

Valutazione dell'utilizzo di Floseal[®], un agente emostatico topico, in chirurgia cardiotoracica

Rossella Di Bidino¹, Luz Irene Urbina², Marco Oradei¹, Americo Cicchetti²

¹Unità Tecnologie Sanitarie, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma - Italia

²Graduate School of Health Economics and Management (ALTEMS) – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italia

Evaluation of the use of Floseal[®], a topical hemostatic agent, in cardiothoracic surgery

Introduction: Achieving haemostasis is critical in surgical procedures. Surgical bleeding is associated with an increased risk of mortality and morbidity with consequences at both clinical and organizational level, and with significant economic implications. In addition to conventional methods for controlling intraoperative bleeding, many topical adjunctive hemostatic products are available; among them Floseal[®] (Baxter Healthcare Corporation), a gelatin-based hemostatic matrix.

The aim of this study is to provide an updated systematic literature review of Floseal[®] in cardiac surgery and estimate its associated economic impact in an Italian hospital.

Methods: A literature search was conducted in MEDLINE and the Cochrane Library over the period 2013-2016 to identify new publications related to Floseal[®] in cardiac surgery, in addition to those already included in the systematic review of Echave et al. Furthermore, we investigated the economic impact of the use of Floseal[®] adapting the model elaborated by Tackett et al. to the Italian NHS. Four new studies were selected.

Results: High variability in surgical procedures, choice of hemostatic products compared to Floseal[®] and outcome definition is confirmed. Clinical, organizational, and economics endpoints were investigated. A cost-consequence analysis estimated relevant savings. A scenario analysis, despite showing a high variability in patient level savings (€ 441-2.831), confirmed economic advantages associated with Floseal[®].

Discussion: Results support prior research both in terms of heterogeneity of evidence on the effectiveness of Floseal[®] in cardiac surgery and cost implications. The use of Floseal[®] achieves substantial cost savings in a hypothetical Italian hospital with a cardiac surgery unit.

Keywords: Cardiac surgery, Economic impact, Floseal[®], Flowable hemostatic matrix

Introduzione

Ottenere l'emostasi, ossia l'arresto di una emorragia, è un obiettivo fondamentale in chirurgia. L'emorragia peri-operatoria è uno dei fattori che contribuisce maggiormente alla morbilità e mortalità operatoria e post-operatoria con ripercussioni non solo cliniche, ma anche a livello organizzativo (durata degli interventi chirurgici e della degenza, necessità di re-interventi) ed economico, sia in termini di costi diretti che indiretti.

I pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia sono esposti in particolare al rischio di sanguinamenti data la natura degli stessi. Da uno studio retrospettivo (1) è emerso che nel 45,8% dei casi si rende necessario il ricorso a trasfusioni. Inoltre, per i pazienti con sanguinamenti i costi sostenuti sono superiori del 31% nella chirurgia cardiaca e del 93% nel caso di chirurgia vascolare.

L'emostasi può essere ottenuta tramite l'applicazione di metodi tradizionali meccanici, terapia a base di componenti del sangue o l'utilizzo sistemico o topico di agenti emostatici. Sul mercato sono disponibili diversi agenti emostatici che si distinguono in base alla natura del materiale (derivati animali, umani, vegetali e sintetici), al meccanismo d'azione e alla classe di appartenenza. Gli emostatici topici, sigillanti e adesivi sono considerati dispositivi medici. La Tabella I riporta gli agenti emostatici, provvisti del marchio CE di autorizzazione per l'immissione in commercio nei Paesi dell'Unione Europea o con iter negoziale concluso.

Le linee guida non specificano quale agente emostatico sia consigliabile in cardiocirurgia. Recentemente la *Society for the Advancement of Blood Management* ha costituito un *International Hemostatic Expert Panel* che, sulla base delle

Received: November 29, 2019

Accepted: March 16, 2020

Published online: May 20, 2020

Corresponding author:

Rossella Di Bidino

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Largo Agostino Gemelli 8

00168 Roma, Italia

rossella.dibidino@policlinicogemelli.it

TABELLA I - Descrizione degli agenti emostatici utilizzati in chirurgia cardiaca e spinale (2,3)

Prodotto	F	DM	Tipo di agente			Descrizione
			ET	S	A	
BioGlue® (CryoLife)		x		x	x	Soluzione collosa di albumina di siero bovino e glutaraldeide
Coseal, sigillante chirurgico (Baxter Healthcare)		x		x		Idrogel sintetico di due polietilenglicoli
Floseal®, matrice emostatica (Baxter Healthcare)		x	x			Matrice di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana
Gelfoam® (Pfizer)		x	x			Spugna assorbibile di gelatina di origine suina
Glubran 2™ (MediVogue)		x		x		Base cianoacrilica + monomero sintetizzato
Hemaseel APR™		x		x		Collagene composto da trombina, fibrinogeno e aprotinina
Hemopatch (Baxter Healthcare)		x		x		Collagene derivato da derma bovino rivestito da NHS-PEG
Spongostan™ (Ethicon)		x	x			Spugna assorbibile di gelatina suina
Surgicel® (Ethicon)		x	x			Cellulosa rigenerata ossidata
Surgiflo® (Ethicon)		x	x			Gelatina suina riassorbibile +/- trombina
Tabotamp® (Ethicon)		x	x			Cellulosa di origine vegetale
Tachosil® (Baxter Healthcare)	x			x		Spugna con fibrinogeno umano e trombina umana
Tisseel® (Baxter Healthcare)	x		x	x		Soluzione di proteine umane (fibrinogeno, aprotinina, fattore XIII) + soluzione di trombina e cloruro di calcio
Tissucol (Baxter Healthcare)	x			x	x	Soluzione di proteine plasmatiche umane coagulabili (fibrinogeno, fibronectina plasmatica, fattore XIII, plasminogeno, aprotinina) + soluzione di trombina e cloruro di calcio

F = farmaco; DM = dispositivo medico; ET = emostatico topico; S = sigillante; A = adesivo.

evidenze scientifiche a disposizione, ha definito un algoritmo per guidare nella scelta delle varie tipologie di trattamenti a disposizione (4).

Tra gli agenti emostatici utilizzabili vi è Floseal® (Baxter Healthcare Corporation), una matrice gelatinosa di collagene con trombina a elevata concentrazione (2500 UI), derivata da bovino, indicata quando le procedure tradizionali sono inefficaci o non praticabili. L'azione emostatica di Floseal® dipende sia dall'effetto della gelatina di collagene, sia dall'effetto della trombina. Il collagene agisce con un effetto tampone. Infatti, i granuli a contatto col sangue creano una barriera meccanica che determina un rallentamento del sanguinamento, mentre l'esposizione del fibrinogeno endogeno a un'elevata concentrazione di trombina favorisce la rapida formazione del coagulo di fibrina.

Ispirandosi all'approccio del *Health Technology Assessment* (HTA), per comprendere le ripercussioni nella pratica clinica dell'utilizzo di un agente emostatico specifico quale Floseal®, è stata condotta una valutazione multidimensionale al fine di fornire elementi utili per supportare le scelte dei vari decisori (clinici, management) coinvolti. La valutazione è stata limitata all'impiego di Floseal® negli interventi di chirurgia cardiotoracica.

Metodi

Le dimensioni di HTA che sono state prese in esame sono state: l'efficacia, la sicurezza e l'impatto economico. L'efficacia e la sicurezza sono state valutate sulla base di una revisione sistematica di letteratura. A questa si è affiancata un'analisi di costo-conseguenza per valutare l'impatto dell'uso di Floseal® nella pratica clinica nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), anche in considerazione del fatto che le evidenze disponibili sono solitamente riferite ad altri contesti nazionali. Quindi è stato condotto un adattamento utilizzando valori di riferimento italiani.

La Tabella II riporta la domanda di ricerca (PICO model) con la specifica della popolazione di riferimento oggetto della valutazione (P), l'intervento o gli interventi sui quali si sta indagando (I), il comparatore o i comparatori (C) e gli outcome di riferimento (O). Il confronto effettuato è Floseal® *versus* tutte le procedure e gli agenti emostatici topici riportati nella Tabella I e considerati come un unico omnicomprensivo comparatore. Il confronto effettuato è uno-a-molti e non uno-a-uno. L'intento non è individuare il miglior agente emostatico, ma individuare, se presente, il valore aggiunto di Floseal® rispetto alle alternative attualmente disponibili.

TABELLA II - PICO Model

Popolazione	La popolazione di interesse è rappresentata dai pazienti sottoposti a interventi di chirurgia cardiaca, in modalità laparoscopica o aperta
Intervento	Matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana Floseal® come agente emostatico, utilizzata singolarmente o in combinazione con altri agenti
Comparatore	Procedure convenzionali ad azione emostatica; altri agenti emostatici topici, utilizzati singolarmente o in combinazione. Altri nomi: <ul style="list-style-type: none"> • Surgiflo® con e senza trombina • Surgicel® con e senza trombina • Gelfoam® con e senza trombina
Outcome	Sicurezza, efficacia, aspetti economici, aspetti organizzativi Specifica: <ul style="list-style-type: none"> • Sanguinamenti post-operatori • Successo nell'ottenimento dell'emostasi • Tempo per l'emostasi • Trasfusioni • Complicazioni • Re-interventi • Mortalità • Degenza • Durata dell'intervento
Tipologia degli studi	Studi comparativi sperimentali o osservazionali Valutazioni economiche In testo completo o come <i>abstract</i> (presentati a convegni non precedenti al 5 luglio 2014)
Setting clinico	Ospedale

Revisione di letteratura

Il punto di partenza è stato la recente revisione sistematica di letteratura condotta da Echave et al. (5), che ha considerato diverse aree chirurgiche (cardiaca, ginecologica, ortopedica, urologica ecc.).

La stringa di ricerca è stata aggiornata e integrata in termini di ambiti di utilizzo clinico, periodo temporale coperto e lingua delle pubblicazioni ricercate (Tab. III). L'obiettivo è stato identificare gli articoli pubblicati dall'1 settembre 2013 all'1 luglio 2016 per la sola cardiocirurgia.

La ricerca è stata effettuata il 5 luglio 2016 nelle banche dati MEDLINE (attraverso il motore di ricerca PubMed) e Cochrane Library. Tre ricercatori hanno selezionato indipendentemente le pubblicazioni. Le difformità di giudizio sono state affrontate tramite discussione tra i valutatori. Il processo è stato ripetuto e verificato a gennaio 2019 adottando la stessa stringa di ricerca.

Inoltre, sono stati analizzati gli alert e le recall presenti nei seguenti database: la sezione sugli avvisi di sicurezza del sito del Ministero della Salute; *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) del Regno Unito; *Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts* della *Food and Drug Administration* (FDA); il *Manufacturer and User Facility Device Experience* (MAUDE) dell'FDA.

Analisi di costo-conseguenza

Adottando la prospettiva di una struttura ospedaliera è stata condotta un'analisi di costo-conseguenza per stimare l'impatto economico associato all'utilizzo di Floseal® o di altro agente emostatico topico (Surgiflo®, Gelfoam® con o senza trombina) durante gli interventi di chirurgia cardiaca.

Il modello di costo-conseguenza adottato rappresenta un adattamento al contesto italiano del modello elaborato e validato da Tackett et al. (6,7). L'analisi considera pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare o combinata) e/o chirurgia dell'aorta toracica programmata. Il modello non si basa su un ospedale specifico, ma considera un ipotetico ospedale (italiano nel nostro caso) dotato di una struttura cardiocirurgica.

Il modello scelto si basa sui seguenti parametri clinici: tempo medio per l'emostasi; necessità di trasfusione di sangue o di emocomponenti nel periodo intra e post-operatorio; necessità di re-intervento chirurgico per sanguinamento nell'immediato post-operatorio; complicanze maggiori (ictus, shock, sepsi, infarto miocardico) e minori (insufficienza renale, insufficienza respiratoria, supporto inotropo >24 ore) (8). Ad ogni parametro clinico è associato un costo. L'output del modello è la stima dell'impatto economico su base annua dell'utilizzo degli agenti emostatici selezionati.

TABELLA III - Stringa di ricerca in MEDLINE

Ricerca	Dettagli	
#1	Surgery	((((surgery) OR "Surgical Procedures, Operative" [Mesh]) OR "General Surgery" [Mesh]) OR "surgery" [Subheading]) OR "Thoracic Surgery" [Mesh]) OR "Thoracic Surgical Procedures" [Mesh])
#2	Thrombin	((thrombin [MeSH Terms]) OR thrombin [All Fields]) OR factor viiia [MeSH Terms]) OR factor viiia [All Fields]
#3	Matrix	((matrix bands [All Fields]) OR Matrix Metalloproteinases, Membrane-Associated [MeSH]) OR Hemostatic Matrix
#4	Gelatin	((((gelatin [MeSH Terms]) OR gelatin [Text Word]) OR gelatin sponge, absorbable [MeSH Terms]) OR gelatin sponge, absorbable [All Fields]) OR surgical sponges [MeSH Terms]) OR (surgical [All Fields] AND sponges [All Fields]) OR surgical sponges [All Fields]
#5	Sealant	Sealant [All Fields]
#6	Floseal	Floseal [All Fields]
#7	Matrix and thrombin	#3 AND #2
#8	Matrix and gelatin	#3 AND #4
#9	Matrix and sealant	#3 AND #5
#10	Product Matrix	#7 OR #8 OR #9
#11	Thrombin and matrix	#2 AND #3
#12	Thrombin and gelatin	#2 AND #4
#13	Thrombin and sealant	#2 AND #5
#14	Product Thrombin	#11 OR #12 OR #13
#15	Product	#10 OR #14
#16	Final Product	#15 OR #6
#17	Final	#16 AND #1
#18	Final 04Jul2016	#17 AND (((("2013/09/01" [PDAT]: "2016/07/31" [PDAT]) AND (Spanish[lang] OR English[lang] OR Italian[lang]))) NOT "case reports" [Publication Type]) NOT "animals" [MeSH Terms:noexp])

Al pari di quanto effettuato da Tackett et al. (6,7), l'analisi di sensibilità è stata condotta applicando una variazione del $\pm 20\%$ ai parametri del modello.

I valori assegnati ai parametri clinici del modello sono stati scelti sulla base dei risultati della revisione di letteratura e sono stati validati da esperti clinici in cardiocirurgia, mentre per definire i costi associati ai parametri del modello sono state considerate le evidenze disponibili nella letteratura scientifica, economica e nei Registri nazionali disponibili. Anche la scelta di adottare per l'analisi di sensibilità il range del $\pm 20\%$ è stata validata o meno sulla base delle evidenze di letteratura disponibili e del parere di esperti clinici.

Risultati

Revisione di letteratura

La strategia di ricerca ha prodotto 125 risultati, di questi ne sono stati selezionati 4 (Fig. 1) per la chirurgia

cardioracica. Gli studi selezionati sono: un trial clinico randomizzato (RCT) condotto in Italia (8), due analisi basate su *real world evidence* (RWE) tratte dal database amministrativo Premier relativo all'attività ospedaliera statunitense (6,7,9) e un'analisi economica (7).

Gli interventi considerati sono di chirurgia elettiva cardiaca primaria (coronarica, valvolare o combinata) o dell'aorta toracica (8), procedure di bypass aorto-coronarico (CABG), o sostituzione o riparazione di valvola cardiaca (9), interventi (elettivi, di emergenza o di urgenza) di CABG o di chirurgia aortica, valvolare, o valvolare con CABG (6).

Gli agenti emostatici di confronto negli studi selezionati sono stati Surgicel® o Gelfoam® (8), Surgicel® con trombina e Gelfoam® con trombina (9) e il solo Surgiflo® (6).

Gli endpoint considerati in questi studi sono:

- clinici: il tempo e il tasso di successo nell'ottenimento dell'emostasi, il sanguinamento post-operatorio (ml/m^2), il numero di trasfusioni, la necessità di re-intervento per

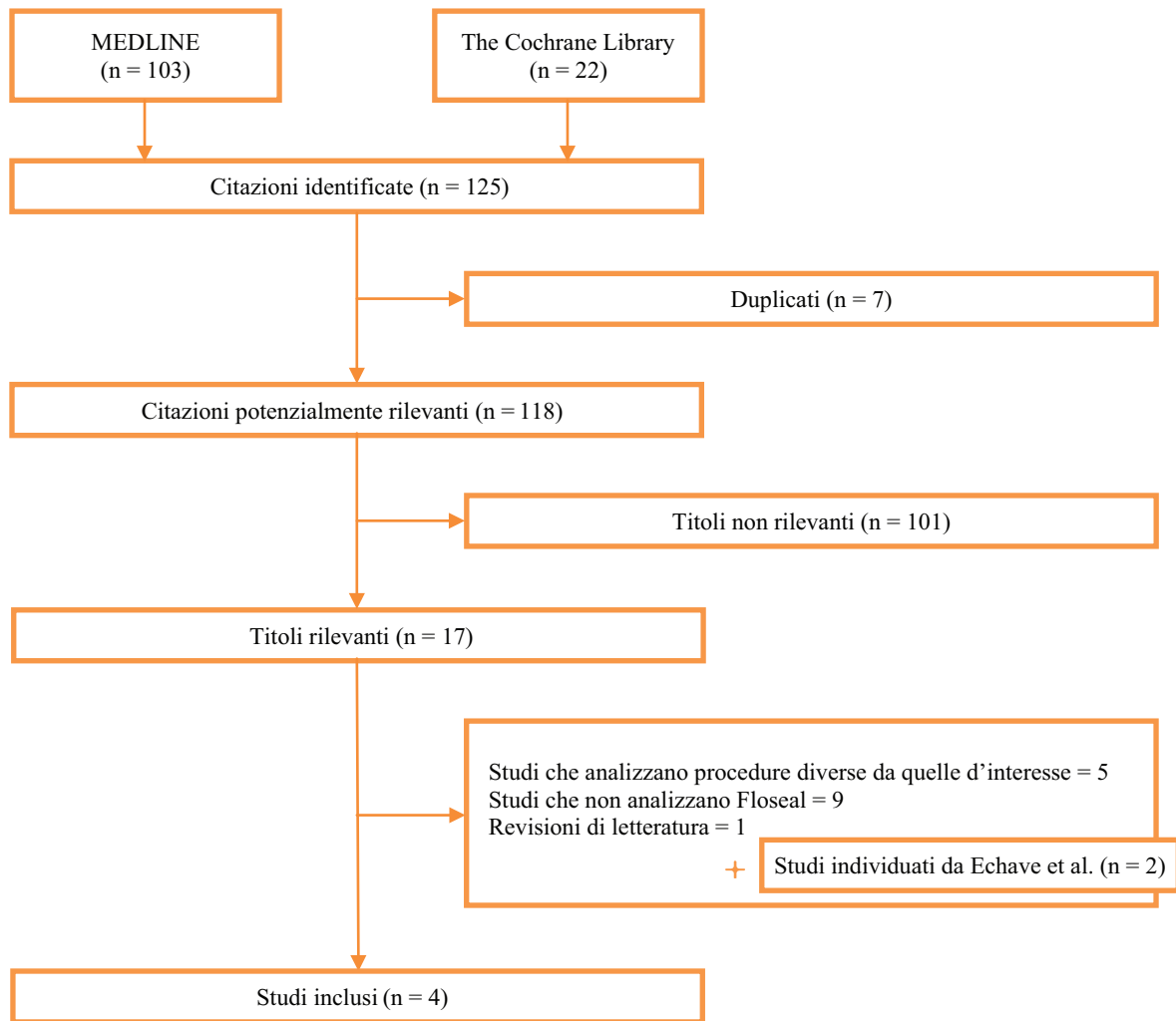


Fig. 1 - Flow chart della ricerca di letteratura

sanguinamento, le complicanze minori e maggiori e la mortalità intraoperatoria;

- economici: si è andato a stimare il costo per complicanza clinica, trasfusione o re-intervento evitato o per minuto di sala operatoria risparmiato;
- organizzativi: la durata dell'intervento e della degenza o il superamento della degenza attesa.

I risultati dei 4 studi disponibili in letteratura sono riportati nella Tabella IV.

La Tabella V riassume e compara le evidenze disponibili per ciascun endpoint considerato. Per la durata delle procedure chirurgiche emergono differenze significative nello studio di Tackett et al. (6), indipendentemente dai confronti effettuati; per gli altri endpoint, le differenze non sono sempre statisticamente significative negli studi selezionati. Solo uno studio [Nasso et al. (8)] fornisce evidenze in merito ai seguenti endpoint: successo e tempo dell'emostasi, entità del sanguinamento, durata della permanenza in terapia intensiva.

Per gli aspetti relativi alla sicurezza, sono stati emanati 2 alert per Floseal® da parte del Ministero della Salute e 1 FDA Recalls & Safety Alert. Mentre Surgiflo® ha avuto 3 FDA Recalls & Safety Alert. L'FDA MAUDE ha emanato 349 report per Floseal® versus i 263 di Surgicel®, i 55 per Gelfoam® e i 9 per Surgiflo®.

Analisi di costo-conseguenza

La revisione di letteratura ha permesso di definire il valore dei parametri utilizzati per l'analisi di costo-conseguenza (Tabella VI). Come in Tackett et al. (6,7), il principale riferimento rimane lo studio di Nasso (8). In aggiunta, per l'adattamento alla realtà italiana sono stati utilizzati i dati resi disponibili dalla Società Italiana di Chirurgia Cardiaca.

Lo studio di Nasso et al. (8) è stato condotto presso il Centro di Ricerche e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II" di Campobasso nel 2005. Si è trattato di uno studio randomizzato controllato, che ha arruolato i pazienti sottoposti a intervento programmato di

TABELLA IV - Risultati degli studi selezionati

Autore, anno Paese	Tipo di studio	Pazienti, Intervento chirurgico	Comparatori (n)	Endpoint primario	Endpoint secondari	Risultati principali
Krishnan et al. 2009 (9) Stati Uniti	Analisi retrospettiva di database amministrativi	Pazienti ricoverati e sottoposti a procedura chirurgica, nella quale sia stato utilizzato un solo agente emostatico	Floseal® (1.603) Surgicel® + trombina (17.507) Gelfoam® + trombina (10.348) Altri agenti emostatici (baseline-terapia di confronto) (7.492)	Degenza superiore alla degenza attesa	Degenza superiore al doppio della degenza attesa	Floseal® è stato associato a una minore probabilità di superamento della degenza attesa rispetto al comparatore (OR = 0,791; IC = 0,685-0,914; p < 0,01) Un minore tasso di pazienti trattati con Floseal® ha superato la degenza attesa rispetto al comparatore (IRR = 0,891; IC = 0,869-0,913; p < 0,01) Un minore tasso di pazienti trattati con Surgiflo® + trombina ha superato del doppio la degenza attesa rispetto al comparatore (IRR = 0,959; IC = 0,932-0,987; p < 0,01)
Nasso et al. 2009 (8) Italia	Studio randomizzato controllato	Pazienti sottoposti a chirurgia elettiva Intervento chirurgico: Chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare, o combinata) Chirurgia dell'aorta toracica	Floseal® (209) Surgicel® o Gelfoam® (206)	Tasso di successo nell'ottenimento dell'emostasi Tempo per l'emostasi Sanguinamento post-operatorio (ml/m ²) Numero di trasfusioni di prodotti ematici Necessità di re-intervento chirurgico per sanguinamento	Degenza in terapia intensiva Complicanze maggiori (ictus, shock, sepsi o infarto del miocardio) Complicanze minori (insufficienza renale o respiratoria, o supporto inotropo > 24 ore) Mortalità intraoperatoria	I pazienti trattati con Floseal® hanno presentato maggiori tassi di successo nell'ottenimento dell'emostasi e tempi più corti per il raggiungimento dell'emostasi (p < 0,001), così come tassi di sanguinamento post-operatorio e di trasfusione significativamente minori (p < 0,001) Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi in termini di necessità di re-intervento per sanguinamento. Tuttavia, nell'analisi della sottopopolazione di pazienti che hanno presentato emorragia intraoperatoria, è stato osservato che meno soggetti trattati con Floseal® sono stati sottoposti a re-intervento (4,5% vs 13,5%, p = 0,04) Non vi sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di degenza in terapia intensiva (p = 0,36), complicanze maggiori (p = 0,95) né mortalità intraoperatoria (p = 0,97)

(Continua)

TABELLA IV - (Continua)

Autore, anno Paese	Tipo di studio	Pazienti, Intervento chirurgico	Comparatori (n)	Endpoint primario	Endpoint secondari	Risultati principali
Tackett, Calcaterra, et al. 2014 (6) Stati Uniti	Analisi retrospettiva di database amministrativi	Pazienti ospedalizzati a causa di una chirurgia elettiva, di emergenza o di urgenza; a cui sia stata somministrata eparina e protamina	Gruppo A: Floseal® (4.480) Surgiflo® (326) Gruppo B: Floseal® + sigillanti di fibrina, sigillanti, o polvere riassorbibile di polisaccaride emisferico microporoso (MPH) (7.730) Surgiflo® + sigillanti di fibrina, sigillanti, o MPH (646) Gruppo C: Floseal® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (10.180) Surgiflo® + Gelfoam® o Surgicel® con o senza trombina (736)	Complicanze maggiori Complicanze minori Necessità di re- intervento per sanguinamento Mortalità Necessità di trasfusione Degenza Durata dell'intervento		I pazienti trattati con Surgiflo® sono stati associati a rischi significativamente più elevati di complicanze maggiori (OR = 2,21; IC95% = 1,34-3,35; p = 0,001), complicanze minori (OR = 1,84; IC95% = 1,33-2,55; p = 0,001), trasfusioni (OR = 4,90; IC95% = 3,50-6,87; p < 0,001) e maggiore durata dell'intervento (differenza media aggiustata = 64 minuti, p < 0,001) rispetto ai pazienti trattati con Floseal® I pazienti trattati con Floseal® presentano una minore necessità di re-intervento per sanguinamento rispetto ai pazienti trattati con Surgiflo® (IRR = 2,01; p = 0,04) I pazienti trattati con Floseal® presentano un minore numero di giornate di degenza rispetto a quelli trattati con Surgiflo®
Tackett, Sugarman, et al. 2014 (7) Stati Uniti	Analisi costo- conseguenza Dati clinici tratti dallo studio di Nasso et al. 2009	Pazienti tratti da Nasso et al. 2009	Matrice emostatica fluida (Floseal®) (600) Agente emostatico non fluido (Surgicel® o Gelfoam®) (600)	Costo risparmiato per ogni conseguenza clinica (complicanze gravi, complicanze minori, interventi chirurgici di revisione, trasfusioni, tempo addizionale di utilizzo della sala operatoria)	Numero di eventi evitati per ogni conseguenza	L'utilizzo di una matrice emostatica fluida (Floseal®) negli interventi di cardio-chirurgia, piuttosto che un agente emostatico non fluido (Surgicel® o Gelfoam®), potrebbe comportare una riduzione di 33 complicanze gravi, 76 complicanze minori, 54 interventi chirurgici di revisione, 194 trasfusioni e 242 ore di tempo di utilizzo della sala operatoria, corrispondenti a un risparmio di 5,38 milioni di dollari

TABELLA V - Sintesi delle evidenze disponibili

Tipologia di studio	RCT	Analisi di database amministrativi			Analisi economica	
Riferimento bibliografico	(8)	(9)	(6)			(7)
Endpoint			Floseal® vs Surgiflo®	Floseal® vs Surgiflo® con MPH	Floseal® vs Surgiflo® in combinazione con Gelfoam® o Surgicel®	
Mortalità						
Complicanze maggiori						
Complicanze minori						
Successo dell'emostasi						
Tempo per l'emostasi						
Volume di sangue perso						
Re-intervento per sanguinamento						
Trasfusioni						
Durata della degenza						
Degenza in terapia intensiva						
Durata della procedura						
Quantità di emostatico utilizzata						
Costo emostatico						
Costo-risparmio						

Per interpretare le caselle, nel confronto Floseal® versus comparatore:

Risultato significativamente migliore del comparatore	Differenza non significativa	Endpoint non analizzato
---	------------------------------	-------------------------

chirurgia cardiaca primaria (coronarica, valvolare o combinata) e/o chirurgia dell'aorta toracica. Gli agenti emostatici coinvolti sono stati Floseal®, Surgicel e Gelfoam® (Tab. IV).

Nella presente analisi è stato considerato un ipotetico ospedale italiano con un volume operatorio medio di 665 interventi/anno. Tale valore è stato tratto dai dati di attività disponibili relativi a 23 strutture cardiocirurgiche situate in 16 Regioni italiane (10). Sulla base dello studio di Nasso et al. (8), il numero di pazienti con emorragie intraoperatorie che richiedono il ricorso ad agenti emostatici sarebbe pari a 51,6%, tuttavia le evidenze riportano che l'evoluzione delle tecniche operatorie e dell'expertise degli operatori sta portando a una diminuzione di questa percentuale, come emerge dallo studio di Brouwers et al. (11) relativo a 4 ospedali olandesi. Un confronto con alcuni cardiocirurghi italiani ha ulteriormente confermato questo trend, pur non fornendo valori di riferimento robusti. Gli autori della presente analisi hanno quindi deciso di utilizzare una percentuale di riferimento per il *base case* pari al 40%, e rispetto a tale valore sono state fatte le opportune variazioni nell'analisi di scenario.

Le componenti di costo considerate sono state:

- il costo dell'intervento chirurgico, per il quale sono state considerate le stime presentate dal Network

Italiano Sanitario (N.I.San.) relative al periodo 2011-2012, aggiustate per l'inflazione al 2017, relative al DRG 110 (interventi maggiori sul sistema cardiovascolare senza complicanze) (12);

- il costo delle complicanze, il quale è stato calcolato come la differenza tra il costo assegnato al DRG 111 (interventi maggiori sul sistema cardiovascolare con complicanze) e il costo assegnato al DRG 110 dal N.I.San;
- il costo di sala operatoria, per il quale si è considerato il risultato dell'analisi di Berti et al. (13) basata sui dati di 4 Regioni italiane (Piemonte, Emilia Romagna, Lazio, Sicilia);
- il costo delle trasfusioni di sangue o di emocomponenti, comprendente sia i costi diretti italiani (14) (€ 185,6) sia una stima dei costi indiretti. Shander et al. (15) stima che il costo totale sostenuto a livello ospedaliero possa essere tra 3,2 e 4,8 volte il costo di acquisizione degli emoderivati.

Al fine di verificare la robustezza delle stime, è stata condotta un'analisi di sensibilità multivariata basata su due scenari alternativi. Per la maggioranza dei parametri è stato applicato il range di variabilità adottato da Tackett et al. (6) ($\pm 20\%$).

TABELLA VI - Parametri dell'analisi di costo-conseguenza

	Scenario			Referenze
	Base case	Best case	Worst case	
Numero interventi di cardiocirurgia	665	665	665	(10)
Pazienti che richiedono un agente emostatico				(8) + (11) + esperti
%	40%	52%	32%	
N.	266	346	213	
Parametri clinici				
Tempo per l'emostasi (min)				(8)
<i>Floseal®</i>	32,1	29,7	34,5	
<i>Comparatore</i>	56,3	59,4	53,2	
Minuti evitati	24,2	29,7	18,7	
Numero di pazienti che richiedono trasfusioni				(6,7)
<i>Floseal®</i>	75	77	72	
<i>Comparatore</i>	161	250	103	
Eventi evitati	86	172	31	
Percentuale di pazienti che richiedono trasfusioni				(6,7)
<i>Floseal®</i>	28,2%	29,1%	27,1%	
<i>Comparatore</i>	60,6%	93,8%	38,8%	
Eventi evitati	53,5%	68,9%	30,2%	
Numero di pazienti che richiedono un re-intervento				(6,7)
<i>Floseal®</i>	12	12	11	
<i>Comparatore</i>	36	56	23	
Eventi evitati	24	43	11	
Tasso di complicanze minori				(6,7)
<i>Floseal®</i>	56	57	53	
<i>Comparatore</i>	89	138	57	
Eventi evitati	34	81	4	
Parametri economici				
Costo dell'intervento chirurgico (€)				(12)
<i>Con complicanze</i>	25.585	25.585	25.585	
<i>Senza complicanze</i>	13.940	13.940	13.940	
<i>Costo complicanze</i>	11.645	11.645	11.645	(12)
Costo della trasfusione di sangue o di emocomponenti (€)	742	891	594	(14) + (15)
Costo orario sala operatoria di cardiocirurgia (€)	1.046	1.046	1.046	(13)

Le eccezioni sono state: il tempo per l'emostasi, per il quale si è considerato il range di variabilità riportato da Nasso et al. (8); il costo della trasfusione di sangue, per il quale sono stati applicati i valori stimati da Shander et al. (15).

Nella Tabella VI sono riportati i valori dei parametri del modello nello scenario base (*base case*) e nell'analisi di sensibilità. Per semplificazione si riportano i termini di *best* e *worst case scenario* per Floseal®, corrispondenti al valore

minimo e massimo adottati nell'analisi di sensibilità per i diversi parametri.

L'analisi di costo-conseguenza che ha considerato un ipotetico ospedale con 665 interventi di cardiocirurgia in un anno, di cui 266 con utilizzo di un agente emostatico, giunge a stimare una minore quantità di complicanze maggiori, complicanze minori, re-interventi chirurgici per sanguinamento, trasfusioni di sangue e ore di sala operatoria grazie a Floseal®.

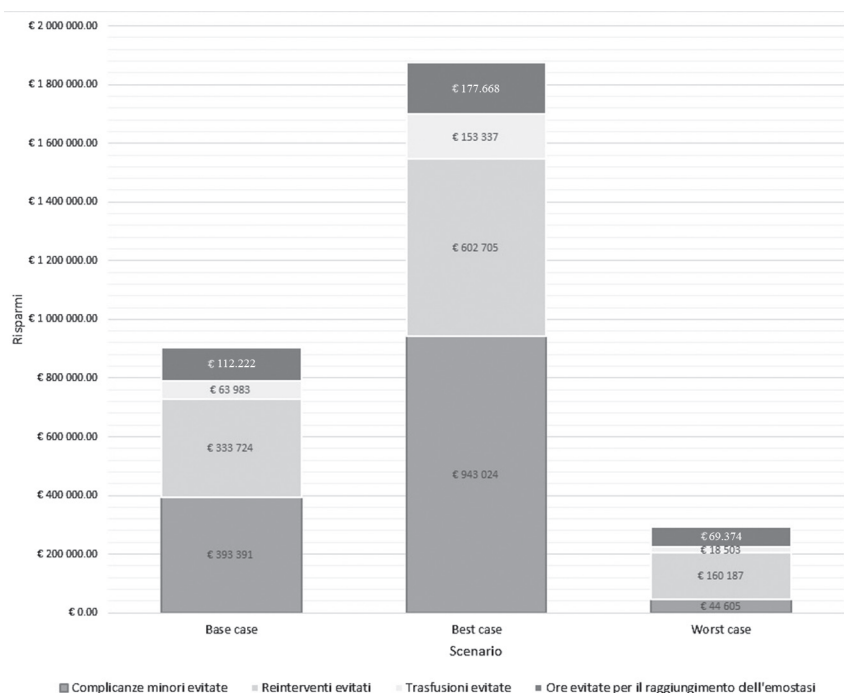


Fig. 2 - Risultati dell'analisi di costo conseguenza: risparmi per voce di costo negli scenari ipotizzati.

Nel *base case*, il risparmio complessivo è stimato in € 903.320, pari a € 1.358 a paziente (Fig. 2). Quasi la metà del risparmio potenziale (44%) è attribuibile alla minore incidenza di complicanze minori. Il minore ricorso a re-interventi incide per il 37%. Meno rilevanti i risparmi attesi legati all'inferiore tempo per l'emostasi (12%) e alle meno frequenti trasfusioni (7%).

Dall'analisi di scenario (Fig. 2) emerge una variabilità del risparmio per paziente sottoposto a intervento di chirurgia cardiaca compreso nel range di € 441-2.831. L'incidenza delle varie voci di costo varia, date le assunzioni fatte, ma risulta confermato il ruolo chiave svolto dai re-interventi. Nel *worst case scenario* il tempo per l'emostasi (24%) incide sui risparmi attesi più delle complicanze minori (15%).

Discussione

L'utilizzo degli agenti emostatici è diffuso in chirurgia cardiaca oltre che vascolare, ortopedica, spinale, addominale e della tiroide. Il lavoro presentato ha scelto di limitarsi alla sola chirurgia cardiaca, focalizzandosi sul valore aggiunto di Floseal® rispetto alle principali alternative attualmente utilizzate nella pratica clinica. Inoltre, l'attenzione è stata concentrata sui domini dell'efficacia reale, della sicurezza e dell'impatto economico.

Dalla revisione della letteratura emergono differenze significative tra gli studi in termini di disegno e dimensione, popolazione analizzata, interventi e comparatori, endpoint, risultati raggiunti e loro robustezza. Risulta confermata la necessità di ulteriori RCT per Floseal®, ma si tratta di una carenza in comune con gli altri agenti emostatici utilizzati in cardiocirurgia (4). Tale variabilità metodologica incide sulla

robustezza delle evidenze disponibili e giustifica la scelta di condurre una comparazione uno-a-molti e una simulazione circa l'impatto economico di Floseal®.

La revisione di letteratura ha permesso di individuare 4 studi: lo studio di Nasso et al. (8) è l'unico studio randomizzato e controllato disponibile; gli studi di Krishnan et al. (9) e Tackett et al. (6) si basano su database amministrativi; l'unico studio di tipo economico (7) è stato, invece, adottato come riferimento per l'analisi di costo-conseguenza.

La Tabella IV mette in evidenza come la scelta degli endpoint vari da studio a studio. Le evidenze disponibili (Tab. IV), considerate congiuntamente, dimostrano che i principali benefici associati all'utilizzo di Floseal® sono una minore incidenza di complicanze minori (insufficienza renale o respiratoria, o supporto inotropo > 24 ore) e maggiori (ictus, shock, sepsi o infarto del miocardio) (6,8), ridotti tempi di sala operatoria, grazie al più rapido raggiungimento dell'emostasi, e un minore ricorso a re-interventi e trasfusioni.

La riduzione dei tempi di sala operatoria associata all'uso di Floseal® risulta in media di 24 minuti nei pazienti con emorragia intraoperatoria e di 18 minuti in quelli sottoposti a ipotermia sistemica (8). Analogamente, nell'analisi condotta su un database amministrativo (6) considerando i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca emerge una riduzione nei tempi di sala (differenza aggiustata 18-64 minuti). Non emergono invece stime robuste riguardanti la riduzione della durata della degenza ospedaliera (9).

Si osserva che nessuno studio di superiorità ha coinvolto Floseal®. Lo stesso studio di Nasso et al. (8) mira a valutare una differenza statisticamente significativa tra gli agenti

emostatici considerati, di conseguenza gli studi permettono di individuare solamente differenze statisticamente (o non statisticamente) significative.

Sulla base delle evidenze di letteratura è stata condotta un'analisi di simulazione di costo-efficacia contestualizzata alla realtà clinica italiana. Tale analisi permette di evidenziare i potenziali benefici economici associati all'utilizzo routinario di Floseal® giungendo a conclusioni coerenti con quelle dell'analisi di Tackett et al. (7). Negli Stati Uniti sono stati stimati costi differenziali totali pari a USD 5,38 milioni (circa € 4,8 milioni). La presente analisi stima, a livello di singolo ospedale, un risparmio annuo di € 903.320 nello scenario base (€ 1.358 per paziente). L'analisi di sensibilità dimostra che il ricorso a Floseal® permette di conseguire comunque dei risparmi a livello di singolo paziente compresi tra € 441 ed € 2.831.

Anche nei lavori di Makhija et al. si giunge a un'analoga stima di risparmio adattando lo stesso modello economico agli ospedali statunitensi (16). A differenza della presente analisi che ha considerato una struttura media e ipotetica, Makhija et al. ha sfruttato i dati di attività e di costo contenuti nel database NIS (*National Inpatient Sample*) (16).

Anche Joshi et al., sempre tramite lo stesso modello di costo-conseguenza, giunge a stimare, per il Regno Unito, una riduzione dei costi grazie a Floseal® di circa £ 1.783 per paziente (17). Tale risparmio deriva dalle complicanze evitate ($n = 18,2$, £ 83.536 per 100 pazienti), dal minore tempo di sala operatoria ($-40,3$ ore, £ 63.969) e dal minore ricorso a re-interventi a seguito di sanguinamento ($n = 9$, £ 34.038).

L'analisi di costo-conseguenza presenta comunque delle limitazioni basandosi su una semplificazione della realtà clinica e organizzativa. Di conseguenza, ha richiesto il ricorso ad assunzioni in merito alle componenti di costo e ai tempi di sala operatoria. È stato ipotizzato che l'agente emostatico utilizzato influisca sul costo dell'intervento chirurgico, delle complicanze e sul numero e l'entità delle trasfusioni di sangue ed emocomponenti. Inoltre, si è anche presupposto che le differenze nei tempi di sala operatoria siano dovute unicamente all'agente emostatico utilizzato.

Rappresenta un punto di forza dello studio il tentativo di reperire dati specifici del contesto italiano, sebbene debbano essere aggiornate le stime del costo dell'intervento chirurgico. Le stime impiegate nel nostro modello, comunque, sono rappresentative di 23 Strutture cardiocirurgiche localizzate in 16 Regioni.

L'analisi di scenario conferma le conclusioni a cui si giunge in termini di risparmio atteso. Ogni scenario rappresenta un'analisi multivariata deterministica di sensibilità, focalizzata sui parametri – clinici ed economici – direttamente ricollegabili al rischio di sanguinamenti e trasfusioni. Tuttavia, per una più puntuale quantificazione del risparmio associato all'impiego di Floseal® si riconosce la necessità di raccogliere e analizzare dati *real world* relativi a diverse strutture ospedaliere italiane. Inoltre, l'analisi ha considerato globalmente tutti gli interventi di cardiocirurgia, senza nessuna ulteriore specificità. Implicitamente si è assunto che la distribuzione per tipologia di interventi in un ospedale italiano ricalchi quella presente nell'articolo di Nasso et al. (8) (36% procedure coronariche, 29% vascolari, 17% interventi sull'aorta e 18% procedure combinate).

Il modello, ampiamente utilizzato in letteratura, non considera, infine, il prezzo di acquisto degli agenti emostatici e i relativi volumi di utilizzo. I risparmi stimati da tutte le analisi disponibili sono comunque di un'entità tale da compensare ogni verosimile differenziale di prezzo e consumo. L'analisi di sensibilità ha coinvolto anche tale parametro e ha tenuto conto dell'analisi di *activity based costing* condotta da Shander et al. (15) che, in aggiunta al costo diretto di acquisizione dei prodotti emoderivati, ha considerato tutti i costi ausiliari o indiretti sostenuti da una struttura ospedaliera.

L'analisi infine, basandosi sullo studio di Nasso et al. (8), confronta Floseal® con Surgicel® e Gelfoam® che si ipotizza abbiano uguale efficacia. Sebbene manchino trial di confronto diretto, gli studi *in vitro* disponibili supportano tale confronto (18).

Conclusioni

La valutazione dell'utilizzo di Floseal® in cardiocirurgia conferma i benefici clinici correlati all'utilizzo della matrice emostatica di gelatina di origine bovina e trombina di origine umana, e identifica e stima le possibili ripercussioni positive a livello organizzativo ed economico.

Ringraziamenti

The authors would like to acknowledge Dott. Marco Marchetti for his contributions in the definition of methods.

Disclosures

Financial support: The study was funded by Baxter S.p.A.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Bibliografia

1. Stokes ME, Ye X, Shah M et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res.* 2011 May 31;11:135.
2. Spotnitz WD, Burks S. State-of-the-art review: hemostats, sealants, and adhesives II: update as well as how and when to use the components of the surgical toolbox. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010 Oct;16(5):497-514.
3. Vyas KS, Saha SP. Comparison of hemostatic agents used in vascular surgery. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Dec;13(12):1663-72.
4. Bracey A, Shander A, Aronson S et al. The use of topical hemostatic agents in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jul;104(1):353-60.
5. Echave M, Oyagüez I, Casado MA. Use of Floseal®, a human gelatine-thrombin matrix sealant, in surgery: a systematic review. *BMC Surg.* 2014 Dec 20;14:111.
6. Tackett SM, Calcaterra D, Magee G, Lattouf OM. Real-world outcomes of hemostatic matrices in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Dec;28(6):1558-65.
7. Tackett SM, Sugarman R, Kreuwel HT et al. Hospital economic impact from hemostatic matrix usage in cardiac surgery. *J Med Econ.* 2014 Sep;17(9):670-6.
8. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Nov; 88(5):1520-6.

9. Krishnan S, Conner TM, Leslie R et al. Choice of hemostatic agent and hospital length of stay in cardiovascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anest.* 2009 Dec;13(4):225-30.
10. Società Italiana di Chirurgia Cardiaca. Elenco delle Strutture Cardiochirurgiche. <https://www.sicch.it/strutture-cardiochirurgiche>
11. Brouwers C, Hooftman B, Vonk S et al. Benchmarking the use of blood products in cardiac surgery to stimulate awareness of transfusion behaviour: results from a four-year longitudinal study. *Neth Heart J.* 2017 Mar;25(3):207-14.
12. Network Italiano Sanitario (N.I.San.). Costi standard, la proposta N.I.San: 579 dati aggregati per DRG e per tipo di ricovero elaborati da 22 aziende sanitarie pubbliche e private sul biennio 2011-2012. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 18-24 novembre 2014.
13. Berti E, Fortuna D, Bartoli S et al. I costi di ricovero e follow-up delle procedure di sostituzione valvolare aortica per via percutanea e cardiochirurgica a confronto: analisi secondo le prospettive del Sistema Sanitario Regionale e dell'Ospedale. *G Ital Cardiol.* 2016;17(12 Suppl 1):225-30S.
14. Ruscitti G. Tutti i costi delle trasfusioni. *Il Sole 24 Ore Sanità*, 1-7 luglio 2008.
15. Shander A, Hofmann A, Ozawa S et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion.* 2010 Apr;50(4):753-65.
16. Makhija D, Rock M, Xiong Y et al. Cost-consequence analysis of different active flowable hemostatic matrices in cardiac surgical procedures. *J Med Econ.* 2017 Jun;20(6):565-73.
17. Joshi MR, Latham J, Okorogheye G. Use of a flowable haemostat versus an oxidised regenerated cellulose agent in primary elective cardiac surgery: economic impact from a UK health-care perspective. *J Cardiothorac Surg.* 2017 Nov 29;12(1):107.
18. Wagner WR, Pachence JM, Ristich J, Johnson PC. Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents. *J Surg Res.* 1996 Dec;66(2):100-8.