Nuove risorse terapeutiche nelle ulcere da pressione

Di Francesco Landi *(Centro Medicina dell'Invecchiamento, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)*, Roberto Bernabei *(Centro Medicina dell'Invecchiamento, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)*

Negli ultimi anni è stato chiarito il ruolo di molti fattori direttamente implicati nel processo di cicatrizzazione delle lesioni cutanee. La comprensione di questi fattori è la premessa per sviluppare e studiare le possibili strategie terapeutiche atte a migliorare e accelerare la cicatrizzazione delle ferite cutanee e quindi anche delle ulcere da pressione. La tipologia delle cellule e l'ordine sequenziale con cui queste appaiono nella ferita cutanea sono state ben stabilite. Tuttavia, nonostante le conoscenze scientifiche acquisite sul processo di cicatrizzazione cutanea, molti passaggi di questo complesso percorso non sono stati ancora scoperti e/o completamente spiegati (Landi et al., 2007).

Il processo di riparazione di una ferita cutanea presenta tre fasi ben distinte: infiammazione, proliferazione, maturazione. La fase infiammatoria è caratterizzata da un'alterazione dell'omeostasi cutanea con una reazione di attivazione infiammatoria. Il collagene che viene esposto durante la formazione della ferita, attiva la "cascata" dei fattori coinvolti nella coagulazione, iniziando la fase di infiammazione della ferita stessa. I neutrofili, che rappresentano la seconda risposta cellulare, sono responsabili della "pulizia" della ferita. L'attivazione dei neutrofili e la "sterilizzazione" dell'ulcera rappresentano un momento indispensabile nel processo di guarigione di qualsiasi ferita cutanea; un'ulcera infetta, contaminata dalla presenza di batteri, non può procedere alla cicatrizzazione. Alla fase infiammatoria segue la fase di proliferazione. Questa fase centrale nell'ambito del percorso che porta alla chiusura di un'ulcera cutanea è caratterizzata da differenti processi: epitelizzazione, angiogenesi, formazione del tessuto di granulazione, deposito di collagene.

I fibroblasti si differenziano e iniziano a produrre matrice extracellulare e quindi collagene. Il collagene viene depositato all'interno dell'ulcera e da questo momento la ferita entra nella fase finale della cicatrizzazione. I fibroblasti e la matrice extracellulare modulano reciprocamente la propria attività. I primi rilasciano enzimi proteolitici allo scopo di digerire il tessuto non vitale e depositano abbondanti quantità di nuova matrice extracellulare. La seconda ne condiziona la capacità di sintesi, depositando e rimodellando il tessuto. La fase finale del processo di guarigione dell'ulcera cutanea è la cosiddetta fase di maturazione. Il rimodellamento è legato a una nuova sintesi di collagene bilanciata dal catabolismo della vecchia matrice extracellulare. La comprensione delle fasi della cicatrizzazione e di tutte le cellule e citochine coinvolte, rappresenta la base biologica per lo sviluppo di nuove strategie d'intervento per favorire la guarigione delle ulcere da pressione (Bernabei et al., 1999; Landi et al., 2003).

Le ulcere da pressione in RSA

L'ulcera da pressione rappresenta un problema molto spesso misconosciuto e spesso non adeguatamente trattato (Landi et al., 2007).Per una migliore comprensione del problema è necessario chiarire la definizione e la sua epidemiologia.

In maniera sintetica si definisce ulcera da pressione:

- una lesione tissutale;
- ad evoluzione necrotica;
- che interessa la cute, il derma e gli strati sottocutanei;

- che può raggiungere nei casi più gravi la muscolatura, le ossa e le articolazioni sottostanti.

Da un punto di vista epidemiologico (Landi et al., 2007) è importante ricordare che:

- due milioni e mezzo di pazienti sono trattati annualmente per la presenza di un'ulcera da pressione;
- i pazienti che sviluppano un'ulcera da pressione hanno una probabilità di ammissione in Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA) tre volte maggiore rispetto a pazienti che non presentano questa complicanza;
- le ulcere da pressione presentano una prevalenza e un'incidenza maggiore nei soggetti con 65 anni e più;
- le ulcere da pressione hanno un elevato impatto economico. La prevalenza delle ulcere da pressione a livello del piede (malleolo e calcagno) rappresenta un problema molto rilevante tra gli anziani fragili, in particolare tra gli anziani ospiti di RSA.

La presenza di un'ulcera da pressione cutanea aumenta in maniera molto significativa il costo dell'assistenza medica ed infermieristica. In considerazione della mancanza di evidenze scientifiche e di linee guida univoche e condivise, la ricerca di un trattamento topico efficace è ancora oggi un problema molto rilevante. Il punto di partenza su cui tutti sono d'accordo è che un'ulcera da pressione non potrà mai guarire se è presente un processo infettivo che contamina il letto della ferita.

Fasi del trattamento locale:

- disinfezione dell'ulcera (sempre la prima azione);
- adeguata detersione (contemporanea alla disinfezione);
- granulazione e cicatrizzazione (successivamente si potrà intraprendere una terapia locale con agenti che possano favorire la guarigione della ferita).

Obiettivi dello studio

Negli ultimi dieci anni sono stati condotti molti studi clinici sul trattamento delle ulcere da pressione; tuttavia, una chiara evidenza scientifica non è ancora emersa. Molto spesso la prescrizione della medicazione non viene riportata nella cartella clinica e il protocollo di intervento non viene condiviso tra le varie figure professionali coinvolte. La necessità di ricerche specifiche per sostituire la "personale opinione" con l'evidenza scientifica rimane un punto molto importante per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento delle ulcere da pressione.

In quest'ottica si è deciso di valutare l'effetto del trattamento topico di una medicazione a base di "collagene equino e argento in spray" (VERSUSpray) in pazienti con ulcera da pressione a livello del piede (malleolo o calcagno) con una gravità di Stadio II (soluzione di continuo dell'epidermide e del derma, con conseguente formazione di un'ulcera cutanea superficiale a margini ben definiti) o Stadio III (lesione estesa oltre il derma con interessamento del tessuto sottocutaneo). La scelta di selezionare soggetti con ulcere da pressione con Stadio II e III è stata basata sul presunto tempo di guarigione. Dai dati della letteratura emerge che mediamente questo tipo di lesioni cutanee guarisce in circa 6-8 settimane. Per tale motivo lo studio è stato disegnato per arruolare soggetti con questo tipo di lesione e di eseguire un trattamento controllato per sei settimane. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Cattolica, Policlinico "A. Gemelli" di Roma.

Setting e popolazione per lo studio

Lo studio è stato condotto sui pazienti anziani ultra65enni ricoverati presso le due RSA (Fontecchio e Celano – AQ) del Dipartimento di Scienze Gerontologiche e Geriatriche dell'Università Cattolica di Roma. Dal 1 maggio al 30 ottobre del 2011 tutti gli ospiti già residenti e tutti gli ospiti ammessi nelle due RSA sono stati valutati per l'eleggibilità allo studio.

Criteri d'inclusione. Sono stati inclusi nello studio:

- gli ospiti con più di 65 anni;
- con un'ulcera da pressione al piede (malleolo o calcagno).

Criteri di esclusione. Sono stati esclusi dallo studio:

- gli ospiti che presentavano una chiara infezione dell'ulcera da pressione;
- gli ospiti con una prognosi terminale;
- presenza documentata di arteriopatia obliterante o eziologia venosa dell'ulcera cutanea
- gli ospiti per cui era prevista una durata della degenza inferiore alle 6 settimane.

Nel periodo di osservazione 19 soggetti presenti e/o ammessi in RSA sono stati selezionati per lo studio in quanto mostravano un'ulcera da pressione a livello del piede. Cinque soggetti non sono stati randomizzati (3 hanno rifiutato e 2 erano affetti da malattia terminale).

Disegno dello studio e intervento

Dopo avere eseguito una valutazione iniziale con la scheda di valutazione VAOR-RSA, i 14 soggetti arruolati sono stati divisi in maniera casuale in due gruppi, basandosi sull'età, il sesso e la dimensione dell'ulcera (Fig.1).



Figura 1 – Caratteristiche del trial clinico.

Sette soggetti hanno ricevuto il trattamento con la medicazione a base di "collagene equino e argento in spray" (VERSUSpray), mentre gli altri sette soggetti hanno ricevuto il trattamento locale convenzionale già in uso presso le due strutture (medicazioni avanzate). Per quanto riguarda la detersione e la disinfezione dell'ulcera, i due gruppi hanno ricevuto il medesimo trattamento basato sull'utilizzo di una soluzione a base d'ipoclorito di sodio elettrolitico allo 0,05% (Amukine Med): soluzione antisettica e isotonica che può essere efficacemente utilizzata per la disinfezione della cute lesa.

La concentrazione del cloruro di sodio allo 0.9% corrisponde esattamente a quella delle soluzioni saline fisiologiche, e possedendo la stessa pressione osmotica rispetto ai liquidi biologici non determina condizioni di stress osmotico per le cellule e i tessuti. Inoltre, l'ipoclorito di sodio allo 0.05% ha lo stesso spettro di azione dello iodio, non colora la lesione, non interferisce con il metabolismo degli ormoni tiroidei, non presenta limitazioni di impiego.

Altri trattamenti preventivi (ad esempio, presidi antidecubito) e trattamenti specifici (ad esempio, supporto nutrizionale) sono stati valutati ed applicati ai singoli soggetti in base alle necessità, indipendentemente dal protocollo di studio. La progressione del processo di cicatrizzazione è stato valutato calcolando settimanalmente la dimensione dell'ulcera (fotografia digitale e misurazione diretta con foglio di carta millimetrato) e attraverso la scala di valutazione Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH Tool 3.0).

Risultati

All'inizio dello studio, grazie alla tipologia di randomizzazione, si sono ottenuti due gruppi omogenei, senza differenze statisticamente significative, in termini di età, sesso, caratteristiche cliniche e funzionali (Tab.1).

Caratteristiche	Trattati n = 7	Controlli n = 7	p
Età, anni	84.0 ± 7.1	83.8 ± 5.5	0.96
Sesso			
Donne	4 (57)	4 (57)	0.71
Uomini	3 (43)	3 (43)	
Cognitive performance scale (CPS)	4.4 ± 0.9	4.8 ± 0.8	0.41
ADL score	3.7 ± 0.7	4.0 ± 0.8	0.51
IADL score	5.8 ± 1.0	5.7 ± 1.1	0.81
Numero di malattie	5.5 ± 0.9	5.4 ± 0.9	0.78

CPS: range 0-6, al valore più alto corrisponde la maggiore compromissione.
ADL e IADL: range 0-7, al valore più alto corrisponde la maggiore compromissione.

Tabella 1- Caratteristiche generali dei partecipanti allo studio.

Le dimensioni medie delle lesioni cutanee erano simili nei due gruppi al momento di iniziare il trattamento. L'area media delle ulcere si presentava di 657 mm2 nel gruppo d'intervento e 678 mm2 nel gruppo di controllo (p=0.9). Dopo sei settimane di trattamento, l'area media delle ulcere nel gruppo d'intervento (collagene + argento) era 132 mm2 rispetto ai 334 mm2 del gruppo di controllo (p=0.02) (Fig. 2).

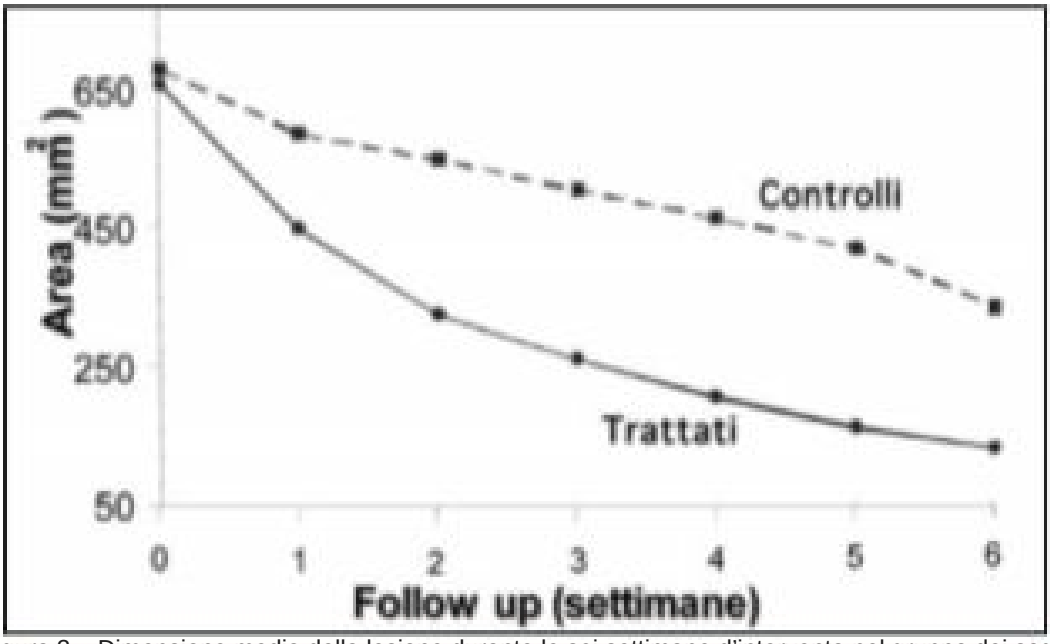


Figura 2 – Dimensione media della lesione durante le sei settimane d'intervento nel gruppo dei soggetti trattati con argento e collagene rispetto al gruppo di soggetti di controllo.

La riduzione media dell'area dell'ulcera, aggiustata per la grandezza iniziale, era di 529 mm2 nei soggetti trattati con collagene e argento rispetto ai 339 mm2 dei soggetti del gruppo di controllo (p =0.02) (Fig.3).

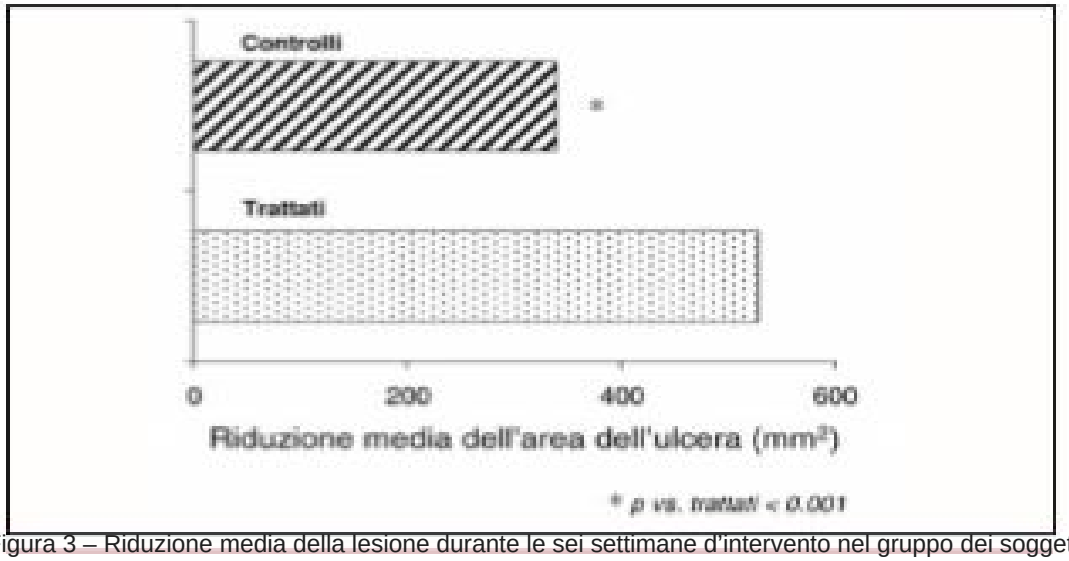


Figura 3 – Riduzione media della lesione durante le sei settimane d'intervento nel gruppo dei soggetti trattati con argento e collagene rispetto al gruppo di soggetti di controllo.

Per quanto riguarda il PUSH score, scala che valuta la grandezza dell'ulcera, la presenza di essudato e il tipo di tessuto, è stato osservato un comportamento analogo. Infatti, nei due gruppi, il valore medio del PUSH score all'inizio dello studio era di circa 10. Al termine delle sei settimane di osservazione, il valore medio del PUSH score era di 3.7 nel gruppo trattato e di 7.2 nel gruppo di controllo. In particolare, tutte le ulcere trattate con il collagene e l'argento in formulazione spray hanno mostrato una significativa accelerazione del processo di cicatrizzazione. Inoltre, è importante sottolineare che nessuno dei

soggetti trattati ha mostrato effetti collaterali locali e/o sistemici.

Conclusioni

I risultati del presente studio pilota dimostrano innanzitutto l'importanza di un'adeguata e persistente disinfezione/detersione della ferita. Si può ipotizzare che l'azione disinfettante e non lesiva dell'ipoclorito di sodio elettrolitico allo 0.05% sia stata mantenuta dall'azione di controllo della carica batterica esercitata dell'argento (Fig. 4).

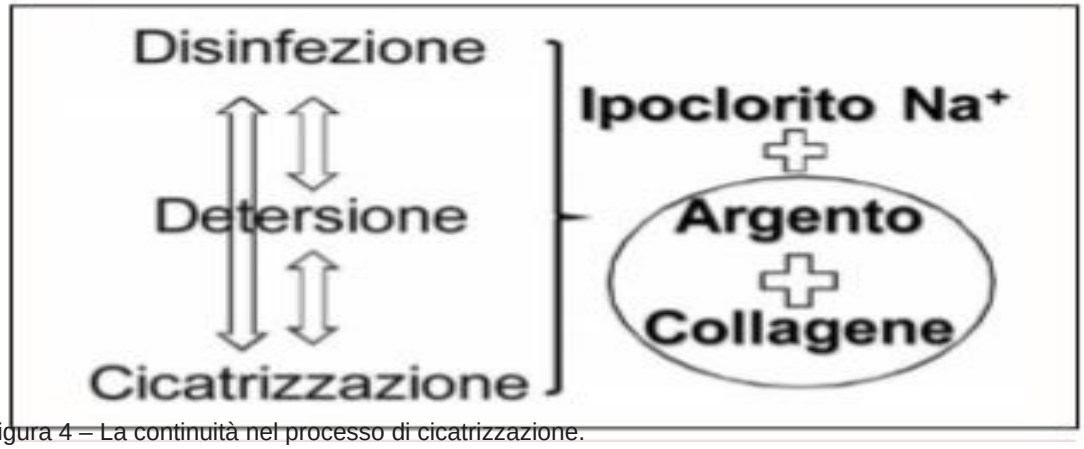


Figura 4 – La continuità nel processo di cicatrizzazione.

Inoltre, il veicolare in forma spray un'adeguata quantità di collagene si è rivelata un'ottima strategia per promuovere la riparazione tessutale ed accelerare il processo di cicatrizzazione. Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato il ruolo centrale svolto dal collagene nel promuovere e determinare la guarigione delle ferite cutanee (ArnoldLong et al.,2010).

L'azione del collagene durante le varie fasi di cicatrizzazione è espletata attraverso importanti meccanismi d'azione:

- effetto emostatico e di attivazione/aggregazione delle piastrine;
- rilascio fattore di crescita piastrinico (PDGF) che esercita un importante stimolo nel processo ripartivo cutaneo;
- richiamo all'interno della ferita di macrofagi e fibroblasti;
- interazione diretta con la fibronectina;
- azione stabilizzante la struttura extracellulare;
- stimolo formazione trama ancoraggio architetturale per i fibroblasti.

In considerazione di questi meccanismi d'azione e della plausibilità biologica descritta, l'uso di medicazioni a base di collagene e argento trova una specifica indicazione nel trattamento delle ulcere da pressione cutanee. L'iniziale trattamento di disinfezione con l'ipoclorito di sodio elettrolitico consente una corretta pulizia del letto dell'ulcera, presupposto indispensabile per dare inizio alla fase di cicatrizzazione.

BIBLIOGRAFIA

Arnold-Long M, Johnson R, Reed L. Negative pressure wound therapy overlay technique with collagen dressings for non

healing wounds. J Wound Ostomy Continence Nurs 2010;37:549-53.

Bernabei R, Landi F, Bonini S, Onder G, Lambiase A, Pola R, Aloe L. Effect of topical application of nerve-growth factor on pressure ulcers. Lancet 1999;354:307.

Landi F, Onder G, Russo A, Bernabei R. Pressure ulcer and mortality in frail elderly people living in community. Arch Gerontol Geriatr 2007;44:S21723.

Landi F, Aloe L, Russo A, Cesari M, Onder G, Bonini S, Carbonin PU, Bernabei R. Topical treatment of pressure ulcers with nerve growth factor: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2003;139(8):635-41.