

# Sugammadex nell'antagonismo del blocco neuromuscolare in anestesia: profilo clinico ed economico

Viola Sacchi <sup>(1)</sup>, Sergio Iannazzo <sup>(1)</sup>, Francesco Giunta <sup>(2)</sup>



## ABSTRACT

Sugammadex is a modified cyclodextrin which acts by encapsulating and inactivating the neuromuscular blocking agents (NMBAs) rocuronium and vecuronium, used to induce relaxation of skeletal muscles during surgery and to facilitate endotracheal intubation. The procedure of reversal of the block at the end of surgery can influence the time to discharge from the operating room and post-operative residual curarization (PORC) incidence, which is related to an increased rate of adverse respiratory events in the post-anaesthesia care unit. Cholinesterase inhibitors are frequently used to reverse neuromuscular block, but their use is associated with potential cardiovascular and respiratory side-effects. The recommended dose-range for sugammadex is 2-16 mg/kg, depending on the level of block: the dose is approximately 2 mg/kg for reversal of moderate blockade, 4 mg/kg for deep blockade and 16 mg/kg for the immediate reversal of a neuromuscular blockade as early as 3 minutes after 1-1.2 mg/kg of rocuronium. Four pivotal, phase III trials studied sugammadex in routine reversal of moderate, deep neuromuscular block and in the immediate reversal of rocuronium-induced block. In all the cases the drug demonstrated of being significantly more efficient than other reversal strategies, providing a faster reversal than the most used anticholinesterase comparator neostigmine. Sugammadex also appeared to have an acceptable safety profile. Acquisition cost of sugammadex is greater than that of neostigmine, but cost-savings related to the reduced theatre time and to the reduced incidence of PORC episodes can offset it. A Budget Impact analysis in the perspective of the hospital has been conducted for the Italian setting resulting in a total cost-save of 7,420 € for one year of activity. In conclusion, sugammadex appears to be a valuable innovation in anesthesiology. This drug represents a safe and effective alternative to anticholinesterase agents.

**Keywords:** neuromuscular blocking agents, post-operative residual curarization, sugammadex, Budget Impact analysis

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(3): 103-114*

## INTRODUZIONE

I bloccanti neuromuscolari (*NeuroMuscular Blocking Agents* o NMBA) sono farmaci che provocano il rilassamento della muscolatura agendo sulla trasmissione dell'impulso nervoso a livello delle giunzioni neuromuscolari. Essi sono utilizzati prevalentemente in ambito chirurgico, durante l'anestesia generale, per facilitare l'operato del chirurgo o l'intubazione necessaria alla ventilazione meccanica. Gli NMBA possono essere distinti, sulla base del loro meccanismo d'azione, in depolarizzanti e non depolarizzanti. I primi agiscono mimando l'acetilcolina, il neurotrasmettitore naturale che determina la contrazione delle fibre muscolari, ma poiché vengono idrolizzati più lentamente aumentano il tempo di depolarizzazione e quindi provocano il blocco neuromuscolare; i secondi, invece, agiscono bloccando direttamente i recettori dell'acetilcolina. Un esempio di agente depolarizzante è suxametonio (succinilcolina), mentre alla categoria dei bloccanti neuromusco-

lari non depolarizzanti appartengono i farmaci curarici, come atracurio, vecuronio, rocuronio, pancuronio, mivacurio e cisatracurio [1]. I curarici possono essere facilmente antagonizzati dai farmaci anticolinesterasici, come la neostigmina, la cui somministrazione dovrebbe essere accompagnata da agenti antimuscarinici allo scopo di prevenire alcuni effetti collaterali potenzialmente pericolosi [2].

Sugammadex (Bridion®) è un nuovo agente che può essere utilizzato per antagonizzare il blocco neuromuscolare. Si tratta di una  $\gamma$ -ciclodestrina modificata, appositamente sviluppata per antagonizzare il blocco neuromuscolare indotto da rocuronio e vecuronio. Agisce incapsulando il bloccante e riducendone così la capacità di interferire con la giunzione neuromuscolare. Sugammadex si è dimostrato efficace nell'antagonismo del blocco neuromuscolare moderato, profondo e d'emergenza. La notevole rapidità di azione del farmaco (fino a 12 volte maggiore di quella di neostigmi-

<sup>(1)</sup> AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

<sup>(2)</sup> Professore Ordinario di Anestesia, Dipartimento di Chirurgia, Università di Pisa

**Corresponding author**

Viola Sacchi  
v.sacchi@adreshe.com

na) rappresenta indiscutibilmente il vantaggio principale. L'uso di sugammadex permetterebbe infatti, non solo di evitare alcuni eventi avversi indotti dai *reversal* oggi utilizzati per indurre il blocco neuromuscolare, ma anche di aumentare l'efficienza della struttura ospedaliera riducendo il tempo necessario alle operazioni e fornendo, quindi, un vantaggio anche in termini economici.

**PROFILO CLINICO DI SUGAMMADEX**

Sugammadex agisce chelando il bloccante neuromuscolare e formando con esso complessi di inclusione 1:1; in questo modo provoca la diminuzione della concentrazione di NMBA libero e l'accelerazione del processo di diffusione passiva del farmaco al di fuori della giunzione neuromuscolare [3]. I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti rocuronio e vecuronio presentano un'affinità maggiore per sugammadex che per il recettore nicotinico, il loro bersaglio endogeno, il che ne facilita il processo di rimozione dalla placca neuromuscolare [2]. Il meccanismo di azione di sugammadex, del tutto innovativo, garantisce una maggiore rapidità di azione rispetto ai farmaci anticolinesterasici. Questi infatti inibiscono la degradazione dell'acetilcolina senza però provocare effetti sul metabolismo degli NMBA e presentano dunque una velocità d'azione limitata dalla naturale velocità di rilascio del neurotrasmettitore.

Sugammadex è una molecola idrosolubile con una struttura interna lipofila, che non si lega alle proteine né agli eritrociti e che viene escreta velocemente e per lo più immodificata nelle urine. La farmacocinetica di sugammadex è lineare, con concentrazioni che aumentano in proporzione alla dose [2]. Le principali caratteristiche farmacocinetiche del farmaco sono riportate in Tabella I. L'inoculo di 4-8 mg/kg di farmaco è in grado di aumentare l'escrezione renale di ro-

curonio dal 26 al 74% della dose somministrata, mentre il bloccante neuromuscolare non viene escreto per via biliare [3]. Sugammadex non è in grado di antagonizzare il blocco indotto da benzilisoquinolinici (atracurio, mivacurio e cisatracurio), ma possiede un'elevata affinità per rocuronio e, in misura minore, per vecuronio. L'affinità per pancuronio, invece, risulta decisamente più limitata.

Sugammadex è indicato per l'antagonismo di routine del blocco neuromuscolare moderato o profondo indotto da rocuronio o vecuronio, oppure per l'antagonismo immediato del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio [2]. La presenza e la profondità del blocco neuromuscolare possono essere misurate mediante la registrazione dei potenziali evocati. Il metodo più utilizzato è l'acceleromiografia effettuata con tecnica del *Train-Of-Four ratio* (TOF) [4], che consiste nella stimolazione elettrica di un nervo motorio tramite somministrazione di 4 stimoli sopramassimali, uno ogni 0,5 secondi. In condizioni normali le 4 contrazioni evocate sono di intensità uguale, mentre in presenza di un blocco non depolarizzante si produce una riduzione sequenziale della loro ampiezza. Il TOF *ratio* è il rapporto tra la 4° (T4) e la 1° contrazione (T1). Quando il recupero spontaneo giunge sino alla ricomparsa del T2 nel punteggio TOF il blocco neuromuscolare si definisce moderato. Il blocco è da considerarsi risolto quando il TOF *ratio* risulta maggiore di 0,9, anche se non sempre l'antagonismo dello stesso predice con certezza il recupero della funzionalità respiratoria [5]. Quando il blocco neuromuscolare è profondo, non è possibile ricorrere al TOF come metodo di monitoraggio: si può invece utilizzare il *Post Tetanic Count* (PTC), che consiste nella somministrazione di una stimolazione tetanica a 50 Hz per 5 secondi, in modo che l'acetilcolina presinaptica venga mobilizzata e la successiva stimolazione a 1 Hz possa generare una contrazione superando le alte concentrazioni dell'NMBA. Il numero di contrazioni generate è inversamente proporzionale alla profondità del blocco neuromuscolare [6]. Quando (in assenza di risposta alla stimolazione TOF) il recupero ha raggiunto almeno un valore di 1/2 PTC il blocco neuromuscolare viene definito profondo.

L'efficacia di sugammadex nelle tre indicazioni approvate è stata valutata misurando il tempo trascorso fra la somministrazione del prodotto e il recupero dell'attività neuromuscolare (definito come il raggiungimento di una TOF *ratio* pari ad almeno 0,9) in quattro studi di fase III:

- due trial (19.4.301 e 19.4.310) che comparano l'uso di sugammadex 2 mg/kg e quello di neostigmina 50 µg/kg nel recupero da blocco neuromuscolare leggero [2,7];
- un trial (19.4.302) che compara l'uso di sugammadex 4 mg/kg con quello di neo-

Parametro	Valore
Dose	4 mg/kg
AUC <sub>0-inf</sub>	40 µg*h/ml
NAUC <sub>inf</sub>	10 (µg*h/ml)/(mg/kg)
C <sub>0</sub>	50 µg/ml
NC <sub>0</sub>	12,5 (µg/ml)/(mg/kg)
t <sub>1/2</sub>	2 h
CL	0,10 l/kg*h
V	0,18 l/kg

**Tabella I**  
Caratteristiche farmacocinetiche di sugammadex [2]

AUC = area sotto la curva concentrazione/tempo; C = concentrazione; CL = clearance; NAUC = area sotto la curva concentrazione/tempo (normalizzata); NC = concentrazione normalizzata; t<sub>1/2</sub> = emivita; V = volume di distribuzione



stigmina 70 µg/kg nel recupero da blocco profondo [8];

- un trial (19.4.303) che compara l'uso di rocuronio + sugammadex 16 mg/kg con quello di succinilcolina 1 mg/kg, per l'antagonismo immediato del blocco [9].

L'antagonismo del blocco neuromuscolare moderato o profondo risulta di norma utile in uno scenario di chirurgia elettiva, mentre l'antagonismo immediato del blocco può rivelarsi necessario in casi di emergenza o nel caso in cui si utilizzi rocuronio al posto di succinilcolina al fine di agevolare l'intubazione endotracheale. La capacità di sugammadex 2 mg/kg di antagonizzare il blocco neuromuscolare moderato è stata valutata in due studi randomizzati di fase III, il trial 19.4.301 (Aurora) e il 19.4.310 (Crystal) [2,7], i cui risultati e caratteristiche principali sono riportati in Tabella II. In entrambi i trial, sugammadex al dosaggio di 2 mg/kg ha dimostrato di avere una rapidità d'azione nettamente superiore a quella di neostigmina somministrata alla dose di 50 µg/kg. Nel trial Aurora i tempi medi di recupero da blocco indotto da vecuronio sono risultati leggermente più lenti di quelli ottenibili dopo blocco indotto da rocuronio e soggetti a un'alta variabilità interindividuale.

L'efficacia di sugammadex 4 mg/kg nell'antagonismo del blocco neuromuscolare profondo indotto da rocuronio o vecuronio è stata valutata in un trial di fase III in cui 157 pazienti ITT (*Intention To Treat*) sono stati randomizzati al trattamento con sugammadex o con neostigmina 70 µg/kg + glicopirrolato [2,8]. Anche in questo caso, sugammadex ha dimostrato una rapidità d'azione superiore a quella di neostigmina, con

un recupero dal blocco neuromuscolare 24,4 volte più veloce nel gruppo trattato con rocuronio e 20,9 volte più rapido nel gruppo trattato con vecuronio (Tabella II) [2].

In alcune rare situazioni i pazienti necessitano di una rapida antagonizzazione del blocco per problemi nell'intubazione tracheale o nella ventilazione polmonare (CICV). Purtroppo gli inibitori dell'acetilcolinesterasi non sono efficaci nelle situazioni di emergenza: il paziente deve quindi essere ventilato e, in casi estremi, bisogna effettuare una cricotiroidotomia percussiva. Si tratta di evenienze rare (0,01-0,05% dei casi di intubazione), che però si traducono in 2.000-10.000 casi ogni anno nell'Unione Europea e quasi altrettanti negli Stati Uniti [10-12]. In queste situazioni d'emergenza il rischio per il paziente è molto alto [13]. Per questa ragione spesso gli anestesisti utilizzano suxametonio, con il quale il blocco neuromuscolare dovrebbe recedere spontaneamente e rapidamente. Purtroppo anche questo farmaco non è sempre sicuro a causa, oltre che dei ben conosciuti effetti collaterali, del recentemente documentato rischio di desaturazione di emoglobina [14]. L'efficacia di sugammadex nell'ottenere il recupero immediato da blocco neuromuscolare indotto da alte dosi di rocuronio è stata valutata in un trial di fase III comparativo con suxametonio [2,9]. Per ottenere condizioni di intubazione paragonabili a quelle che si hanno dopo somministrazione di suxametonio 1 mg/kg è stata utilizzata una dose elevata di rocuronio (1,2 mg/kg), seguita da sugammadex 16 mg/kg inoculato 3 minuti dopo il rocuronio per ottenere il recupero immediato. Nel trial, condotto su 220 pazienti,

Studio	Comparatori	Pazienti (n)	Tempo di recupero da blocco (min)		
			Media geometrica (IC95%)	Minimo-massimo	p-value*
19.4.301 (Aurora)	ROC + SX (2,0 mg/kg)	48	1,5 (1,3-1,7)	0,9-5,4	< 0,001
	NST (50 µg/kg)	48	18,5 (14,3-23,9)	3,7-106,9	
	VEC + SX (2,0 mg/kg)	48	2,8 (2,3-3,4)	1,2-64,2	< 0,001
	NST (50 µg/kg)	45	16,8 (12,9-21,9)	2,9-76,2	
19.4.310 (Crystal)	ROC + SX (2,0 mg/kg)	34	2,0 (1,7-2,4)	0,7-6,4	< 0,001
	CIS + NST (50 µg/kg)	39	8,8 (7,4-10,4)	4,2-28,2	
19.4.302	ROC + SX (4,0 mg/kg)	37	2,9 (2,5-3,4)	1,2-16,1	< 0,001
	NST (70 µg/kg)	37	50,4 (43,5-58,4)	13,3-145,7	
	VEC + SX (4,0 mg/kg)	47	4,5 (3,3-6,0)	1,4-68,4	< 0,001
	NST (70 µg/kg)	36	66,2 (55,6-78,9)	46,0-312,7	

**Tabella II**

Risultati dei trial 19.4.301 (Aurora), 19.4.310 (Crystal) e 19.4.302. Viene indicato l'intervallo di tempo (min) trascorso tra la somministrazione di sugammadex o neostigmina (in miscela con glicopirrolato), avvenuta alla ricomparsa del T2 (trial 19.4.301) o del PTC 1-2 (trial 19.4.310), e il recupero del TOF a 0,9 (gruppo ITT) [2,7,8]

CIS = cisatracurio; NST = neostigmina; SX = sugammadex; ROC = rocuronio; VEC = vecuronio

\*p-value ottenuto con ANOVA a due vie sui logaritmi dei tempi di recupero del TOF 0,9

sono stati valutati i tempi di recupero del T1 al 10% e al 90% dopo stimolazione TOF: entrambi i parametri sono risultati significativamente inferiori per rocuronio + sugammadex rispetto a suxametonio, con una differenza nelle medie rispettivamente di 185 secondi e 4,8 minuti (Tabella III). Un'altra evenienza che si verifica poco frequentemente riguarda la necessità di indurre nuovamente il blocco neuromuscolare poche ore dopo l'antagonismo dello stesso. Si tratta di un'operazione impossibile dopo la somministrazione di un agente anticolinesterasico, anche usando suxametonio al posto dei farmaci curarici. La presenza di un agente anticolinesterasico porta, infatti, a un aumento della durata d'azione di suxametonio. L'uso di sugammadex al posto degli anticolinesterasici permetterebbe, invece, di utilizzare suxametonio per re-indurre il blocco senza correre il rischio di prolungarne gli effetti. Per quanto riguarda l'utilizzo di rocuronio, esperimenti sulle cavie hanno rilevato che esso ristabilisce un blocco completo dopo circa 30 minuti dalla somministrazione di sugammadex. Tuttavia, in assenza di esperimenti specifici sull'uomo, dopo l'uso di rocuronio + sugammadex si consiglia di attendere almeno 24 ore prima di risomministrare rocuronio o vecuronio; se è necessario indurre miorelaxamento prima di tale periodo di tempo, è comunque possibile utilizzare un agente bloccante neuromuscolare non steroideo [14].

Il meccanismo d'azione di sugammadex si basa sull'incapsulamento della molecola di NMBA anziché sul legame del farmaco con un recettore: già prima di effettuare studi specifici appariva, quindi, probabile che si trattasse di un farmaco sicuro [14]. La sicurezza del farmaco è stata valutata sulla base dei dati clinici relativi a circa 1.700 pazienti e 120 volontari [2]. Sugammadex è risultato generalmente ben tollerato; gli effetti collaterali più frequenti sono riportati nella Tabella IV. La reazione avversa più comune è la disgeusia (sapore metallico o amaro in bocca),

rilevata principalmente dopo la somministrazione di dosi di sugammadex superiori a 32 mg/kg di peso corporeo. Occasionalmente si sono osservati segni di un alleggerimento dell'anestesia (movimenti, tosse, smorfie e suzione del tubo endotracheale) in seguito all'antagonismo del blocco neuromuscolare, per cui è necessario somministrare ulteriori dosi di anestetico e/o oppiaceo dopo la somministrazione dell'agente chelante [15]. In 7 soggetti sono state riferite reazioni di ipersensibilità dopo la somministrazione di sugammadex e due di essi sono risultati positivi al test intradermico. La curarizzazione residua, o *Post-Operative Residual Curarization* (PORC), è un problema di riscontro piuttosto comune a seguito dell'anestesia generale. Diversi Autori ne hanno riportato differenti tassi di incidenza; una metanalisi del 2007, che ha preso in esame i dati di 24 trial (per un totale di 3.375 pazienti) pubblicati tra il 1979 e il 2005, ha stimato un'incidenza di PORC nel 41,3% dei casi, in seguito a somministrazione di NMBA a media durata d'azione [16]. L'utilizzo degli anticolinesterasici non diminuisce il rischio di insorgenza della PORC, dal momento che la loro durata d'azione è spesso più breve di quella dell'NMBA [2]; l'incidenza di curarizzazione residua sembra, invece, correlata alla durata d'azione dell'NMBA utilizzato [17-19]. La PORC è associata a molteplici eventi avversi, come disfunzione faringea [20], aumento dell'incidenza di ipossiemia [21] e fallimento dell'estubazione [22], quest'ultima a sua volta legata all'aumento della permanenza in ospedale o nelle unità di terapia intensiva, della mortalità e dei costi ospedalieri [23]. L'uso di sugammadex presenta un minor rischio di ricomparsa del blocco neuromuscolare rispetto a quello di neostigmina: è stato segnalato un numero di casi molto limitato, tutti peraltro emersi in studi per la determinazione del dosaggio nei quali è stata somministrata una dose subottimale di farmaco. Nei trial di fase III Aurora e Signal l'incidenza di PORC è risultata inferiore all'1% nei pazienti che avevano ricevuto sugammadex e pari al 5% circa nei soggetti trattati con neostigmina e vecuronio [2]. La somministrazione di sugammadex pare garantire una buona stabilità cardiaca, anche se sono stati rilevati prolungamenti dell'intervallo QTc in alcuni pazienti che hanno partecipato agli studi clinici. Gli anestetici usati erano sevoflurano, di per sé in grado di prolungare il QTc, e in piccola parte propofol. Va comunque valutata l'opportunità di prendere precauzioni per il trattamento dell'aritmia in caso di trattamento con sugammadex [15].

All'interno di 29 studi clinici finora condotti non è stata documentata alcuna interazione tra sugammadex e gli altri farmaci utilizzati in anestesia. Studi *in vitro* hanno evidenziato una possibile interferenza da parte di sugammadex con la cascata della coagulazione, ma i test non han-

Comparatori	Pazienti (n.)	Media geometrica (SD)(min)	Minimo-massimo (min)	p-value*
<b>Tempo di recupero 10%T1</b>				
ROC + SX (16,0 mg/kg)	55	4,4 (0,7)	3,5-7,7	< 0,001
SUX (1,0 mg/kg)	55	7,1 (1,6)	3,7-10,5	
<b>Tempo di recupero 90%T1</b>				
ROC + SX (16,0 mg/kg)	55	6,2 (1,83)	4,2-13,6	< 0,001
SUX (1,0 mg/kg)	55	10,9 (2,42)	5,0-16,2	

**Tabella III**

Risultati del trial 19.4.303. Viene indicato l'intervallo di tempo (min) trascorso tra la somministrazione di sugammadex o di suxametonio e il recupero del T1 al 10% e al 90% (gruppo ITT) [2,9]

ROC = rocuronio; SUX = suxametonio; SX = sugammadex

\* p-value ottenuto con ANOVA a due vie sul tempo di recupero di T1 10%/90%

	Incidenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema nervoso	Molto comune ( $\geq 1/10$ ) nei volontari	Disgeusia
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Complicazione da anestesia
	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Stato di coscienza indesiderato durante l'anestesia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Reazioni allergiche

**Tabella IV**  
Principali effetti collaterali di sugammadex [15]

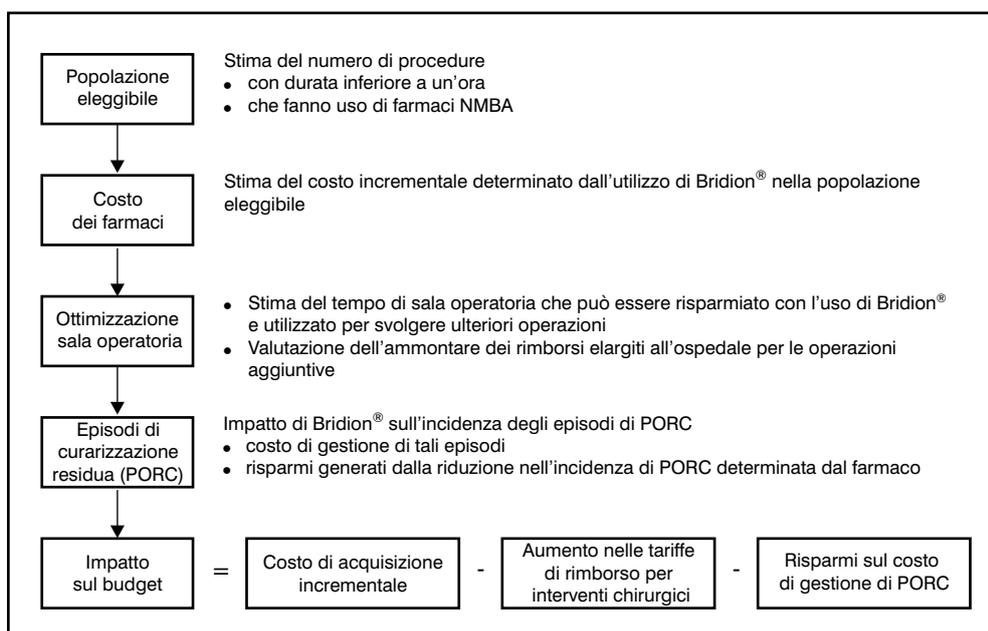
no a oggi rilevato alterazioni in questo processo; sono tuttavia previsti ulteriori studi per poter escludere del tutto questo tipo di complicità [2]. A causa della mancanza di dati sperimentali, il farmaco non è al momento raccomandato per l'utilizzo in bambini al di sotto dei 2 anni di età, mentre nei bambini sopra ai 2 anni e negli adolescenti sugammadex è raccomandato solo per l'antagonismo di routine del blocco indotto da rocuronio [2]. I dati finora raccolti nei trial relativi all'utilizzo di sugammadex nella popolazione pediatrica non mostrano, comunque, particolari differenze rispetto a quelli rilevati negli adulti [14,24]. Nei pazienti anziani i tempi di recupero dal blocco neuromuscolare moderato causato da rocuronio risultano lievemente superiori a quelli osservati nei pazienti adulti [25]. Si tratta in ogni caso di recuperi relativamente veloci data l'età e comunque più rapidi di quelli osservati in altri trial con neostigmina dopo vecuronio [1].

Sebbene la metabolizzazione di sugammadex avvenga prevalentemente per via renale, non vi sono controindicazioni per la somministrazione del farmaco in soggetti con disfunzione renale da lieve a moderata (filtrazione glomerulare  $> 30$  ml/min) [15], mentre non è raccomandato l'uso di sugammadex nei soggetti con danno renale severo. Alcuni studi hanno

rilevato variazioni di parametri indicatori di danno renale anche in soggetti sani, variazioni che però non sono state correlate a evidenze cliniche di disfunzione [3]. L'uso di sugammadex nei pazienti con problemi cardiovascolari risulta essere sicuro [2]; il farmaco si è inoltre dimostrato efficace e ben tollerato anche nei pazienti con malattia polmonare presente o pregressa [26].

#### IMPATTO ECONOMICO: POSSIBILI SCENARI

Sugammadex è commercializzato sotto forma di fiale da 2 o da 5 ml, contenenti 100 mg/ml di prodotto. Il prezzo ex-factory della fiala da 2 ml (200 mg di principio attivo), al netto degli sconti previsti dalla legge, è di € 74. Questa cifra rappresenta, dunque, il costo per antagonizzare il blocco muscolare moderato in un paziente adulto dal peso di circa 70 kg, che necessita dell'utilizzo di una sola fiala da 2 ml di sugammadex (2 mg/kg). Il costo necessario per antagonizzare il blocco profondo nello stesso tipo di paziente, utilizzando una dose di 4 mg/kg, è di € 148, utilizzando due fiale da 2 ml. Il costo corrispondente per neostigmina è di € 4,47 in caso di blocco neuromuscolare moderato e di € 6,38 in caso di blocco profondo [27]. Il costo di acquisizione di sugammadex risulta dunque



**Figura 1**  
Schema logico dell'analisi di budget impact

NMBA = NeuroMuscular Blocking Agents;  
PORC = Post-Operative Residual Curarization

più elevato rispetto a quello dell'alternativa correntemente utilizzata nella pratica clinica: ciò nonostante i vantaggi che il farmaco è in grado di apportare in termini di tempo, di efficacia e di effetti collaterali evitati potrebbero essere in grado di compensare tali costi aggiuntivi.

#### Analisi di budget impact

Per valutare il reale impatto economico dell'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina nell'antagonismo del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio e vecuronio è stata condotta un'analisi di budget impact sull'attività di una sala operatoria di un'ipotetica struttura ospedaliera italiana. Lo schema logico dell'analisi è descritto in Figura 1. Inizialmente viene determinato il numero complessivo degli interventi in cui viene utilizzato il farmaco, e il costo incrementale determinato dall'acquisizione di sugammadex in sostituzione di neostigmina. Viene poi quantificato il tempo complessivo di utilizzo della sala operatoria che può essere risparmiato con l'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina e la percentuale di questo tempo utilizzabile per nuove procedure chirurgiche. In base al numero aggiuntivo di interventi effettuabili viene poi stimato il conseguente aumento del totale dei rimborsi elargiti all'ospedale. In seguito viene stimata la riduzione nell'incidenza di PORC legata all'utilizzo di sugammadex e il conseguente risparmio economico determinato dalla ridotta necessità di degenze prolungate o ricoveri in unità di terapia intensiva (ICU, *Intensive-Care Unit*). L'impatto finanziario del farmaco sul budget dell'ospedale (relativamente alla sala operatoria considerata) è prodotto, infine, dalla differenza fra il costo incrementale determinato dall'acquisto del farmaco e i risparmi legati alla ridotta incidenza di PORC, cui si va a sommare il maggior numero di rimborsi elargiti all'ospedale per il numero superiore di interventi effettuati.

#### Popolazione eleggibile

È stato considerato l'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina in tutti gli interventi di durata inferiore a un'ora che richiedono l'uso di NMBA, presso una sala operatoria di un ipotetico ospedale su un orizzonte temporale di un anno.

Il numero di interventi chirurgici effettuato in un anno da una sala operatoria di un presidio ospedaliero di rilievo nazionale è stato stimato sulla base dei dati forniti da uno studio di monitoraggio eseguito presso l'A.O. Fatebenefratelli di Milano, che ha rilevato l'esecuzione di 8.420 interventi nelle 11 sale operatorie dell'ospedale in questione nell'anno 1999, dunque in media 765 interventi per sala l'anno [28]. Di questi, si è assunto che il 57,26% presenti una durata inferiore a un'ora, come emerge dall'elaborazione dei dati di uno studio di sorveglianza sull'attività anestesiológica in Italia [29], e che il 42,9% necessiti dell'utilizzo di farmaci NMBA [30]. Questo valore viene utilizzato assumendo implicitamente che gli NMBA utilizzati siano esclusivamente rocuronio e vecuronio, il che comporta una leggera sovrastima dei casi trattabili. I dati così impostati determinano un totale di 188 casi all'anno eleggibili al trattamento con sugammadex.

#### Costo dei farmaci

È stato considerato l'utilizzo di una fiala di sugammadex per il trattamento dei pazienti adulti soggetti a blocco neuromuscolare moderato e di tutti i pazienti di età compresa fra 2 e 17 anni, con un peso corporeo generalmente inferiore ai 50 kg, sia per il blocco moderato sia per il blocco profondo [15]. Per i pazienti adulti soggetti a blocco neuromuscolare profondo si è considerato l'uso di 2 fiale. Complessivamente è stato stimato da un team multidisciplinare di esperti nell'ambito di un *meeting* presso la *Royal Society of Medicine* nel 2008 [31] che l'uso di due fiale sia necessario

Caso	Pazienti chirurgici (%)*	Sugammadex (1 fiala 2 ml, 200 mg)			Neostigmina (1 fiala 1 ml, 0,5 mg)		
		Dose necessaria	Fiale (n.)	Costo (€) [27]	Dose necessaria	Fiale (n.)	Costo (€) [27]
Pz adulti con blocco moderato	69,84	140 mg (2 mg/kg)	1	74	3,50 mg (50 µg/kg)	7	4,47
Pz adulti con blocco profondo	20	280 mg (4 mg/kg)	2	148	4,90 mg (70 µg/kg)	10	6,38
Pazienti 2-15 anni con blocco moderato	7,90	80 mg (2 mg/kg)	1	74	2,00 mg (50 µg/kg)	4	2,55
Pazienti 2-15 anni con blocco profondo	2,26	80 mg (2 mg/kg)	1	74	2,80 mg (70 µg/kg)	6	3,83
		Costo medio		88,80	Costo medio		4,68

**Tabella V**

Dosi necessarie e relativi costi per sugammadex e per neostigmina nell'inversione del blocco neuromuscolare moderato o profondo. Le stime sono state effettuate per pazienti adulti dal peso medio di 70 kg e per pazienti di età compresa fra 2 e 15 anni con peso medio di 40 kg [33]

\* le percentuali sono state determinate considerando una proporzione di pazienti adulti dell'89,84%, di pazienti bambini e adolescenti (2-17 anni) del 10,16% [29] e un rapporto tra casi di blocco profondo e moderato uguale a quello considerato per sugammadex [31]

in circa il 20% dei casi. Per neostigmina è stato considerato lo stesso dosaggio utilizzato nei trial clinici, ovvero 50 µg/kg nell'antagonismo del blocco neuromuscolare moderato e 70 µg/kg per il blocco profondo, e le stesse proporzioni di casi di blocco profondo e moderato e di pazienti adulti e bambini considerate per sugammadex. Il numero di fiale necessario in ciascuna categoria di pazienti e la percentuale di pazienti appartenenti a ciascuna categoria sono riportati in Tabella V. Il costo medio dei farmaci considerati, pesato per la percentuale di pazienti appartenenti a ciascun gruppo, risulta di circa € 88,8 per sugammadex e di € 4,68 per neostigmina: il costo totale di acquisizione per i 188 pazienti eleggibili al trattamento è quindi pari a € 16.687 per sugammadex e a € 879 per neostigmina. L'eccesso di farmaco è stato sempre considerato come non utilizzato. L'antagonismo immediato del blocco neuromuscolare risulta necessario in meno dell'1% dei pazienti chirurgici: questa evenienza è stata, quindi, trascurata [32].

#### Ottimizzazione della sala operatoria

L'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina determina una riduzione del tempo di sala operatoria necessario a ciascuna operazione chirurgica. Il tempo così risparmiato può essere utilizzato per svolgere ulteriori interventi, i quali vengono rimborsati all'ospedale secondo le tariffe DRG attualmente vigenti. L'aumento del numero di interventi effettuato determina quindi, in un'ottica di valutazione di costo-opportunità, un aumento dei rimborsi annui percepiti dalla struttura ospedaliera.

Il tempo di sala operatoria che può essere risparmiato usando sugammadex in sostituzione di neostigmina è stato calcolato considerando le medie dei tempi trascorsi tra la somministrazione del farmaco e la ripresa dell'attività neuromuscolare nei 3 trial clinici comparativi con neostigmina (Tabella II), tenendo in considerazione una proporzione di utilizzo tra rocuronio e vecuronio di circa 1:1,4 [30]. Il tempo risparmiato risulta in media di 21,66 minuti per ciascuna operazione, per un totale di 68 ore all'anno di disponibilità aggiuntiva della sala operatoria. Considerando che sia possibile utilizzare per nuove operazioni una percentuale del tempo risparmiato pari almeno a quella del numero degli interventi di durata inferiore a un'ora (ovvero il 57,26%), l'utilizzo di sugammadex permetterebbe all'azienda ospedaliera di effettuare 39 ulteriori interventi per la sala operatoria considerata.

Il valore economico di questi interventi è stato stimato considerando per ciascuno di essi un rimborso all'ospedale pari a € 1.927,89, corrispondente al valore medio dei costi dei 40 DRG chirurgici relativi a interventi di durata inferiore a un'ora (Tabella VI) [34,35]. La tariffa media è stata ottenuta pesando il valore

Operazione	DRG	Costo medio (€)
Interventi alla retina	36	2.404,65
Intervento al cristallino	39	1.311,57
Correzione dello strabismo	40-41	1.095,35
Tonsill/adenoidectomia	59-60	651,28
Miringotomia	61-62	1.475,47
Angioplastica (via percutanea)	112	6.085,49
Stripping delle vene	119	1.422,40
Emorroidectomia	157-158	1.521,72
Interventi all'ernia	159-163	1.607,17
Appendicectomia	164-167	1.912,62
Chirurgia della colecisti	193-201	3.626,51
Chirurgia della mano	229	1.177,72
Artroscopia	232	1.642,14
Prostectomia transuretrale	336-337	2.771,41
Laparoscopia	361	1.561,39
Dilatazione e raschiamento	363-364	1.000,98
Parto cesareo	370-371	2.439,42
Interruzione di gravidanza	381	994,71
<b>Media totale</b>		<b>1.927,89</b>

**Tabella VI**

La tariffa media è stata ottenuta pesando il valore di ciascun DRG per le schede di dimissione ospedaliera relative all'anno 2005 riferite sia al ricovero ordinario che al ricovero in day hospital, in modo da attribuire maggior peso al costo degli interventi effettuati con maggior frequenza. Anche quando presenti più di un DRG in una categoria essi sono stati pesati per le rispettive schede di dimissione [34,35]

di ciascun DRG per le schede di dimissione ospedaliera relative all'anno 2005 riferite sia al ricovero ordinario che al ricovero in day hospital, in modo da attribuire maggior peso al costo degli interventi effettuati con maggior frequenza. Anche quando presenti più di un DRG in una categoria essi sono stati pesati per le rispettive schede di dimissione [34,35].

Il valore totale degli interventi chirurgici aggiuntivi che possono essere effettuati nel tempo risparmiato è, dunque, di € 74.888. Di questa somma, si stima che il costo effettivo delle procedure sia pari all'85% del prezzo rimborsato. Questa percentuale deriva da un confronto tra tariffe DRG nazionali e costi medi rilevati su campo per sette tipi di interventi chirurgici, stimati all'interno di uno studio del Master in Economia e Management dei Servizi Sanitari dell'Università di Ferrara [36]. Considerando una spesa effettiva dell'85% su ogni procedura chirurgica, l'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina determina per l'ospedale un aumento del ricavo annuale sui rimborsi delle operazioni pari a € 11.233 netti.

**Episodi di curarizzazione residua (PORC)**

Un altro aspetto considerato nell'analisi è l'impatto dell'utilizzo di sugammadex sull'incidenza degli episodi di PORC. Dai trial clinici emerge infatti come l'uso di sugammadex sia legato a un rischio minore di ricomparsa del blocco neuromuscolare rispetto all'uso di neostigmina. Una metanalisi del 2007 ha stimato che con la pratica clinica corrente il recupero incompleto della funzionalità muscolare in seguito a trattamento con NMBA si verifica nel 41,3% dei casi [16]. Con l'utilizzo di sugammadex, nei trial clinici di fase I-III sono stati rilevati solo 4 casi di blocco muscolare residuo su un totale di 1.713 pazienti esposti a varie dosi del farmaco, per un'incidenza corrispondente allo 0,23% [37]. L'uso di sugammadex nella popolazione eleggibile al trattamento (188 pazienti) permetterebbe, secondo questi tassi di incidenza, il verificarsi di meno di un caso di PORC all'anno contro i 78 casi che si verificano con la pratica clinica corrente. Il costo degli episodi di PORC è stato calcolato considerando che l'1% dei casi necessita di circa un giorno di trattamento in ICU e il 10% di due giorni aggiuntivi di degenza in ospedale, come stimato nel già citato *Advisory Board* [31]. Il costo di un giorno di degenza in ICU in Italia è stato valutato in un'indagine empirica del 1995 su un campione di 12 centri, che ha stimato un costo medio per giorno trascorso in terapia intensiva pari a circa 1.802.000 lire [38], attualizzati a € 1.263,83 del 2009 [39]. Il costo di un giorno aggiuntivo di degenza è invece in media di € 637 del 2003 (€ 713,87 del 2009 [39]), come emerge da un'analisi dei costi sostenuti, delle prestazioni erogate e dei fattori produttivi impiegati nell'anno 2003 dalle aziende ospedaliere, condotta dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali [40].

I costi totali annui legati ai casi di PORC per la popolazione eleggibile al trattamento risultano così pari a € 12.062 con neostigmina e a € 67 con sugammadex: la riduzione nell'incidenza degli episodi di PORC causata dall'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina determinerebbe un risparmio netto di € 11.995 (Tabella VII).

**Impatto sul budget**

In totale, per una popolazione eleggibile al trattamento con sugammadex di 188 pazienti all'anno, risulta necessario l'acquisto di 225 fiale di prodotto, per un costo complessivo di € 16.687, contro gli € 879 necessari all'acquisizione di neostigmina per lo stesso numero di pazienti. Il costo farmaceutico incrementale determinato dall'inserimento nel prontuario di sugammadex sarebbe dunque pari a € 15.808. Lo svolgimento di 39 interventi chirurgici in più all'anno (grazie al tempo di sala operatoria risparmiato con l'uso di sugammadex) determinerebbe però un aumento nei rimborsi elargiti all'ospedale pari a € 74.888, di cui € 11.233 non risultano effettivamente necessari allo svolgimento dell'intervento e costituiscono un ricavo annuale netto per l'ospedale. A questi si va a sommare il risparmio legato ai casi di PORC evitati, pari a circa € 11.995 all'anno.

L'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina determina dunque un risparmio totale annuo per una sala operatoria di un ospedale di € 7.420. Il costo di acquisizione del farmaco, più elevato di quello di neostigmina, è quindi più che bilanciato dai guadagni e dai risparmi che derivano dalla maggiore efficienza dell'attività operatoria e dalla minore incidenza di PORC determinate dal suo utilizzo (Tabella VIII).

**CONCLUSIONI**

Sugammadex è un nuovo farmaco capace di antagonizzare il blocco neuromuscolare profondo, moderato o d'emergenza. Esso agisce tramite un meccanismo innovativo rispetto a neostigmina, il *reversal* attualmente utilizzato nella pratica clinica, e risulta nettamente più veloce di questa nel ripristinare l'attività neuromuscolare.

Per quanto riguarda il blocco neuromuscolare profondo, sugammadex garantisce un recupero che avviene mediamente entro 3-5 minuti, contro i 50-60 e oltre necessari con neostigmina, che risulta, quindi, poco efficace in questo contesto. Benché l'induzione del blocco profondo sia attualmente poco usata nella pratica clinica,

**Tabella VII**

Vengono considerati gli interventi con durata inferiore a un'ora e che fanno uso di NMBA, in un anno di attività di una sala operatoria. Il costo considerato per giorno di ricovero in ICU è di € 1.263,83 [38,39], mentre il costo per giorno di degenza aggiuntivo è di € 713,87 [39,40]

\* 1 gg di terapia intensiva

° 2 gg di ricovero aggiuntivi

	Neostigmina	Sugammadex
Procedure (n.)		188
Incidenza di casi di PORC (%)	41,3 [16]	0,23 [37]
Casi di PORC ammessi in ICU* (%) [31]		1
Casi di PORC con degenza prolungata° (%) [31]		10
Costo annuale ICU legata a PORC (€)	981	5
Costo annuale degenza prolungata legata a PORC (€)	11.081	62
Costi totali legati ai casi di PORC (€)	12.062	67

	Sugammadex	Neostigmina	Differenza
Costi di acquisizione (€)	16.687	879	15.808
Ricavi netti da interventi addizionali (€)	- 11.233	-	- 11.233
Costi PORC (€)	67	12.062	- 11.995
<b>Costi totali (€)</b>	<b>5.521</b>	<b>12.941</b>	<b>- 7.420</b>

Tabella VIII

Impatto sul budget ospedaliero determinato dall'utilizzo di sugammadex in sostituzione di neostigmina nell'inversione del blocco muscolare indotto da rocuronio e vecuronio. I calcoli sono stati effettuati considerando l'attività di una sala operatoria che effettua 188 interventi con durata inferiore a 1 ora e con utilizzo di NMBA all'anno

sugammadex costituirebbe, comunque, un grande vantaggio nelle operazioni chirurgiche in cui è richiesto. Inoltre, benché rocuronio sia oggi poco utilizzato per il rischio connesso alla sua durata d'azione, la possibilità di usare un antagonista così efficiente ne estenderebbe l'utilizzo in altri casi, come in chirurgia ortopedica, dove si potrebbe indurre più liberamente un blocco profondo, evitando danni ai nervi e facilitando la capacità di manipolazione dei segmenti ossei anche nel caso di procedure chirurgiche poco invasive, che prevedono piccole incisioni. Sugammadex contribuirebbe inoltre a ridurre l'incidenza di PORC, evento comune in seguito all'antagonismo del blocco neuromuscolare indotto dall'uso di anticolinesterasici [41,42].

L'antagonismo del blocco neuromuscolare nelle situazioni di emergenza non può essere effettuato con gli agenti attualmente disponibili. I risultati ottenuti con alte dosi di sugammadex appaiono dunque ancor più rilevanti, anche se bisogna precisare che nel paziente CICV la respirazione spontanea è depressa, oltre che dai miorilassanti, anche da anestetici e oppioidi. Dunque la somministrazione di sugammadex risolverebbe solo parzialmente la situazione; inoltre, in questi casi, è considerato rischioso aspettare il recupero della respirazione spontanea anche dopo la somministrazione del farmaco, e viene comunque applicato il protocollo d'emergenza, che prevede una serie di manovre che possono sfociare nella decisione di effettuare una tracheotomia. Sugammadex rimane comunque un valido strumento di emergenza in caso di miorilassamento indotto da rocuronio, mentre non sono ancora stati effettuati studi per l'inversione d'emergenza dopo uso di vecuronio o di pancuronio. Secondo una lista di caratteristiche ideata subito dopo l'immissione in commercio degli NMBA [43], il miorilassante ideale dovrebbe essere caratterizzato da rapida insorgenza d'azione, assenza di accumulo, rapido recupero neuromuscolare, lievi effetti collaterali, nessun metabolita attivo e un meccanismo d'azione non depolarizzante. Finora nessun farmaco era riuscito a rispecchiare tutte queste caratteristiche, ma oggi l'associazione di rocuronio e sugammadex sembra finalmente soddisfare tutti i requisiti richiesti.

Il costo di acquisizione di sugammadex appare più elevato di quello di neostigmina. Tuttavia, diverse analisi economiche ambientate in diversi Paesi hanno dimostrato come, in chirurgia elettiva, tale costo aggiuntivo possa essere largamente bilanciato dal tempo di sala operatoria guadagnato e dai risparmi legati alla riduzione nell'incidenza di PORC. Nella nostra valutazione l'uso di sugammadex nel contesto italiano determina una diminuzione annuale nelle spese ospedaliere pari a € 7.420 per una sala operatoria che effettua 765 interventi chirurgici l'anno. Questa cifra rappresenta l'impatto massimo che l'utilizzo di Bridion® può determinare sul budget della sala operatoria: il valore è stato infatti determinato assumendo l'utilizzo dei soli rocuronio e vecuronio come farmaci NMBA, il che comporta una leggera sovrastima della popolazione eleggibile al trattamento. L'entità reale dell'impatto economico del farmaco potrebbe dunque essere leggermente inferiore. Il costo aggiuntivo comportato dall'acquisizione del farmaco (€ 15.808) viene infatti largamente bilanciato dai risparmi legati agli episodi di PORC evitati (€ 11.995) e dagli introiti aggiuntivi determinati dal numero maggiore di interventi chirurgici effettuati (€ 11.233).

In una precedente pubblicazione un modello, sviluppato per valutare le conseguenze economiche dell'adozione di sugammadex nel contesto sanitario degli Stati Uniti, ha stimato che l'utilizzo del farmaco in un ospedale statunitense con sei sale operatorie permette di risparmiare 25 minuti di sala al giorno, ovvero 612 ore all'anno, determinando un risparmio di \$ 32.035 (circa € 21.750) nel caso in cui il 25% dei giorni lavorativi vengano retribuiti come lavoro straordinario e di \$ 96.105 (€ 65.249) nel caso in cui gli straordinari siano relativi al 75% dei giorni. Il benefit finanziario così determinato è risultato dipendere principalmente dal costo a cui viene commercializzato il farmaco e dal tasso di adozione dello stesso nella pratica clinica [44].

La valutazione economica svolta dall'azienda produttrice di sugammadex per ottenerne l'approvazione da parte dello *Scottish Medicine Consortium* (SMC) ha prodotto risultati simili a quelli finora presentati [37]. Anche in

questa analisi viene considerata la riduzione nel tempo di utilizzo della sala operatoria come principale fattore determinante il risparmio economico legato all'utilizzo del farmaco. In base a questo risparmio viene poi calcolato un costo approssimativo legato alla riduzione dei casi di PORC.

L'analisi economica presentata all'SMC è stata corredata con una stima dell'impatto budgetario determinato dall'utilizzo di sugammadex su una popolazione di 70.000 pazienti e un orizzonte temporale di 5 anni, ipotizzando per il farmaco una quota di mercato crescente dallo 0,64% nel primo anno al 6,5% nel quinto. Nell'analisi sono stati considerati sia lo scenario relativo alla chirurgia elettiva che quello riguardante l'antagonismo di emergenza del blocco, caratterizzante l'8% circa delle procedure considerate. Senza considerare i vantaggi forniti da sugammadex in termini di tempo di utilizzo della sala operatoria, il farmaco determinerebbe un costo aggiuntivo per l'ospedale pari a poco più di £ 37.400 (€ 40.500) nel primo anno (448 procedure chirurgiche effettuate) e di £ 381.000 (quasi € 431.000) nel quinto (4.564 procedure). Tuttavia, sfruttando adeguatamente i vantaggi in termini di tempo, sugammadex determina un risparmio netto per l'ospedale variabile tra £ 50.000 (anno 1) e £ 504.000 (anno 5) se usato in combinazione con rocuronio (corrispondenti a € 54.000 e € 546.000 circa), e tra £ 20.000 (anno 1) e £ 201.000 (anno 5) se usato in combinazione con vecuronio (corrispondenti, rispettivamente, a quasi € 21.700 e € 218.000).

Per quanto riguarda l'antagonismo immediato del blocco, il costo della combinazione

rocuronio + sugammadex, al dosaggio rispettivo di 1,2 mg/kg e 16 mg/kg, è superiore a quello di una dose di suxametonio con efficacia corrispondente. Tuttavia tale combinazione di farmaci permette di evitare gli effetti collaterali (a volte molto gravi) legati all'uso di suxametonio. L'SMC ha raccomandato l'utilizzo di sugammadex nella reversione immediata del blocco neuromuscolare. Secondo la valutazione economica svolta dall'azienda produttrice riguardo a questa indicazione del prodotto, considerando la reversione rapida del blocco come necessaria nello 0,025% dei casi, l'associazione rocuronio + sugammadex utilizzata al posto di suxametonio determinerebbe un costo aggiuntivo di sole £ 14.662 (circa € 15.833) per anno di vita guadagnato, costo che secondo l'SMC è del tutto accettabile a fronte dei benefici clinici apportati.

In conclusione, i risultati dei trial clinici dimostrano che lo sviluppo di sugammadex è una grande innovazione nel campo dell'anestesia, dal momento che permette di controllare i tempi di recupero dal blocco, consentendo di indurre blocchi neuromuscolari più profondi senza il timore che essi sfuggano al controllo dell'anestesista. Rispetto ai *reversal* attualmente usati, sugammadex permette di ottenere tempi di recupero decisamente più brevi, meno effetti collaterali (tra cui un'incidenza inferiore di PORC) e, soprattutto, apre la possibilità di antagonizzare blocchi profondi e di effettuare l'antagonismo di emergenza.

#### DISCLOSURE

*La presente analisi è stata supportata da Schering-Plough spa.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Guida all'uso dei farmaci. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.guidausofarmaci.it/> (ultima consultazione ottobre 2009)
2. EMEA, Assessment report for Bridion. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/bridion/bridion.htm> (ultima consultazione ottobre 2009)
3. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anesthesia* 2009; 64: 55-65
4. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice. *Anesthesiology* 2008; 108: 1117-40
5. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98: 1333-7
6. Hughes S, Griffiths R. Anaesthesia monitoring techniques. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2002; 3: 477-80
7. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008; 100: 622-30
8. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24

9. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020-5
10. Crosby ET, Cooper RM, Douglas MJ, Doyle DJ, Hung OR, Labrecque P et al. The unanticipated difficult airway with recommendations for management. *Can J Anaesth* 1998; 45: 757-76
11. Combes X, Le Roux B, Suen P, Dumerat M, Motamed C, Sauvat S et al. Unanticipated difficult airway in anesthetized patients: prospective validation of a management algorithm. *Anesthesiology* 2004; 100: 1146-50
12. Benumof JL. Management of the difficult adult airway. With special emphasis on awake tracheal intubation. *Anesthesiology* 1991; 75: 1087-110
13. Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, Posner KL, Lee LA, Cheney FW. Management of the difficult airway: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2005; 103: 33-9
14. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anesthesia* 2009; 64(Suppl): 45-54
15. Bridion®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
16. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302-16
17. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
18. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004; 98: 193-200
19. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Pühringer F, Hofmockel R, Rex C et al. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administration of cisatracurium and rocuronium. *Anesthesia* 2007; 62: 12-17
20. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43
21. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis in respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49: 455-62
22. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7
23. Seymour CW, Martinez A, Christie JD, Fuchs BD. The outcome of extubation failure in a community hospital intensive care unit: a cohort study. *Critical Care* 2004; 8: R322-R327
24. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110: 284-94
25. McDonagh DL, Benedict BE, Kovac AL, Drover D, Brister NW. Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium induced blockade in elderly patients. *Anesthesiology* 2007; 107: A1583
26. Amao R, Zornow MH, McTaggart Cowan R, Cheng DCH, Allard M. Sugammadex safely reverses rocuronium-induced blockade in patients with pulmonary disease. *Anesthesiology* 2007; 107: A1582
27. Informatore Farmaceutico – 69a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2009. Aggiornamento settembre 2009
28. Luchetti M, Cazzaniga P, Domeneghetti F, Bonacquisti M, Marraro GA. Monitoraggio dell'attività di sala operatoria e sviluppo di un database informatizzato. *Acta Anaesth Italica* 2005; 56: 221-31
29. Peduto VA, Chevallier P, Casati A (VIMA Group). A multicenter survey on anesthesia practice in Italy. *Minerva anesthesiologica* 2004; 70: 473-82
30. Gfk strategic marketing, U.S. Healthcare Companies LP, 23 aprile 2007
31. Advisory Board Meeting - *Royal Society of Medicine* 1/10/2008
32. Bridion® – EPAR summary for the public. European Medicines Agency. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/bridion/H-885-en1.pdf> (ultima consultazione ottobre 2009)
33. Curve di crescita Società Italiana di Endocrinologia e di Diabetologia Pediatrica: Altezza e peso da 2 a 20 anni (maschi e femmine). Disponibile on line all'indirizzo <http://www.siedp.it/index/index/atom/20> (ultima consultazione ottobre 2009)

34. DRG – Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie. Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
35. SDO - Statistiche sui ricoveri ospedalieri relative all'anno 2005. Disponibile on line all'indirizzo [http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric\\_informazioni/default.jsp](http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp) (ultima consultazione giugno 2009)
36. Rosito A, Pavanello F, Balzan M, Pizzo E, Gulinati A, Bisi R et al. Strumenti economico aziendali per il governo clinico. Lavoro effettuato da allievi del master di II livello in “Economia e management dei servizi sanitari”. Università degli studi di Ferrara - Facoltà di Medicina e di Economia, 2002
37. Scottish Medicine Consortium, NHS Scotland. Assessment of Sugammadex 100mg/ml solution for injection (Bridion®) No.(527/09). Schering-Plough. 09 January 2009
38. Cavallo MC, Lazzaro C, Tabacchi M, Langer M, Salvo I, Serra G et al. Cost of ICU in Italy. Results from an empirical study on a sample of 12 hospitals. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67: 41-53
39. ISTAT. Indice dei prezzi per le rivalutazioni monetarie. Periodo di riferimento: agosto 2009. Coefficienti mensili. Aggiornato il 16 settembre 2009
40. ASSR -Agenzia Nazionale per servizi sanitari regionali per Ricoveri. Personale e spesa delle aziende ospedaliere (2003). Disponibile on line all'indirizzo [http://www.assr.it/agenas\\_pdf/2\\_Ricoveri\\_personale\\_e\\_spesa\\_aziende\\_ospedaliere\\_\(2003\).pdf](http://www.assr.it/agenas_pdf/2_Ricoveri_personale_e_spesa_aziende_ospedaliere_(2003).pdf) (ultima consultazione ottobre 2009)
41. Harris AM, Welliver M, Redfern R, Kalynych N, McDonough J. Orthopaedic surgery implications of a novel encapsulation process that improves neuromuscular blockade and reversal. *Internet J Orthop Surg* 2007; 7
42. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001; 56: 312-8
43. Savarese JJ, Kitz RJ. Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology* 1975; 42: 236-9
44. Zhang B, Menzin J, Tran MH, Neumann PJ, Friedman M, Sussman M et al. The potential savings in Operating Room time associated with the use of Sugammadex to reverse selected NeuroMuscular Blocking Agents: findings from a hospital efficiency model. ISPOR 13th Annual International Meeting. Toronto, 2008