Figura 5 indica che la probabilità di brigatinib di essere dominante rispetto ad alectinib sarebbe pari al 59,4%.

I risultati dell'analisi di scenario, riportati nella Tabella XI, considerano 81 possibili combinazioni di sconto. La probabilità che brigatinib, a fronte di un valore soglia di € 40.000 (20),

Fig. 4 - Diagramma a tornado: analisi di sensibilità deterministica.

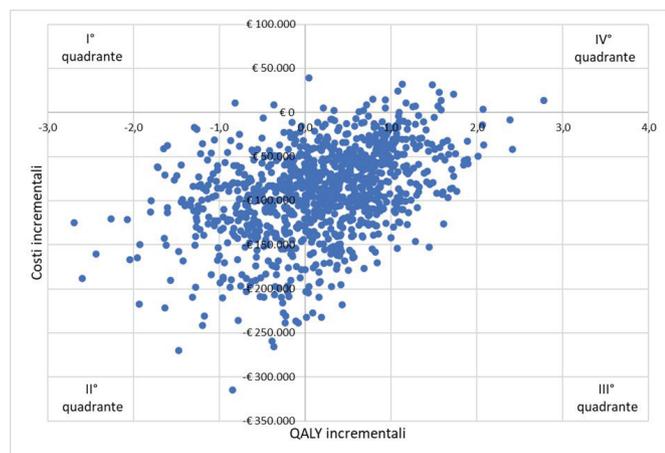
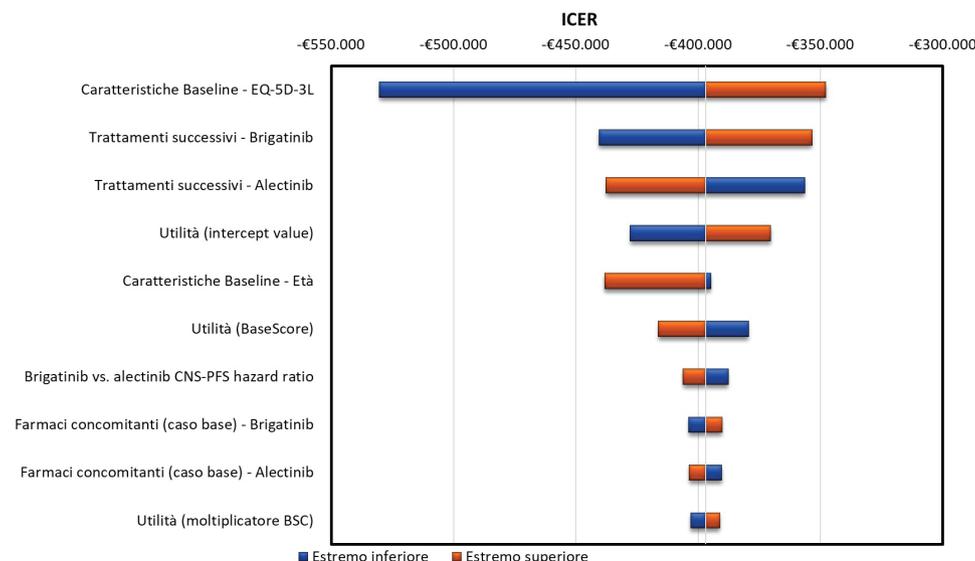


Fig. 5 - Superficie di accettabilità del rapporto costo-efficacia incrementale di brigatinib vs. alectinib.

TABELLA XI - Risultati dell'analisi di scenario

ICER	Sconto alectinib									
	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	
0%	D	D	D	D	D	D	D	Sì CE	No CE	
5%	D	D	D	D	D	D	D	D	Sì CE	
10%	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
15%	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
20%	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
25%	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
30%	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
35%	D	D	D	D	D	D	D	D	D	
40%	D	D	D	D	D	D	D	D	D	

D = brigatinib è dominante rispetto ad alectinib; Sì CE = brigatinib è costo-efficace rispetto ad alectinib considerando un valore soglia di € 40.000; No CE = brigatinib non è costo-efficace rispetto ad alectinib considerando un valore soglia di € 40.000.



sia dominante o costo-efficace rispetto ad alectinib sarebbe del 98,8%, mentre solo nell'1,2% dei casi non risulterebbe costo-efficace.

Infine, in caso di adozione di uno scenario alternativo per la successiva linea di trattamento a fronte del fallimento della terapia d'elezione che prevede una strategia diversificata per i due TKI, viene confermata la dominanza di brigatinib rispetto ad alectinib. Nello specifico, lungo un orizzonte *lifetime*, il modello stima 4,417 QALY per il paziente trattato con brigatinib e 4,222 QALY per quello trattato con alectinib, mentre associa un costo di trattamento di € 218.645 per il paziente che inizia il percorso di cura con brigatinib e di € 329.664 per quello trattato con alectinib.

Discussione

Se da un lato la disponibilità prima di crizotinib e poi dei TKI di seconda generazione, quali brigatinib e alectinib, ha generato significativi miglioramenti clinici nel trattamento del NSCLC ALK+, dall'altro ha sollevato la necessità dei decisori di disporre di valutazioni economiche finalizzate a valutarne la costo-efficacia. Affinché si possano valutare nel complesso i principali benefici e i costi associati ai farmaci osservati, le analisi di costo-efficacia devono essere condotte lungo un orizzonte temporale di lungo periodo (p. es., *lifetime*), aspetto che spesso si scontra con la relativa breve durata degli studi clinici. Tale scenario motiva il ricorso a modelli di simulazione, progettati per estrapolare nel lungo periodo gli esiti trovati dagli studi clinici nel breve periodo. In accordo con tale impostazione, il presente modello di costo-efficacia, attraverso la successione di quattro stati di salute, ha cercato di replicare la storia naturale del percorso clinico del paziente con aNSCLC ALK+ precedentemente non trattato con un inibitore di ALK. Il modello ha così permesso di stimare il rapporto di costo-efficacia di brigatinib rispetto ad alectinib.

L'analisi di costo-efficacia, basata sull'utilizzo di un *partitioned survival model* popolato principalmente dai dati clinici degli studi ALTA-1L (19,21) e ALEX (18,22-24) e condotta nella prospettiva del SSN italiano, ha determinato la dominanza di brigatinib rispetto ad alectinib, a fronte di un aumento dell'efficacia (0,216 QALY) e di una riduzione dei costi di trattamento (-€ 85.635).

Potenziali limiti dell'analisi

Come spesso accade il ricorso a un modello di simulazione può lasciare alcune zone di incertezza sui risultati ottenuti. Un primo motivo di incertezza risiede nel fatto che l'analisi di costo-efficacia tra brigatinib e alectinib non poggia le proprie basi su un confronto diretto, ma indiretto. I principali dati di efficacia di brigatinib e di alectinib sono stati infatti estrapolati rispettivamente dallo studio ALTA-1L (19,21) e ALEX (18,22-24). Si ricorda tuttavia che, in assenza di uno studio *head-to-head*, il ricorso al confronto indiretto rappresenta a oggi una metodica accettata, soprattutto nell'ambito delle valutazioni economiche. Un secondo motivo di incertezza riguarda i coefficienti di utilità utilizzati. Poiché non stimati dallo studio ALTA-1L (19,21), anche se in linea con la metodologia adottata dal NICE (28), sono stati

applicati dei moltiplicatori per tenere conto dell'impatto sulla qualità di vita delle metastasi cerebrali e della somministrazione della chemioterapia e della BSC. Un terzo motivo di incertezza nei risultati dell'analisi potrebbe risiedere nel fatto che, dal momento che nello studio ALEX (18) non è stata pubblicata alcuna curva riguardante la progressione della malattia libera da metastasi cerebrali (CNS-PFS) di alectinib, per il corrispondente calcolo della permanenza nel relativo stato di salute si è assunto di applicare lo stesso HR utilizzato per la PFS. Un quarto motivo di incertezza riguarda il fatto che, in assenza di specifici dati, si sono assunte per alectinib la stessa tipologia di farmaci concomitanti e la stessa proporzione di pazienti che li ricevono adottata per brigatinib. Un quinto motivo di incertezza è invece riferito all'assunzione che in caso di fallimento della terapia d'elezione il modello contempli la somministrazione di una linea di trattamento successiva (immunoterapia, VEGF-R e chemioterapia) uguale per entrambi i TKI. Tale scelta è stata effettuata sulla base di una expert opinion internazionale per far sì che i risultati del modello fossero principalmente influenzati dalle terapie d'elezione e non anche da differenti successive linee di trattamento. Comunque, al fine di replicare l'attuale pratica clinica italiana (44), è stata condotta un'analisi di scenario nella quale sono state adottate due differenti successive linee di trattamento a fronte del fallimento della terapia d'elezione. Anche in questo caso, brigatinib è risultato dominante (maggiore efficacia e minori costi) rispetto ad alectinib. Infine, in assenza di specifiche indicazioni, l'ultimo aspetto di incertezza riguarda, in alcuni casi, il ricorso ad assunzioni o a *proxy* per la valorizzazione dei consumi sanitari.

Nell'ottica di limitare o "pesare" tali eventuali incertezze, è stata condotta un'ampia analisi di sensibilità. L'analisi deterministica (OWSA) ha evidenziato come nessuno dei principali parametri del modello sia in grado di modificare significativamente il risultato del caso base, confermando la dominanza di brigatinib rispetto ad alectinib. L'analisi probabilistica, attraverso 1.000 iterazioni casuali del calcolo del risultato, ha stimato una probabilità del 59,4% che brigatinib sia dominante rispetto ad alectinib. Infine, dal momento che il prezzo ex-factory (al netto delle riduzioni temporanee di legge) adottato nel caso base potrebbe non riflettere il reale prezzo di cessione praticato alle strutture sanitarie per brigatinib e alectinib, l'analisi di scenario, valutando tutte le possibili combinazioni delle scontistiche ipotizzate per i due TKI, ha stimato una probabilità del 98,8% che brigatinib, a fronte di un valore soglia di € 40.000 (20), sia dominante o costo-efficace rispetto ad alectinib.

In assenza di analisi simili, non è stato possibile confrontare i presenti risultati con quelli pubblicati in altri studi. Tuttavia, in una recente valutazione economica (46), condotta in ambito nazionale, si afferma che, rispetto a crizotinib, alectinib e brigatinib siano costo-efficaci e che tra i due TKI brigatinib sia caratterizzato dal minor costo per mese in PFS in riferimento sia alla popolazione intention-to-treat sia a quella con metastasi cerebrali (46). Anche se questa analisi non ha condotto un confronto diretto tra i due TKI di seconda generazione, ha almeno confermato il *cost-saving* associato all'utilizzo di brigatinib.

Conclusioni

Alla luce dei presenti risultati, si ritiene possibile affermare che l'utilizzo di brigatinib costituisca una valida opzione di trattamento alternativa ad alectinib nel trattamento di pazienti adulti con aNSCLC ALK+, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK. Con l'obiettivo di catturare i costi e le utilità che differenziano le opzioni di trattamento alternative, si sottolinea come il presente modello di costo-efficacia abbia incluso nella valutazione dei risultati anche l'evoluzione della malattia in riferimento alla manifestazione delle metastasi cerebrali, frequentemente associate al carcinoma del polmone. Complessivamente, a fronte di un incremento dei QALY e di una riduzione dei costi di trattamento, brigatinib risulta dominante rispetto ad alectinib nel trattamento dei pazienti con aNSCLC ALK+ precedentemente non trattati con un inibitore di ALK.

Acknowledgements

Gli autori ringraziano MAPCOM Consulting per il contributo dato alla validazione dell'analisi e alla stesura del manoscritto.

Disclosures

Conflict of interest: FD e PA are employees of Takeda Italia S.p.A, HC and IK are employees of Takeda UK Ltd. RR has no financial interest related to this study to disclose.

Financial support: medical writing and publication of this study was supported by Takeda Italia S.p.A.

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2021. [Online](#) (Accessed June 2022)
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) Linee guida neoplasie del polmone. Edizione 2021 aggiornata ad ottobre 2021. [Online](#) (Accessed June 2022)
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. [Online](#) (Accessed June 2022)
4. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al; Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-1426. [CrossRef PubMed](#)
5. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(13):4275-4283. [CrossRef PubMed](#)
6. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4273-4281. [CrossRef PubMed](#)
7. Reck M, Paz-Ares L. Immunologic checkpoint blockade in lung cancer. *Semin Oncol*. 2015;42(3):402-417. [CrossRef PubMed](#)
8. Gridelli C, de Marinis F, Cappuzzo F, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or ALK gene rearrangement: results of an international expert panel meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(3):173-181. [CrossRef PubMed](#)
9. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-859. [CrossRef PubMed](#)
10. Crizotinib (XALKORI®) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed June 2022)
11. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-2177. [CrossRef PubMed](#)
12. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1472-1482. [CrossRef PubMed](#)
13. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874-886. [CrossRef PubMed](#)
14. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1409-1416. [CrossRef PubMed](#)
15. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490-2498. [CrossRef PubMed](#)
16. Alectinib (ALECENSA®) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed June 2022)
17. Brigatinib (ALUNBRIG®) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed June 2022)
18. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838. [CrossRef PubMed](#)
19. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-2039. [CrossRef PubMed](#)
20. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles*. 2009;11:83-93. [CrossRef](#)
21. Takeda Pharmaceuticals Ltd. Clinical Study Report AP26113-13-301: A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer. 2020.
22. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced Non-Small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1233-1243. [CrossRef PubMed](#)
23. Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, et al. updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl.5):v607. [CrossRef](#)
24. Peters S, Mok TSK, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival (OS) and safety data from the randomized, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):9518-9518. [CrossRef](#)
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [TA536] published 08/08/2018. [Online](#) (Accessed June 2022)



26. Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014;18(9):1-224. [CrossRef PubMed](#)
27. Arnold DT, Rowen D, Versteegh MM, Morley A, Hooper CE, Maskell NA. Testing mapping algorithms of the cancer-specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D in malignant mesothelioma. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13(1):6. [CrossRef PubMed](#)
28. Ara RW. A., NICE DSU Technical Support Document 12: the use of health state utility values in decision models. School of Health and Related Research, University of Sheffield; 2011.
29. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health.* 2014;17(7):A650. [CrossRef PubMed](#)
30. Blackhall F, Kim DW, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(11):1625-1633. [CrossRef PubMed](#)
31. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):84. [CrossRef PubMed](#)
32. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health.* 2011;14(4):539-545. [CrossRef PubMed](#)
33. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Alunbrig». (Determina n. DG/1200/2020). (20A06597) (GU Serie Generale n.305 del 09-12-2020). [Online](#) (Accessed June 2022)
34. Classificazione del medicinale per uso umano «Alecensa», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1124/2018). (18A05072) (GU Serie Generale n.176 del 31-07-2018). [Online](#) (Accessed June 2022).
35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy [TA520] published 05/16/2018. [Online](#) (Accessed June 2022)
36. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):143-155. [CrossRef PubMed](#)
37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer [TA347] published 07/22/2015. [Online](#) (Accessed June 2022)
38. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-929. [CrossRef PubMed](#)
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Brigatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer after crizotinib [TA571] published 03/20/2019. [Online](#) (Accessed June 2022)
40. Nomenclatore Tariffario – Regione Lombardia. [Online](#) (Accessed June 2022)
41. Ravasio R, Tiseo M, Pradelli L et al. Cost-effectiveness analysis of alectinib versus crizotinib in first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2019; 6:1-11. [CrossRef](#)
42. Favaretto A, Grossi F, Morabito A, Ravasio R. Il costo degli eventi avversi associati ad afatinib, erlotinib e gefitinib nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione EGFR. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2017;4(1):e187-e196. [CrossRef](#)
43. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Supplemento ordinario n.8 alla Gazzetta Ufficiale n. 23 del 28 gennaio 2013, Serie generale. [Online](#) (Accessed June 2022)
44. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida Neoplasie del Polmone. Edizione 2021, aggiornata a ottobre 2021. [Online](#) (Accessed June 2022)
45. Lorlatinib (LORVIQUA®) Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed June 2022)
46. Giuliani J. Brigatinib is a cost-effective treatment in first-line anaplastic lymphoma kinase mutation-positive (ALK +) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases. *J Oncol Pharm Pract.* 2022 Apr;28(3):691-694. [CrossRef PubMed](#)

Risparmi associati all'appropriatezza terapeutica per pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante refrattario diagnosticati ad alto rischio citogenetico attraverso il test FISH

Rossella Bitonti¹, Federica Demma², Massimiliano Rea², Gianluca Furneri¹

¹EBMA Consulting S.r.l., Melegnano (MI) - Italy

²Takeda Italia S.p.A., Roma - Italy

Savings associated with therapeutic appropriateness for patients with relapsed refractory multiple myeloma and high cytogenetic risk diagnosed by FISH test

Background: Approximately 23% of myeloma patients have cytogenetic abnormalities which confer a significantly poorer prognosis, and therefore they are defined as "high-risk myeloma" (HRC+) patients.

Objective: To estimate the economic impact of a large-scale use of the fluorescence in situ hybridization (FISH) test for the identification of HRC+ patients.

Methods: The comparison between the total costs of two scenarios, the first one where patients are not tested for cytogenetic abnormalities, the second one where FISH test is used to identify HRC+ patients and to treat them with the most appropriate therapies, was conducted. The Italian National Healthcare Service (NHS) perspective was adopted. The cost of each treatment was estimated by multiplying Italian unit ex-factory prices by median progression-free survival (PFS). For each scenario, the cost per month of PFS gained was calculated. Sensitivity analysis was conducted to evaluate the impact on the results.

Results: N = 777 patients are expected to be HRC+ in Italy. If they were all identified through FISH test and treated with the most appropriate therapies, this would result into savings of € 552,000 and a PFS gain of 419 months, compared with a scenario with no identification. The cost per patient per month of PFS gained is lower in the scenario where FISH test was available (€ 9,921 vs € 10,229 in the scenario without testing). Sensitivity analyses confirmed the robustness of the base case results.

Conclusions: A larger adoption of FISH test to identify HRC+ patients is expected to improve clinical outcomes in relapsed refractory multiple myeloma.

Keywords: Appropriateness, Cost, FISH, HRC, Myeloma, Triplets

Introduzione

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia ematologica caratterizzata da un'anormale proliferazione di plasmacellule nel midollo osseo, che genera distruzione ossea e insufficienza midollare (1). È una malattia eterogenea con prognosi

variabile a seconda di diversi fattori quali età/fragilità, insufficienza renale, *burden* della malattia, caratteristiche biologiche del tumore, presenza di alto rischio citogenetico (*high-risk myeloma*, HRC+) e terapie precedenti. In Italia, l'incidenza annuale è di 11,1 casi/100.000 abitanti, mentre la prevalenza si attesta intorno ai 28.000 casi (2). Il MM è una malattia a insorgenza in età avanzata; l'età mediana alla diagnosi è pari a 72 anni (3). Di conseguenza, una proporzione rilevante (25%) di pazienti affetti da MM presenta comorbidità vascolari e/o renali (4). Nonostante i recenti progressi nel trattamento del MM, nella maggior parte dei pazienti si manifesta una recidiva. Inoltre, la qualità di vita dei pazienti con MM risulta significativamente ridotta, dal 15% al 40%, rispetto alla popolazione generale, a causa dei sintomi, del dolore e della disabilità funzionale (5). Negli ultimi anni, l'introduzione di nuove terapie come gli inibitori del proteasoma (PI), i farmaci immunomodulatori (IMiD) e gli anticorpi monoclonali (MoAbs), ha modificato sostanzialmente il trattamento delle nuove diagnosi di MM (6,7) e dei pazienti con MM recidivante

Received: July 1, 2022

Accepted: October 25, 2022

Published online: November 24, 2022

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Rossella Bitonti

EBMA Consulting S.r.l.

Via per Carpiano 2

20077 Melegnano (MI) - Italy

rossella.bitonti@ebmaconsulting.com



refrattario (MMRR) e ne ha, in parte, migliorato gli outcome (8). Tuttavia, nonostante i miglioramenti generati, la prognosi dei pazienti affetti da MM rimane, a oggi, altamente eterogenea: la sopravvivenza globale (OS) mediana dei pazienti a rischio citogenetico standard risulta pari a circa 10 anni, mentre i pazienti HRC+ hanno una OS mediana di soli 3 anni (9). Tra le categorie di pazienti affetti da MM che hanno una prognosi peggiore della media e importanti *unmet need*, ci sono i pazienti che presentano alterazioni citogenetiche, definiti perciò HRC+ (10). Il consensus paper dell'International Myeloma Working Group (IMWG) definisce i pazienti che presentano le traslocazioni t(4,14), t(14,16) e t(14,20), la delezione del(17p), ipodiploidia e amplificazione (1q)/del(1p) come pazienti HRC+ (11). La tecnica standard di riferimento per l'identificazione dei pazienti HRC+ raccomandata dalle più recenti Linee Guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) alla diagnosi e al verificarsi della recidiva (8) è il test dell'ibridazione in situ fluorescente (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). La conoscenza del profilo citogenetico consente una stadiazione e una gestione migliori del paziente affetto da MM, indirizzando verso scelte terapeutiche appropriate ed efficaci. Per questa ragione, il test FISH dovrebbe essere eseguito all'esordio della malattia e al manifestarsi della recidiva (in tutti i pazienti che all'esordio della patologia sono classificati a rischio standard, SR). Tuttavia, il test FISH è, a oggi, effettuato principalmente all'esordio e non in maniera omogenea su tutto il territorio italiano. Il rilevamento della presenza di HRC+ è fondamentale per operare una scelta di trattamento mirata per i pazienti con MMRR HRC+. Il consensus paper dell'IMWG del 2016 raccomanda l'uso della combinazione di un PI con un farmaco IMiD e con desametasone per il trattamento di pazienti HRC+ (11,12). Ixazomib è il primo PI orale autorizzato, in combinazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da MM sottoposti ad almeno una precedente terapia (13). In Italia, la combinazione di ixazomib con lenalidomide e desametasone (IRd), unica tripla orale, è stata rimborsata per il trattamento dei pazienti con MMRR che non si siano dimostrati refrattari a lenalidomide o a un PI e che abbiano ricevuto ≥ 2 precedenti linee di terapia o almeno 1 precedente linea di terapia con citogenetica sfavorevole [del(17); t(4;14); t(14;16)] (14). L'approvazione è stata basata sui risultati dello studio di fase III TOURMALINE-MM1 (15), che hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) con IRd rispetto alla combinazione di placebo con lenalidomide e desametasone (placebo-Rd) nei pazienti con MMRR. L'obiettivo della presente analisi dei costi è stato quello di valutare l'impatto economico di un impiego, su larga scala, del test FISH per l'individuazione dei pazienti HRC+, in modo da trattare con le terapie più mirate (come la combinazione IRd) i pazienti MMRR HRC+.

Metodi

Struttura del modello

Sono stati confrontati i seguenti scenari: i) scenario SENZA FISH: non si effettua il test FISH per individuare i pazienti HRC+, quindi i pazienti HRC+ non sono diagnosticati e

vengono tutti trattati con le alternative oggi genericamente disponibili in Italia per i pazienti MMRR; ii) scenario CON FISH: si effettua il test FISH per individuare i pazienti HRC+, quindi i pazienti risultati HRC+ vengono trattati con le alternative oggi disponibili in Italia e più efficaci per i pazienti MMRR HRC+. Le alternative farmacologiche disponibili nello scenario SENZA FISH sono: elotuzumab + lenalidomide + desametasone (ERd), daratumumab + lenalidomide + desametasone (DRd), daratumumab + bortezomib + desametasone (Dvd), carfilzomib + lenalidomide + desametasone (KRd), pomalidomide + bortezomib + desametasone (PomaVd). Nello scenario CON FISH, alle alternative precedentemente elencate si aggiunge la tripla IRd, a oggi rimborsata in Italia come terapia di seconda linea, solo per i pazienti HRC+. L'analisi è stata condotta con il supporto di un modello sviluppato in Microsoft Excel (Microsoft Office 365, Versione 2108; Microsoft, Redmond, WA, USA). Il confronto dei costi associati a due scenari alternativi è stato condotto considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Coerentemente con la prospettiva adottata sono stati considerati i costi diretti sanitari a carico del SSN, tra cui: costo di acquisizione delle alternative, costo del test FISH e altri costi sanitari (somministrazione, monitoraggio, eventi avversi). I costi indiretti (perdita di produttività del paziente e del *caregiver*) e i costi non sanitari (costi di trasporto dal e per il centro di cura) sono stati considerati in un'analisi di scenario condotta dalla prospettiva della società (16,17). Nel caso base, è stato considerato un tasso di sconto, applicato ai costi e agli esiti (PFS), pari allo 0%. Infine, sono state condotte delle analisi di sensibilità facendo variare: i) il costo del test FISH; ii) il prezzo *ex-factory* di ixazomib e delle altre alternative; iii) la prospettiva adottata; iv) il tasso di sconto sociale.

Popolazione target

La stima della popolazione eleggibile è stata effettuata elaborando dati epidemiologici italiani e internazionali, come mostrato nella Tabella I. I dati del report dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), per l'anno 2015 (2), indicano N = 28.000 pazienti prevalenti affetti da MM. Di questi, circa il 12% risulterebbe trattato con terapie di seconda linea (N = 3.242), come riportato nello studio Raab et al. 2016 (18). Si stima, infine, che il 23% di questi pazienti sia caratterizzato da HRC+ (media dell'incidenza dei casi HRC+ riscontrati nei diversi studi di riferimento sintetizzati da Lancman et al. nel 2017 (9)). In assenza di dati specifici per l'individuazione dei

TABELLA I - Stima della popolazione eleggibile

#	Popolazione pazienti	Stima del valore	Numero pazienti (N)	Fonte
1	Pazienti italiani affetti da MM (N)	–	28.000	(2)
2	Pazienti affetti da MM trattati in seconda linea (N)	12% di (#1)	3.242	(18)
3	Pazienti affetti da MM trattati in seconda linea, HRC+ (N)	23% di (#2)	777	(9)
–	Totale pazienti eleggibili (N)	–	777	–

HRC+: ad alto rischio citogenetico; MM: mieloma multiplo.

pazienti HRC+ nel MMRR, non sono stati considerati dati di performance del test FISH. Tenendo conto di questi dati, è stato possibile stimare che il numero di pazienti affetti da MMRR HRC+, sottoposti ad almeno una precedente terapia, sia pari a N = 777. Va sottolineato che questi pazienti sono ad alto rischio, ma non individuato, nello scenario SENZA FISH, mentre ad alto rischio diagnosticato nello scenario CON FISH. Solo nello scenario CON FISH il medico orienterebbe le proprie scelte di trattamento, consapevole di dover trattare un paziente HRC+, verso le alternative suggerite dalle Linee Guida per i pazienti HRC+ (11,12).

Mix dei trattamenti

Il mix dei trattamenti per lo scenario SENZA FISH (e senza ixazomib/IRd) è stato definito sulla base delle stime IQVIA (19). Il mix dei trattamenti nello scenario CON FISH, in cui la combinazione IRd può essere utilizzata come trattamento dei pazienti affetti da MM ad alto rischio citogenetico (HRC+) sottoposti ad almeno una precedente terapia, è stato calcolato utilizzando stime interne di Takeda Italia per l'uptake di IRd e per la conseguente modifica delle quote d'impiego delle altre alternative. La Tabella II mostra la stima delle percentuali di utilizzo dei trattamenti nei due scenari valutati. Non sono state incluse le triplete che hanno ottenuto la rimborsabilità nella medesima indicazione solo recentemente, perché associate a un utilizzo ancora trascurabile al tempo della presente analisi, vale a dire: elotuzumab + pomalidomide + desametasone, isatuximab + pomalidomide + desametasone e isatuximab + carfilzomib + desametasone.

TABELLA II - Percentuali di utilizzo delle singole opzioni di trattamento nei due scenari analizzati

Trattamento	Scenario SENZA FISH		Scenario CON FISH	
	Quota di mercato (%)	Numero pazienti (N)	Quota di mercato (%)	Numero pazienti (N)
IRd	0,0%	0	8,0%	62
ERd	5,0%	39	2,0%	16
KRd	25,0%	194	33,0%	256
DRd	45,0%	350	36,0%	280
DVd	15,0%	116	13,0%	101
PomaVd	10,0%	78	8,0%	62
Totale	100%	777	100%	777

DRd: daratumumab + lenalidomide + desametasone; DVd: daratumumab + bortezomib + desametasone; ERd: elotuzumab + lenalidomide + desametasone; IRd: ixazomib + lenalidomide + desametasone; KRd: carfilzomib + lenalidomide + desametasone; PomaVd: pomalidomide + bortezomib + desametasone; FISH: *fluorescent in situ hybridization* (ibridazione fluorescente in situ).

Fonte dei dati di costo

Costo di acquisizione delle alternative

Il costo totale di acquisizione di ciascuna combinazione di terapie è stato stimato in termini di costo per paziente per durata di trattamento, utilizzando la PFS come proxy delle durate di terapia. Per ciascuna alternativa, il costo mensile di trattamento è stato, quindi, moltiplicato per i mesi di PFS

(15,20-24) (Tab. A Supplementare). Il costo per mese di trattamento è stato calcolato a partire dal costo per ciclo della durata variabile (21 o 28 giorni) riproporzionandolo sulla durata del mese (costo mensile = costo per ciclo/durata del ciclo * 30,4375 giorni). Il costo per ciclo di trattamento è stato derivato utilizzando gli schemi posologici riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto di ciascuna combinazione di terapie precedentemente descritte (13,25-28) e i prezzi *ex-factory* per confezione, al netto delle riduzioni temporanee di legge (29), dove applicabili (Tab. A Supplementare).

Costo del test FISH

Il costo del test FISH è stato ricavato dal tariffario nazionale delle prestazioni ambulatoriali (30). In particolare, è stato tenuto conto delle tariffe delle seguenti prestazioni: i) Codice 91.33.5 (COLTURA DI CELLULE DI ALTRI TESSUTI); ii) Codice 91.37.2, 91.37.3 e 91.37.4 (IBRIDAZIONE IN SITU (FISH) SU METAFASI, NUCLEI INTERFASICI, TESSUTI). Nel caso base, è stato considerato che nel 50% dei pazienti sia effettuata la coltura delle cellule, in base ai dati del Bollettino d'Informazione Farmaco Economica (31), e nel 100% dei pazienti sia effettuato il test FISH codificato con il codice 91.37.3 (è stata considerata la codifica maggiormente utilizzata a livello regionale per il test FISH). Il costo del test FISH, nel caso base, è risultato pari a € 270.

Altri costi

Nel modello sono state incluse altre voci di costo oltre al costo di acquisizione, tra cui: costi di somministrazione, altri costi diretti sanitari come costi di profilassi, di monitoraggio, delle visite mediche aggiuntive e di gestione degli eventi avversi, i costi non sanitari a carico del paziente e dei familiari (costi di trasporto dal e per il centro di cura) e i costi indiretti (considerati unicamente nell'analisi di scenario) (16,17). I costi considerati sono stati suddivisi in tre fasi: avvio della terapia, primo anno di terapia e anni di terapia successivi al primo. Questi costi sono stati ottenuti dallo studio di Ripellino et al. 2019 (32). I costi non sanitari a carico del paziente e dei familiari e i costi indiretti sono stati rivalutati dal 2018 al Settembre 2022 (coefficiente di inflazione 1,112 (33)). Le altre voci di costo non sono state rivalutate in quanto calcolate tenendo conto delle tariffe delle prestazioni ambulatoriali e ospedaliere attualmente in vigore e dei prezzi dei farmaci in vigore alla data della stesura del presente articolo. I costi del primo anno di terapia e degli anni successivi sono stati aggiustati tenendo conto della PFS di ognuna delle alternative. Il totale degli altri costi sanitari per ogni alternativa è stato calcolato sommando i costi di avvio della terapia e i costi degli anni successivi aggiustati per la PFS (Tab. III).

Analisi di sensibilità

In aggiunta all'analisi del caso base, sono state condotte delle analisi di sensibilità allo scopo di verificare la robustezza dei risultati. Queste analisi sono state effettuate facendo variare: i) il costo del test FISH; ii) il prezzo *ex-factory* delle confezioni di ixazomib e delle altre terapie ad alto costo; iii) la prospettiva dell'analisi; iv) il tasso di sconto sociale. Nello scenario alternativo 1, sono state analizzate tre metodologie diverse per il calcolo del costo del test FISH: i) 100% dei pazienti

TABELLA III - Costi totali aggiustati per la pfs inclusi nell'analisi

Trattamento		IRd	ERd	KRd	DRd	DVd	PomaVd**
Costo di avvio della terapia (€, 2022)		364	364	661	364	364	364
Costo di somministrazione (€, 2022)	Primo anno	0	1.305	3.306	1.001	1.871	1.497
	Anni successivi	0	1.131	2.262	566	566	905
Altri costi diretti sanitari (€, 2022)	Primo anno	1.910	1.233	1.561	1.997	1.997	1.504
	Anni successivi	1.889	1.212	1.540	1.976	1.976	1.719
Costi indiretti e non sanitari (€, 2022)	Primo anno	2.024	13.126	16.428	10.535	17.937	12.010
	Anni successivi	2.024	11.646	11.816	6.834	6.834	7.831
PFS (mesi)		21,60	19,40	23,10	22,60	12,60	8,44
Costi totali aggiustati per la PFS* (€, 2022)	Prospettiva SSN	3.483	3.793	8.781	5.345	4.238	1.965
	Prospettiva sociale	6.802	21.348	35.319	21.213	22.192	7.906

*Il costo di avvio della terapia è stato aggiunto ai costi del primo anno e degli anni successivi pesati per la PFS.

**Non essendo disponibili dati per PomaVd, è stata imputata una media dei costi delle altre alternative per ogni voce di costo.

DRd: daratumumab + lenalidomide + desametasone; DVd: daratumumab + bortezomib + desametasone; ERd: elotuzumab + lenalidomide + desametasone; IRd: ixazomib + lenalidomide + desametasone; KRd: carfilzomib + lenalidomide + desametasone; PomaVd: pomalidomide + bortezomib + desametasone; PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

sottoposti a test FISH codificato con il codice 91.37.4 (codifica con la tariffa minore) e 50% dei pazienti sui quali è effettuata la coltura di cellule (€ 194); ii) 100% dei pazienti sottoposti a test FISH codificato con il codice 91.37.2 (codifica con la tariffa maggiore) e 50% dei pazienti sui quali è effettuata la coltura di cellule (€ 387); iii) 100% dei pazienti sottoposti a test FISH codificato con il codice 91.37.3 e per il 100% dei pazienti si effettua prima la coltura delle plasmacellule (€ 314). Nello scenario alternativo 2, è stato studiato l'impatto delle variazioni dei prezzi *ex-factory* a confezione, delle terapie in analisi, sui risultati dell'analisi. Non essendo a conoscenza degli effettivi sconti, definiti in sede negoziale, applicati ai singoli farmaci che compongono le triplette, sono state esplorate tutte le possibili combinazioni di sconti, applicati al prezzo a confezione di ixazomib e delle alternative per le quali non esiste ancora il farmaco generico (daratumumab, carfilzomib, elotuzumab). Nello scenario alternativo 3, l'analisi è stata condotta utilizzando la prospettiva della società. L'analisi dello scenario alternativo 4 è stata condotta utilizzando un tasso di sconto sociale, applicato ai costi e agli esiti (PFS), pari al 3% e al 5%.

Risultati

Caso base

La Tabella IV mostra i risultati dell'analisi nel caso base. Complessivamente, l'introduzione del test FISH comporta un risparmio per il SSN di € 552.000 (€ 156,2 milioni nello scenario SENZA FISH vs € 155,6 milioni nello scenario CON FISH) e un aumento della permanenza dei pazienti nello stato di PFS pari a N = 419 mesi (15.267 mesi nello scenario SENZA FISH vs 15.686 mesi nello scenario CON FISH). L'analisi disaggregata dei risultati evidenzia che il risparmio è dovuto principalmente ai minori costi totali di acquisizione della terapia farmacologica. Infine, il costo per paziente necessario a ottenere un mese di PFS è risultato inferiore in seguito all'introduzione del test FISH (€ 10.229 vs € 9.921, rispettivamente per lo scenario SENZA FISH e per lo scenario

TABELLA IV - Risultati dell'analisi (caso base)

	Scenario SENZA FISH	Scenario CON FISH	Differenza (scenario SENZA vs scenario CON)
Costi di acquisizione delle alternative (€)	151.805.222 €	150.141.692 €	-1.663.529 €
Altri costi (€)	4.368.777 €	4.572.489 €	203.712 €
Costo test FISH (€)	0 €	907.771 €	907.771 €
Totale (€)	156.173.999 €	155.621.952 €	-552.046 €
PFS (mesi)	15.267	15.686	419
Costo per mese di PFS (€)	10.229 €	9.921 €	-308 €

FISH: *fluorescent in situ hybridization* (ibridazione fluorescente in sito); PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

CON FISH). L'adozione del test FISH, da cui deriverebbe una maggiore appropriatezza prescrittiva per i pazienti correttamente diagnosticati come HRC+, rappresenterebbe una strategia caratterizzata da un risparmio economico per il SSN.

Analisi degli scenari alternativi

Nello scenario alternativo 1, è stato fatto variare il costo del test FISH come riportato nella Tabella V. I risultati dell'analisi dello scenario alternativo 1 mostrano che anche a fronte di una variazione importante nel costo del test FISH (€ 388 vs € 271 del caso base), l'introduzione del test comporterebbe un risparmio per il SSN.

I risultati dell'analisi di scenario alternativo 2 mostrano come l'introduzione del test FISH comporti un guadagno nel costo per mese di PFS, nella maggior parte delle combinazioni di scontistiche utilizzate (Tab. VI).

TABELLA V - Risultati dell'analisi di scenario alternativo 1

		Impatto sul budget totale (€)	Differenza costo per mese di PFS (€)
Costo Test FISH (€)	100% Codice 91.37.4 + 50% Codice 91.33.5 (€ 194)	-821.973 €	-325 €
	100% Codice 91.37.3 + 100% Codice 91.33.5 (€ 314)	-461.753 €	-302 €
	100% Codice 91.37.2 + 50% Codice 91.33.5 (€ 387)	-174.904 €	-284 €

FISH: *fluorescent in situ hybridization* (ibridazione fluorescente in sito); PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

TABELLA VI - Risultati dell'analisi di scenario alternativo 2

		Impatto sul budget totale (€)					
		Sconti altre alternative terapeutiche*					
		0%	10%	20%	30%	40%	50%
Sconto Ixazomib	0%	-552.046 €	422.419 €	1.396.885 €	2.371.351 €	3.345.816 €	4.320.282 €
	10%	-1.537.226 €	-562.761 €	411.705 €	1.386.171 €	2.360.636 €	3.335.102 €
	20%	-2.522.407 €	-1.547.941 €	-573.475 €	400.990 €	1.375.456 €	2.349.922 €
	30%	-3.507.587 €	-2.533.121 €	-1.558.655 €	-584.190 €	390.276 €	1.364.742 €
	40%	-4.492.767 €	-3.518.301 €	-2.543.835 €	-1.569.370 €	-594.904 €	379.562 €
	50%	-5.477.947 €	-4.503.481 €	-3.529.015 €	-2.554.550 €	-1.580.084 €	-605.618 €
		Costo per mese di PFS (€)					
		Sconti altre alternative terapeutiche					
		0%	10%	20%	30%	40%	50%
Sconto Ixazomib	0%	-308 €	-229 €	-150 €	-71 €	8 €	87 €
	10%	-371 €	-292 €	-213 €	-134 €	-55 €	24 €
	20%	-434 €	-355 €	-276 €	-197 €	-118 €	-38 €
	30%	-497 €	-418 €	-339 €	-259 €	-180 €	-101 €
	40%	-560 €	-481 €	-401 €	-322 €	-243 €	-164 €
	50%	-622 €	-543 €	-464 €	-385 €	-306 €	-227 €

*Daratumumab, carfilzomib, elotuzumab.

PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

L'analisi dello scenario alternativo 3 conferma i risultati del caso base. Infatti, anche in base alla prospettiva sociale, l'introduzione del test FISH comporterebbe un risparmio di € 586.000 (Tab. VII). Il costo per paziente necessario per ottenere un mese di PFS risulterebbe inferiore in seguito all'introduzione del test FISH (€ 11.142 vs € 10.807, rispettivamente per lo scenario SENZA FISH e per lo scenario CON FISH).

I risultati dell'analisi di scenario alternativo 4 confermano la robustezza dei risultati del caso base. Infatti, anche considerando un tasso di sconto sociale del 5%, l'introduzione del test FISH comporterebbe un risparmio di € 605.000 e un costo per paziente necessario per ottenere un mese di PFS inferiore di € 304 rispetto allo scenario SENZA FISH (Tab. VIII).

Discussione

L'appropriatezza diagnostico-terapeutica è uno dei temi più dibattuti degli ultimi decenni, sia dalla comunità scientifica,

TABELLA VII - Risultati dell'analisi di scenario alternativo 3

	Scenario SENZA FISH	Scenario CON FISH	Differenza (scenario SENZA vs scenario CON)
Costi di acquisizione delle alternative (€)	151.805.222 €	150.141.692 €	-1.663.529 €
Altri costi (€)	18.308.017 €	18.477.472 €	169.455 €
Costo test FISH (€)	0 €	907.771 €	907.771 €
Totale (€)	170.113.239 €	169.526.935 €	-586.304 €
PFS (mesi)	15.267	15.686	419
Costo per mese di PFS (€)	11.142 €	10.807 €	-335 €

FISH: *fluorescent in situ hybridization*; PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

TABELLA VIII - risultati dell'analisi di scenario alternativo 4

Tasso di sconto sociale (%)	Impatto sul budget totale (€)	Differenza costo per mese di PFS (€)
0% (caso base)	-552.046 €	-308 €
3%	-583.943 €	-306 €
5%	-604.667 €	-304 €

PFS: *progression-free survival* (sopravvivenza libera da progressione).

che si prefigge lo scopo di continuo miglioramento della qualità delle cure, che dalle agenzie che si occupano di garantire l'accesso e la rimborsabilità, il cui obiettivo è l'utilizzo costo-efficace ed economicamente sostenibile delle tecnologie disponibili. Probabilmente, questo tema è ancora più cruciale in oncologia, dove si discute sempre più di identificazione delle mutazioni, stratificazione del rischio, terapie target e medicina "personalizzata". In questo ambito, i responsabili del rimborso valutano la diagnosi e il trattamento come un'unica voce di costo, attendendosi che l'investimento in diagnosi (per esempio, mediante un test diagnostico) possa essere ripagato: i) da un importante guadagno di salute, anche a fronte di un investimento aggiuntivo necessario per un trattamento mirato; ii) da un risparmio per il SSN, derivante da un impiego più efficiente delle risorse. Nella presente analisi, ci si colloca in una situazione intermedia tra i due possibili scenari desiderati, descritti sopra. L'investimento relativo a un utilizzo su larga scala del test FISH, per identificare i pazienti affetti da MMRR HRC+, è comunque recuperato dai risparmi che si possono conseguire impiegando una terapia più appropriata e in parallelo si ottiene anche un vantaggio in termini di mesi liberi da progressione guadagnati. In altre parole, testando tempestivamente i pazienti per l'HRC+ ed effettuando il test ad ogni ricaduta, non solo all'esordio della malattia, è possibile ottenere un miglioramento della gestione senza oneri aggiuntivi per il SSN. Tra l'altro, valutando in termini assoluti le singole voci di costo, si nota che l'investimento in test FISH rappresenta soltanto meno dell'1% del budget totale; si tratta pertanto di un test non particolarmente sofisticato (disponibile nella grande maggioranza dei centri), con un costo unitario relativamente basso, con un interessante valore predittivo e in grado di orientare favorevolmente la terapia, escludendo quelle opzioni terapeutiche che non hanno un'efficacia ottimale in questo sottogruppo di pazienti. In aggiunta, l'utilizzo di terapie appropriate, nel caso specifico un uso più esteso anche di IRd, potrebbe generare non solo risparmi, ma anche un miglioramento nella qualità della vita del paziente. La combinazione IRd è, infatti, l'unica terapia orale che non richiede accessi ospedalieri per effettuare la somministrazione del farmaco. In questo contesto, l'attuale pandemia da COVID-19 ha dimostrato come le terapie oncologiche orali possano rappresentare un valore aggiunto per il SSN. In letteratura sono presenti diversi studi che descrivono il cambiamento nell'atteggiamento e nella pratica clinica di alcuni oncologi come risposta all'emergenza sanitaria (come la modifica dei regimi chemioterapici settimanali, al fine di ridurre l'accesso dei pazienti all'ospedale, o la preferenza di terapie orali a domicilio) (34-37). Da un punto di vista metodologico, i limiti della valutazione economica presentata ai

punti precedenti potrebbero essere rappresentati da: i) incertezza sui costi di acquisizione dei farmaci; ii) incertezza sull'efficacia comparativa dei farmaci in pazienti affetti da MMRR HRC+. Riguardo al primo punto, è stata condotta un'analisi di scenario, che mostra come il livello di variabilità delle stime sia piuttosto basso, e solo scenari estremi, poco realistici (che considerano elevate scontistiche per le alternative terapeutiche e nessuno/bassi sconti per IRd), renderebbero l'opzione di testing non costo-efficace, vale a dire associata a un costo per mese di PFS peggiorativo rispetto allo scenario attuale. Riguardo al secondo punto, riteniamo che le ipotesi di efficacia adottate nell'analisi siano conservative per ixazomib e sottostimino il valore economico e clinico del prodotto.

Conclusioni

I risultati dell'analisi mostrano che trattare i pazienti HRC+ con le opzioni più appropriate, tra cui la triplete IRd, genera migliori risultati clinici e consente un risparmio di costi per il SSN.

Disclosures

Conflict of interest: FD and MR are employed by Takeda Italia S.p.A. Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Medical writing support was provided by Takeda Italia S.p.A. Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Offidani M, Boccadoro M, Di Raimondo F, Petrucci MT, Tosi P, Cavo M. Expert Panel Consensus Statement for Proper Evaluation of First Relapse in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(3):187-196. [CrossRef PubMed](#)
- Sistema nazionale linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. La terapia del Mieloma Multiplo: linee-guida della Società Italiana di Ematologia. 2021. [Online](#) (Accessed March 2022).
- Scotti L, Montefusco V, Lanati EP, Orlando VL, Iorio A, Verdini V. Epidemiologia del mieloma multiplo e caratteristiche cliniche dei pazienti. *G Ital di Farm e Farm*. 2018;10:23-30 [Online](#) (Accessed March 2022).
- Corrao G, Montefusco V, De Solda F, et al. Rwd Study for Epidemiology and Characteristics of Patients with Multiple Myeloma in Italy. *Blood*. 2016;128(22):5693-5693. [CrossRef](#)
- Mehta J, Harrison O, Barwood C, et al. PCN135 UTILITY VALUES IN PATIENTS WITH RR MULTIPLE MYELOMA – A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *Value Health*. 2020;23:S47. [CrossRef](#)
- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906-917. [CrossRef PubMed](#)
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-527. [CrossRef PubMed](#)
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al; EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice



- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-322. [CrossRef PubMed](#)
9. Lancman G, Tremblay D, Barley K, et al. The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017;15(11):870-879. [PubMed](#)
 10. Legües ME, Morales P, Valenzuela M, et al. [High risk cytogenetic abnormalities in patients with multiple myeloma]. *Rev Med Chil*. 2019;147(1):61-64. [PubMed](#)
 11. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-2962. [CrossRef PubMed](#)
 12. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130(24):2610-2618. [CrossRef PubMed](#)
 13. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). NINLARO (ixazomib) – riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Ninlaro» (Determina n. 283/2019) GU Serie Generale n.57 del 08-03-2019. [Online](#)
 15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-1634. [CrossRef PubMed](#)
 16. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford University Press; 2015:22.
 17. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. [Online](#) (Accessed August 2022).
 18. Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol*. 2016;175(1):66-76. [CrossRef PubMed](#)
 19. IQVIA. Mieloma multiplo integrated tracking. Q3 2021. Data on file.
 20. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-631. [CrossRef PubMed](#)
 21. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152. [CrossRef PubMed](#)
 22. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319-1331. [CrossRef PubMed](#)
 23. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. [CrossRef PubMed](#)
 24. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781-794. [CrossRef PubMed](#)
 25. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Kyprolis. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 26. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Empliciti. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 27. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Darzalex. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2022).
 28. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Imnovid. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO. [Online](#) (Accessed March 2022).
 29. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Lista dei farmaci in classe A. [Online](#) (Accessed March 2022).
 30. Ministero della salute. Tariffe delle prestazioni ambulatoriali. Supplemento n.8, Gazzetta Ufficiale n. 23, 2013. Allegato 3 [Online](#) (Accessed October 2022)
 31. Bollettino d'Informazione Farmaco Economica (BIFE). Il test FISH nel mieloma multiplo: mappatura dei laboratori che effettuano il test in italia. Numero monografico speciale. Dicembre 2021. [Online](#)
 32. Ripellino C, Pegoraro V, Heiman F. Cost-offsets in relapsed/refractory multiple myeloma and resource consumption derived from Italian real practice. *Clin Outcomes Res*. 2019;14:55-64. [Online](#)
 33. Istituto nazionale di statistica (ISTAT). Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. [Online](#) (Accessed October 2022).
 34. Poggio F, Tagliamento M, Di Maio M, et al. Assessing the Impact of the COVID-19 Outbreak on the Attitudes and Practice of Italian Oncologists Toward Breast Cancer Care and Related Research Activities. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(11):e1304-e1314. [CrossRef PubMed](#)
 35. Viale G, Licata L, Sica L, et al. Personalized Risk-Benefit Ratio Adaptation of Breast Cancer Care at the Epicenter of COVID-19 Outbreak. *Oncologist*. 2020;25(7):e1013-e1020. [CrossRef PubMed](#)
 36. Valenza F, Papagni G, Marchianò A, et al. Response of a comprehensive cancer center to the COVID-19 pandemic: the experience of the Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. *Tumori*. 2020;106(3):300891620923790. [CrossRef PubMed](#)
 37. Qua Quarini E, Saltalamacchia G, Presti D, et al. Impact of COVID-19 Outbreak on Cancer Patient Care and Treatment: Data from an Outpatient Oncology Clinic in Lombardy (Italy). *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):1-16. [CrossRef PubMed](#)

Implementation of telemedicine and home medication dispensing for rheumatoid arthritis patients in Sicily: opportunities beyond the pandemic

Giovanni Pistone

U.O.S. Rheumatology, National Relevance Hospital Trust (ARNAS) “Civico – Di Cristina – Benfratelli”, Palermo - Italy

Dear Editor,

Italy was the first European country hit by the SARS-CoV-2 pandemic. Although the Italian government adopted different measures to limit the spread of the virus, on March 9, 2020, the prime minister finally put the entire country on lockdown (1). Since its beginning, the pandemic drastically changed the clinical practice in all medical fields, including rheumatology (2). Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, and autoimmune disorder that mainly affects the joints. Patients affected by RA frequently need a close follow-up to manage their therapy and prevent disease flares (2).

Sicily is Italy's largest island and includes numerous smaller islands such as the Aeolian Islands. These minor islands represent a critical point for the Italian National Health Service, ensuring that all citizens receive appropriate levels of care (3).

From September 2020 to March 2022, the disease activity of 210 patients with RA in Sicily was evaluated using the health assessment questionnaire (HAQ) and the Disease Activity Score in 28 Joints using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR). According to the therapy received, patients were divided into three groups of 70 persons each: (1) anti-tumor necrosis factor (TNF)- α , (2) anti-interleukin (IL)-6, or (3) co-stimulation modulators. A telemedicine follow-up and a home medication dispensing service were available for patients in the first group. In contrast, patients from groups two and three had to pick up their drugs and visit the hospital. This qualitative study aimed to establish whether the home dispensation drug service should be continued after the pandemic.

The three groups had similar age distributions (anti-TNF- α : 64.2 ± 15.2 years; IL-6: 62.5 ± 14.8 ; co-stimulation modulator: 61.6 ± 14.6). Our preliminary results showed that patients who benefited from a home dispensation service reported better HAQ and DAS28-ESR values than patients who did not (HAQ anti-TNF- α : 2.3 ± 0.4 ; HAQ IL-6: 2.9 ± 0.3 ; HAQ co-stimulation modulator: 2.8 ± 0.3 ; DAS28-ESR anti-TNF- α : 3.1 ± 1.3 ; DAS28-ESR IL-6: 3.5 ± 1.4 ; DAS28-ESR co-stimulation modulator: 3.6 ± 1.4). The automatic renewal of the treatment plan, the possibility of electronically sending the exams, and the ability to virtually talk to patients improved patients' health conditions in the first group over the other two. These virtual contacts were mediated by the local general practitioner and were possible thanks to the collaboration between the prescribing centers and the territorial services.

These results indicate that home dispensing service helped in complying with the treatment plan during the pandemic in Sicily (including 25 patients living in minor islands). It is quite possible that the different HAQ and DAS28-ESR scores resulted from different levels of adherence to therapy by patients who received their medication at home and those who had to pick it up at the hospital, a task extremely difficult at the time of the pandemic.

In our opinion, the home medication dispensing service should be continued even after the pandemic since it would benefit all patients who would still have difficulty reaching the hospital. Telemedicine should be carefully implemented by selecting the most suitable patients, specifically those in remission or with a low disease activity. I believe that alternating home and hospital dispensing would allow us to plan a hospital visit every 8 months instead of 4 months, leading to a better balance between the clinical needs and the logistical necessities of patients and positively impacting their quality of life.

Key message: Home medication dispensing in RA can positively impact therapeutic adherence and patients' quality of life.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflicts of interest.
Financial support: None.

Received: December 5, 2022

Accepted: December 7, 2022

Published online: December 21, 2022

Corresponding author:

Giovanni Pistone
U.O.S. Reumatologia
ARNAS Ospedali “Civico – Di Cristina – Benfratelli”
P.zza Leotta Nicola, 4,
90127 Palermo (PA) - Italy
dott.pistone@virgilio.it



References

1. Giuliani D, Dickson MM, Espa G, Santi F. Modelling and predicting the spatio-temporal spread of COVID-19 in Italy. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):700. [CrossRef PubMed](#)
2. Chevallard M, Belloli L, Ughi N, et al. Use of telemedicine during the COVID-19 pandemic in patients with inflammatory arthritis: a retrospective study on feasibility and impact on patient-reported outcomes in a real-life setting. *Rheumatol Int.* 2021;41(7):1253-1261. [CrossRef PubMed](#)
3. Sicilian "Assessorato della Salute" – Department of Strategic Planning. PROGETTO TRINACRIA. Progetto per l'ottimizzazione dell'assistenza sanitaria nelle piccole Isole e in località con particolare difficoltà di accesso della Regione Siciliana [Internet]. 2016. [Online](#). Accessed July 2022.



Modello di stima dell'impatto dei costi sanitari nei pazienti non ospedalizzati affetti da Covid-19 in trattamento con remdesivir

Matteo Ruggeri¹⁻³, Alessandro Signorini², Silvia Caravaggio³, Marco Falcone⁴, Giovanni Di Perri⁵

¹Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma - Italy

²John Cabot University, Roma - Italy

³St. Camillus International University of Health Sciences, Roma - Italy

⁴Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa - Italy

⁵Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino - Italy

Model for estimating the impact of healthcare costs in non-hospitalized Covid-19 patients treated with remdesivir

Objectives: In March 2020, the COVID-19 pandemic outbreak caused significant negative changes worldwide. Important investments were suddenly needed in the economic, social, and healthcare fields. This analysis sets out to show the economic impact of the administration of remdesivir in ambulatory patients, who are affected by Covid-19, at high risk for severe progression, and eligible for the antiviral treatment.

Methods: The budget impact analysis is based on the assumptions already presented in a study published in 2020 by the same Authors. The analysis was updated with a new simulation of the pandemic curve which included the vaccination plan. Data were collected from official Italian sources and from the academic literature. The Italian National Health Service (NHS) perspective was used in the analysis. Remdesivir treatment was compared in terms of economic costs with the Standard of Care over a period of 20 weeks. Such timeframe was chosen because of the uncertainty of the pandemic evolution and considering that this is the time of a complete pandemic curve. A comparison with other therapeutic solutions was not performed in this analysis as the relative costs were not available at the time of the study.

Results: The model estimates that, in 20 weeks, 8,002,015 subjects are infected by Covid-19, with a 0.8% hospitalization rate. Among hospitalized patients, 19.6% could be eligible for remdesivir treatment, for a total number of 3,619 patients, with a 12% market share.

Conclusion: The analysis shows that remdesivir therapy is dominant and its use could determine a reduction in hospitalizations and transfers to intensive care units compared to the Standard of Care, with a potential saving of € 50.8 million and a decrease of the number of Covid-19-related deaths between 600 and 1,100.

Keywords: Covid-19, Hospitalization, Intensive care, remdesivir, SARS-CoV-2

Introduzione

La pandemia iniziata a marzo 2020 ha causato danni rilevanti, influenzando negativamente non solo lo stato di salute e lo stile di vita della popolazione mondiale, con particolare enfasi per i soggetti anziani e fragili, ma anche l'organizzazione

del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con i dipartimenti di emergenza e le unità di terapia intensiva (UTI) che hanno subito una significativa e crescente pressione sistemica.

In Italia, il costo medio di una giornata di degenza in UTI è pari a € 1.654 (1). Le UTI sono complesse da un punto di vista operativo in quanto sono limitate nel numero ed esclusivamente destinate a pazienti severi. Il costo della degenza giornaliera nelle UTI può variare a seconda della terapia somministrata ai pazienti.

Questa analisi ha lo scopo di evidenziare i vantaggi economico-finanziari per il SSN a seguito dell'introduzione della terapia con remdesivir nei soggetti non ospedalizzati, a rischio di progressione a malattia severa, eleggibili al trattamento. Data l'indisponibilità di informazioni sui costi delle alternative terapeutiche al momento dell'analisi, il lavoro è stato condotto confrontando la terapia con remdesivir e lo Standard of Care (SoC). Per SoC si intende la terapia prescritta dal medico di famiglia (farmaci quali antinfiammatori,

Received: July 26, 2022

Accepted: November 7, 2022

Published online: December 27, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Matteo Ruggeri

St. Camillus International University of Health Sciences

School of Medicine

Via di Sant'Alessandro 8

00131, Roma - Italy

matteo.ruggeri@unicamillus.org



TABELLA I - Descrizione sintetica dell'analisi

	Descrizione
Prospettiva	SSN italiano
Prodotto	Remdesivir 100 mg concentrato o polvere per concentrato per soluzione per infusione) Remdesivir è indicato per il trattamento della malattia da Coronavirus 2019 (Covid-19) negli adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e che presentano un aumento del rischio di progressione a Covid-19 in forma severa
Comparatori/strategie di trattamento	Ricovero ospedaliero
Orizzonte temporale	20 settimane
Metodologia dell'analisi	Cost calculator
Popolazione	Popolazione rispondente ai criteri di eleggibilità previsti dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). Nell'analisi sono stati esaminati solo i pazienti non ricoverati in ospedale
Quote di mercato	Le quote di mercato del remdesivir sono stimate al 12% della popolazione potenzialmente eleggibile al trattamento
Fonte dati di efficacia	Letteratura (7-11) e pareri di esperti appartenenti a un ospedale localizzato in provincia di Roma con 200 posti letto sulla base della loro pratica clinica (Nuovo Ospedale dei Castelli) (8)
Fonte dati di costo	Ragioneria Generale dello Stato (1), parere di esperti di un ospedale localizzato in provincia di Roma con 200 posti letto sulla base della loro pratica clinica (Nuovo Ospedale dei Castelli) (8)
Assunzioni	Sulla base dei dati diffusi dal Center for Systems Science and Engineering (CSSE) della Johns Hopkins University (2022) (5) e dell'osservazione degli indici Rt, il modello stima che, in un arco temporale di 20 settimane da maggio a settembre 2022, circa 8 milioni di soggetti sono contagiati, di cui, sulla base dei dati diffusi da Agenas (2022) (6), il 99,2% non viene ricoverato in ospedale (percentuale di ospedalizzazione dello 0,8%). Sulla base di assunzioni derivanti dall'osservazione dei report di monitoraggio sui consumi dei farmaci anti-Covid-19 e validate dagli esperti, si evince che: 1) il 19% circa dei pazienti non ospedalizzati risulta a rischio di progressione a malattia severa; 2) circa il 2% dei soggetti non ospedalizzati e a rischio di progressione a malattia severa risulta eleggibile alla terapia con remdesivir; 3) il 12% dei soggetti eleggibili viene sottoposto a trattamento con remdesivir. La stima epidemiologica è funzionale alla valutazione costo-efficacia delle strutture del SSN derivante dal trattamento con remdesivir dei pazienti adulti con Covid-19 a rischio di progressione a malattia severa non ospedalizzati
Risultati	Il trattamento con remdesivir risulta dominante. Si stima che i benefici per il SSN a seguito dell'introduzione del farmaco in questione siano una riduzione delle ospedalizzazioni di circa 3.000 unità, con conseguente riduzione degli accessi in UTI di oltre 100 unità e con circa 800 decessi in meno. Il risparmio complessivo per il SSN è quantificabile in oltre 50 milioni di euro
Tipologia di analisi di sensibilità	Deterministica

antibatterici e integratori per l'attivazione e stimolazione delle difese immunitarie) finalizzata alla riduzione dei sintomi del paziente e alla prevenzione della progressione a malattia severa.

Le assunzioni usate per questa analisi (Tab. I) derivano da uno studio pubblicato nel 2020 (2) dagli stessi Autori, che è stato aggiornato con dati che permettono di includere i benefici del piano vaccinale nazionale nella simulazione del corso pandemico.

Metodi

Struttura del modello

La metodologia adottata nell'analisi farmaco-economica è quella del "cost calculator" (3).

A causa dell'elevata incertezza nell'evoluzione della pandemia e del decorso clinico della malattia nel medio e lungo termine, la simulazione è limitata a un arco temporale

di 20 settimane, da maggio a settembre 2022. Questo periodo rappresenta anche il ciclo completo di una curva pandemica. La prospettiva adottata nell'analisi è quella del SSN.

Questa analisi evidenzia l'impatto sui costi contabilizzati come spesa farmaceutica derivante dall'adozione del trattamento con remdesivir. I costi diretti sanitari considerati nel modello sono i ricoveri in regime di degenza ordinaria, i ricoveri nei reparti di terapia intensiva e il costo della terapia con remdesivir.

Durante il processo di selezione dei dati, due esperti sono stati interpellati per offrire il loro contributo alla ricerca e validare il modello di riferimento. Gli esperti sono stati selezionati in base alla loro provata esperienza nella gestione e nel trattamento della pandemia Covid-19 nelle loro rispettive istituzioni.

Il ruolo degli esperti è stato rilevante durante il processo di convalida dei dati. Gli esperti hanno supportato la

selezione delle fonti più appropriate per popolare il modello, hanno verificato la coerenza dei dati con gli obiettivi dello studio e hanno suggerito valori sostituitivi in mancanza di alcuni parametri di riferimento, in base alla loro esperienza professionale. Il gruppo di ricerca dell’Università UniCamillus ha condotto un’intervista individuale con alcuni esperti infettivologi che è stata strutturata come segue: una presentazione dei partecipanti e dei problemi da discutere e una presentazione da parte del gruppo di ricerca con un’esposizione completa del modello di previsione e una sezione di domande e risposte con gli esperti.

Popolazione del modello

La popolazione oggetto della simulazione del modello comprende pazienti non ricoverati in ospedale: pertanto, in base all’indicazione dell’European Medicines Agency (EMA) (2020) (4), in questo setting sono eleggibili alla terapia con remdesivir pazienti adulti con malattia da coronavirus 2019 (Covid-19), con polmonite che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione verso la forma severa di Covid-19.

La popolazione ipotizzata nel modello economico è pari a 8.002.015 soggetti contagiati. Questo numero si basa su ipotesi risultanti dall’osservazione del corso pandemico (5), considerando il numero dei contagi del mese di marzo 2022 e l’andamento dell’indice di contagio (Rt), ipotizzando una decrescita graduale del Rt nella stagione estiva, durante la quale in genere si osserva una riduzione dei contagi.

Il 99,2% dei soggetti contagiati nell’arco temporale osservato non è ricoverato in ospedale (percentuale di ospedalizzazione 0,8%) (6). Sulla base delle assunzioni derivanti dall’osservazione dei report di monitoraggio sui consumi di farmaci anti-Covid-19 validate da esperti (7), circa il 19% dei pazienti non ospedalizzati risulta a rischio di progressione a malattia severa, di cui il 2% circa eleggibile alla terapia; di questi, il 12% (3.619 soggetti), viene sottoposto a trattamento con remdesivir (Fig. 1).

Dati clinici e di efficacia

La Tabella II riporta i valori relativi ai parametri epidemiologici utilizzati nel modello durante la simulazione del corso pandemico. I valori degli Rt sulle 20 settimane osservate sono stati ipotizzati sulla base degli Rt ufficialmente disponibili nelle ultime 8 settimane precedenti l’analisi (marzo-aprile 2022) in modo da ottenere l’andamento della curva pandemica. La percentuale di ospedalizzazione relativa al mese di aprile 2022 è pari allo 0,8% e proviene dal sito ufficiale AGENAS (2022) (6). La probabilità di ammissione in UTI è stata stimata al 4% del totale di pazienti ospedalizzati mentre la mortalità è stata stimata, sulla base del modello e delle opinioni di un panel di esperti infettivologi italiani, allo 0,21%. Il modello di approccio adottato è di tipo conservativo, pertanto sono state assunte le medesime probabilità di ammissione in UTI e di mortalità sia per il trattamento con remdesivir che per lo SoC.

L’efficacia del trattamento viene identificata principalmente attraverso la riduzione delle ospedalizzazioni che passano dallo 0,8% con lo SoC allo 0,76% con remdesivir, con una conseguente riduzione sia dei pazienti che accedono alle UTI che del totale di decessi.

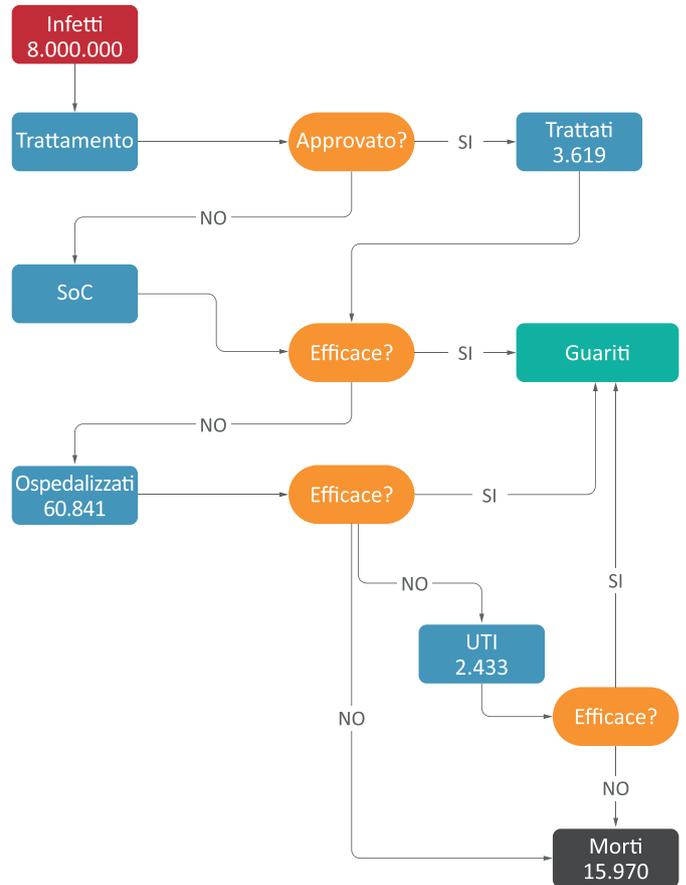


Fig. 1 - Diagramma di flusso. La Figura mostra la logica dietro al flusso di entrate nei vari stati dei pazienti infetti da Covid-19.

TABELLA II - Dati epidemiologici – 20 settimane (maggio 2022-settembre 2022)

Parametro	Valore	Fonte
Rt settimana 1	0,74	(5)
Rt settimana 2	0,75	(5)
Rt settimana 3	0,94	(5)
Rt settimana 4	1,2	(5)
Rt settimana 5	1,41	(5)
Rt settimana 6	1,44	(5)
Rt settimana 7	1,47	(5)
Rt settimana 8	1,4	(5)
Rt settimana 9	1,3	Stima
Rt settimana 10	1,2	Stima
Rt settimana 11-12	1	Stima
Rt settimana 13	0,9	Stima
Rt settimana 14-15	0,8	Stima
Rt settimana 16-17	0,7	Stima
Rt settimana 18-20	0,6	Stima



Dati economici

I costi dello scenario che si riferiscono allo SoC (scenario 1) per i pazienti ospedalizzati e in UTI sono riportati nella Tabella III. I dati sul totale delle giornate di degenza in regime ordinario e in terapia intensiva sono ricavati da un team di clinici presso una struttura sanitaria italiana sulla base delle osservazioni su circa 200 posti letto, di cui 20 in UTI (8). Le informazioni fornite dalla Ragioneria Generale dello Stato (2007) (1) sono state utilizzate al fine di associare una tariffa ad ogni giornata di ricovero per il reparto ordinario e l'UTI. I costi associati ai pazienti deceduti in ospedale in regime ordinario o in UTI sono stati stimati tramite la media ponderata per la frequenza dei costi delle giornate di degenza nei due reparti, assumendo una durata media di degenza pari a otto giorni precedenti il decesso (8).

TABELLA III - Costi sanitari nello standard of care

Scenario 1 senza RDV	
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)	
<i>Costo delle ospedalizzazioni scenario 1 senza remdesivir</i>	
<i>Costo ospedalizzazioni</i>	€ 862.937.297,60
Totale costi	€ 862.937.297,60
Costo altre risorse sanitarie	
<i>UTI pazienti in vita</i>	€ 42.353.064,99
<i>UTI decessi</i>	€ 222.353.591,21
Totale costo altre risorse sanitarie	€ 264.706.656,20

Per quanto riguarda lo scenario con somministrazione della terapia con remdesivir (scenario 2), i costi delle giornate di degenza in regime ordinario e in UTI addizionati del costo della terapia farmacologica sono riportati nella Tabella IV.

TABELLA V - Assunzioni dell'analisi

Parametri	Valore	Fonte
Numero contagiati/die su 20 settimane	8.002.015	Experts' opinion
Tassi di ospedalizzazione	0,8%	Agenas (2022)
% pazienti non ospedalizzati a rischio progressione	19,0%	Experts' opinion
% pazienti non ospedalizzati eleggibili a trattamento (su pazienti a rischio progressione)	2%	Experts' opinion
% pazienti sottoposti a trattamento (su pazienti eleggibili)	12%	Experts' opinion modello previsionale
Numero pazienti trattati	3.619	Experts' opinion modello previsionale
Accessi in UTI senza remdesivir per settimana (su ospedalizzati)	4%	Experts' opinion modello previsionale
Mortalità senza remdesivir	0,21%	Experts' opinion modello previsionale
Riduzione relativa del rischio di ospedalizzazione con remdesivir	87%	Gottlieb et al., 2021
Costo per giornata di degenza	€ 674,00	Ragioneria Generale dello Stato (2007)
Giornate di degenza ospedalizzati	20 giorni	Grasselli et al., 2020
Costo per giornata di degenza in UTI	€ 1.650,00-2.500,00	Nuovo Ospedale dei Castelli (NOC) (2021)
Giornate di degenza in UTI	10 giorni	Nuovo Ospedale dei Castelli (NOC) (2021)
Giornate di degenza (decessi)	8 giorni	Nuovo Ospedale dei Castelli (NOC) (2021)
Giorni di durata terapia remdesivir	3 giorni	Gottlieb et al., 2021
Numero fiale remdesivir per trattamento	4	Gilead Int. (2022)
Prezzo/fiala remdesivir	€ 345,00	Gilead Int. (2022)

TABELLA IV - Costi sanitari con trattamento remdesivir

Scenario 2 con RDV	
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)	
<i>Costo mix trattamenti scenario 2 con remdesivir</i>	
<i>Costo Ospedalizzazione (SoC)</i>	€ 820.144.237,01
<i>Costo remdesivir (con monitoraggio e somministrazione)</i>	€ 5.035.508,00
Totale costo trattamenti farmacologici	€ 825.179.745,01
Costo altre risorse sanitarie	
<i>UTI pazienti in vita</i>	€ 40.252.776,50
<i>UTI decessi</i>	€ 211.327.076,62
Totale costo altre risorse sanitarie	€ 251.579.853,12

Per il calcolo del costo del farmaco è stato considerato un trattamento di 4 fiale di remdesivir per una terapia di tre giorni (2 il primo giorno e 1 al giorno per i due giorni successivi), in base a quanto riportato dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) del medicinale, e dallo studio di Gottlieb et al. (2021) (9). Dallo stesso studio (Gottlieb et al. (2021) (9) è stata estrapolata la percentuale di riduzione del rischio di ospedalizzazione o morte grazie alla somministrazione di remdesivir pari al 87%.

In base a questi dati e al prezzo di € 345,00 per fiala (prezzo stabilito nel JPA (*Joint Procurement Agreement*) sottoscritto tra Gilead Sciences e la Commissione Europea) (10), la simulazione restituisce un costo totale di trattamento pari a € 1.380,00 per tre giorni di terapia (9,11).

Assunzioni

Nella costruzione delle assunzioni alla base del modello (Tab. V), le principali fonti utilizzate per la raccolta dei dati

fanno riferimento alla letteratura scientifica (9,11) per quanto riguarda i giorni della durata del trattamento con remdesivir, i giorni di degenza ospedaliera e la riduzione del rischio di ospedalizzazione. Fonti nazionali ufficiali sono state utilizzate (1,4,6) relativamente al numero di giorni in UTI, ai giorni di degenza relativi ai decessi, ai costi per le giornate di degenza, ai costi per le giornate di degenza in UTI, agli accessi in terapia intensiva e alla percentuale di ospedalizzazione. Relativamente al costo della terapia con remdesivir, il riferimento di prezzo è lo stesso impiegato nei Paesi aderenti al JPA, pari a € 345,00 a fiala (10). Infine, nel modello, è stata adottata la suddivisione dei costi utilizzata nelle recenti Linee Guida dell'AIFA (2020) (12): in breve, i costi sanitari dello SoC comprendono costi diretti sanitari secondo la prospettiva del SSN (costo delle ospedalizzazioni) e costi dovuti ad altre risorse sanitarie (costi UTI per pazienti in trattamento e per i decessi), mentre per lo scenario 2, relativo al trattamento con remdesivir, i costi diretti sanitari comprendono il costo delle ospedalizzazioni e il costo del farmaco, mentre i costi dovuti ad altre risorse sanitarie sono relativi ai costi UTI come nello scenario 1 (tabelle III e IV).

Analisi di sensibilità

È stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica per valutare l'impatto sui risultati prodotti dal modello a seguito di una variazione dei parametri in esso inclusi. A ciascuna tipologia di parametro è stata assegnata una specifica distribuzione. I parametri epidemiologici e di efficacia e le probabilità di transizione sono stati variati adottando valori ai quali è stata assegnata una distribuzione casuale di tipo Beta. Per i parametri di costo è stata utilizzata una distribuzione casuale di tipo Gamma. Inoltre, sono state condotte 1.000 simulazioni di Monte Carlo (13) che sono state riportate su una curva di accettabilità del rapporto costo-efficacia (CEAC).

Risultati

Nello scenario senza il prodotto (scenario 1) (Tab. VI), l'analisi si basa sull'assunzione che lo 0,8% dei soggetti contagiati da SARS-CoV-2 venga ospedalizzato (64.016 soggetti), dei quali il 4% peggiori con conseguente ricovero in UTI (2.561 soggetti) e lo 0,21% dei contagiati abbia un esito

TABELLA VI - Dati clinici prima dell'introduzione del farmaco e dopo

	1-6 mesi % (N. pazienti)
Scenario 1 senza il Prodotto	
Ospedalizzati – SoC	0,8% (64.016)
UTI	4% (2.561)
Morti	0,21% (16.804)
Scenario 2 con il Prodotto	
Remdesivir	12% (3.619)
Ospedalizzati – SoC	0,76% (60.841)
UTI (remdesivir)	4% (2.433)
Morti	0.21% (15.970)

fatale (16.804 soggetti). Nello scenario che include il trattamento con remdesivir (scenario 2), si assume che il 12% dei soggetti contagiati, potenzialmente eleggibili al trattamento con remdesivir, venga avviato alla terapia con il medicinale (3.619 soggetti), che lo 0,76% dei contagiati sia ricoverato in regime ospedaliero ordinario (60.841 soggetti), di cui il 4% venga successivamente ricoverato in UTI (2.433 soggetti) e infine, che lo 0,21% (15.970) dei contagiati vada incontro a morte.

I valori di confronto tra lo scenario 1 (SoC) e lo scenario 2 (remdesivir) sono riportati nella Tabella VII. La terapia con remdesivir risulta essere dominante. I vantaggi che derivano dall'adozione di questa terapia farmacologica comportano una riduzione sia delle ospedalizzazioni che degli accessi in UTI e una conseguente diminuzione nel numero di decessi.

TABELLA VII - Effetto del prodotto in termini di eventi evitati/addizionali

	SoC Italia	Remdesivir	Differenza
Orizzonte temporale (maggio 2022-settembre 2022)			
UTI	2.561	2.433	-128
Decessi	16.804	15.970	-834
Costi per outcome sanitario atteso/evitato			
UTI	€ 440.375,00	€ 442.444,11	Dominante
Decessi	€ 67.104,76	€ 67.420,05	Dominante

I risultati relativi all'analisi costo-efficacia sono riportati nella Tabella VIII. I risultati rappresentano i costi sanitari non effettuati come conseguenza dell'adozione di remdesivir in un arco temporale di 20 settimane.

TABELLA VIII - Risultati dell'analisi di impatto sul budget

Scenario 1: in assenza di remdesivir	
Costo totale ospedalizzazioni	€ 862.937.297,60
Costi UTI	€ 264.706.656,20
Costi totali	€ 1.127.643.953,80
Scenario 2: con remdesivir	
Costo totale farmaci e ospedalizzazioni	€ 825.179.745,01
Altri costi diretti sanitari (UTI)	€ 251.579.853,12
Costi totali	€ 1.076.759.598,13
Budget Impact	
Differenza costo mix trattamenti farmacologici	€ -37.757.552,59
Differenza altri costi diretti sanitari	€ -13.126.803,08
Differenza costi (impatto sul budget SSN)	€ -50.884.355,67



Nello scenario 1, non è stato possibile separare i costi delle terapie adottate nello SoC dai costi delle ospedalizzazioni, come avvenuto nello scenario 2, in quanto i costi di alcuni farmaci alternativi non erano resi pubblici ai tempi dell'analisi. Con il trattamento con remdesivir è possibile osservare un risparmio sui costi relativi al trattamento pari a più di € 37 Milioni e un risparmio sui costi diretti sanitari pari a più di € 13 Milioni. L'analisi mostra un risparmio complessivo a seguito dell'adozione di remdesivir, per il SSN, pari a € 50,8 Milioni.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità multivariata (Figg. 2 e 3) mostra che, al variare simultaneo di tutti i parametri del modello, i dati ottenuti, ordinati dal venticinquesimo al settantacinquesimo

percentile della distribuzione congiunta, restituiscono risultati dominanti con risparmi variabili fra i 40 e i 70 Milioni di euro. La riduzione dei ricoveri in terapia intensiva risulta variabile tra 100 e 170, mentre la riduzione dei decessi è stimata tra 600 e 1.100.

Discussione

I risultati della presente analisi dimostrano che il trattamento con remdesivir, nei pazienti non-ospedalizzati a rischio di progressione a Covid-19 in forma severa, può generare importanti risparmi economici per il SSN, pari a circa € 50,8 Milioni. I risparmi sono generati dall'effetto dell'utilizzo di remdesivir sulle UTI (-128) e sulle morti (-834) nell'arco temporale osservato. Si può assumere che

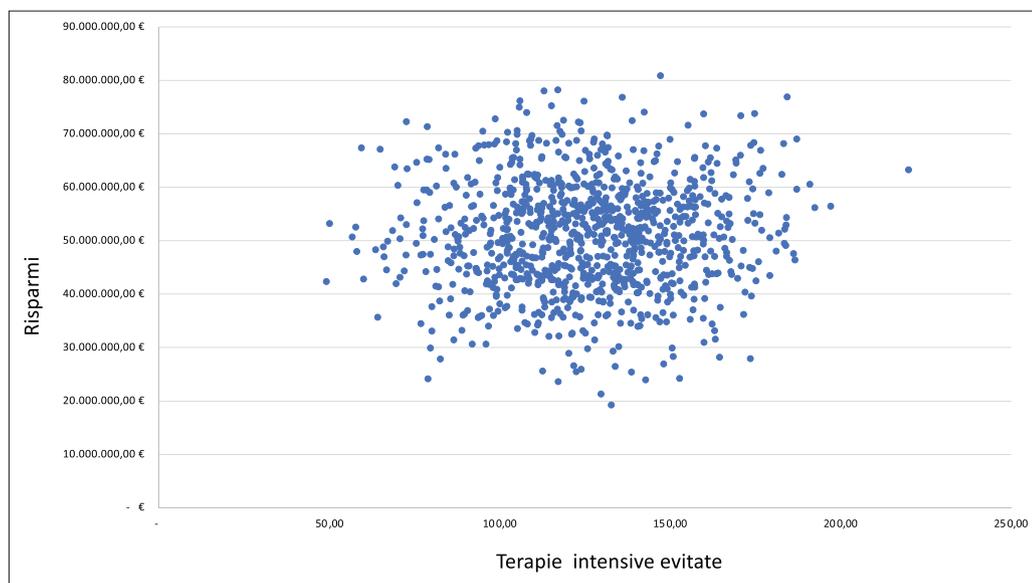


Fig. 2 - Analisi di sensibilità – UTI evitate.

Il grafico riporta i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica multivariata incentrata sui risparmi derivanti dalla riduzione degli accessi in UTI.

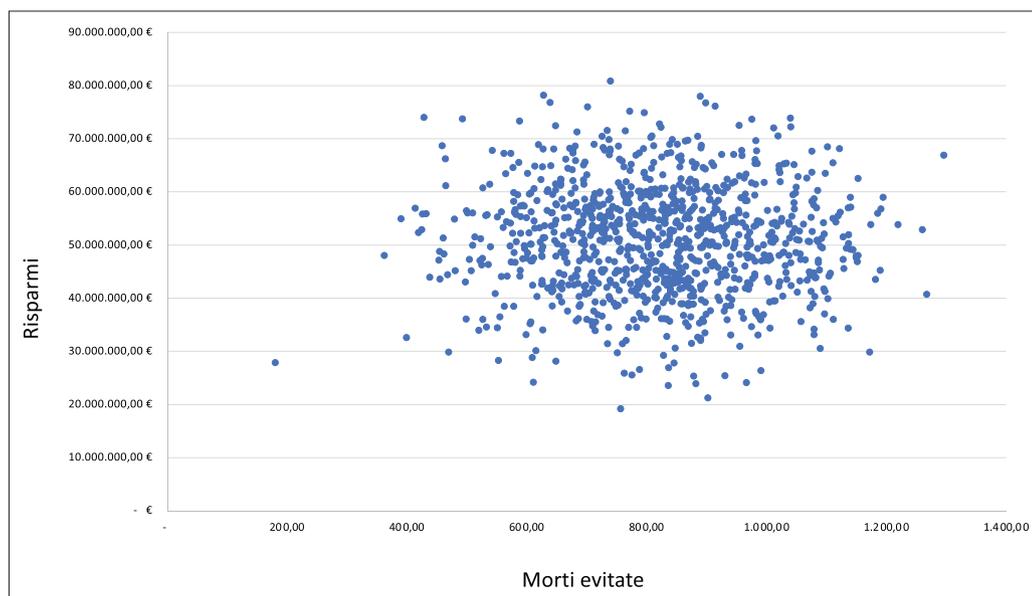


Fig. 3 - Analisi di sensibilità – decessi evitati.

Il grafico riporta i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica multivariata incentrata sui risparmi derivanti dalla riduzione dei decessi.

il trattamento con remdesivir permetta un miglior decorso della malattia, riduca il numero di UTI e morti e permetta di gestire meglio le risorse sanitarie, limitando gli sprechi e garantendo una maggiore disponibilità di posti letto nei reparti. Tutto questo si traduce in una maggiore efficienza nella gestione dei reparti di emergenza, garantendo le cure a più pazienti.

L'efficacia di questo trattamento è già stata confermata nei pazienti ospedalizzati e con malattia Covid-19 severa in un precedente studio, pubblicato nel dicembre 2020, nel quale il modello predittivo indicava, sempre in un arco temporale di 20 settimane, un risparmio pari a 431 Milioni di euro, evitando al contempo 17.150 ospedalizzazioni nelle UTI e 6.923 decessi (2). L'efficacia di remdesivir nel setting di pazienti positivi al Covid-19, non ospedalizzati e ad alto rischio di progressione a malattia severa è stata dimostrata dallo studio PINETREE, uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, condotto a livello europeo (9), che ha dimostrato che la terapia di tre giorni di remdesivir riduce il rischio di ospedalizzazione o morte dell'87% rispetto a placebo. La presente analisi, invece, ha l'obiettivo di dimostrare come l'efficacia clinica possa tradursi in un risparmio economico, concentrando le risorse sanitarie sulla terapia più efficace, riducendo le spese complessive. La somministrazione di remdesivir può influire in modo positivo sia sull'outcome dei pazienti che sulla gestione delle risorse delle strutture sanitarie. L'efficacia del farmaco è evidente sia dai dati di letteratura che dalla pratica clinica, pertanto anche gli esperti suggeriscono la sua utilizzazione anche su categorie di pazienti fragili, come i pazienti delle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) e nelle Case di Cura. Un approccio sistematico per il Covid-19 in concomitanza con il piano nazionale di vaccinazioni può essere basato su una separazione della somministrazione dei farmaci a seconda della tipologia dei pazienti fragili. I farmaci che non richiedono la somministrazione per via endovenosa possono essere indirizzati a pazienti fragili ma autonomi che risiedono in un'abitazione privata e che possono provvedere indipendentemente a ritirare il farmaco, mentre remdesivir potrebbe essere riservato ai pazienti non indipendenti che si trovano in realtà sanitarie dove la somministrazione endovenosa è di più semplice applicazione, come ad esempio le RSA. In questo modo, i cluster di Covid-19 diffusi nelle RSA e nelle Case di Cura che hanno provocato un numero elevato di decessi potrebbero essere contenuti nei prossimi picchi pandemici.

Questo studio specifico presenta diversi limiti. Un primo limite riguarda la strutturazione del modello previsionale che è basata comunemente su indici di contagio (Rt) che sono tuttavia stimati e presentano incertezza. Un secondo limite è dovuto ai dati che provengono da contesti territoriali specifici, per i quali non è purtroppo disponibile un'ampia letteratura scientifica rispetto ai dati dei pazienti; inoltre, non è stato possibile reperire i dati specifici del numero di pazienti ospedalizzati (accessi in UTI e decessi) di tutte le realtà territoriali.

Infine, si possono identificare due limiti per i dati di costo dello SoC. Il primo limite riguarda la mancata separazione dei costi di ospedalizzazione dai costi farmacologici nello scenario 1 data l'indisponibilità, a momento delle

analisi, delle indicazioni rispetto ai costi per tutte le altre soluzioni terapeutiche. Il secondo limite è dovuto all'impossibilità di valutare tutte le possibili opzioni terapeutiche disponibili, che vengono continuamente aggiornate dagli organismi regolatori, e che non sono state incluse in questa analisi.

Un punto di forza è la facilità di adattamento del modello alle diverse situazioni di previsione: il modello può essere applicato ad analisi territoriali su scala regionale, e si presta a essere utilizzato dai decisori politici e istituzionali per valutare le scelte in situazioni di emergenza. In un'ottica preventiva, il modello potrebbe essere adattato anche per simulare un corso pandemico diverso da quello causato dal Covid-19.

Conclusioni

Quest'analisi farmaco-economica dimostra che l'utilizzo del trattamento farmacologico con remdesivir su pazienti non-ospedalizzati con rischio di progressione a malattia severa è dominante. Questo comporta sia un vantaggio a livello organizzativo-manageriale per le unità di UTI sia un importante risparmio economico-finanziario a favore del SSN pari a circa € 50,8 Milioni.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
 Financial support: UniCamillus Medical University received funds to perform this research by Gilead Srl (Italia). MR declares no financial support related to this study. AS, SC, MF and GDP declare receiving financial support by Gilead Srl (Italia) to conduct this research.
 Authors contribution: MR, AS and SC: investigation, formal analysis, manuscript's review and editing;
 MF and GDP: validation of analysis model and data curation.
 Data availability: All data needed can be found within the article.

Bibliografia

1. Ministero dell'Economia e delle Finanze Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica. Libro verde sulla spesa pubblica. Doc. 2007/6. 2007. [Online](#) (Accessed February 2022)
2. Ruggeri M, Signorini A, Drago C, Rosiello F, Marchetti M. Modello di stima dei costi sanitari e della capacity delle terapie intensive in Italia nel trattamento di pazienti affetti da COVID-19: valutazione dell'impatto di remdesivir. *AboutOpen, HTA and Market Access*. 2020;7(1):95-102. [CrossRef](#)
3. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14. [CrossRef PubMed](#)
4. European Medicines Agency (EMA). "Veklury (remdesivir) An overview of Veklury and why it is authorised in the EU", EMA/676677. [Online](#) (Accesso February 2022)
5. Center for Systems Science and Engineering (CSSE), Johns Hopkins University, (2022), "COVID-19 Data Repository", Covid-19 Dashboard. [Online](#) (Accessed April 2022)
6. AGENAS, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Portale Covid-19, [Online](#) (Accessed April 2022)
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). (2022), "Monitoraggio Antivirali per Covid-19: Report n. 7 – dati settimanali 16-22 marzo 2022 (Veklury) e 17-23 marzo 2022 (Lagevrio, Paxlovid)



- Uso degli antivirali per COVID-19". [Online](#) (Accessed March 2022)
8. Nuovo Ospedale dei Castelli (2021), "Stima della degenza in terapia intensiva per pazienti COVID 19", April 2021. (Accessed April 2022)
 9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. "Early remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022;386(4):305-315. [CrossRef PubMed](#)
 10. Gilead Sciences Srl. Corporate documents. Gilead Sciences Srl; 2022. [Online](#)
 11. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA. 2020; 323(16):1545-1546. [CrossRef PubMed](#)
 12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee Guida per La Compilazione del Dossier a Supporto della Domanda di Rimborsabilità e Prezzo di un Medicinale. Versione 1.0 – 2020. [Online](#) (Accessed April 2022)
 13. Harrison RL. Introduction to Monte Carlo Simulation. AIP Publishing. Jan, 8th 2010. [CrossRef](#)



AboutOpen

www.aboutscience.eu

ISSN 2465-2628

