

ABSTRACT

INTRODUZIONE: l'incidenza del diabete mellito è aumentata rapidamente in tutto il mondo e la complicanza più frequente e difficile da trattare del diabete è l'ulcera del piede diabetico che è la principale causa di ospedalizzazione nonché di amputazione non traumatica. Le ferite croniche sono difficili da curare e la guarigione è lenta. La guarigione dell'ulcera del piede diabetico può essere ritardata o impedita per molte ragioni, tra cui l'infiammazione cronica, infezione, neuropatia sensoriale, disturbi motori del piede, edema e alti livelli di glucosio nel sangue e nell'area dell'ulcera.

La terapia ottimale per le ulcere del piede diabetico rimane poco definita. La garza imbevuta di soluzione salina (MWC = moist wound care) è stata considerata il metodo standard, ma è difficile mantenere costantemente un ambiente umido per la ferita con queste medicazioni (che devono essere sostituite almeno due volte al giorno). Successivamente, sono state sviluppate varie tecnologie avanzate, tra cui la medicazione avanzata per ferite umide (AMWT = advanced moist wound therapy) (idrogel, idrocolloidi, schiume, alginati, ecc.), composti di debridement enzimatici, fattori di crescita, ossigenoterapia iperbarica, sostituti cutanei, terapia a pressione negativa (NPWT = negative pressure wound therapy), ecc. La terapia a pressione negativa, come nuova terapia emergente, è un sistema non invasivo che utilizza una pressione negativa controllata e localizzata in maniera continua o intermittente, tramite una pompa specifica, che è collegata alla medicazione con schiuma a pori aperti, raccoglie gli essudati dalla ferita e è in grado di promuovere la guarigione di vari tipi di ferite tra cui l'ulcera del piede diabetico.

OBIETTIVO: revisionare la letteratura, all'interno delle banche dati, per confrontare l'efficacia e la sicurezza della terapia a pressione negativa con la medicazione umida delle ferite nel trattamento delle ulcere del piede diabetico.

MATERIALI E METODI: tra marzo 2024 e settembre 2024 è stata realizzata una revisione narrativa della letteratura tramite le banche dati PubMed, Cochrane, utilizzando le parole chiave per la ricerca degli articoli più pertinenti, come "diabetic foot ulcer, negative pressure wound therapy, moist wound therapy". Sono stati inclusi articoli

pubblicati dal 2005 ad oggi, e dalla ricerca effettuata, sono risultati rispondenti al quesito di ricerca 9 articoli.

RISULTATI: sono stati inclusi in questo studio 9 articoli e dai risultati della ricerca emerge che un numero maggiore di pazienti sottoposti a terapia a pressione negativa rispetto a quelli sottoposti a medicazione umida ha ottenuto più velocemente la chiusura completa dell'ulcera [Blume, et al [37] 73 pazienti su 169 (43,2%) (NPWT) rispetto 48 pazienti su 166 (28,9%) (AMWT)].

Con la terapia a pressione negativa c'è una maggiore diminuzione dell'area della ferita [Ravari, et al [40] $39,5 \pm 9,1 \text{ cm}^2$ prima vs. $28,8 \pm 8,5 \text{ cm}^2$ dopo (NPWT) rispetto a $36,9 \pm 10,4 \text{ cm}^2$ prima vs. $54,2 \pm 12,5 \text{ cm}^2$ dopo (MWC)], aumento più rapido del tasso di comparsa del tessuto di granulazione [El-Barbary, et al [42] 50 giorni (NPWT) rispetto 88 giorni (AMWT)] e un minor rischio di amputazione o resezione [Lone, et al [41] 3,6% (NPWT) rispetto 10,7% (MWC)].

CONCLUSIONE: la terapia a pressione negativa accelera il processo di guarigione della ferita e riduce il rischio di amputazione, senza alcuna frequenza aggiuntiva di eventi avversi rispetto alle medicazioni umide, nei pazienti con ulcere del piede diabetico. La NPWT si è dimostrata sicura e più efficace della medicazione umida per il trattamento delle ferite del piede diabetico.

Questa terapia sottovuoto è un metodo ben tollerato con poche controindicazioni o complicazioni, il che rende la terapia altamente raccomandata per il trattamento delle ulcere del piede diabetico.

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1.....	3
IL PIEDE DIABETICO.....	3
1.1 DEFINIZIONE.....	3
1.2 PATOGENESI DELL'ULCERA DEL PIEDE DIABETICO	4
1.2.1 NEUROPATIA	5
1.2.2 ARTERIOPATIA PERIFERICA	7
1.3 EPIDEMIOLOGIA	9
1.4 PREVENZIONE ULCERE DEL PIEDE DIABETICO.....	10
1.5 CLASSIFICAZIONE DELLA LESIONE DEL PIEDE DIABETICO	11
CAPITOLO 2.....	14
TRATTAMENTO DELLE LESIONI DEL PIEDE DIABETICO	14
2.1 GUARIGIONE DELLE FERITE	14
2.2 WOUND BED PREPARATION (WBP).....	14
2.2.1 GESTIONE DEI TESSUTI.....	16
2.2.2 CONTROLLO DELL'INFEZIONE-INFIAMMAZIONE.....	19
2.2.3 MACERAZIONE: EQUILIBRIO DELL'UMIDITÀ	20
2.2.4 AVANZAMENTO EPITELIALE	21
2.3 LE MEDICAZIONI	21
2.3.1 TIPOLOGIE DI MEDICAZIONI AVANZATE.....	23
2.3.2 TERAPIE AVANZATE.....	26
CAPITOLO 3.....	33
REVISIONE DELLA LETTERATURA.....	33
3.1 QUESITO CLINICO.....	33
3.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	33
3.3 MATERIALE E METODI	33
3.4 KEYWORDS DI RICERCA	34
3.5 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE DEGLI ARTICOLI.....	34
3.6 RISULTATI	35
3.7 ANALISI DEI RISULTATI	40
3.8 DISCUSSIONE	50
3.9 CONCLUSIONE	52

<i>BIBLIOGRAFIA</i>	54
----------------------------------	-----------

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una malattia metabolica cronica associata a varie complicanze, tra cui le ulcere del piede diabetico. L'ulcera del piede diabetico è una complicanza frequente e invalidante per chi ne soffre. Si stima infatti che le ulcere del piede diabetico si manifestino in circa il 25% dei pazienti diabetici, causando un alto tasso di amputazioni, ingenti spese sanitarie e una ridotta qualità della vita. La patogenesi dell'ulcera del piede diabetico è classificata in neuropatia periferica (perdita di sensibilità associata ad aumento della pressione plantare), arteriopatia periferica (insufficienza vascolare), infezione. Queste ulcere spesso non vengono rilevate finché non diventano irreversibili, pertanto la prevenzione gioca un ruolo fondamentale su di esse. Le ulcere del piede diabetico sono ferite difficili da guarire o che comunque richiedono molto tempo per la loro guarigione. Pertanto, il quesito di ricerca nasce proprio dall'esigenza di trovare una medicazione adeguata a poter guarire questa lesione senza incorrere nell'amputazione. I principali trattamenti per le ulcere diabetiche comprendono le medicazioni avanzate, tra cui: idrocolloidi, schiume, idrogel, ecc; e le terapie avanzate: la terapia a pressione negativa, trattamenti topici, innesti cutanei, terapie con cellule staminali, ecc.

La scelta di approfondire il presente tema è motivata dalle stesse ragioni che mi hanno spinto a iscrivermi al corso di laurea in infermieristica. Fin da giovane, ho nutrito un profondo interesse per il campo delle lesioni e delle medicazioni; ogniqualvolta si presentava una situazione di emergenza, come ad esempio la presenza di sangue, ero tra le prime a offrire il mio aiuto. Questa predisposizione è stata ulteriormente alimentata dall'esperienza personale con mia nonna, affetta da diabete, che necessitava di cure per un'ulcera al piede. Le infermiere del servizio di assistenza domiciliare che venivano a medicarla mi insegnarono a gestire la sua ferita nei giorni in cui loro non potevano essere presenti, rendendomi di fatto una caregiver, sebbene in modo inconsapevole. Durante questi tre anni di formazione accademica, il mio interesse per l'ambito delle medicazioni è cresciuto ulteriormente, rafforzando la mia passione e il mio desiderio di specializzarmi in questo settore.

La tesi è articolata in 3 capitoli che sono così suddivisi:

1. Nel primo capitolo viene introdotta la definizione del piede diabetico, la patogenesi che porta all'insorgenza di tale patologia, i dati epidemiologici, la prevenzione e le varie classificazioni della lesione del piede diabetico.
2. Nel secondo capitolo vi è una panoramica sui vari tipi di medicazioni disponibili per trattare le ulcere del piede diabetico, esse si suddividono in due grandi tipologie: le medicazioni avanzate e le terapie avanzate.
3. Nel terzo capitolo viene effettuata una revisione della letteratura nelle banche dati scientifiche, e viene affrontata una discussione sui risultati ottenuti da essa.

CAPITOLO 1

IL PIEDE DIABETICO

1.1 DEFINIZIONE

L'espressione piede diabetico designa una complicanza tardiva che si può manifestare in soggetti colpiti da diabete mellito [1]. Il diabete mellito è una patologia cronica causata da un'alterata regolazione di glucosio nel sangue. Le persone che sono colpite da diabete mellito sono soggette a complicanze a carico dei reni, della retina e del sistema nervoso e circa il 34% dei pazienti presenta un'ulcera del piede diabetico [2].

Il piede diabetico è la complicanza con il più alto impatto sociale ed economico in quanto è responsabile di cure prolungate e reiterati ricoveri ospedalieri ed è il motivo più consueto di amputazione non traumatica degli arti inferiori [1].

Il piede diabetico fu descritto per la prima volta da Oakley nel 1956. Nel 1972, Catterall lo definì come la perdita di sensibilità dovuta a neuropatia e perdita di vitalità dovuta a ischemia, insieme a un'infezione dei piedi [3].

L'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) definisce il piede diabetico come "la condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione di tessuti profondi associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori".

Questa definizione è stata poi aggiornata in: "piede con alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica" in modo tale da estendere tale definizione anche ai soggetti diabetici che non hanno ancora sviluppato un'ulcera ma che comunque sono a rischio di svilupparla [4].

1.2 PATOGENESI DELL'ULCERA DEL PIEDE DIABETICO

L'ulcera è la conseguenza di una rottura della barriera dermica, con esito di abrasione del tessuto sottocutaneo sottostante [5].

Le basi eziopatogenetiche del piede diabetico possono essere vascolari (piede ischemico) o neurologiche (piede neuropatico) anche se spesso si verificano quadri misti (piede neuroischemico). Figura 1: Percorsi che conducono all'ulcera plantare nel diabetico [7].

A questi due momenti causali fondamentali si somma spesso una componente infettiva che può peggiorare l'atteggiamento prognostico e che implica un adeguato e tempestivo approccio terapeutico [6].

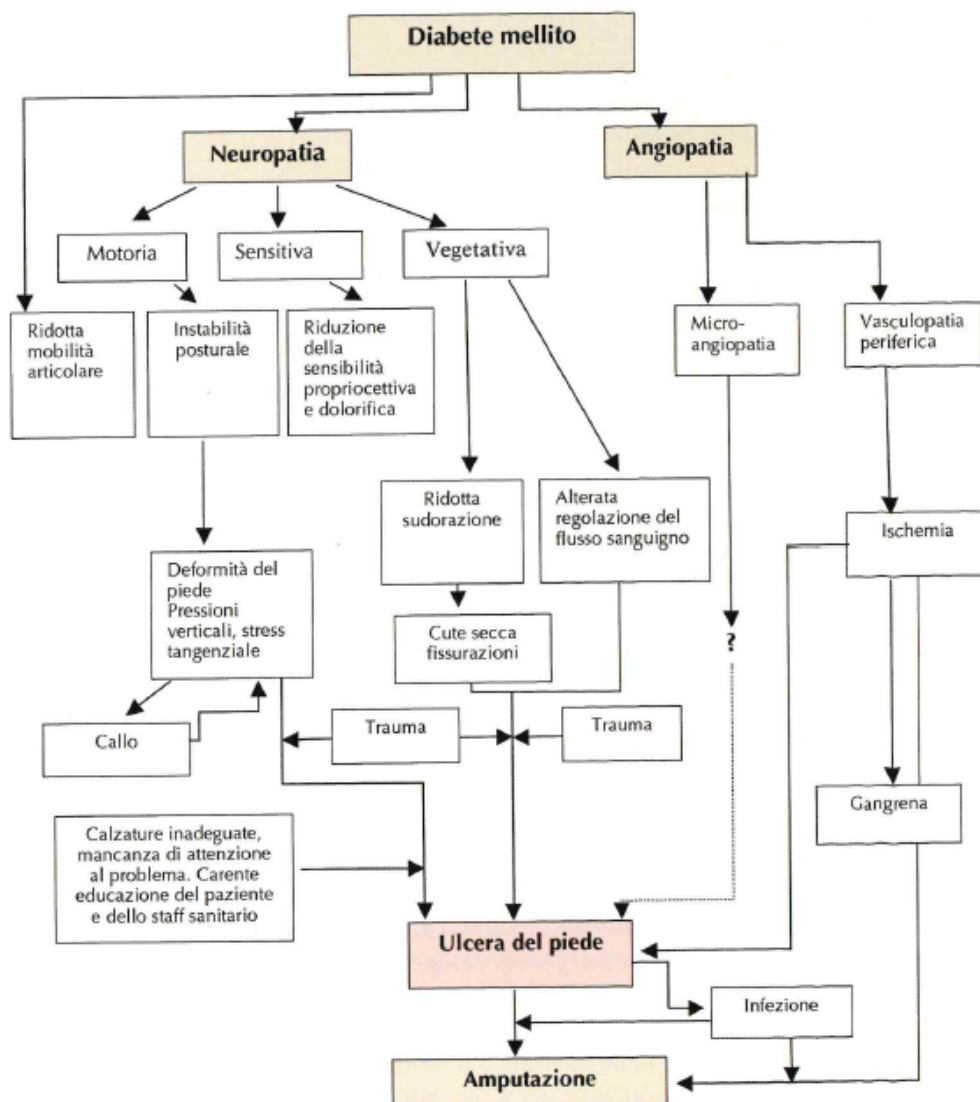


Figura 1

1.2.1 NEUROPATIA

La neuropatia diabetica è una delle più frequenti complicanze croniche del diabete mellito e insorge in una condizione di iperglicemia di lunga durata [6]. La neuropatia diabetica può essere sensitiva, motoria e/o vegetativa [8]. La neuropatia periferica distale sensomotoria è il tipo più comune.

Neuropatia sensitiva: di solito le fibre nervose piccole vengono danneggiate prima rispetto alle fibre nervose più grandi. La disfunzione dei nervi delle piccole fibre porta a cambiamenti sensoriali. I difetti sensoriali, come i difetti nella percezione del dolore e della temperatura, sono clinicamente chiamati deficit sensoriali protettivi, questo si traduce in una progressiva riduzione della sensibilità tattile, termica e dolorifica. La perdita della sensazione protettiva porta ad una perdita di sensibilità alle lesioni e alla stimolazione degli arti inferiori, portando così a continui traumi inconsci, che tendono a formare ulcere. Di solito, le ulcere diabetiche si riscontrano quando si osservano macchie di sangue sui calzini e sul pavimento. Rispetto ai pazienti con diabete che si presentano senza neuropatia, i pazienti con diabete che presentano una perdita sensoriale protettiva hanno un rischio 7 volte maggiore di sviluppare ulcere diabetiche nel piede [9]. Il piede insensibile non avverte l'individuo di apportare gli aggiustamenti o i cambiamenti necessari per arrestare gli insulti responsabili della progressione della ferita e dell'infezione [10].

Neuropatia motoria: colpendo sia i muscoli intrinseci del piede che quelli della gamba, altera sia la biomeccanica che l'anatomia del piede e ciò causa un'alterata capacità di carico del piede [11] e deformità dello stesso quali: dita a martello, alluce valgo, caduta delle teste metatarsali, piede equino e retropiede varo [6].

L'aumento del carico pressorio sul piede comporta un collasso dell'arco plantare, perdita di stabilità delle articolazioni metatarso-falangee ed atassia [6]. L'ulcera perforante plantare (Figura 2: Diagramma illustrante lo sviluppo dell'ulcera neuropatica nel piede diabetico [8]) è tipica del collasso dell'arco plantare in quanto i carichi di pressione nell'avampiede sono maggiori [8].

Le alterazioni ossee ed articolari sono note come artropatia di Charcot¹ che possono causare gravi deformità ed ulcerazioni plantari [11].

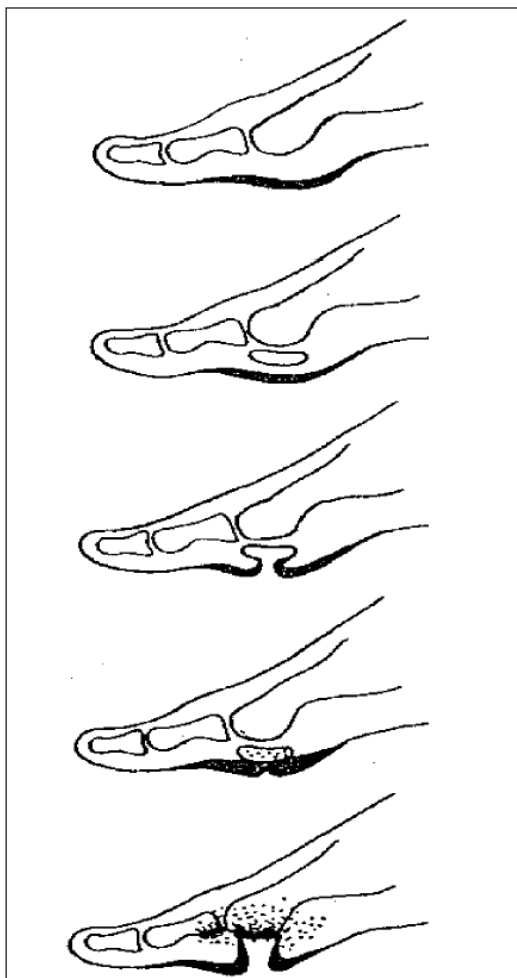


Figura 2

Neuropatia autonoma riduce l'attività delle ghiandole sudoripare, lasciando la pelle secca e screpolata, aumentando così il rischio di prurito e infezioni, che inibiscono la guarigione delle ferite [12]. La compromissione della sudorazione contribuisce alla formazione di placche e fessure ipercheratosiche nella pelle. Il callo (aumento della glicazione della cheratina) diventa spesso, premendo sui tessuti molli sottostanti contribuendo all'ulcerazione [10].

¹ Il piede di Charcot è la classica deformità del piede diabetico neuropatico.

1.2.2 ARTERIOPATIA PERIFERICA

Nella malattia arteriosa periferica, l'iperglicemia causa disfunzione endoteliale vascolare e una ridotta produzione di vasodilatatori da parte dell'endotelio, che si traduce in costrizione dei vasi sanguigni. L'iperglicemia nel diabete aumenta il trombossano A2, un vasocostrittore con proprietà protrombotiche che si traduce in un aumento del rischio di ipercoagulabilità. Anche l'ipertensione e la dislipidemia contribuiscono all'insorgenza della malattia arteriosa periferica. Questi fattori causano una malattia arteriosa occlusiva, che comporta un'ischemia degli arti inferiori e accresce il rischio di sviluppare ulcere. A tal punto, le ulcere che si sono sviluppate possono essere facilmente infettate, evolvere in gangrena e finire con un'amputazione della parte inferiore della gamba (sotto il ginocchio) [13]. Figura 3: scala verso l'amputazione [14].

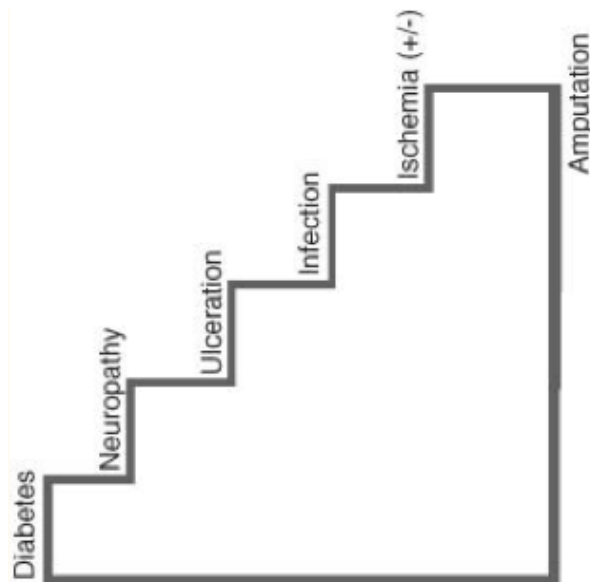


Figura 3

Le manifestazioni cliniche della malattia arteriosa periferica sono diminuzione della temperatura cutanea, pigmentazione, pulsazione delle arterie degli arti indebolita o assente e persino claudicatio intermittente, dolore a riposo e ulcerazione degli arti inferiori. L'ischemia a lungo termine e l'ipossia rendono le aree soggette a ulcere tissutali [9].

La claudicatio intermittente è definita come crampi o spasmi dolorosi solitamente nei muscoli del polpaccio, ma può essere presente anche nelle cosce o nei glutei. La claudicatio intermittente è aggravata dall'esercizio fisico che costringe il soggetto a smettere di camminare ed è alleviata dal riposo. Nei casi gravi di malattia arteriosa

periferica, il dolore può essere presente anche a riposo, gli arti possono mostrare alterazioni in gangrena, perdita di tessuto; che è nota come ischemia critica degli arti [15]. La claudicatio intermittente è classificata come lieve, moderata o grave a seconda del grado di difficoltà e della distanza percorsa.

Claudicatio intermittente, dolore a riposo, ulcerazione e gangrena sono la base per valutare il grado di ischemia nel piede diabetico. Per i criteri di classificazione fare riferimento alla classificazione di Rutherford (figura 4) [3].

Classificazione di Rutherford.

Classificazione	Sintomi
Grado 0	Asintomatico
Grado 1	Lieve claudicatio intermittente*
Grado 2	Claudicatio intermittente moderata **
Livello 3	Grave claudicatio intermittente ***
Grado 4	Dolore a riposo
Grado 5	Ulcera limitata, necrosi
Grado 6	Ulcerazione estesa, necrosi

Nota:

*: con l'aiuto del tapis roulant, la pendenza è del 12%, la velocità è di 60–70 m/min, la distanza percorsa senza dolore (PFWD) è > 300–500 m

**: PFWD è > 100–300 m

***: PFWD ≤ 100 m

Figura 4

Nei pazienti con diabete, il rischio di malattia arteriosa periferica è aumentato dall'età avanzata, dalla durata del diabete, dall'iperglicemia non controllata e dall'associazione con la neuropatia periferica diabetica [15].

Per ogni aumento dell'1% dell'emoglobina glicosilata (HbA1c), il rischio di malattia vascolare periferica aumenta del 25-28%. L'ischemia è il fattore più importante che impedisce la guarigione delle lesioni [3].



Figura 5: gangrena in un paziente con diabete di tipo 2 e grave arteriopatia periferica [15].

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Attualmente, si stima che 537 milioni di persone in tutto il mondo siano affette da diabete (IDF 2024) [16]. Negli ultimi due decenni, la prevalenza globale del diabete mellito è aumentata in modo significativo, principalmente a causa di diversi fattori sociali ed economici. Le proiezioni indicano che entro il 2030, circa 643 milioni di persone avranno il diabete [16] e entro il 2045, la stima sale a circa 780 milioni di persone con il diabete, con un aumento di quasi il 50% entro i prossimi 20 anni [17].

L'ulcerazione del piede colpisce il 15-34% dei diabetici ad un certo punto della loro vita. Ogni anno più di 1 milione di persone subiscono un'amputazione di un arto, oppure si verifica un'amputazione ogni 30 s. Si stima che la prevalenza delle ulcere del piede sia compresa tra il 19% e il 34%, mentre il tasso di recidiva delle ulcere del piede è stimato al 40% entro un anno e al 65% entro 3 anni. La maggior parte delle amputazioni è preceduta da un'ulcera al piede e l'IWGDF 2019 stima che dopo un'amputazione maggiore fino alla metà di questo gruppo morirà entro 5 anni [10].

Ogni anno sono sottoposti ad amputazione 7 mila pazienti italiani (il 40 % di questi va incontro ad un'amputazione maggiore dell'arto inferiore). Il cosiddetto 'piede diabetico' (ulcera del piede) ha un alto impatto epidemiologico; colpisce infatti il 5 % dei pazienti diabetici (circa 300 mila italiani) e determina un consumo di risorse pari al 25 % circa

della spesa complessiva per l'assistenza ai pazienti diabetici. Il piede diabetico rappresenta inoltre il 2-4 % di tutti i ricoveri per diabete. La qualità di vita del paziente con ulcera del piede risulta gravemente compromessa per i lunghi tempi di guarigione e per la necessità di una continua sorveglianza in prevenzione secondaria [18].

1.4 PREVENZIONE ULCERE DEL PIEDE DIABETICO

Secondo le linee guida dell'International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) (2019), cinque aspetti salienti favoriscono la prevenzione delle ulcere diabetiche:

1. *Identificare del soggetto ad alto rischio;*
2. *Regolare ispezione ed esame del piede e della calzatura;*
3. *Educare il paziente e la sua famiglia;*
4. *Usare calzature appropriate;*
5. *Trattare i fattori di rischio per l'ulcerazione*

Innanzitutto, si dovrebbe effettuare un esame regolare dei piedi. In assenza di sintomi, il rischio di ulcerazione del piede è basso, ma questo non può essere trascurato e si deve effettuare un esame annuale. La conoscenza delle pratiche di auto-cura del piede e il riconoscimento dei segni di ulcerazione dovrebbero essere insegnati alle persone con diabete. Anche piccoli cambiamenti nel comportamento, come la sostituzione delle scarpe, sono importanti. Indossare scarpe inappropriate o camminare a piedi nudi sono le principali cause di traumi al piede che portano all'ulcerazione del piede nei diabetici. Si raccomanda di utilizzare scarpe su misura per adattarsi a qualsiasi cambiamento nella struttura del piede o nella biomeccanica del piede. Si raccomanda anche di trattare qualsiasi fattore di rischio modificabile o segno pre-ulcerativo. Ciò include la rimozione dei calli; la protezione delle bolle o il loro drenaggio se necessario; il trattamento delle unghie incarnite o ispessite; e la prescrizione di terapie appropriate per le infezioni fungine [13].

Non indossare mai le scarpe senza calze e cambiare le calze ogni giorno. Lavare i piedi ogni giorno, con acqua tiepida, e asciugarli bene, specialmente tra le dita. Dopo aver asciugato i piedi massaggiarli con una crema idratante, per mantenere la pelle elastica e morbida ed evitare ispessimenti e callosità. Evitare le temperature troppo calde o troppo

fredde. Porre grande attenzione nell'eseguire il taglio delle unghie in quanto il deficit di sensibilità soprattutto se abbinato ad una arteriopatia periferica può far sì che qualsiasi piccola lesione si possa trasformare in una pericolosa lesione [18].

L'educazione riduce il numero delle amputazioni più radicali [8].

1.5 CLASSIFICAZIONE DELLA LESIONE DEL PIEDE

DIABETICO

Sebbene ci siano numerose condizioni predisponenti che concorrono all'instaurarsi del processo infettivo (neuropatia periferica, traumi, deformità articolari e alterazioni della perfusione), nessuna di loro da sola è sufficiente perché ciò avvenga; la soluzione di continuo della cute è la causa primaria dell'episodio infettivo, senza la quale nessuna delle alterazioni sopra menzionate avrebbe la possibilità di determinare un'infezione.

La classificazione e la stadiazione delle lesioni ulcerative rappresenta parte integrante della patogenesi delle infezioni del piede diabetico.

Il primo passo nel trattamento della lesione del piede consiste nella valutazione dell'entità del danno tissutale con una chiara definizione del rischio, che possa essere utilizzata come guida per la terapia e la prognosi [11].

Un tempestivo ed adeguato trattamento dell'ulcera può portare alla prevenzione dell'amputazione del piede, preservando la qualità della vita del soggetto [15].

Fino ad oggi non è stato pubblicato alcun sistema universalmente accettato; vari sistemi di classificazione vengono utilizzati per descrivere e valutare la gravità dell'ulcera del piede [19].

La classificazione di Wagner (1979) (Figura 6 [11]) è stata ampiamente utilizzata ed è ancora oggi tra i sistemi di classificazione più conosciuti, sebbene ora sia utilizzata raramente nella pratica clinica in quanto presenta alcuni limiti. Il maggior limite della classificazione di Wagner è dovuto al fatto che essa non considera le condizioni vascolari del piede e quindi non valuta la presenza o meno ischemia. L'ischemia è uno dei fattori che condizionano maggiormente l'evoluzione della lesione [11].

Questo sistema valuta la profondità dell'ulcera e la presenza di osteomielite o cancrena [5].

Grado 0	Non ulcerazioni attive, eventuali deformità o cellulite
Grado 1	Ulcera superficiale
Grado 2	Ulcera profonda fino al tendine, alla capsula articolare o all'osso
Grado 3	Ulcera profonda con ascesso, osteomielite o artrite settica
Grado 4	Gangrena localizzata, all'avampiede o al tallone
Grado 5	Gangrena di tutto il piede

Figura 6

Si sono poi sviluppati dei sistemi di classificazione più recenti, come il sistema di classificazione sviluppato dall'Università del Texas (2001) (figura 7 [11]). La classificazione delle lesioni "Texas" si sviluppa attraverso due assi: sulle ascisse viene valutata la profondità tissutale del danno, dalla lesione superficiale epitelizzata fino all'ulcera interessante l'osso; invece sulle ordinate viene valutata la gravità progressivamente crescente con la presenza di infezione, ischemia od entrambe. Per lesioni pre-ulcerative si intendono ipercheratosi, onicodistrofie, ipotrofie e disidrosi cutanee. Invece le lesioni post-ulcerative sono cicatrici e danni secondari agli interventi terapeutici.

Secondo la classificazione "Texas" ogni lesione viene identificata da un numero romano e da una lettera (es. IA, IIC, IIID etc.) [11].

	<i>0</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
<i>A</i>	Lesione pre- o post-ulcerativa, completamente epitelizzata	Ulcera superficiale non coinvolgente tendine, capsula ed osso	Ulcera profonda fino al tendine o alla capsula articolare	Ulcera profonda fino all' osso o all'articolazione
<i>B</i>	Più infezione	Più infezione	Più infezione	Più infezione
<i>C</i>	Più ischemia	Più ischemia	Più ischemia	Più ischemia
<i>D</i>	Più infezione ed ischemia	Più infezione ed ischemia	Più infezione ed ischemia	Più infezione ed ischemia

Figura 7

Il sistema di classificazione delle lesioni Texas è più utile per prevedere l'amputazione rispetto al sistema di classificazione Wagner [19].

Il sistema di Dimensioni (area, profondità), Sepsis, Arteriopatia e Denervazione [S(AD)SAD] è progettato principalmente per audit clinici. Questo sistema contiene cinque elementi che vengono valutati in gradi 0-3 in base alla gravità, vale a dire dimensione (area, profondità), infezione (sepsi), ischemia (arteriopatia) e neuropatia (denervazione) [19].

È stata proposta una forma semplificata e raffinata del sistema S(AD)SAD, il sistema Sito, Ischemia, Neuropatia, Infezione batterica, Area, Profondità (SINBAD). Il sistema modificato è semplice e consente la raccolta delle informazioni necessarie senza apparecchiature specialistiche, ad eccezione degli esami clinici di routine.

Il sistema Ferita, Ischemia e Infezione del piede (WIFI = Wound, Ischemia, and foot Infection) è stato proposto dal Comitato per le linee guida della Society for Vascular Surgery Lower Extremity e copre i tre fattori di rischio più importanti che possono causare l'amputazione degli arti inferiori. Studi clinici hanno suggerito che questo sistema offre principalmente valore nel predire l'amputazione maggiore [19].

CAPITOLO 2

TRATTAMENTO DELLE LESIONI DEL PIEDE DIABETICO

2.1 GUARIGIONE DELLE FERITE

Il processo di riparazione cutanea è caratterizzato da una complessa cascata di eventi; vi sono coinvolte risposte cellulari e umorali volte a restaurare la continuità del tessuto e a ripristinare una condizione morfologica e funzionale il più possibile vicina a quella originaria [20].

Per quanto riguarda le ferite acute, il processo di guarigione si articola in quattro fasi principali:

1. Coagulazione
2. Infiammazione
3. Proliferazione cellulare e riparazione della matrice
4. Epitelizzazione e rimodellamento del tessuto cellulare

Quando per varie ragioni l'organismo si discosta da questo processo per difetto di riparazione, le ferite esitano in ulcere croniche. La sequenza ordinata di eventi riparatori viene sovvertita o "arrestata" a uno stadio intermedio. Per recuperare una corretta riparazione è necessario identificare il motivo della mancata progressione e prendere i provvedimenti adeguati a correggere l'ambiente nel quale la guarigione deve avere luogo [20].

2.2 WOUND BED PREPARATION (WBP)

La preparazione del letto della ferita (WBP) è una moderna strategia terapeutica per la gestione delle ulcere cutanee (che non guariscono) [20] basata su un'analisi interdisciplinare, globale e dinamica del problema "ferita", che consente la definizione di un protocollo per una terapia e un follow-up adeguati.

Il concetto di Wound Bed Preparation non rappresenta strettamente la guarigione dell'ulcera né implica la mera rimozione del tessuto necrotico, ma definisce piuttosto un percorso terapeutico che combina diversi elementi della pratica clinica nella cura delle

ferite, considerando la gestione degli essudati e la riduzione del carico biologico come passaggi essenziali per la rimozione delle barriere locali alla guarigione [21].

In sintesi, la terapia delle ferite cutanee croniche attraverso i concetti del Wound Bed Preparation è definita come 'la gestione complessiva coordinata di una ferita al fine di accelerare la guarigione endogena o facilitare l'efficacia di altre misure terapeutiche [21]. Per poter applicare nella pratica clinica il concetto di preparazione del letto della ferita, l'International Wound Bed Preparation Advisory Board, ha introdotto l'acronimo TIME (figura 8) [20], per definire quali sono i componenti fondamentali da considerare [21] [22].

Il TIME è una struttura dinamica e non lineare atta ad individuare 4 aree cliniche che devono essere prese in considerazione nella preparazione del letto della ferita e che corrispondono ad anomalie fisiopatologiche la cui correzione facilita il processo fisiologico di guarigione. Seguire questo schema dinamico permette un approccio completo al trattamento delle lesioni croniche [22] [21].

L'acronimo TIME, utilizzando i nomi inglesi dei componenti da considerare [22], è basato sulle caratteristiche visibili delle ferite che non guariscono:

T per tessuto, necrotico o devitalizzato

I per infezione o infiammazione

M per macerazione o secchezza, cioè lo squilibrio dei fluidi che deve essere corretto

E per epidermide che non avanza sul letto della ferita [20].

Osservazioni cliniche	Presunta patofisiologia	WBP - Interventi clinici	WBP - Effetti degli interventi clinici	Risultati clinici
Tessuto necrotico o devitalizzato	Difetto della matrice e residui cellulari sono di ostacolo alla guarigione	Debridement (occasionale o di mantenimento) • chirurgico, enzimatico, autolitico, meccanico o biologico	Fondo della lesione deterso e ripristinata funzionalità delle proteine della matrice extracellulare	Fondo della lesione vitale
Infezione o infiammazione	Elevata carica batterica o infiammazione prolungata ↑ citochine proinfiammatorie ↑ attività proteasica ↓ attività dei fattori di crescita	Rimozione dei foci infetti: terapia locale/sistemica • antimicrobici • antinfiammatori • inibitori della proteasi	Riduzione della carica batterica o controllo dell'infiammazione ↓ citochine proinfiammatorie ↓ attività proteasica ↑ attività dei fattori di crescita	Controllo dell'infezione e dell'infiammazione
Macerazione o secchezza - squilibrio dei fluidi	Secchezza: lenta migrazione delle cellule epiteliali Essudato in eccesso: macerazione dei margini della ferita	Applicazione di medicazioni avanzate per favorire il giusto grado di umidità Bendaggio compressivo, pressione negativa o altri metodi per rimuovere l'eccesso di essudato	Ripristinata migrazione delle cellule epiteliali; secchezza evitata Riduzione dell'edema, controllo dell'eccesso di essudato; macerazione evitata	Bilancio dei fluidi (essudato)
Epidermide - margini non proliferativi o sottominati	Cheratinociti non migranti Cellule non responsive e anomalie nell'attività delle proteasi	Riaccertare le cause o considerare terapie correttive • debridement • innesti cutanei • terapie di supporto	Migrazione dei cheratinociti e presenza di cellule responsive Ripristino di un appropriato profilo delle proteasi	Margini epiteliali in attiva proliferazione

Figura 8

2.2.1 GESTIONE DEI TESSUTI

La rimozione del tessuto necrotico e devitalizzato (attraverso il debridement) è un elemento chiave della Wound Bed Preparation per promuovere la riparazione della perdita di sostanza, favorire la formazione del tessuto di granulazione [23], la neoangiogenesi e contrastare la proliferazione batterica che rallenta o impedisce la guarigione della ferita [20]. (Inoltre, i tessuti necrotici oscureranno il letto della ferita sottostante per una corretta valutazione della stessa) [24].

Debridement (sbrigliamento) può essere di diversi tipi:

- chirurgico: attraverso strumenti chirurgici taglienti, come bisturi o curette, è considerato il Gold standard per il trattamento del piede diabetico dalle linee guida IWGDF. Esso va ripetuto ogni 24-72 ore se emerge nuovo tessuto necrotico e se vi è evidenza clinica e biochimica di infezione attiva [23]. Esso viene generalmente eseguito per le ulcere con una grande quantità di tessuti necrotici e non vitali [15].

Gli svantaggi del debridement chirurgico acuto sono che non è selettivo e quindi il tessuto sano normale può essere rimosso contemporaneamente [24].

- enzimatico: si basa sull'applicazione topica (direttamente sull'ulcera) di sostanze chimiche prodotte da organismi viventi: enzimi proteolitici (collagenasi) [25].

L'azione degli enzimi digestivi proteolitici si basa sulla degradazione del tessuto necrotico. Il loro utilizzo è solitamente limitato all'ammorbidimento lento di grandi escare o allo sbrigliamento di alcune ulcerazioni da decubito negli arti sensibili [15].

Svantaggio: processo lento e può essere associato a macerazione nel tessuto circostante con ferite altamente essudanti [10].

- autolitico: è una rimozione naturale dei detriti tissutali per azione degli enzimi endogeni alla lesione [25]. (Idrogel o Colloidi) (rammollimento dei tessuti poi fagocitosi dei macrofagi).

Il debridement autolitico con idrogel è una medicazione costituita da polimeri insolubili che legano un grande volume di acqua. Questa acqua può essere donata alle ferite, ma, poiché la matrice polimerica non è completamente satura, può assorbire l'essudato della ferita. Un ambiente umido fornisce le condizioni ottimali per le cellule e facilita lo sbrigliamento autolitico che migliora la rottura del tessuto necrotico attraverso enzimi proteolitici endogeni [26].

Svantaggi: richiede molto tempo [27], e può essere associato alla macerazione dei tessuti circostanti. Può essere colonizzato da infezioni. Non ideale in ferite gravemente infette [10].

- meccanico: avviene applicando una medicazione di garza bagnata sul letto della ferita e poi lasciata asciugare. I detriti necrotici incorporati nella garza vengono rimossi meccanicamente dal letto della ferita durante la rimozione della garza (asciutta). Questo procedimento, sebbene molto semplice ed economico, può provocare dolore al piede sensibile e rimuove sia i tessuti non vitali che quelli vitali [15].

Un altro sistema di debridement meccanico è quello che si fa con il sistema di idrochirurgia VerajetTM questo utilizza un flusso ad alta pressione di soluzione salina sterile che viene pompato in uno strumento di taglio e aspirazione portatile [26].

Questi metodi non sono al momento raccomandati per il trattamento delle ulcere del piede diabetico [7].

- biologico: è un vecchio tipo di debridement che si effettua con l'ausilio di larve [27]. (poco usato ma efficace) [26].

In questo trattamento le forme sterili e vive delle larve di mosca verde (*Lucilia sericata*) vengono poste direttamente nella ferita e tenuti in posizione da una fitta rete di medicazione. Le larve hanno un feroce appetito per il materiale necrotico ed evitano attivamente i tessuti sani appena formati. Queste larve secernono un potente enzima autolitico che liquefa i tessuti necrotici, stimola i processi di guarigione e distrugge i biofilm batterici. Questo trattamento è molto efficace per l'ulcera del piede diabetico e può ridurre significativamente il cattivo odore della ferita, la conta batterica (compreso lo *Staphylococcus Aureus Methicillin Resistance*, MRSA), i tempi di trattamento antibiotico e i costi di ospedalizzazione. Potrebbe esserci una riluttanza a utilizzare questo trattamento sia da parte dei pazienti che dei medici. È costoso [27].



Figura 9: Paziente diabetico con disabilità sensoriale che ha calpestato un chiodo che gli è penetrato nella scarpa e nel piede e ha percepito una lesione solo successivamente. Ha sviluppato una ferita di grado 4 Wagner con coinvolgimento in cancrena dell'avampiede e osteomielite che avrebbe potuto provocare l'amputazione (A). È stato trattato con successo con una combinazione di debridement chirurgico intraoperatorio e debridement

autolitico. Appare il tessuto di granulazione sano (B) e la ferita era suscettibile di ricevere un innesto [10].

2.2.2 CONTROLLO DELL'INFEZIONE-INFIAMMAZIONE

Una ferita, a causa della perdita della continuità cutanea e della presenza di tessuto necrotico, è in ogni caso un terreno ideale per la moltiplicazione dei germi. L'infezione ritarda la guarigione della ferita favorendone la cronicizzazione. Talvolta ci si trova di fronte alla presenza di un biofilm cioè quel sottile strato di materiale glicoproteico che viene elaborato dai batteri in attiva replicazione e che appare aderente al letto della lesione. L'esistenza del biofilm contribuisce a ritardare la guarigione della lesione dal momento che può essere scambiata per tessuto epiteliale sano neoformato in quanto esso dà un aspetto lucido della superficie della lesione.

Nei pazienti diabetici, l'effetto dei carichi batterici può essere osservato anche a un conteggio inferiore o persino con i normali commensali della pelle a causa di un sistema immunitario debole e di una funzionalità leucocitaria compromessa. Questa situazione è stata associata a un rischio più elevato di amputazione degli arti inferiori [24].

La preparazione del letto della ferita infetta deve passare attraverso le seguenti fasi: detersione della ferita, debridement e antisepsi [20].

Il debridement o l'irrigazione della ferita devono essere eseguiti in presenza di tessuto necrotico o desquamato per ridurre i carichi batterici e per interrompere i biofilm che proteggono i batteri dagli antimicrobici [24].

La presenza di microrganismi replicanti nella ferita provoca lesioni all'ospite a causa del rilascio di tossine e infiammazione. Bisogna essere cauti con le ferite diabetiche, poiché i normali segni di infezione e infiammazione (febbre e tachicardia) potrebbero non essere evidenti, poiché i meccanismi di difesa potrebbero essere difettosi o assenti [24].

Le raccomandazioni dell'IWGDF per le ulcere superficiali con infezione localizzata dei tessuti molli (lievi) prevedono di iniziare con un trattamento antibiotico orale empirico contro *Staphylococcus Aureus* e *Streptococcus Aureus*. Per le infezioni moderate o gravi inizialmente deve essere somministrato per via endovenosa un antibiotico ad ampio spettro che colpisca principalmente i comuni batteri Gram-positivi e Gram-negativi, compresi batteri anaerobici specifici.

Gli antisettici hanno un'attività antibatterica più estesa degli antibiotici (nel trattamento locale delle ferite) e non inducono resistenza ai farmaci. Le attuali linee guida raccomandano l'uso di acqua o soluzione fisiologica per pulire le ulcere del piede diabetico come standard di cura. Recenti studi in vitro sullo iodio povidone hanno dimostrato che penetra e riduce la formazione di biofilm e non sembra avere alcun effetto negativo sulla guarigione delle ferite [9] (bassa tossicità tissutale e una copertura antimicrobica ad ampio spettro [24]).

2.2.3 MACERAZIONE: EQUILIBRIO DELL'UMIDITÀ

L'ambiente umido sostiene e accelera il processo di riparazione tissutale favorendo la migrazione dei cheratinociti dalla periferia verso il centro della lesione. Ma la produzione eccessiva di essudato ostacola il processo di guarigione, pertanto l'eliminazione dell'essudato in eccesso e il riequilibrio del bilancio dei fluidi costituisce una fase importante della preparazione del letto della ferita. Quando, invece, la si lascia seccare, la ferita forma un'escara dura: la matrice di collagene sottostante e il tessuto circostante ai margini si disidratano [20].

Per ottenere l'equilibrio dell'umidità, si dovrebbe creare e mantenere un letto della ferita caldo e umido ed evitare un'eccessiva umidità perilesionale che può causare macerazione della pelle circostante. Un'umidità bilanciata è necessaria per gli effetti ottimali dei fattori di crescita e delle citochine all'interno della ferita per stimolare le cellule in proliferazione, come cheratinociti, cellule endoteliali e fibroblasti. Un'eccessiva umidità nella ferita contiene metalloproteinasi della matrice e serina proteasi che possono scomporre o danneggiare i materiali essenziali della matrice extracellulare. D'altra parte, in condizioni asciutte, le attività cellulari saranno inibite, si formerà un'escara e potrebbe verificarsi un'ulteriore necrosi tissutale nel letto della ferita. Sulla base dell'importanza dell'equilibrio dell'umidità, è stata sviluppata una vasta gamma di materiali e tecniche di medicazione. Non esiste una medicazione perfetta per una ferita cronica durante il suo corso di guarigione, poiché il processo di guarigione della ferita è dinamico. Ad esempio, in una ferita altamente essudante, una medicazione assorbente come la schiuma sarà appropriata, mentre in un'escara di ferita asciutta, una medicazione occlusiva o semioclusiva come una medicazione idrocolloidale, una medicazione a base di gel come un idrogel, carbossimetilcellulosa o un gel idrocolloidale idroattivo saranno adatte per

ottenere l'equilibrio dell'umidità appropriato. Nelle ferite fortemente essudanti, la terapia a pressione negativa (NPWT) è un dispositivo importante che può essere utilizzato per gestire le ferite e controllare il livello di umidità. La NPWT può drenare gli essudati eccessivi della ferita, ridurre l'edema della ferita, contribuire a migliorare la perfusione dei tessuti e aiutare a ridurre le dimensioni della ferita promuovendo la contrazione della ferita e riducendo la complessità delle ferite [24].

(Le medicazioni verranno trattate in maniera più approfondita nel paragrafo 2.3)

2.2.4 AVANZAMENTO EPITELIALE

I margini della cute perilesionale sono il principale indice di progressione del processo di riepitelizzazione che condurranno alla completa guarigione della lesione [20] (migrazione delle cellule epidermiche (cheratinociti) e contrazione della ferita [24]).

Il segno più evidente della mancata guarigione di una ferita è rappresentato dal bordo dell'epidermide che con il passare del tempo non riesce a procedere verso la chiusura della ferita. Questo lo possiamo notare dai margini epiteliali ipertrofici, o da cellule del tessuto di granulazione alterate [20].

In un'ulcera cronica del piede diabetico, specialmente in un'ulcera neuropatica, la presenza di un callo spesso o ipercheratosi alla periferia della ferita sarà un ostacolo per la migrazione dei cheratinociti e quindi impedirà l'epitelizzazione. Se il paziente deambula continuamente con il piede interessato, potrebbe svilupparsi una necrosi da pressione sotto il callo, aggravando così l'ulcera. Questi ambienti avversi dovrebbero essere rimossi mediante un'adeguata detersione di tutto il callo. La ridistribuzione della pressione nel piede diabetico è importante, specialmente nel paziente neuropatico [24].

2.3 LE MEDICAZIONI

Poco dopo la descrizione delle ulcere del piede diabetico nel XIX secolo, l'approccio terapeutico più diffuso era il riposo a letto prolungato. Il Dottor Frederick Treves (1853-1923) rivoluzionò la gestione delle ulcere del piede diabetico stabilendo tre importanti principi nel loro trattamento, che continuano ad essere la base della cura moderna: debridement chirurgico, scarico della ferita ed educazione del piede diabetico. Basandosi su questi principi, i pilastri del trattamento oggi includono: cura locale della ferita con sbrigliamento chirurgico, medicazioni che promuovono un ambiente umido della ferita,

scarico della ferita, valutazione vascolare, trattamento dell'infezione attiva, controllo glicemico, cura multidisciplinare del piede diabetico [26] [23].

Le ulcere del piede diabetico sono eterogenee, pertanto non esiste una singola medicazione ideale per tutti i tipi di ferite. L'obiettivo di una medicazione dovrebbe essere quello di creare un ambiente umido che promuova la granulazione, i processi autolitici, l'angiogenesi e una migrazione più rapida delle cellule epidermiche attraverso la base della ferita. La medicazione scelta deve essere idonea anche a gestire l'eccesso di essudato della ferita [26].

La scelta della medicazione è in gran parte determinata dalle cause dell'ulcera diabetica, dalla posizione della ferita, dalla profondità, dagli essudati, dalle condizioni dei margini della ferita, dalla presenza di infezione e dolore, dalla necessità di adesività e conformabilità della medicazione [27].

Le medicazioni avanzate sono materiali di copertura con caratteristiche di biocompatibilità in quanto hanno la tendenza ad interagire direttamente con la lesione al fine di accelerare i processi di riparazione e di rigenerazione tissutale. La medicazione in sé non è in grado di accelerare i tempi della guarigione, ma è in grado di favorire il processo di guarigione prevenendo le infezioni, modulando l'aspetto della cicatrice.

Le caratteristiche della medicazione ideale sono:

- Mantenere l'ambiente umido costante a contatto con la lesione (per un'adeguata guarigione della ferita [15])
- Consentire lo scambio gassoso di ossigeno, anidride carbonica e vapore acqueo con l'ambiente
- Garantire l'isolamento termico
- Essere sicura, non contenere elementi tossici, essere sterile ed anallergica
- Avere elevato potere assorbente (essudato, microrganismi, componenti tossici, cellule morte, ecc.)
- Effetto barriera, che impedisca l'ingresso di microrganismi esogeni che aggraverebbero le lesioni rendendole infette
- Non aderire al pavimento della ferita
- controllare l'odore della ferita [15]
- Garantire protezione meccanica (proteggere la lesione da possibili traumi)
- Essere comoda e non dolorosa

- Conformarsi alle superfici irregolari (la medicazione ideale è conformabile e flessibile per adattarsi a qualsiasi contorno anatomico)
- Essere di semplice e sicuro utilizzo (prontamente disponibile, facile da usare ed economicamente vantaggioso [15])
- Necessitare intervalli di cambio sufficientemente ampi
- Permettere il monitoraggio del processo riparativo senza rimuovere la medicazione (medicazioni trasparenti o a matrice leggibile) [25].

Le medicazioni avanzate si suddividono in primarie e secondarie. Primarie sono quelle a stretto contatto con il letto della ferita, e secondarie, che hanno una funzione protettiva, di ritenzione o di implementazione delle funzioni della medicazione primaria.

La medicazione delle ferite può essere classificata come passiva, attiva o interattiva. Le medicazioni passive vengono utilizzate con funzioni protettive e per ferite acute perché assorbono quantità ragionevoli di essudato e garantiscono una buona protezione. Le medicazioni attive e interattive sono in grado di modificare la fisiologia di una ferita stimolando l'attività cellulare e il rilascio di fattori di crescita. Inoltre, vengono normalmente utilizzati per le ferite croniche perché si adattano facilmente alle ferite e mantengono un ambiente umido che può stimolare il processo di guarigione [27].

2.3.1 TIPOLOGIE DI MEDICAZIONI AVANZATE

Le medicazioni avanzate sono:

- Alginati: medicazioni a base di sali di calcio o calcio-sodio dell'acido alginico, un polisaccaride estratto dalle alghe marine, disponibili in forma di medicazioni piatte, nastri o tamponi. Impiegati come medicazione primaria di lesioni anche cavitare (in quanto si adattano perfettamente alla forma della lesione [28]) con essudato da moderato ad abbondante che necessitano di debridement e/o controllo emostatico [29]. Indicate anche per ferite infette, ma non sono indicate per le ferite asciutte [28].

Al contatto con l'essudato dell'ulcera questi materiali vanno incontro a biodegradazione (formano un gel morbido che mantiene l'ambiente umido) [28] e quindi non causano trauma al letto della ferita al momento del cambio della medicazione [7] né provoca macerazione della pelle pur mantenendo un ambiente umido [26].

Un alginato è in grado di assorbire sino a 20 volte il suo peso [28].

- Idrocolloidi: prodotti a diverso spessore contenenti miscele di polimeri idrofili (in particolare CMC), immersi in una matrice adesiva di peptina e/o gelatina con una copertura esterna in poliuretano semipermeabile che garantisce l'isolamento. Vengono impiegati nelle medicazioni primarie e secondarie di lesioni scarsamente essudanti al fine di favorire il debridement autolitico [29]. Possono essere lasciati in posa per 3/5 giorni. Svantaggi: hanno proprietà occludenti che limitano lo scambio di gas tra lesione e ambiente; durante la rimozione possono danneggiare la cute debole [28].

Possono essere usati con relativa facilità con una scarpa, la superficie adesiva impedisce lo scivolamento, non richiedono un cambio giornaliero della medicazione. Gli idrocolloidi opachi impediscono l'osservazione giornaliera della ferita [7].

- Idrofibre: medicazioni costituite da fibre di carbossimetilcellulosa sodica (CMC) pura con un elevato grado di assorbenza che gelificano a contatto con l'essudato trattenendolo senza rilasciarlo. Impiegate in lesioni superficiali e profonde con essudato medio alto e ustioni dermiche [29].
- Idrogel: sostanze poliglucosidiche ad alta saturazione d'acqua (dal 50% al 90% circa) in forma di gel amorfo, garze impregnate o placche. I particolari benefici dell'idrogel appaiono legati al fatto di essere una modalità selettiva e non chirurgica per poter sbrigliare un'ulcera. La formulazione di diversi tipi di idrogel ha dato come risultato una variabile capacità di donare acqua e di assorbire liquido dalla ferita [7].

Aiutano a mantenere umida la zona della lesione, favoriscono il debridement autolitico, la granulazione e l'epitelizzazione. Gli idrogel possono essere utilizzati come medicazioni primarie o secondarie e sono utili su lesioni asciutte, fibrinose o necrotiche [28].

- Film in poliuretano: pellicole trasparenti, in poliuretano, ricoperte da un sottile strato adesivo acrilico, permeabili ai gas con o senza rinforzo in TNT in forma di rotolo e medicazione con o senza taglio ad U.

Possono essere impiegati come medicazione primaria nelle lesioni di 1° stadio e nella prevenzione dei danni da sfregamento o da macerazione per esposizione

prolungata all'umidità, o come medicazione secondaria o per fissarne un'altra. Il loro maggiore impiego è quello di protezione della cute nel sito di inserzione del catetere venoso centrale e periferico [29].

L'uso di queste pellicole nelle ulcere del piede diabetico è limitato [7].

- Schiume in poliuretano: medicazioni assorbenti pluristratificate con o senza bordo adesivo, con o senza superficie di contatto aderente. Possono avere una componente gelificante o rilasciare antidolorifico, possono essere sagomate per determinati siti anatomici [29] (talloni e zona sacrale) [28] e anche di vario spessore per ferite cavitare [29]. Quelle antiaderenti non comportano nessun trauma durante la loro rimozione. Alcune di queste medicazioni possono avere anche una pellicola di rivestimento che funge da ulteriore barriera antibatterica [28].

Vengono impiegate come medicazione primaria e secondaria in lesioni essudanti [29]. La capacità di assorbimento varia a seconda della loro struttura, spessore e contenuto di eccipienti. Possono essere anche usate per garantire ulteriore assorbimento attorno ai tubi di drenaggio e a cannule tracheostomiche [28].

Essendo voluminose va conciliato l'effetto benefico con la necessità che esse si adattino all'interno della scarpa del paziente quando esso è in grado di deambulare [7].

La schiuma in poliuretano è molto utilizzata nelle ulcere del piede diabetico [15]. Vantaggi: antiaderenti; possono evitare l'aggressione di agenti contaminanti grazie al film superficiale di poliuretano; sono di facile applicazione e rimozione; assorbono quantità notevoli di essudato; alcune possono essere utilizzate anche sotto compressione [28]; mantengono l'ambiente umido favorendo una migliore guarigione della ferita [15].

Svantaggi: non sono efficaci nel caso di lesioni con escara secca; se si impregnano possono macerare la cute perilesionale se non sono ad assorbimento verticale; possono richiedere una medicazione secondaria se cavitare o senza bordo adesivo [28].

- Medicazioni a base di collagene e/o cellulosa: matrici a base di collagene confezionate in tamponi, particelle, gel. Vengono impiegate in medicazioni primarie di lesioni granuleggianti o fibrinose con essudato lieve o moderato [29].

La medicazione al collagene presenta una struttura simile a quella della pelle naturale, inibendo con successo la crescita batterica e promuovendo l'angiogenesi. Questa medicazione è un eccellente candidato per migliorare la guarigione delle ferite diabetiche. Inoltre, queste medicazioni migliorano significativamente la chiusura delle ferite, influiscono positivamente sulle ulcere del piede diabetico non cicatrizzate, promuovono fortemente l'angiogenesi e la rapida riepitelizzazione [2].

- Medicazioni a base di acido ialuronico: i derivati dell'acido ialuronico sono biomateriali di origine naturale interamente bioassorbibili. Le medicazioni sono realizzate in forma di compressa di TNT, di film trasparente, pomate, spray e di microgranuli. Impiegate in lesioni con difficoltà di guarigione che necessitano di sbrigliamento, lesioni granuleggianti ad essudato lieve o moderato (anche cavitario) con scarsa tendenza alla guarigione [29].
- Medicazioni idrofobiche per il controllo della carica batterica: Medicazioni composte da una garza di acetato e un composto idrofobico. Impiegate in medicazioni primarie di lesioni criticamente colonizzate (anche cavitare) o infette nei soggetti intolleranti agli antisettici [29].
- Medicazioni con argento o antisettico: varie tecnologie (tessuto non tessuto, schiuma di poliuretano, idrocolloide, alginato o idrofibra, medicazione non aderente) con aggiunta di argento in forma ionica o di nano cristalli o di antisettico (iodati/clorexidina). Impiegate in medicazioni di lesioni con infezione da lieve a severa con essudato da lieve/moderato ad abbondante [29].
- Medicazioni a base di carbone: Indicate per il trattamento delle ferite infette, secernenti, neoplastiche e soprattutto per il controllo degli odori. Possono essere abbinate ad altri componenti come l'Ag diventando una medicazione antimicrobica. La loro sostituzione è legata alla quantità di essudato assorbibile [30].

2.3.2 TERAPIE AVANZATE

- La terapia a pressione negativa, Negative-pressure wound therapy (NPWT) è un sistema di chiusura delle ferite non invasivo che utilizza una pressione negativa localizzata e controllata per favorire la guarigione delle ferite croniche e acute.

Questo sistema utilizza una medicazione sterile in poliuretano o schiuma di alcol polivinilico, priva di lattice, che viene applicata al letto della ferita del paziente della dimensione appropriata alla lesione e quindi coperta con un telo adesivo per creare una chiusura ermetica. Più comunemente, vengono utilizzati 80-125 mmHg di pressione negativa, in modo continuo (modalità più comunemente usata) [31] o ciclico. Il liquido aspirato dalla ferita viene raccolto in un contenitore presente nell'unità di controllo (Figura 10: disegno schematico della terapia a pressione negativa) [27].

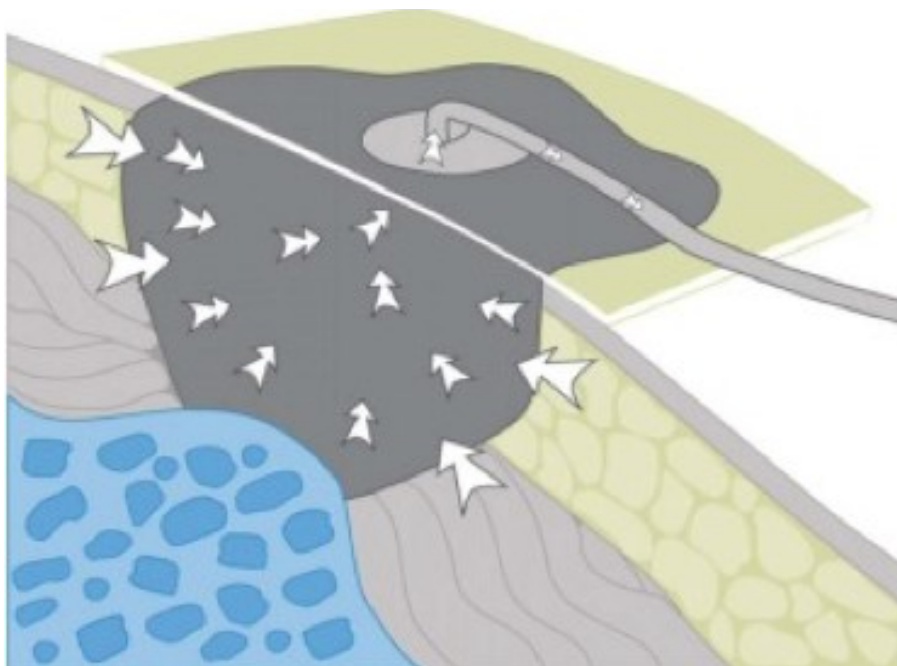


Figura 10

La NPWT ha una capacità di raccogliere quantità sostanziali di fluido dalla ferita [23] (essudato) e ridurre dell'edema [15]. La NPWT dopo aver estratto il fluido in eccesso, questo dispositivo crea un microambiente umido che attiva il flusso sanguigno nella regione ulcerata rimuovendo gli inibitori della guarigione della ferita. Questa situazione stimola la formazione di tessuto di granulazione che induce stress sul letto della ferita e favorisce direttamente la proliferazione cellulare. Questo processo contribuisce alla guarigione della ferita [32]. Questa caratteristica riduce la frequenza dei cambi della medicazione, aiuta a mantenere la pulizia nelle aree anatomiche difficili della ferita, diminuisce gli odori [23].

Spesso la terapia a pressione negativa è un trattamento più breve rispetto alle ulcere trattate con la tradizionale medicazione umida [33].

La NPWT si è rivelata promettente e raccomandata [31] nel trattamento delle ferite complesse del piede diabetico [34].

Questo metodo è stato sostenuto da numerosi studi randomizzati come modalità aggiuntiva sicura ed efficace nel trattamento delle ulcere del piede diabetico. Gli studi hanno dimostrato che la guarigione delle ferite con questo approccio determina una percentuale maggiore di ferite guarite, tempi di chiusura della ferita più rapidi, una risposta del tessuto di granulazione più rapida e robusta e una potenziale tendenza verso una riduzione del rischio di una seconda amputazione rispetto al trattamento di controllo. Inoltre, studi di meta-analisi hanno indicato che la NPWT riduce significativamente i tempi di guarigione e aumenta il numero di ferite guarite [27] [34].

Valutazione economica: rispetto al trattamento convenzionale, la NPWT riduce il numero di cambi di medicazione, il consumo di forniture mediche e il fabbisogno di risorse umane; ciò si traduce in minori spese di trattamento e costi medici [31].

La NPWT ha diverse limitazioni: è controindicato nei casi di osteomielite, ischemia, esposizione di tessuti profondi come tendini, ossa e vasi sanguigni, presenza di tessuti necrotici e fistole [15].

Prima di utilizzare la NPWT, il tessuto necrotico e l'osso morto sulla superficie della ferita devono essere completamente rimossi [9].

La NPWT è consigliata nelle seguenti condizioni:

1. l'infezione della ferita è ben controllata: dopo lo sbrigliamento, il tessuto necrotico è stato eliminato e l'infezione è stata controllata;
2. il rischio di sanguinamento è ben controllato;
3. il rischio di ischemia è ben controllato: vi è un'adeguata perfusione della ferita e dell'arto distale.

Dopo 1-2 cicli di applicazione della NPWT, dovrebbe essere condotta una valutazione completa dei suoi effetti.

La frequenza di sostituzione della NPWT dopo lo sbrigliamento deve essere determinata in base alle condizioni della ferita. In assenza di infezione, sanguinamento attivo o ischemia tissutale, si raccomanda di sostituire la

medicazione dopo 3-5 giorni ed entro 7 giorni [31]. Il cambio di medicazione sottovuoto ogni 3 o 4 giorni previene la macerazione dei bordi, la degradazione della schiuma ed eventuali tessuti necrotici devitalizzati [34].

La schiuma di alcol polivinilico è idrofila, quindi tende a indurire e bloccare i vasi quando c'è meno essudato della ferita e può anche comprimere il sito della ferita e causare ischemia tissutale; pertanto, è necessaria un'attenta osservazione e una tempestiva sostituzione della medicazione NPWT.

Complicanze durante l'uso di NPWT:

- 1) in caso di sanguinamento o aggravamento dell'infezione della ferita, il trattamento con NPWT deve essere interrotto immediatamente e rimosso;
- 2) in caso di aggravamento dell'ischemia o della necrosi, il trattamento con NPWT deve essere interrotto e rimosso;
- 3) in caso di eczema attorno alla ferita o di vescicole di tensione sulla regione della pelle normale sotto la pellicola applicata, è necessario applicare una pellicola cutanea per proteggere la pelle circostante e la pressione del vuoto deve essere ridotta;
- 4) se il dolore o l'edema della ferita peggiorano, ma è possibile escludere l'infezione della ferita e l'ischemia dei tessuti, la pressione negativa può essere ridotta o sospesa [31].

- Ossigenoterapia iperbarica, Hyperbaric oxygen therapy (HBOT):

L'HBOT prevede la somministrazione intermittente di ossigeno al 100%, solitamente in sessioni giornaliere. Durante ciascuna sessione, i pazienti hanno respirato ossigeno puro a 1,4-3,0 atmosfere assolute durante 3 periodi di 30 minuti (complessivamente 90 minuti) intercalati da intervalli di 5 minuti in una camera iperbarica (Figura 11). L'ossigeno in una concentrazione del 100% è stato pompato nella sacca attraverso una normale valvola della ruota di un'auto. L'estremità aperta della borsa era sigillata con una benda elastica sulla gamba sopra il ginocchio. L'ossigeno veniva lasciato fuoriuscire attorno alla benda e la pressione nella camera veniva mantenuta tra 20 e 30 mmHg (1,02-1,03 atm) al di sopra della pressione atmosferica. (Dati adattati da Landau) [27].

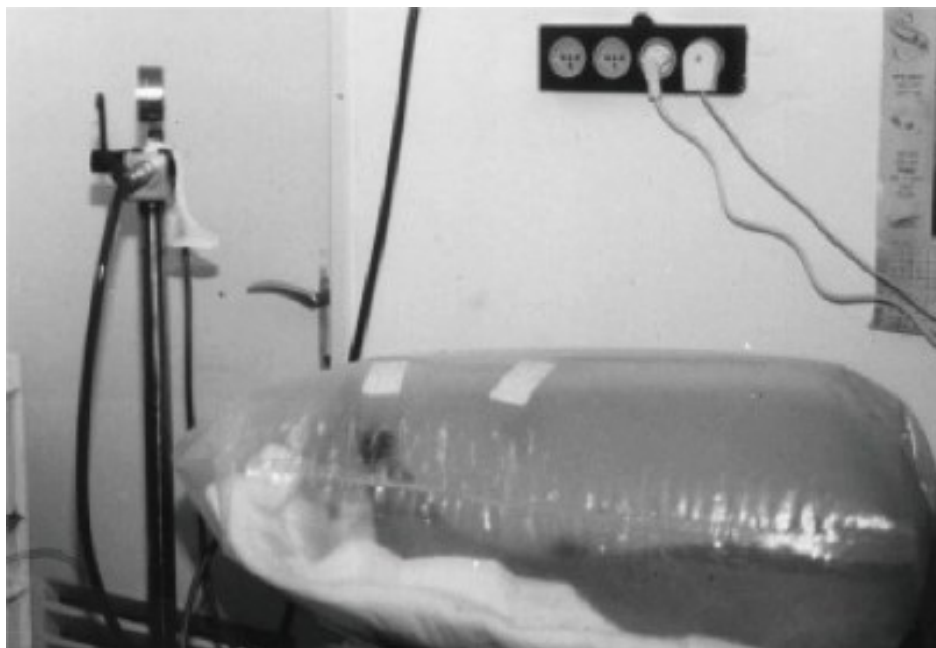


Figura 11

La sua efficacia nelle ulcere del piede diabetico rimane controversa in quanto alcune revisioni sistematiche hanno concluso che l'HBOT è vantaggioso nel promuovere la guarigione, minimizzare le dimensioni delle ulcere del piede diabetico e ridurre il tasso di amputazione [23], migliora l'ipossia del tessuto della ferita, migliora la perfusione, riduce l'edema, riduce le citochine infiammatorie e promuove la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di collagene e l'angiogenesi [27]. Mentre altri studi non hanno riscontrato effetti significativi dell'HBOT sulle ulcere non ischemiche [23] e neanche una diminuzione dei tassi di amputazione né di guarigione rispetto ai gruppi di controllo [9].

Le linee guida IWGDF suggeriscono l'uso di HBOT come terapia aggiuntiva per le ulcere neuroischemiche o ischemiche quando il solo standard di cura fallisce [23].

L'HBOT è approvato dalla Undersea and Hyperbaric Medical Society come trattamento aggiuntivo da utilizzare nelle ulcere croniche che non guariscono [15]. Al momento, il numero di studi che valutano l'ossigenoterapia iperbarica per le DFU è piccolo, il livello di evidenza della ricerca è basso, gli indicatori di valutazione dell'efficacia non sono uniformi e sono presenti molti fattori soggettivi [9].

L'HBOT non sostituisce la terapia antibiotica, la terapia umida locale o lo sbrigliamento della ferita chirurgica [27]. Inoltre, l'HBOT è disponibile solo in una minoranza di comunità poiché è costoso [un ciclo completo di trattamento negli Stati Uniti costa in genere da \$ 50.000 (Medicare) a \$ 200.000 (pagamento privato)] e richiede molto tempo (una media di 60 ore totali nella camera). Il che limita la raccomandazione dell'ossigenoterapia iperbarica per le DFU [27] [9].

- Fattori di crescita: stimolano l'angiogenesi, la proliferazione cellulare e la migrazione, oltre a promuovere la produzione enzimatica. Sono stati studiati diversi fattori di crescita tra cui: fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), fattore di crescita epidermico (EGF), fattore di crescita trasformante (TGF)- β , TGF- α e fattore di crescita simile all'insulina [6]. Questi fattori di crescita sono tutti fondamentali per il processo di guarigione della ferita e hanno dimostrato di essere carenti nelle ferite croniche [35]. L'EGF sotto forma di iniezioni locali di rh-EGF ha mostrato risultati favorevoli nell'ulcerazione neuropatica rispetto a quella ischemica [15]. Inoltre, i trattamenti topici di EGF per le ulcere del piede diabetico si sono mostrati promettenti per una migliore chiusura della ferita e una riduzione del tempo medio per completare la guarigione [35].

La Food and Drug Administration statunitense ha approvato solo una terapia basata sul fattore di crescita topico (GF), Becaplermina [0,01% di Regranex® gel (non commercializzato in Italia, NdR)], con efficacia nel promuovere la guarigione delle ulcere del piede diabetico [12]. La Food and Drug Administration (FDA) ha annunciato alcuni avvertimenti riguardanti l'uso di un fattore di crescita ricombinante derivato dalle piastrine umane, che contiene becaplermina. Sia negli studi clinici che negli utilizzatori post-marketing, la becaplermina è stata associata a tumori maligni distanti dal sito di applicazione. È stato segnalato anche un aumento del tasso di mortalità dovuto a neoplasie sistemiche utilizzando 3 o più tubi di gel di becaplermina [15].

Anche se i fattori di crescita possono essere somministrati alla ferita, la mancanza di recettori disponibili e funzionali preclude la loro capacità di legarsi al recettore GF appropriato e suscitare una cascata di segnali che alla fine si tradurrà in una

migrazione cellulare direzionale accelerata e nella successiva chiusura della ferita [12].

- Terapia con cellule staminali nell'arteriopatia periferica: vale la pena ricordare che i nostri muscoli scheletrici hanno una capacità rigenerativa poiché possiedono cellule multipotenti e progenitrici. Nei casi di arteriopatia periferica degli arti critici, il trapianto di cellule progenitrici, derivate dal midollo osseo, ha effetti benefici sull'angiogenesi e sulla guarigione delle ulcere, come dimostrato negli studi di fase I e II [15].

Una recente meta-analisi ha rilevato tassi di amputazione più bassi e un aumento della guarigione delle ferite in studi randomizzati e controllati sul trattamento con cellule staminali autologhe. Alcuni studi clinici attualmente in corso utilizzano cellule staminali mesenchimali derivate dal cordone ombelicale, dalla placenta umana e dal tessuto adiposo. La terapia che utilizza fogli di cellule staminali adipose allogeniche ha mostrato il potenziale per migliorare la guarigione delle ferite delle ulcere del piede diabetico ed è in fase di test in studi clinici. Un altro studio clinico ha scoperto che le cellule staminali mesenchimali autologhe del midollo osseo promuovevano il flusso sanguigno degli arti e la guarigione. Con uno sviluppo così rapido negli ultimi due anni, le cellule staminali potrebbero rappresentare la prossima generazione di terapie per la guarigione delle ferite delle ulcere del piede diabetico [12].

CAPITOLO 3

REVISIONE DELLA LETTERATURA

3.1 QUESITO CLINICO

Per il trattamento delle ulcere del piede diabetico la terapia più efficace è la medicazione umida (MWC = Moist Wound Care) o la terapia a pressione negativa (NPWT)?

3.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questa ricerca è andare a valutare l'efficacia clinica della terapia a pressione negativa (NPWT) rispetto alla medicazione umida (MWC) per il trattamento delle ulcere dei piedi nei pazienti diabetici, in termini di velocità di guarigione della ferita (100% riepitelizzazione), formazione del tessuto di granulazione, sicurezza e soddisfazione del paziente.

3.3 MATERIALE E METODI

Per rispondere al quesito è stata condotta una ricerca tra marzo 2024 e settembre 2024, gli articoli necessari alla dimostrazione dell'obiettivo prefissato sono stati reperiti nelle seguenti banche dati:

- PubMed
- Cochrane Library
- Google Scholar

Il quesito clinico della ricerca è stato formulato con metodo "P.I.C.O.M." (tabella 1)

P	Paziente/Popolazione Population	Paziente con ulcera del piede diabetico Patient with diabetic foot ulcer
I	Intervento Intervention	Terapia a pressione negativa (NPWT) Negative pressure wound therapy
C	Comparazione Comparison	Medicazioni umide moist wound dressing
O	Risultato Outcome	Efficacia della terapia a pressione negativa Effectiveness of negative pressure wound therapy
M	Metodo Method	Revisione della letteratura scientifica Review of scientific literature

Tabella 1

3.4 KEYWORDS DI RICERCA

Per la ricerca dei vari articoli nelle banche dati sono state utilizzate le seguenti parole chiave:

- Diabetic foot ulcer
- Dressing
- Negative-pressure wound therapy
- Advanced moist wound therapy
- Vacuum-assisted closure therapy
- Wound care
- Wound healing
- Diabetic foot
- Moist wound care
- Wound treatment
- Vacuum sealing drainage
- Conventional dressings

Le keywords sopra elencate sono state unite tra di loro attraverso l'utilizzo degli operatori booleani con la finalità di creare stringhe di ricerca in un campo più limitato:

- *“Diabetic foot ulcer” AND “negative pressure wound therapy” AND “advanced moist wound therapy”*
- *“Foot ulcer” OR “diabetic foot” AND “negative pressure wound therapy” OR “advanced moist wound therapy”*
- *“diabetic foot ulcer” AND “NPWT” OR “AMWT”*
- *“vacuum sealing drainage” OR “vacuum assisted closure” OR “VAC” OR “negative pressure wound therapy” OR “NPWT” AND “diabetic foot” OR “diabetic feet” OR “diabetic wound” OR “foot ulcer”*

3.5 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE DEGLI ARTICOLI

Criteri di inclusione:

- Pazienti con ulcere del piede diabetico
- Età ≥ 18 anni
- Articoli dal 2005 al 2024

Criteri di esclusione:

- Ulcere non diabetiche
- Et  < 18 anni
- Donne incinte e/o che stanno allattando
- Osteomielite
- Pazienti con iperglicemia incontrollata
- Pazienti che stanno usando farmaci chemioterapici, immunosoppressori, corticosteroidi
- Utilizzo di fattori di crescita e/o sostituti cutanei
- Trattamento con ossigenoterapia iperbarica

3.6 RISULTATI

Dalla ricerca effettuata secondo i criteri di inclusione ed esclusione sono stati selezionati 9 articoli. La Tabella 2 rappresenta una sintesi di questi ultimi.

Titolo	Autori	Tipo di studio	Obiettivi	Partecipanti	Conclusioni
	Anno pubblicazione				
	Rivista				
Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicenter, randomized controlled trial	Armstrong D.G., Lavery L.A.	RCT	Valutare se la NPWT migliora la proporzione e la velocit� di guarigione delle ferite, rispetto a AMWT, dopo l'amputazione parziale del piede nei pazienti con diabete.	162 pazienti diabetici con ferite da amputazione parziale del piede fino a livello transmetatarsale: 77 nel gruppo di intervento (hanno ricevuto il trattamento con NPWT), 85 nel gruppo di controllo (hanno ricevuto cura	I pazienti (43 su 77) nel gruppo che ha ricevuto NPWT hanno ottenuto una guarigione della ferita pi� rapida.
	12-18 November 2005				
	The Lancet				

				standard delle ferite umide).	
Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A multicenter randomized controlled trial	Blume P.A., Walters J., Payne W., Ayala J., Lantis J.	RCT	Valutare la sicurezza e l'efficacia clinica della terapia a pressione negativa delle ferite (NPWT) rispetto alla terapia avanzata delle ferite umide (AMWT) per il trattamento delle ulcere del piede nei pazienti diabetici.	342 pazienti (335) con ulcera del piede diabetico: 169 nel gruppo di intervento hanno ricevuto NPWT, 166 nel gruppo di controllo hanno ricevuto AMWT	La NPWT è sicura e più efficace della AMWT per il trattamento delle ulcere del piede diabetico.
	4 April 2008				
	Diabetes Care				
Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation.	Sepulveda G. et al	RCT	Valutare l'efficacia della NPWT rispetto alla medicazione standard per il trattamento delle ferite da amputazione del piede diabetico.	24 pazienti con ferita da amputazione del piede diabetico, suddivisi in due gruppi da 12 soggetti: gruppo di intervento ha ricevuto NPWT, il gruppo di controllo ha ricevuto una	Il trattamento con NPWT consente di raggiungere il 90% di granulazione della ferita in tempi più brevi e con poche complicazioni rispetto ai trattamenti convenzionali.
	20 March 2009				
	Cirurgia Espanola				

A randomised controlled trial				medicazione standard	
Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers	Nain P.S., Uppal S.K., Garg R., Bajaj K., Garg S.	RCT	Confrontare il tasso di guarigione dell'ulcera con la tecnica di medicazione a pressione negativa con le medicazioni umide convenzionali nel trattamento delle ulcere del piede diabetico.	30 pazienti suddivisi in due gruppi: 15 gruppo di studio hanno ricevuto medicazione con NPWT, 15 nel gruppo di controllo che hanno ricevuto una medicazione umida convenzionale.	La terapia a pressione negativa ha un ruolo decisivo nella guarigione delle ulcere del piede diabetico.
	January-June 2011				
	J Surge Tech Case Rep.				
Comparision of Vacuum-Assisted Closure and Moist Wound Dressing in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers	Ravari H., et al	RCT	Valutare l'efficacia per la rigenerazione dei tessuti e il miglioramento delle ulcere del piede diabetico confrontando la chiusura assistita da vuoto (VAC) rispetto alla medicazione umida	23 pazienti suddivisi in due gruppi: 13 pazienti hanno ricevuto una medicazione umida, 10 pazienti hanno ricevuto la medicazione VAC	La medicazione VAC sembra essere altrettanto sicura e più efficace della medicazione umida per il trattamento delle ulcere del piede diabetico
	January – March 2013				
	J Cutan Aesthet Surg				
Vacuum-assisted	Lone A. M. et al	RCT	Confrontare l'efficacia	Sono stati reclutati 56	La medicazione VAC sembra

closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: a prospective case-control study	8 April 2014		della VAC con le medicazioni convenzionali nella guarigione delle ulcere del piede diabetico in termini di: tasso di guarigione, sicurezza e soddisfazione del paziente	pazienti e divisi in due gruppi da 28 pazienti ciascuno. Il gruppo A ha ricevuto la medicazione con VAC, il gruppo B ha ricevuto la medicazione convenzionale	essere più efficace, sicura e soddisfacente per il paziente rispetto alle medicazioni convenzionali.
	Diabetic Foot & Ankle				
Negative-Pressure Wound Therapy Versus Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Wounds	El-Barbary A.H., Abdel-Aty H.	RCT	Valutare l'efficacia clinica e la sicurezza della terapia a pressione negativa per le ferite (NPWT) rispetto alla terapia avanzata per ferite umide (AMWT) per il trattamento delle ferite del piede diabetico	40 pazienti con ferite croniche del piede diabetico sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo di intervento (NPWT) e gruppo di controllo (AMWT)	La NPWT è altrettanto sicura e più efficace della AMWT per il trattamento delle ferite del piede diabetico
	January 2015				
	Ain-Shams J Surg				
Comparison of Vacuum-Assisted Closure	James S., Sureshkumar S., Elamurugan T.P., et al	RCT	Confronto tra la terapia a pressione negativa e la	Sono stati reclutati 60 pazienti, di cui sono stati	La terapia VAC riduce significativamente il tempo

Therapy and Conventional Dressing on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Controlled Trial	January – June 2019		medicazione convenzionale rispetto alla guarigione delle ulcere del piede diabetico	reclutati 27 pazienti per ciascun gruppo: un gruppo di studio sottoposto a medicazione con VAC, e un gruppo di controllo sottoposto a medicazione convenzionale	necessario per completare la guarigione della ferita, accelera la formazione del tessuto di granulazione e riduce l'area dell'ulcera rispetto alla medicazione convenzionale.
	Niger J Surg.				
NPWT resource use compared with standard moist wound care in diabetic foot wounds: DiaFu randomized clinical trial results	Seidel D. Lefering R., and DiaFu study group	RCT	Valutare l'utilizzo delle risorse della terapia a pressione negativa (NPWT) rispetto alla medicazione standard umida (SMWC) nei pazienti con ferite del piede diabetico dopo amputazione, sbrigliamento chirurgico o pulizia della ferita.	368 pazienti suddivisi in due gruppi: 181 nel gruppo di intervento (NPWT) e 187 nel gruppo di controllo (SMWC). Ma l'analisi sull'utilizzo delle risorse si è basata sulla popolazione per protocollo (NPWT 44; SMWC 110)	L'impiego di risorse è stato inferiore per la NPWT, che potrebbe rappresentare un'alternativa di trattamento efficiente alla SMWC per le ferite del piede diabetico
	Published: 30 September 2022 Study Period: December 2011 – October 2014				
	Journal of Foot and Ankle Research				

Tabella 2

3.7 ANALISI DEI RISULTATI

Le ferite ai piedi sono una delle conseguenze più comuni, complesse e costose del diabete mellito. Anche per le ferite più superficiali, il trattamento è spesso difficile, con scarsa guarigione e alti tassi di complicanze. Difatti le ulcere del piede diabetico richiedono un elevato utilizzo di risorse per ottenere la completa guarigione della ferita.

Lo scopo di questa valutazione è quello di confrontare l'utilizzo della terapia a pressione negativa (NPWT) rispetto alle medicazioni standard (medicazione umida) per le ulcere del piede diabetico per verificare se migliora la proporzione e la velocità di guarigione delle ferite.

È stato condotto *uno studio clinico randomizzato nel 2005* [36] per indagare l'effetto della NPWT rispetto alle cure standard nelle ferite complesse secondarie all'amputazione parziale del piede nei pazienti affetti da diabete. Sono stati reclutati 162 pazienti e i pazienti assegnati in modo casuale a NPWT (n=77) hanno ricevuto il trattamento (tramite il sistema VAC = vacuum-assisted closure) con cambi di medicazione ogni 48 ore secondo le linee guida di trattamento standardizzate. I pazienti assegnati al gruppo di controllo (n=85) hanno ricevuto la cura standard delle ferite umide (con alginati, idrocolloidi, schiume o idrogel) secondo le linee guida di trattamento a discrezione del medico curante. Il cambio della medicazione, nel gruppo di controllo, avveniva ogni giorno, salvo diversa raccomandazione del medico curante. Le ferite sono state trattate fino alla guarigione o al completamento del periodo di trattamento attivo di 112 giorni (16 settimane). Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia di scarico, preventivamente e terapeutamente, come indicato. A tutti i pazienti è stato fornito un deambulatore o un sandalo antidecubito. I pazienti assegnati in modo casuale a ricevere NPWT hanno avuto una chiusura completa della ferita (100% della riepitelizzazione) in un tempo significativamente più breve rispetto ai pazienti del gruppo di controllo: 43 (56%) dei 77 pazienti assegnati in modo casuale al gruppo NPWT hanno raggiunto la chiusura completa durante la valutazione di 16 settimane (tempo mediano alla chiusura 56 giorni), 33 (39%) degli 85 pazienti assegnati in modo casuale al gruppo di controllo hanno raggiunto la chiusura completa (in 77 giorni). Il tempo per raggiungere il 76-100% di tessuto di granulazione per i pazienti sottoposti a NPWT (tempo mediano all'evento 42 giorni) è stato più rapido rispetto a quello dei controlli (84 giorni). Due (3%) pazienti nel gruppo NPWT e nove (11%) nel gruppo di controllo hanno subito una seconda

amputazione. Sebbene la differenza non fosse significativa, suggeriva un beneficio a favore della NPWT. 40 (52%) pazienti assegnati a ricevere NPWT e 46 (54%) pazienti assegnati a ricevere il trattamento di controllo hanno avuto uno o più eventi avversi (infezione della ferita) durante lo studio, ma questa differenza non è stata significativa. In conclusione, i nostri risultati indicano che la NPWT somministrata tramite il VAC Therapy System sembra essere un trattamento sicuro ed efficace per le ferite complesse del piede diabetico. Il trattamento con NPWT ha determinato una percentuale maggiore di ferite guarite, tassi di guarigione più rapidi e potenzialmente meno riamputazioni rispetto al trattamento standard.

Uno studio randomizzato del 2008 [37] ha avuto come obiettivo quello di valutare la sicurezza e l'efficacia clinica della terapia a pressione negativa (NPWT) rispetto alla terapia avanzata delle ferite umide (AMWT) per il trattamento delle ulcere del piede nei pazienti diabetici. Lo studio ha valutato il trattamento fino al giorno 112 o la chiusura dell'ulcera (100% di riepitelizzazione) con qualsiasi mezzo (guarigione per prima intenzione o per seconda intenzione). Sono stati reclutati 342 pazienti, ma sono stati analizzati soltanto 335 di loro che a loro volta sono stati divisi in due gruppi: 169 sono stati assegnati al gruppo di intervento che hanno ricevuto la NPWT (VAC) con cambi di medicazione eseguiti ogni 48-72 ore, non meno di tre volte a settimana; e 166 sono stati assegnati al gruppo di controllo che hanno ricevuto AMWT (prevalentemente idrogel e alginati) e sono stati trattati sulla base delle linee guida e standard di trattamento per le ulcere del piede diabetico. I pazienti sono stati esaminati settimanalmente per le prime quattro settimane, poi ogni due settimane fino al giorno 112, o alla chiusura dell'ulcera con qualsiasi mezzo, con un follow-up da tre a nove mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia di scarico. Un numero significativamente maggiore di pazienti sottoposti a NPWT (il 14,3% in più) hanno ottenuto la chiusura completa dell'ulcera (73 su 169 [43,2%]) rispetto a quelli del gruppo AMWT (48 su 166 [28,9%]). Il tempo mediano per la chiusura completa dell'ulcera è stato di 96 giorni (95%) per NPWT, mentre il tempo mediano di AMWT per la chiusura completa dell'ulcera non è stato stimato. Le stime mediane per la formazione del tessuto di granulazione pari al 76-100% erano di 56 giorni (95%) per NPWT e 114 (95%) per AMWT. Sono state osservate meno amputazioni nei pazienti NPWT (7 su 169, 4,1%) rispetto ai pazienti AMWT (17 su 166, 10,2%). La maggior parte di queste amputazioni (rispettivamente 2 e 13) erano amputazioni minori.

Non è stata osservata alcuna differenza significativa nelle complicazioni correlate all'ulcera, come infezione, cellulite e osteomielite. I risultati di questo studio dimostrano che la NPWT è sicura e più efficace della AMWT nel trattamento delle ulcere del piede diabetico.

Uno studio randomizzato del 2009 [38] ha valutato l'efficacia della NPWT rispetto alla medicazione standard per il trattamento delle ferite da amputazione del piede diabetico. Sono stati reclutati 24 pazienti e suddivisi in due gruppi da 12 pazienti ciascuno: il gruppo di intervento (gruppo A) ha ricevuto il trattamento con NPWT, il gruppo di controllo (gruppo B) ha ricevuto un trattamento convenzionale. Ai pazienti del gruppo A, sottoposti alla NPWT la ferita veniva medicata ogni 48-72 ore e valutata settimanalmente. I pazienti del gruppo B hanno ricevuto il trattamento in base alla saturazione della benda secondaria. Se la benda presentava un tasso di saturazione inferiore al 50%, la ferita veniva coperta con un gel idrocolloidale, tulle (garza intrecciata impregnata con un'emulsione di petrolato) e una benda. Se, al contrario, presentava una saturazione superiore al 50%, la ferita veniva coperta con alginato e una benda. La ferita veniva trattata ogni 48-72 ore e valutata settimanalmente con fotografia digitale. La fotografia è stata tratteggiata e analizzato quadrato per quadrato per determinare la frazione di tessuto granulato in ciascun quadrato. La percentuale totale di granulazione della ferita derivava dalla media di tutte le frazioni di tutti i quadrati dell'immagine. Un gruppo indipendente del gruppo di ricerca, mascherato dal trattamento assegnato, ha condotto la valutazione della percentuale di granulazione. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra le variabili biodemografiche e le variabili cliniche dei gruppi. Durante il periodo di follow-up, 23 soggetti (96%) hanno raggiunto un tasso di granulazione attorno al 90%. Il tempo medio per raggiungere il 90% della granulazione è stato inferiore nel gruppo A (18,8 [6] giorni vs 32,3 [13,7] giorni). Il presente studio misura come risultato variabile il tempo necessario per raggiungere il 90% di granulazione delle ferite di amputazione parzialmente aperte del piede in soggetti diabetici. I risultati mostrano che la NPWT è più efficace del trattamento convenzionale per le ulcere del piede diabetico poiché riduce notevolmente il tempo di granulazione fino al 40%. Tuttavia, la NPWT sembra essere sicura quanto i trattamenti convenzionali per quanto riguarda gli effetti avversi, le reamputazioni e asepsi chirurgica.

*Uno studio randomizzato del 2011 [39] ha confrontato il tasso di guarigione dell'ulcera con la tecnica di medicazione a pressione negativa rispetto a quella con le medicazioni umide convenzionali nel trattamento delle ulcere del piede diabetico. Lo studio è stato condotto su 30 pazienti suddivisi in due gruppi: il gruppo di studio (A) ha ricevuto la medicazione a pressione negativa (NPWT), mentre il gruppo di controllo (B) ha ricevuto una medicazione convenzionale con garza imbevuta di soluzione salina, con due cambi di medicazione al giorno. Le ferite dei soggetti inclusi nello studio sono state sottoposte a un iniziale debridement acuto per rimuovere il tessuto necrotico e lo slough. Sono state prelevate colture settimanali dal pavimento delle ulcere per valutare la flora batterica. Sono stati somministrati a tutti i pazienti regimi antibiotici standard, inizialmente costituiti da antibiotici ad ampio spettro e in seguito in base al rapporto di sensibilità della coltura. Le ulcere sono state trattate fino alla chiusura chirurgica o spontanea della ferita, o fino al completamento della valutazione di 56 giorni (8 settimane), a seconda di quale evento si fosse verificato per primo. La guarigione completa è stata definita come chiusura al 100% della ferita con riepitelizzazione o crosta, senza drenaggio della ferita e senza necessità di medicazione. È stato osservato che durante la prima settimana il tessuto di granulazione era assente in 4 pazienti (26,67%) nel Gruppo A e in 10 pazienti (66,67%) nel Gruppo B. Il tessuto di granulazione è apparso alla seconda settimana in tre pazienti su quattro (75%) e alla quarta settimana nel restante 1 (25%) paziente nel Gruppo A. La comparsa del tessuto di granulazione nei pazienti del Gruppo B è stata alla seconda, quarta e quinta settimana in 3 (30%), 3 (30%) e due (20%) pazienti, rispettivamente. In 2 (20%) pazienti il tessuto di granulazione è rimasto assente anche alla fine del periodo di osservazione. La diminuzione media delle dimensioni della ferita è stata maggiore nel gruppo A ($-16,14 \pm 13,04 \text{ cm}^2$) rispetto al gruppo B ($-5,98 \pm 14,41 \text{ cm}^2$). I pazienti del Gruppo A hanno mostrato una rapida eliminazione della carica batterica rispetto al Gruppo B. Lo *Staphylococcus Aureus* è risultato essere il più rilevante nei pazienti del Gruppo A, mentre le colture del Gruppo B hanno mostrato per lo più una crescita mista e *Acinetobacter*. Il 40% delle colture del Gruppo A non ha mostrato alcuna crescita entro la terza settimana rispetto al 20% del Gruppo B. Sebbene statisticamente lo stato temporale della chiusura della ferita fosse comparabile in entrambi i gruppi, si è visto che i pazienti del Gruppo A mostravano una guarigione più rapida rispetto ai pazienti del Gruppo B. Ciò è stato suggerito dalle ferite di 9 (5+1+3) (60%) pazienti del Gruppo A*

che si sono chiuse entro la fine della quarta settimana rispetto a solo 3 (0+2+1) (20%) pazienti del Gruppo B.

Analizzando i risultati di questo studio, si può ritenere che la NPWT abbia un ruolo decisivo nella promozione della proliferazione del tessuto di granulazione, nella riduzione delle dimensioni della ferita, nella rapida rimozione della secrezione della ferita e della carica batterica. I dati dimostrano che le medicazioni per ferite a pressione negativa riducono le dimensioni della ferita in modo più efficace rispetto alle medicazioni con garza salina nelle prime 4 settimane di terapia. Si suggerisce che la NPWT sia un metodo conveniente, facile da usare e adatto al paziente per il trattamento delle ulcere del piede diabetico che aiuta nella chiusura precoce delle ferite, prevenendo le complicazioni e quindi promettendo un risultato migliore.

Uno studio randomizzato del 2013 [40] che ha cercato di confrontare la medicazione con chiusura assistita da vuoto (VAC) e la medicazione umida per la rigenerazione dei tessuti e il miglioramento dell'ulcera del piede diabetico.

Sono stati reclutati 23 pazienti suddivisi con un metodo di randomizzazione semplice in due gruppi: 13 pazienti nel gruppo di controllo in cui l'ulcera è stata trattata con medicazione umida (garza con soluzione salina) ed è stata cambiata due volte al giorno; 10 pazienti nel gruppo di intervento in cui l'ulcera è stata trattata con la VAC e la medicazione è stata cambiata una volta ogni tre giorni. La valutazione della formazione di tessuto di granulazione ha mostrato che il 70 e il 50% dei pazienti dello studio nei gruppi VAC e medicazione umida, rispettivamente, hanno avuto formazione di tessuto di granulazione durante le due settimane di trattamento. Tutti i pazienti dello studio nel gruppo VAC erano soddisfatti della loro procedura terapeutica e del suo risultato, mentre 10 (76,9%) pazienti nella medicazione umida non erano soddisfatti; solo tre (23,1%) di loro lo erano. Nessun paziente nel gruppo VAC è stato sottoposto ad amputazione maggiore o minore e sette pazienti (70%) sono guariti completamente. Tra i pazienti nel gruppo con medicazione umida, cinque (38,5%) e uno (7,69%) individui sono stati sottoposti rispettivamente ad amputazione maggiore e minore e solo quattro pazienti (30,76%) hanno avuto una guarigione completa.

Questo studio ha mostrato che le dimensioni, la profondità e la classe di Wagner nella medicazione VAC erano significativamente ridotte rispetto alla medicazione umida. Sebbene il numero di pazienti coinvolti in questo studio fosse limitato, i risultati ottenuti

e la soddisfazione dei pazienti hanno permesso di concludere che la VAC è una modalità di trattamento adatta nella gestione delle ulcere del piede diabetico.

Uno studio randomizzato del 2014 [41] ha confrontato l'efficacia della chiusura assistita dal vuoto (VAC) rispetto alle medicazioni convenzionali nella guarigione delle ulcere del piede diabetico in termini di velocità di guarigione, sicurezza e soddisfazione del paziente. Questo studio ha arruolato 56 pazienti suddivisi casualmente in due gruppi: gruppo A 28 pazienti trattati con VAC, gruppo B 28 pazienti trattati con medicazioni convenzionali hanno ricevuto una volta al giorno una medicazione umida con garza imbevuta di soluzione fisiologica. Le ferite di tutti i pazienti inclusi nello studio sono state sottoposte inizialmente a un debridement chirurgico acuto e durante il successivo cambio di medicazione per rimuovere il tessuto necrotico e lo slough. A tutti i pazienti sono stati somministrati analgesici orali al momento del cambio della medicazione. Ogni 3 giorni, sono state prelevate colture dalla base dell'ulcera per valutare la flora batterica. Sono state prelevate regolarmente anche emocolture da entrambi i gruppi. Sono stati somministrati a tutti i pazienti regimi antibiotici standard, inizialmente costituiti da antibiotici ad ampio spettro e in seguito guidati dai report di sensibilità della coltura. Le ulcere sono state trattate fino alla chiusura spontanea della ferita, chirurgicamente o fino al completamento del periodo di 8 settimane, a seconda di quale evento si verificasse prima. I livelli di glucosio nel sangue sono stati monitorati rigorosamente durante il trattamento e controllati da dosi appropriate di insulina. Dopo la chiusura della ferita, i pazienti sono stati seguiti regolarmente. I pazienti dimessi dall'ospedale dopo la chiusura della ferita sono stati seguiti settimanalmente, poi ogni due settimane, poi mensilmente e poi ogni 2 mesi. L'esito del trattamento e la soddisfazione del paziente sono stati valutati in termini di tempo impiegato per la chiusura della ferita, numero di antibiotici utilizzati e necessità di amputazione. Il successo del trattamento è stato definito come chiusura della ferita entro un periodo di 8 settimane e il fallimento come incapacità di chiusura della ferita entro 8 settimane. Entro la settimana 4, la secrezione della ferita è scomparsa nel 44,4% dei pazienti del gruppo di intervento (A) rispetto a nessuno nel gruppo di controllo (B). Il tessuto di granulazione è apparso in 26 pazienti (92,85%) entro la fine della seconda settimana nel gruppo A, in contrasto con 15 pazienti (53,57%) entro quel momento nel gruppo B. Il 100% di granulazione è stato raggiunto in 21 pazienti (77,8%) entro la fine della quinta settimana nel gruppo A, rispetto a solo 10 pazienti (40%) entro quel momento

nel gruppo B. Il tessuto di granulazione è stato definito in termini di aspetto macroscopico dell'ulcera (in base al tempo di formazione del 76-100% nel letto della ferita). L'organismo predominante coltivato dalle ferite nei pazienti del gruppo A era *Pseudomonas aeruginosa* in 11 (39,3%) e *Acinetobacter baumannii* in quattro (14,3%) e quello dalle ferite nel gruppo B era *P. aeruginosa* in 13 (46,4%) e *Klebsiella* in quattro (14,3%). Le emocolture erano positive in 10 (35,7%) pazienti nel gruppo A rispetto a 14 (50%) pazienti nel gruppo B. Gli organismi predominanti dalle emocolture nei pazienti del gruppo A erano *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* in quattro (40%), quattro (40%) e due (20%), rispettivamente. Nei pazienti del Gruppo B, gli organismi predominanti nelle emocolture erano *S. aureus* in quattro pazienti (28,6%), *Escherichia coli* in quattro (28,6%), seguiti da *Pseudomonas* in due (14,3%), *Klebsiella* in due (14,3%) e *S. aureus* resistente alla meticillina in due (14,3%). La maggior parte delle ferite nel Gruppo A (81,8%) si è chiusa in 5 settimane rispetto a solo il 60% nel Gruppo B in 8 settimane. Un paziente ha richiesto l'amputazione nel Gruppo A rispetto a tre nel Gruppo B. La maggior parte delle ferite è stata chiusa con un innesto cutaneo a spessore parziale in entrambi i gruppi. Il trattamento ha avuto successo nel 78,6% dei pazienti nel Gruppo A e nel 53,6% dei pazienti nel Gruppo B. La soddisfazione del paziente è stata eccellente nella maggior parte dei pazienti nel Gruppo A (22 pazienti, 78,6%) rispetto a quelli nel Gruppo B (3 pazienti, 10,7%), la chiusura della ferita si è verificata entro le 8 settimane di trattamento e ha richiesto soltanto un antibiotico. La soddisfazione è stata considerata molto buona soltanto in 3 pazienti del Gruppo B (10,7%) contro 0 del Gruppo A, la ferita si è chiusa entro le 8 settimane di trattamento e ha richiesto due antibiotici. La soddisfazione è stata considerata buona in 9 pazienti del Gruppo B (32,1%) e in 0 pazienti del Gruppo A, la chiusura della ferita si è verificata entro le 8 settimane di trattamento o se è stata necessaria l'amputazione di uno o più dita. La soddisfazione è stata insoddisfacente, in 0 pazienti di entrambi i gruppi, se la ferita non si è chiusa entro il periodo di trattamento o se il paziente ha subito un'amputazione maggiore o del piede.

In conclusione, la NPWT sembra essere più efficace, sicura e soddisfacente per il paziente rispetto alle medicazioni convenzionali nel trattamento delle ulcere del piede nei soggetti affetti da diabete mellito.

Uno studio randomizzato del 2015 [42] ha valutato l'efficacia clinica e la sicurezza della terapia a pressione negativa (NPWT) rispetto alla terapia avanzata (AMWT) per il trattamento delle ferite del piede diabetico. Sono stati reclutati 40 pazienti con ferite croniche del piede diabetico che sono stati suddivisi equamente e in modo casuale in due gruppi: gruppo di studio (NPWT) sottoposto a terapia a pressione negativa per le ferite tramite il sistema di chiusura assistita con vuoto (VAC), la medicazione veniva cambiata ogni 48-72 ore; e un gruppo di controllo (AMWT) sottoposto a cambio giornaliero della medicazione avanzata (umida) principalmente con idrocolloidi, tulle o alginati. Trattamento valutato fino al giorno 112 (16 settimane) o fino alla chiusura dell'ulcera con qualsiasi mezzo. La guarigione completa della ferita è stata definita come chiusura della pelle (riepitelizzazione al 100%) senza necessità di drenaggio o medicazione. Il mantenimento della completa chiusura della ferita doveva essere dimostrato 14 giorni dopo l'intervento. L'endpoint primario dello studio era l'incidenza e il tempo mediano di chiusura completa della ferita mediante intervento chirurgico o intenzione secondaria. Gli endpoint secondari includevano l'incidenza e il tempo mediano fino alla preparazione ottimale del letto della ferita per un ulteriore trattamento (granulazione 76-100) e una riduzione delle complicanze, comprese le amputazioni secondarie. Una percentuale significativamente maggiore di ferite trattate con NPWT (60%, 12 su 20) ha ottenuto una chiusura completa rispetto alle ferite trattate con AMWT (30%, 6 su 20); il tempo mediano per completare la chiusura della ferita è stato di 76 giorni per NPWT e 91 giorni per AMWT. Alla valutazione basale delle ferite, è stato osservato che 10 pazienti (50%) presentavano tessuto di granulazione (0-10%) nel gruppo (NPWT) rispetto a 9 pazienti (45%) nel gruppo (AMWT). Con la terapia in corso, tutti questi pazienti (NPWT) (100%) e 6 pazienti su 9 (66,7%) (AMWT) hanno raggiunto (76-100%) la formazione di tessuto di granulazione. Il tempo mediano per la granulazione (76-100%) è stato significativamente più breve (NPWT) (50 giorni) rispetto ai pazienti AMWT (88 giorni). La durata media della terapia per (NPWT) è stata ($55,5 \pm 21,89$ giorni) rispetto a ($81,84 \pm 19,76$ giorni) per (AMWT). Per quanto riguarda i punteggi del dolore, entrambi i gruppi hanno mostrato una diminuzione significativa alla fine del follow-up. Il confronto dei punteggi del dolore ha rivelato che inizialmente erano simili durante le prime settimane di trattamento. Dalla settimana 5 in poi, tuttavia, i punteggi del dolore erano significativamente più bassi nel gruppo (NPWT). Le ferite del gruppo (NPWT)

mostravano una rapida eliminazione della carica batterica rispetto al gruppo (AMWT). Lo *Staphylococcus aureus* è risultato essere il microrganismo più prominente nei pazienti del gruppo (NPWT), mentre le colture del gruppo (AMWT) hanno mostrato per lo più una crescita mista con *Klebsiella*, *Escherichia Coli* e *Pseudomonas*. Un numero non significativo di amputazioni è stato osservato nei pazienti (NPWT) (2 su 20, 10%) rispetto ai pazienti (AMWT) (4 su 20, 20%). La maggior parte di queste amputazioni (rispettivamente 2 e 3) presenta amputazioni minori. Da questo studio si evince che la medicazione a pressione negativa riduce le dimensioni della ferita in modo più efficace rispetto alle medicazioni umide avanzate come idrogel e alginati. Si suggerisce che (NPWT) sia un metodo sicuro, facile da usare e adatto al paziente per il trattamento del piede diabetico (ferite) che aiuta nella chiusura precoce delle ferite, prevenendo complicanze e quindi promettendo un risultato migliore.

Uno studio randomizzato del 2019 [43] ha confrontato l'uso della terapia a pressione negativa e la medicazione convenzionale per la guarigione delle ulcere del piede diabetico. Sono stati reclutati un totale di 60 pazienti e sono stati analizzati e suddivisi in due gruppi, ciascuno da 27 pazienti: il gruppo di studio ha ricevuto la terapia a pressione negativa tramite la chiusura assistita da vuoto (VAC), questa medicazione veniva cambiata ogni 48 ore (se il chirurgo notava parametri avversi della ferita durante lo studio, la terapia VAC veniva immediatamente interrotta); il gruppo di controllo ha ricevuto una medicazione convenzionale consistente nell'apposizione di una garza imbevuta di soluzione fisiologica sul letto della ferita, dopo averla pulita, la medicazione veniva cambiata quotidianamente e la valutazione della ferita veniva effettuata ogni 48 ore dal chirurgo. I pazienti sono stati valutati fino al raggiungimento della completa guarigione della ferita (definita come granulazione al 100% e idoneità della ferita per l'innesto cutaneo diviso). Il tempo necessario per completare la guarigione della ferita è risultato significativamente migliore con la terapia VAC 21 giorni contro 34 giorni con la terapia convenzionale. Il tempo mediano per completare la guarigione della ferita per DFU <10 cm è stato di 17,5 giorni e 30 giorni e per DFU ≥10 cm è stato di 30 giorni e 39,5 giorni rispettivamente nei gruppi di studio e di controllo (ciò può essere attribuito al fatto che il tempo necessario alla guarigione è direttamente proporzionale alla dimensione dell'ulcera). Il numero di pazienti sottoposti ad amputazioni minori secondarie e allo sbrigliamento non era statisticamente significativo tra i due gruppi. Il tempo medio per

ottenere una copertura di granulazione >75% (punteggio visivo 4) tra i gruppi è stato (23,33 giorni contro 32,15 giorni) statisticamente significativo. L'organismo più comune associato all'ulcera del piede diabetico era lo *Staphylococcus aureus*, coltivato nelle colture di 35 pazienti (23,3%). 22 pazienti nel gruppo di controllo hanno dimostrato una crescita polimicrobica, mentre ciò si è verificato solo in 8 pazienti nei pazienti trattati con la terapia VAC. La crescita di *Escherichia coli* è stata significativamente inferiore nel gruppo di studio (1 su 27) rispetto al gruppo di controllo (13 su 27). Solo pochi studi hanno confrontato il dolore tra la NPWT e la medicazione convenzionale nelle ulcere del piede diabetico. Nel presente studio il dolore era significativamente inferiore nel gruppo NPWT. Ciò potrebbe essere dovuto al minor numero di medicazioni richieste nel gruppo VAC. I pazienti del gruppo NPWT hanno richiesto la metà del numero di medicazioni rispetto a quelli del gruppo di controllo poiché la medicazione veniva eseguita una volta ogni 2 giorni nel gruppo NPWT.

Il presente studio randomizzato e controllato riporta che la terapia VAC è efficace e sicura nelle ulcere del piede diabetico. Riduce significativamente il tempo necessario per completare la guarigione della ferita accelerando la formazione del tessuto di granulazione senza alcun aumento dell'incidenza di complicanze quali sanguinamento e infezione.

Lo studio DiaFu randomizzato tedesco [44] svolto nel periodo dicembre 2011 – ottobre 2014 ha valutato l'efficacia e la sicurezza nella pratica clinica della terapia a pressione negativa (NPWT) rispetto alla cura standard delle ferite in ambiente umido (SMWC) nei pazienti con ferite del piede diabetico. Sono stati randomizzati 368 pazienti e suddivisi in modo casuale in due gruppi: 181 nel gruppo di intervento (NPWT) e 187 nel gruppo di controllo (SMWC). La terapia nel gruppo di controllo è stata definita come qualsiasi tipologia di medicazione umida per le ferite secondo standard di trattamento clinico e le linee guida locali, in base alle esigenze individuali della ferita nel processo di guarigione e con particolare attenzione alla quantità e qualità di essudato e allo stato di infezione locale; non era consentito applicare dei trattamenti sperimentali o NPWT.

La valutazione dell'utilizzo diretto delle risorse comprendeva il tempo di trattamento ospedaliero e ambulatoriale, nonché il personale e il materiale per il trattamento della ferita entro 16 settimane. Questa analisi sull'utilizzo delle risorse si basava principalmente sulla popolazione per protocollo (PP) (NPWT 44; SMWC 110).

L'esito primario dello studio era la chiusura della ferita (epitelizzazione al 100%), entro 16 settimane (112giorni), che è stata significativamente più breve con NPWT (22 su 44) che con SMWC (26 su 110), nella popolazione PP. Gli esiti secondari erano gli eventi avversi correlati alla ferita e al trattamento, amputazioni, dolore, qualità della vita, recidive. La chiusura della ferita doveva essere confermata e mantenuta dopo un minimo di 14 giorni, utilizzando delle fotografie della ferita. I partecipanti allo studio sono stati seguiti fino a sei mesi dopo la randomizzazione. La verifica della completa chiusura della ferita è stata eseguita mediante una valutazione indipendente e in cieco delle fotografie della ferita. Il tempo mediano di chiusura della ferita senza controevidenza è stato significativamente più breve con il braccio NPWT (59 giorni) rispetto al braccio SMWC (84 giorni). Nella popolazione PP, il numero medio di cambi di medicazione per partecipante allo studio è stato inferiore con NPWT (35,1) rispetto a SMWC (42,9). Il tempo medio richiesto per il cambio della medicazione è stato significativamente inferiore con SMWC (8,2 minuti) rispetto a NPWT (12,8 minuti). L'obiettivo di questa valutazione, confrontare l'utilizzo delle risorse della terapia a pressione negativa delle ferite (NPWT) e della cura standard delle ferite umide (SMWC) per le ferite del piede diabetico dopo amputazione, debridement chirurgico o pulizia della ferita, è stato raggiunto. I risultati dello studio DiaFu in termini di durata del trattamento più breve, tempo di assistenza ambulatoriale più breve, meno tempo dedicato ai debridement chirurgici e meno cambi di medicazione suggeriscono che la NPWT è un'alternativa di trattamento efficiente alla SMWC e confermano l'esperienza di studi precedenti. Tuttavia, il tempo richiesto per cambio di medicazione era inferiore con la SMWC. Tuttavia, i risultati clinici pubblicati in precedenza dallo studio DiaFu hanno mostrato che la NPWT non era superiore alla SMWC per le ferite del piede diabetico e che il tasso di chiusura complessivo era basso a causa di carenze di documentazione e deviazioni dalle linee guida di trattamento che hanno influenzato negativamente i risultati della chiusura della ferita.

3.8 DISCUSSIONE

Dalla revisione della letteratura condotta, [omesso lo studio di Seidel D. et al [44] il quale a causa della sua significativa instabilità per via dei limiti insiti nello studio stesso quali la documentazione mancante (fotografie di conferma della chiusura dell'ulcera), le

deviazioni dalle linee guida, queste hanno influenzato negativamente i risultati dello studio stesso] si evince che la terapia a pressione negativa (NPWT) è significativamente più efficace rispetto alle medicazioni umide nel trattare e guarire le ulcere del piede diabetico.

La NPWT si è dimostrata valida per la sua capacità di manipolare l'ambiente della ferita cronica, per ridurre la carica batterica, raccogliere gli essudati della ferita (anche volumi elevati), aumentare la vascolarizzazione e l'espressione di citochine, contribuendo così alla guarigione più rapida della ferita.

Diversi studi hanno mostrato che la medicazione in schiuma a pori aperti della NPWT crea delle deformazioni micromeccaniche sulla superficie della ferita. Queste deformazioni micromeccaniche sono causate quando la pressione negativa attira il tessuto nei pori della schiuma. Questo allunga le cellule e promuove la divisione cellulare che stimola la formazione del tessuto di granulazione. Infatti, nelle ulcere trattate con NPWT è stato riscontrato in tutti gli studi un aumento significativo e più rapido del tessuto di granulazione rispetto alle medicazioni umide, [Blume, et al [37] 56 giorni (NPWT) rispetto a 114 giorni (AMWT) ($p=0,022$) quasi due volte più veloce] anche e soprattutto in quelle ferite che presentavano poco o niente tessuto di granulazione al momento dell'arruolamento nello studio.

Soltanto in alcuni studi è stato considerato anche il dolore e la soddisfazione del paziente. Per quanto riguarda il dolore nella NPWT esso è dovuto all'aspirazione negativa, durante il cambio della medicazione il tessuto di granulazione che cresce nei pori della schiuma si rompe e può causare dolore. Ma rispetto alle medicazioni umide il dolore provocato dalla NPWT è inferiore e tende a scendere andando avanti con il trattamento. Inoltre, nella NPWT incide anche il fatto che il cambio della medicazione viene effettuato ogni 48-72 ore rispetto alla medicazione umida dove esso viene effettuato almeno una volta al giorno. (James, et al [43] il dolore è stato calcolato con la scala VAS (Visual Analog Scale) e nella prima settimana il risultato è stato comparabile per entrambi i gruppi con un punteggio di 8,5; nella 3 settimana il punteggio VAS è stato di 3 punti per il gruppo NPWT rispetto a 4 punti per il gruppo MWC).

Per quanto attiene alla soddisfazione i pazienti sottoposti a NPWT sono stati quasi tutti soddisfatti del trattamento a differenza dei pazienti sottoposti a medicazioni umide [Lone et al [41] 78,6% (NPWT) rispetto a 10,7% (MWC) ($p=0,000$)].

Negli studi più recenti è stata valutata anche la clearance batterica: la colonizzazione di una ferita da parte di colonie di batteri è stata riconosciuta come un fattore dannoso nel processo di guarigione della ferita. La terapia NPWT migliora la clearance batterica, che può spiegare gli effetti della guarigione della ferita. Le ferite sottoposte a cura con NPWT mostravano una rapida eliminazione della carica batterica rispetto alla medicazione tradizionale umida. E il microrganismo più prominente è stato lo *Staphylococcus aureus* [39, 41, 42, 43] a differenza delle medicazioni umide dove vi era una maggiore presenza mista di microrganismi nell'ulcera e che permaneva per più tempo [Nain, et al [39] alla 3 settimana la ferita non ha mostrato alcuna crescita batterica nel 40% dei pazienti trattati con NPWT rispetto al 20% dei pazienti trattati con medicazione umida].

Nella maggior parte degli studi presi in esame si è riscontrato un tasso di amputazioni secondarie significativamente più basso (addirittura assente in alcuni studi [40]) nei pazienti sottoposti a terapia a pressione negativa rispetto ai pazienti sottoposti a medicazioni umide [Blume, et al [37] 4,1% (NPWT) rispetto a 10,2% (AMWT) ($p=0,035$)].

Non è stata osservata alcuna differenza significativa nelle complicanze correlate alla ferita quali infezione, edema, cellulite e osteomielite.

Negli studi analizzati in questa revisione, soltanto in uno di essi, ovvero lo studio di Seidel, et al, ha anche analizzato che la NPWT, rispetto alle medicazioni umide, ha un impatto positivo sui costi e sulle risorse che vengono utilizzati nelle medicazioni delle ulcere del piede diabetico. È stato riscontrato che il numero di cambi di medicazione per partecipante allo studio è stato inferiore nella NPWT (35,1) rispetto alla medicazione umida (42,9). Anche il personale coinvolto (soprattutto infermieri) nella medicazione dell'ulcera del piede diabetico è risultato maggiore per le medicazioni umide rispetto alla NPWT: infermieri [NPWT 34 su 44 (77,3%), AMWC 92 su 109 (84,4%)], medici specialisti [(NPWT 21 su 44 (47,7%), SMWC 61 su 109 (56,0%)). L'assistenza infermieristica è stata utilizzata più frequentemente nei partecipanti allo studio del braccio SMWC [NPWT 3 su 44 (6,8%), SMWC (31 su 109 (28,4%))].

3.9 CONCLUSIONE

L'obiettivo di questa ricerca era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia a pressione negativa rispetto alle medicazioni umide nel trattamento delle ulcere del piede

diabetico. I risultati degli studi confermano l'impatto positivo della terapia a pressione negativa che si è dimostrata essere sicura e più efficace della medicazione umida nel trattamento delle ulcere del piede diabetico (anche quelle complesse). È ben tollerata e con poche controindicazioni o complicazioni.

La NPWT riduce significativamente il tempo necessario per completare la guarigione della ferita, intesa come 100% della riepitelizzazione, [Armstrong, et al [36] 56 giorni (NPWT), 77 giorni (AMWT)] accelerando la formazione del tessuto di granulazione rispetto alla medicazione umida [Armstrong, et al [36] 42 giorni (NPWT), 84 giorni (AMWT) ($p=0,002$)] senza alcun aumento dell'incidenza di complicanze quali sanguinamento e infezione (non significativamente diversi rispetto alla medicazione umida).

La NPWT accorcia la degenza ospedaliera sia per la riduzione dei tempi di guarigione della ferita sia in quanto sono disponibili unità di pompaggio ambulatoriale (VAC) e questo trattamento può essere offerto su base ambulatoriale in modo tale da ridurre i giorni di ricovero ospedaliero; e riduce il rischio di amputazione [Blume, et al [37] 4,1% (NPWT) rispetto a 10,2% (AMWT) ($p=0,035$)].

Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti sottoposti a NPWT ha ottenuto una maggiore diminuzione dell'area della ferita [Ravari, et al [40] $39,5 \pm 9,1 \text{ cm}^2$ prima vs. $28,8 \pm 8,5 \text{ cm}^2$ dopo (NPWT) rispetto a $36,9 \pm 10,4 \text{ cm}^2$ prima vs. $54,2 \pm 12,5 \text{ cm}^2$ dopo (MWC)]; e la chiusura completa dell'ulcera rispetto ai pazienti sottoposti a medicazione umida [Blume, et al [37] 73 pazienti su 169 (43,2%) (NPWT) rispetto 48 pazienti su 166 (28,9%) (AMWT)].

In base ai risultati ottenuti l'utilizzo della NPWT viene raccomandato come trattamento per i pazienti con ulcere del piede diabetico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P.L. Guidi et al. Diabetic foot. Clinical presentations and management. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*. 2018; 44:38-44
- [2] Jiang P., Li Q., Luo Y., Luo F., Che Q., Lu Z., Yang S., Yang Y., Chen X., Cai E. Current status and progress in research on dressing management for diabetic foot ulcer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14:1221705
- [3] Li M. Guidelines and standards for comprehensive clinical diagnosis and interventional treatment for diabetic foot in China (Issue 7.0). *J Intery Med* 2021; 4(3): 117-129
- [4] International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the management and prevention of the diabetic foot, by the International Working Group on the Diabetic Foot. Titolo italiano dell'opera: Documento di consenso internazionale sul Piede Diabetico Traduzione Italiana Gruppo di Studio Intersocietario Piede Diabetico SID-AMD terza edizione italiana 2010
- [5] Liu Z., Dumville JC., Hinchliffe RJ., Cullum N., Game F., Stubbs N., Sweeting M., Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Rev.* 2018; (10): CD010318
- [6] Ippolito E., Flaviani L., Belcaro G. Amputazioni degli arti inferiori nelle arteriopatie periferiche. Edizioni Minerva Medica. 2005.
- [7] International Consensus on the Diabetic Foot by the International Working Group on the Diabetic Foot. Titolo italiano dell'opera: Documento di Consenso Internazionale sul Piede diabetico. Gruppo di Studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. Seconda edizione, 2005
- [8] Zilli A., Biondi T. Il piede diabetico. *Caleidoscopio*. Medical System S.p.A. Genova. 1992
- [9] Yang L., Rong GC., Wu QN. Diabetic foot ulcer: Challenges and future. *World J Diabetes* 2022; 13(12):1014-1013

- [10] Dayya D., O'Neill O., Huedo-Medina TB., Habib N., Moore J., Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2022; 11(12): 666-686
- [11] Vitale M., Zeppa P., Esposito I., Esposito S. Lesioni infette del piede diabetico. Le infezioni in Medicina. Suppl. 1, 14-19, 2012
- [12] Burgess JL., Wyant WA., Abdo Abujamra B., Kirsner RS., Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(10):1072
- [13] Afonso AC., Oliveira D., Saavedra MJ., Borges A., Simões M. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and Control Strategies. *Int J Mol Sci* 2021; 22(15)8278
- [14] Armstrong DG, Andros G. Use of negative pressure wound therapy to help facilitate limb preservation. *Int Wound J* 2012; 9 (suppl 1): 1-7
- [15] Amin N., Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes* 2016; 7(7): 153-164
- [16] Sito Web IDF (International Diabetes Federation): www.idf.org
- [17] Jiang X., Zeng YE., Li C., Wang K., Yu DG. Enhancing diabetic wound healing: advances in electrospun scaffolds from pathogenesis to therapeutic applications. *Front Bioeng Biotechnol* 2024; 12:1354286
- [18] SID (Società Italiana Diabetologia) sito web: www.siditalia.it
- [19] Wang X., Yuan CX., Xu B., Yu Z. Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. *World J Diabetes* 2022; 13(12): 1049-1065
- [20] Bonadeo P., Marazzi M., Masina M., Ricci E., Romanelli M. Wound Bed Preparation: evoluzione della pratica clinica secondo i principi del TIME. *Aretrè*. 2004
- [21] Ligresti C., Bo F. Wound bed preparation of difficult wounds: an evolution of the principles of TIME. *Int Wound J*. 2007; 4(1): 21–29
- [22] European Wound Management Association (EWMA). Position Document. Wound Bed Preparation in Practice. London- MEP Ltd, 2004

- [23] Kim J., Nomkhondorj O., Young An C., Chan Choi Y., Cho J. Management of diabetic foot ulcers: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci* 2023; 40(4): 335-342
- [24] Mat Saad A. Z., Khoo T. L., Halim A. S. Wound Bed Preparation for Chronic Diabetic Foot Ulcers. *ISNR Endocrinology* 2013;60831: 9 pages
- [25] Wound Car secondo i principi del time. Classificazione e utilizzo delle medicazioni avanzate. ConvaTec Italia Clinical Training. EBook 2019
- [26] Everett E., Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann NY Acad Sci.* 2018; 1411(1): 153–165
- [27] Yazdanpanah L., Nasiri M., Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes.* 2015; 6(1): 37–53
- [28] Bellingeri A. Il prontuario per la gestione delle lesioni cutanee. 1 ed. Pavia: Edizioni CdG; 2011
- [29] Guida pratica all'utilizzo delle medicazioni avanzate nel wound care, Gruppo Regionale AIUC (Associazione Italiana Ulcere Cutanee), Friuli-Venezia Giulia, 2012. www.aiuc.it
- [30] Nurse24-Lesioni cutanee e medicazioni avanzate di Roberta Ravaldi, pubblicato il 05.07.2018, aggiornato il 30.11.2020 www.nurse24.it
- [31]] Ji S., Liu X., Huang J., Bao J., Chen Z., Han C., Hao D., Hong J., Hu D., Jiang Y., Ju S., Li H., Li Z., Liang G., Liu Y., Luo G., Lv G., Ran X., Shi Z., Tang J., Wang A., Wang G., Wang J., Wang X., Wen B., Wu J., Xu H., Xu M. , Ye X., Yuan L., Zhang Y., Xiao S., Xia Z. Consensus on the application of negative pressure wound therapy of diabetic foot wounds. *Burns Trauma.* 2021; 9: tkab018
- [32] Naomi R., Fauzi M. B. Cellulose/Collagen Dressings for Diabetic Foot Ulcer: A Review. *Pharmaceutics.* 2020; 12(9): 881
- [33] Lim J. Z. M., Lynn Ng N. S., Thomas C. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. *J R Soc Med.* 2017; 110(3): 104–109

- [34] de Oliveira Leite T. F., da Silva E. R., Joviliano E. E. Effect of negative pressure wound therapy for legs in complex wound diabetic patients: Therapeutic challenge and review. *SAGE Open Med Case Rep.* 2021; 9: 2050313X211025920
- [35] Bardill J. R., Laughter M. R., Stager M., Liechty K. W., Krebs M. D., Zgheib C. Topical gel-based biomaterials for the treatment of diabetic foot ulcers. *Acta Biomater.* 2022; 138: 73–91
- [36] Armstrong D.G., Lavery L.A. Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1704-1710
- [37] Blume P.A., Walters J., Payne W., Ayala J., Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2008;31(4):631-636
- [38] Sepulveda G, Espindola M, Maureira M, Sepulveda E, Ignacio Fernandez J, Oliva C, Sanhueza A, Vial M, Manterola C. Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial. *Cirugia Espanola* 2009;86(3):171–177
- [39] Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Technique Case Rep* 2011;3:17–22.
- [40] Ravari H, Modaghegh MH, Kazemzadeh GH, Johari HG, Vatanchi AM, Sangaki A, Shahrodi MV. Comparison of vacuum-assisted closure and moist wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Cutan Aesth Surg* 2013;6:17–20
- [41] Lone A.M., Zaroo M.I., Laway B.A., Pala N.A., Bashir S.A., Rasool A. Vacuum-assisted closure versus conventional dressings in the management of diabetic foot ulcers: a prospective case–control study. *Diabetic Foot Ankle.* 2014;5:23345
- [42] El-Barbary A. H., Abdel-Aly H. Negative-Pressure Wound Therapy Versus Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Wounds. *Ain-Shams J Surg* 2015; 8(1): 1-10

[43] James S., Sureshkumar S., Elamurugan T.P., Debasi N., Vijayakumar C., Palanivel C. Comparison of Vacuum-Assisted Closure Therapy and Conventional Dressing on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Niger J Surg.* 2019; 25 :14–20.

[44] Seidel D., Lefering R., and DiaFu study group. NPWT resource use compared with standard moist wound care in diabetic foot wounds: DiaFu randomized clinical trial results. *J Foot Ankle Res.* (2022) 15:72