

ACTA

VULNOLOGICA

Estratto da

VOLUME 11 - N. 4 - PAG. 149-159 - DICEMBRE 2013

ORGANO UFFICIALE
DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA ULCERE CUTANEE

AIUC



**AMINOACIDIC GEL *VERSUS* HYDROGEL:
WHICH IS THE QUICKER DEBRIDER?**

R. CASSINO, A.M. IPPOLITO

EDIZIONI MINERVA MEDICA

Aminoacidic gel *versus* hydrogel: which is the quicker debrider?

R. CASSINO, A.M. IPPOLITO

Vulnera

Italian Vulnological Center, Turin, Italy

Aim. The aim of this work was to demonstrate the effectiveness of a dressing composed of a mix of aminoacids and amorphous gel to debride and heal at the same time any kind of chronic skin wound. The target we wanted to achieve was to highlight that there is a new hydrogel which can be effective in debridement and promoting granulation; the main goal is to save time, having success in both actions (debridement and promoting granulation).

Methods. We compared a new hydrogel made of hyaluronic acid and an aminoacidic mixture linked to an amorphous gel; we recruited 40 patients with chronic necrotic wounds of different etiology, divided into two groups: the first was treated with a hydrogel without alginate (group 1) and the second with an aminoacidic gel (group 2). The treatment lasted until a viable granulation tissue was achieved (full debridement). We evaluated debridement time and wound area reduction (using the Visitrak™ system).

Results. Successful debridement was achieved in all the wounds we treated; both groups achieved the same result, but there is a statistically significant difference in terms of wound area reduction: in fact, in group 2 (treated with aminoacidic gel) we had a reduction of about 13% compared with 3% in the other group. In some patients of group 2 we highlighted the formation of granulation tissue during the debridement process and this is the reason why the area reduction is more evident in this group of patients. No pain, no allergic reactions.

Conclusion. We can confirm our initial idea:

it is possible to obtain a good debridement action and promote granulation at the same time, saving time and costs in managing necrotic chronic skin wounds. There is no difference among hydrogels in terms of debridement time and effectiveness, but if we use an aminoacidic gel we can debride necrotic wounds and “feed” the granulation tissue at the same time, achieving wound area reduction in a shorter time.

KEY WORDS: Debridement - Hydrogel - Wounds and injuries.

One of the key problems in managing chronic skin wounds is Wound Bed Preparation;¹ it is essential to obtain a granulation bed to be able to heal each wound. To avoid having to intervene surgically it is possible to use medications,² such as proteolytics (collagenases) and autolytic agents, or hydrogels. Hydrogels are polyglucosides with high water saturation which debride necrotic ulcers in a non-invasive manner using an autolytic mechanism, or rather by hyper-hydrating the necrotic tissue until full debridement.³ Full debridement means detachment of all the necrotic tissue until viable and effective granulation of a tissue is achieved. The market offers

Corresponding author: R. Cassino, *Vulnera*, Via Serrano 24, 10141 Turin, Italy. E-mail: cassino@vulnera.it

a comprehensive range of hydrogels, and all are equally valid; it is in fact pointless to compare their efficacy since international literature has already demonstrated that the variations in debridement times are not statistically significant.⁴ It is clear that on first observation, once the necrosis has been debrided and the task of the autolytic debrider is terminated, the wound is more extended; in fact, the removal of non-viable tissues gives this impression, namely that the wound is much vaster. The concomitant presence of molecules which induce faster tissue repair should give a different result: the hydrogel component regularly carries out its task debriding the wound, while the molecule that induces tissue repair reduces the wound ⁵ area. Our work was carried out on the basis of these conditions: the intention was to understand if the addition of an aminoacidic mixture to a hydrogel could be a real added value, not just theoretical, but above all practical, in terms of acceleration of both actions hypothesised: hyper-hydration of non-viable tissue (autolysis of the necrosis) and stimulation of neo-angiogenesis with consequent induction to produce active and effective granulation tissue. In short, the theoretical synergic action should have resulted in fast and valid tissue repair.

The aim of this study, as already partially set out in the preceding paragraph, was to show that the addition of an aminoacidic mixture, which is already used for a product that favours granulation and re-epithelisation, to a hydrogel could carry out the concomitant action of debridement-acceleration of tissue repair. The premises are based on the fact that, theoretically, no contraindications exist in preparing an aminoacidic formulation in gel which uses the already tried and tested base of those in cream and powder. In actual fact, given the hypertonic nature of the mix, the cream

formulation had already demonstrated some debridement activity, even if certainly slower than standard hydrogels.⁶ The target would therefore be to show at least the same efficacy of debridement of the aminoacidic mixtures in gel compared with the other gels, but with the added value of reducing healing times. This would confirm, though it is no longer necessary, that the wound is actually a dynamic event; Wound Bed Preparation and T.I.M.E. have widely demonstrated this, providing us with actions and timings, but in this specific case we can further demonstrate that the consequentiality of surgery is not strictly codified nor an essential step, but rather that the possibility of the concomitance of effective actions can become the key to decisively tackling the problem of chronicity and the condition of becoming chronic, a particularly thorny question for skin wound management which affects healing time and the success or failure of definitive tissue repair.

Materials and methods

Forty patients were recruited, divided into 2 random groups, with chronic necrotic skin wounds which would have no need for surgical debridement; therefore the debridement action was obtained with autolytic agents, or rather hydrogels. The population recruited for the study was almost equally divided on the basis of gender, with a slight prevalence for females in both groups while, in terms of age, the majority were aged over 70: essentially less than 10% of the global population fell into the 55 to 70 age bracket; Table I shows the percentages relating to age and gender.

Analyzing the etiological aspect the higher percentage is represented by pressure wounds, as absolute global data (in both

TABLE I.—*Statistics of the population (age and gender).*

	Global population	Group 1 (Hydrogel)	Group 2 (Hydrogel + AA)
Males	17 (42.5%)	9 (45%)	8 (40%)
Females	23 (57.5%)	11 (55%)	12 (60%)
Average age	84.05 (M 80.94-F 86.34)	82.6 (M 79.88-F 84.81)	85.5 (M 82.12-F 87.75)

groups) and as relative data (analysing each single group); this was followed by the diabetic foot and the lower limb inflammatory wounds (vasculitis). Table II shows the percentages of the population divided by etiology.

As regards inclusion/exclusion criteria, starting from the "necessary" presence of non-viable tissue to be removed, much attention was focused on the fact that there was no absolute sign of surgical removal of the necrosis (necrosectomy) to have homogeneous tissue to treat and, consequently, sufficiently homogeneous feed-back data; in fact, patients with very extended necrotic wounds and, above all, major signs of perilesional inflammation were excluded. The same fate, or rather exclusion, befell those patients who presented signs of critical colonisation and/or infection, both local and (above all) general; though realising that the presence of non-viable tissue, even partially in liquefaction, is very often equivalent to an advanced/critical condition of bacterial colonisation, we chose to exclude this type of wound to avoid further variables which could influence the conclusive evaluations. To analyse the condition of bacterial colonisation, reference was made to the Cutting and Harding⁷ criteria.

In the case of medical history and/or suspicion of peripheral arteriopathy, only pa-

tients with Ankle Brachial Pressure Index (ABPI)⁸ higher than 0.7 were included; this limitation was introduced to prevent haematic hyperafflux, and therefore a local hypoxic condition which might jeopardise efficacy and realisation time, representing a variable which might in some way affect the final statistical analysis.

Table III summarises the inclusion and exclusion criteria adopted for the study.

It was also decided to consider patients, who had undergone both antineoplastic and steroid immunosuppressive therapies, unsuitable for recruitment; this was to avoid altered tissue response in terms of quality and quantity. For this reason many patients with vasculitic wounds were not included in the study as they are very often subjected to this kind of pharmacological treatment; it was also decided not to recruit patients with inflammatory wounds during a period when therapy was suspended (therapeutic window) because, in any case, immunosuppressant drugs affect the multiplication and proliferation of cells even many weeks after they have been suspended.

Finally, patients with a life expectancy of less than 4 weeks were excluded: this cut-off time was decided on the basis of literature which quantifies the average time of autolytic debridement as three weeks.

Once recruited, the patients underwent

TABLE II.—*Division of the population by wound etiology.*

	Global data	Group 1 (hydrogel)	Group 2 (hydrogel + AA)
Pressure wounds	21 (52.5%)	12 (60%)	9 (45%)
Diabetic foot	9 (22.5%)	4 (20%)	5 (25%)
Inflammatory wounds	7 (17.5%)	3 (15%)	4 (20%)
Vascular wounds	3 (7.5%)	1 (5%)	2 (10%)

TABLE III.—*Inclusion and exclusion criteria.*

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Chronic wounds of known etiology	Acute or chronic wounds of unknown etiology
Presence of non-viable tissue (eschar/slough)	Absence of non-viable tissue
Age equal to /greater than 18 years	Age lower than 18 years
Absence of severe ischaemia (ABPI >0.7)	Presence of severe ischaemia (ABPI ≤0.7)
Absence of critical colonisation/infection	Presence of critical colonisation/infection
Life expectancy higher than 4 weeks	Life expectancy lower than 4 weeks
No absolute sign of necrosectomy	Absolute sign of necrosectomy
	Immunosuppressive therapies

autolytic debridement treatment, therefore by application of hydrogel; two different types of hydrogels were used: the first, a classic hydrogel without alginate;⁹ the other, a hydrogel with the same chemical characteristics, but containing an aminoacidic⁵ mixture with hyaluronic acid (Vulnamin® Gel – Errekappa Euroterapici). Alternating randomisation between the two hydrogels was programmed on the basis of the sole need to obtain debridement action without resorting to surgery, obtaining two population groups: 20 patients used a classic hydrogel, while 20 an aminoacidic based hydrogel. At the moment of recruitment the injured area was detected using digital¹⁰ planimetry (Visitrak™ Digital System – Smith & Nephew). The medication protocol required application of the hydrogel and use of greasy gauzes as secondary medication; coverage was then carried out with non-sterile gauzes and bandages (in the event of lower limb wounds) or TNT plaster (in the event of pressure wounds) to secure the dressing. The change in medication was recommended no earlier than 48 hours and no later than 72 hours; the operator was left to decide the time of change based on leakage. The efficacy of both products was assessed by calculating the total time of debridement in days. Having reached full debridement the wound area was again detected by digital planimetry, comparing the results on the basis of the percentage in area reduction. In presenting the results the average area reduction was calculated by summing the percentages of all the patients of each group.

The "pain" parameter was not considered since it was not our particular purpose to highlight any difference in the analgesic effect between the two products tested, which has never been evidenced in the literature. The other reasons for intentionally excluding pain assessment include the fact that for the majority of the patients recruited pain did not represent the main problem, nor did it cover a significant component of the patient's discomfort. In fact, the diabetic foot, following neuropathy, does not cause patients pain, indeed, there is a situation of hypoaesthesia which is often an out-and-

out absolute insensitivity; a bedsore which needs debridement very rarely causes pain and for the most part algogenic stimulation is connected with tissue traction, above all in "sharp debridement" (or surgical necrosectomy) or medications which need particularly investigative or complex manoeuvres; vascular wounds can cause pain, but the data are at times negligible and very often connected with the peripheral hypoxic condition; inflammatory wounds on the other hand are very painful and patients are often submitted to important analgesic therapies, often with the use of opioids. For all these reasons "pain" parameter variables are numerous and it is not possible to analyse the data on a homogenous sample. The only thing we feel like pointing out with regard thereto is that out of the seven patients suffering from inflammatory wounds only one reported pain reduction, while the others found no change whatsoever.

Results

Both treatments showed comparable effectiveness; this is confirmed by the fact that the average debridement time showed no statistically significant differences between the two groups: this time, incidentally perfectly in line with that reported in the international literature, proved to be 12 days for both samples of analysed wounds. Figure 1 in fact shows that 75% of all 40 wounds reached full "debridement" between the first and second week of treatment; only a small number, equally divided between the groups, achieved the goal after 14 days.

On the other hand, an important difference between the two groups was the reduction percentage of the wound area; ulcers treated with hydrogel were reduced by 3% while those treated with aminoacidic gel showed a reduction of more than 13%, with a result higher than 300% compared with the control group. Figure 2 shows that more than half of the wounds treated with aminoacidic gel presented an area reduction that varied between 10% and 15%; it was not considered useful for publication pur-

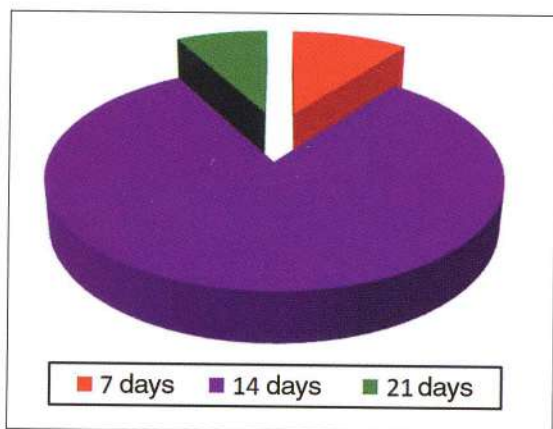


Figure 1.—Times in which full debridement was achieved.

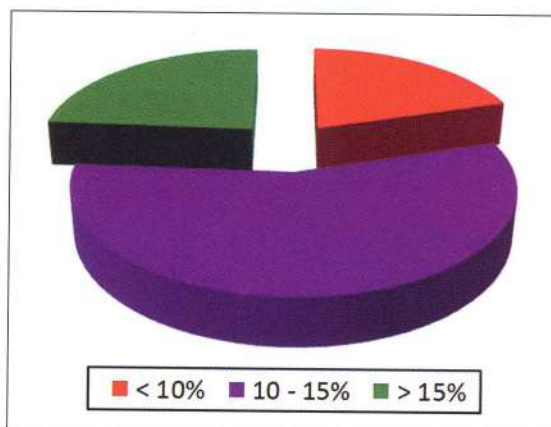


Figure 2.—Reduction in wound area by percentage groups.

poses to show the graph relating to the area reduction of the group of wounds treated with hydrogel since none of these reached a percentage higher than 5%. We should like to point out that the low percentage of area reduction related to the group which used the hydrogel without amino acids must not be considered a negative factor compared with the hydrogels: this polyglucoside with high water saturation, designed to hyper-hydrate the necrosis and induce autolytic debridement, has never had the primary purpose of reducing the wound area, but rather to remove non-viable tissue with a non-invasive mechanism, a goal which was perfectly achieved. On the other hand, what we should like to emphasise is that the hydrogel with aminoacids achieves

a goal which is not specifically pertinent to hydrogels and this must be considered an added value; we should report that in some patients of the “gels with aminoacids” group the granulation tissue formed quickly when debridement was still underway; this did not occur with any of the patients of the control group. Figures 3 and 4 relating to one case of diabetic foot with arteriopathy (IV level according to Fontaine), demonstrate what has just been said: fast and effective debridement resulted in full removal of the necrotic tissue with a clear concomitant production of granulation tissue which completely covers the exposed tendons that can be seen in between the necrotic tissue (Figure 3); observing figure 4 we can see the important reduction in the



Figure 3.—Necrotic wound with tendon exposure in arteriopathic diabetic foot. Start of treatment.



Figure 4.—Preceding case. Full debridement within 2 weeks.



Figure 5.—Wound from necrotic ischiatic pressure (sloughy). Start of treatment.



Figure 6.—Preceding case. Intermediate result (96 hours).



Figure 7.—Preceding case. Full debridement (12 days).



Figure 8.—Sacral eschar (pressure wound). Start of treatment.

area, but above all we can observe an absolutely active re-epithelisation rim. Figure 5 shows a wound from ischiatic pressure of level IV NPUAP-EPUAP,¹¹ necrotic, at the moment of recruitment: the result obtained after 2 medications (96 hours) is illustrated in Figure 6 where the first formations of granulation matter are already evident, even if debridement is still at the initial phase; Figure 7 shows a significant reduction in the area concomitant with the achievement of full detersion. No allergies or intolerances were highlighted; no patient reported variations in terms of pain and comfort in general and the medications were managed easily in both groups. The bad odour, typical of the debridement action of hydrogels,¹² is not dissimilar between the two groups and these data also confirm the almost total similarity of efficacy and user-friendliness of the tested products. Finally, we report

that no differences in terms of weartime between the two groups were evidenced: the average permanence time of the medication was very similar, namely between 48 and 72 hours, and this finding is also perfectly in line with the literature.

Conclusions

On the basis of the results obtained it seems obvious that the aim of our paper has been achieved: to show that the concomitant presence of aminoacids and hyaluronic acid in a debrider can realistically achieve reduced granulation and re-epithelisation ⁵ times. A final example of acceleration of granulation tissue formation is illustrated in figures 8, 9 and 10: the sacral eschar (Figure 8) is treated with aminoacidic gel, prior to central incision, and shows almost complete debri-



Figure 9.—Preceding case. Intermediate result at 8 days.



Figure 10.—Preceding case. Result at 15 days.

dement after one week (Figure 9); figure 10 shows almost complete debridement and a concomitant significant reduction in the area.

In the light of the data produced a substantial difference should be pointed out between the two analyzed groups: debridement is effective in terms of action and realisation time, but granulation is more evident and occurs earlier in cases treated with aminoacidic gel. In actual fact, by inductive reasoning, we can presume that the faster reduction in the wound areas treated with aminoacidic gel depends on a greater activity of induction of granulation¹³ which allows earlier re-epithelisation. In fact the rims of the wounds of this group of patients are all very active, highlighting the epithelium appearance which protrudes on the granulation¹⁴ tissue. Considering the wounds of the control group, however, we can appreciate a good granulation tissue, but a decidedly more static rim; all this is also demonstrated by the percentage of area reduction, which is decidedly lower than the comparison group.

To conclude, we can claim that the hydrogel should in any case be considered an excellent medical aid for necrotic wounds; however, we should point out that though not referring to formulations which are commercially similar but of different brands, not all hydrogels behave in the same way. In fact, though the literature speaks of similar activities, differences emerge when analysing a mix of aminoacids in gel compared with classic hydrogels; however, this difference

does not deal with the debridement action which, as previously confirmed, proves to be in perfect agreement with international literature, but rather the concomitant action of debridement-neo-angiogenesis-re-epithelisation.⁵ Consequently, the question we posed in the title of this work cannot have a categorical answer: no hydrogel can have the qualification of “faster debrider”, but the aminoacidic hydrogel considered presents greater rapidity in terms of neo-angiogenesis and therefore production of granulation tissue, with consequent re-epithelisation action, maintaining the speed of debridement unchanged compared with the other hydrogels. Perhaps we should review the title of this work or, perhaps, we should simply be grateful for having assessed debridement times in a specific manner, in addition to the healing time; influenced by having to analyse the time factor, we realised that it was the healing time and not the debridement time that shortened: this allowed us to focus our attention on the synergetic action of debridement/granulation, achieving the postulate which had already been hypothesised, and partially verified, in the preliminary work presented at the EWMA congress (European Wound Management Association) of Lisbon in 2008.

References

1. Falanga V. Classification for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000;8:347-52.

2. Dealey C. The care of wounds. Oxford: Blackwell Publishing; 1999-2003.
3. Flanagan M. The efficacy of a hydrogel in the treatment of wounds with non-viable tissue. *J Wound Care* 1995;6:264-7.
4. Cassino R. Miscela aminoacidica in gel per sbrigliare e promuovere la granulazione in contemporanea Workshop Report - Md Press Editoria Medica, Dicembre 2009: 21-24.
5. Cassino R, Ippolito AM. Aminoacidic mixture and amorphous gel used together as a dressing to debride and heal chronic wounds. 18th European Conference on Advances in Wound Management (EWMA). Lisboa, Portugal, 14-16 May 2008.
6. Cassino R, Ricci E. Effectiveness of topical application of amino acids to chronic wounds: a prospective observational study. *J Wound Care* 2010;1:29-34.
7. Cutting KF, Harding KG. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care*. 1994;3:198-201.
8. Stubbing NJ, Bailey P, Poole M. Protocol for accurate assessment of ABPI in patients with leg ulcers. *J Wound Care* 1997;6:418-8.
9. Bale S, Banks V, Haglestein S, Harding K.G. A comparison of two amorphous hydrogels in the debridement of pressure sores. *J Wound Care* 1998;2:65-8.
10. Rogers IC, Bevilacqua NJ, Armstrong DG, Andros G. Digital planimetry results in more accurate wound measurements: a comparison to standard ruler measurements. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:799-802.
11. European Pressure Ulcer Advisory Panel and National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009.
12. Pudner R. Amorphous hydrogel dressings in wound management. *J Community Nursing* 2001;6:43-6.
13. Cassino R, Ricci E. Aminoacidi e letto di ferita: un'interazione possibile per un intervento sia locale sia generale nella riparazione delle lesioni cutanee croniche. *Acta Vulnol* 2005;3:111-5.
14. Corsetti G, D'Antona G. Azione del Vulnamin® crema nella riparazione di lesioni cutanee sperimentalmente indotte nel ratto anziano e diabetico. *Acta Vulnol* 2008;6(Suppl 1):41-2.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Received on November 11, 2013.

Accepted for publication on November 27, 2013.

Gel aminoacido *versus* idrogel: qual è il debrider più rapido?

Uno dei principali problemi nella gestione delle lesioni cutanee croniche è la preparazione del letto di ferita (Wound Bed Preparation)¹; è indispensabile ottenere un fondo granuleggiante per poter riparare ogni lesione. Per evitare di dover intervenire chirurgicamente è possibile utilizzare prodotti di medicazione² come i proteolitici (collagenasi) e gli agenti autolitici, cioè gli idrogel. Gli idrogel sono poliglucosidi ad alta saturazione d'acqua che sbrigliano in maniera incruenta le ulcere necrotiche con meccanismo autolitico, cioè iperidratando il tessuto necrotico fino allo sbrigliamento completo³. Per sbrigliamento completo si intende il distacco di tutto il tessuto necrotico fino al raggiungimento di un tessuto di granulazione vitale ed efficace. Il mercato offre moltissimi idrogel, tutti ugualmente validi; è infatti inutile confrontarne l'efficacia in quanto la letteratura internazionale ha già dimostrato che le variazioni sui tempi di sbrigliamento non sono statisticamente significative⁴. È evidente che ad una prima osservazione, una volta sbrigliata la necrosi e quindi terminato il compito di un debrider autolitico, la ferita risulti più estesa; infatti, la rimozione dei tessuti non vitali dà questa impressione, cioè che la lesione sia più ampia. La concomitante presenza di molecole che inducono una più rapida riparazione tissutale dovrebbe dare un risultato differente: la componente di idrogel svolge regolarmente il proprio compito sbrigliando la lesione, mentre la molecola inducente la riparazione tissutale porta ad una riduzione dell'area di lesione⁵. Sulla base di questi presupposti si è sviluppato il nostro lavoro: l'intento è stato, per l'appunto, capire se l'inserimento di una miscela aminoacidica in un idrogel potesse rappresentare realmente un valore

aggiunto, non solo teorico, ma soprattutto pratico, in termini di accelerazione di entrambe le azioni in ipotesi: l'iperidratazione del tessuto non vitale (autolisi della necrosi) e la stimolazione della neoangiogenesi con conseguente induzione alla produzione di tessuto di granulazione attivo ed efficace. In pratica, l'azione sinergica teorica avrebbe dovuto concretizzarsi in una rapida e valida riparazione tissutale.

Obiettivo di questo studio, come già parzialmente enunciato nel paragrafo precedente, è stato quello di dimostrare che l'aggiunta ad un idrogel di una miscela aminoacidica già utilizzata per un prodotto favorente la granulazione e la riepitelizzazione potrebbe svolgere l'azione concomitante di sbrigliamento-accelerazione della riparazione tissutale. I presupposti del lavoro si basano sul fatto che, teoricamente, non esisterebbero controindicazioni nel preparare una formulazione aminoacidica in gel che utilizzi la già collaudata base di quelle in crema e polvere. In effetti, data l'ipertonicità della miscela, la formulazione in crema aveva già dimostrato una certa attività di debridement, anche se sicuramente più lenta dei comuni idrogel⁶. L'obiettivo sarebbe quindi quello di dimostrare almeno la stessa efficacia di debridement delle miscele aminoacidiche in gel rispetto agli altri gel, ma con il valore aggiunto di ridurre i tempi di guarigione. In questo modo si confermerebbe, pur non essendocene più bisogno ormai, che la ferita è realmente un evento dinamico; Wound Bed Preparation e T.I.M.E. lo hanno ampiamente dimostrato, fornendoci azioni e tempistiche, ma in questo caso specifico possiamo ulteriormente dimostrare che la consequenzialità degli interventi non è strettamente codificata né è passaggio obbligato, bensì che la

possibilità della concomitanza delle azioni efficaci può diventare la chiave di volta per affrontare con approccio deciso il problema della cronicità e della cronicizzazione, nodo particolarmente complicante il management della lesione cutanea e condizionante la tempistica della guarigione e il raggiungimento o meno della riparazione tissutale definitiva.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati 40 pazienti, suddivisi in 2 gruppi di randomizzazione, con lesioni cutanee croniche necrotiche che non avessero necessità assoluta di sbrigliamento chirurgico; pertanto l'azione di debridement è stata ottenuta con agenti autolitici, cioè gli idrogel. La popolazione arruolata per lo studio è risultata essere suddivisa quasi equamente in base al sesso, con una leggera prevalenza femminile in entrambi i gruppi, mentre per quanto riguarda l'età, la fascia maggiormente rappresentata è quella degli ultrasessantenni: fondamentalmente meno del 10% della popolazione globale rientrava nella fascia tra i 55 e i 70; in Tabella I sono riportate le percentuali relative ad età e sesso.

Analizzando il fattore etiologico la maggior percentuale è rappresentata dalle lesioni da pressione, sia come dato globale assoluto (su entrambi i gruppi), sia come dato relativo (analizzando ogni singolo gruppo); a seguire il piede diabetico e le lesioni dell'arto inferiore a carattere infiammatorio (vasculiti). In Tabella II sono rappresentate le percentuali relative alla popolazione suddivisa per etiologia.

Per quanto riguarda invece i criteri di inclusione/esclusione, a parte la "necessaria" presenza di tessuto non vitale da rimuovere, si è badato molto al fatto che non ci fosse indicazione assoluta alla rimozione chirurgica della necrosi (necrosectomia) per avere una omogeneità di tessuto da trattare e, di conseguenza, un dato di feed-back sufficientemente omogeneo; sono stati esclusi infatti quei pazienti con lesioni necrotiche molto estese e, soprattutto, con segni rilevanti di flogosi perilesionale. Stessa sorte, cioè l'esclusione, è toccata a quei pazienti che presentavano segni di colonizzazione critica e/o infezione, sia locale, sia (soprattutto) generale; pur rendendoci conto che la presenza di tessuti non vitali, anche parzialmente in colliquazione, sia molto spesso equivalente ad uno stato avanzato/critico di colonizzazione batterica, abbiamo scelto di escludere questo tipo di lesione per evitare ulteriori variabili che potessero influenzare le valutazioni conclusive. Per l'analisi dello stato di colonizzazione batterica, si è fatto riferimento ai criteri di Cutting e Harding⁷.

In caso di dato anamnestico e/o sospetto di arteriopatia periferica, sono stati inclusi solo pazienti con Ankle Brachial Pressure Index (ABPI)⁸ maggiore di 0,7; questa limitazione è stata introdotta per evitare che l'ipoafflusso ematico, e quindi uno stato ipossico locale che potesse influire sul risultato in termini di

efficacia e tempistica di realizzazione, rappresentasse una variabile che potesse in qualche modo inficiare l'analisi statistica finale.

In Tabella III sono riassunti i criteri di inclusione ed esclusione adottati per lo studio.

Si è inoltre deciso di considerare non idonei al reclutamento anche i pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive, sia di tipo antitumorale, sia di tipo steroideo; questo per evitare una risposta tissutale alterata, sia in termini di qualità, sia di quantità. Per questo motivo molti pazienti con lesioni vasculitiche non sono stati inclusi nello studio in quanto sottoposti molto spesso a questo tipo di trattamento farmacologico; si è deciso di non arruolare neppure i pazienti con lesione infiammatoria in periodo di sospensione di terapia ("finestra terapeutica") perché comunque i farmaci immunodepressori hanno effetto sulla moltiplicazione e proliferazione cellulare anche per molte settimane dopo la sospensione.

Infine sono stati esclusi i pazienti con un'aspettativa di vita presunta inferiore alle 4 settimane: tale cut off temporale è stato deciso sulla base dei dati di letteratura che indentificano in tre settimane il tempo medio di sbrigliamento autolitico.

Una volta reclutati, i pazienti sono stati sottoposti a trattamento di debridement autolitico, quindi mediante l'applicazione di idrogel; a tal scopo sono stati utilizzati due diversi tipi di idrogel: il primo un idrogel classico non contenente alginato⁹; l'altro un idrogel con le medesime caratteristiche chimiche, ma contenente una miscela aminoacidica⁵ e acido ialuronico (Vulnamin® Gel-Errekappa Euroterapici). Si è quindi programmata una randomizzazione in alternanza tra i due idrogel sulla base della sola necessità di ottenere un'azione di debridement senza ricorrere alla chirurgia, ottenendo quindi due gruppi di popolazione: 20 pazienti hanno utilizzato un idrogel classico, mentre 20 hanno invece utilizzato un idrogel a base di aminoacidi. Al momento del reclutamento l'area di ferita è stata rilevata mediante planimetria digitale¹⁰ (Visitrak™ Digital System-Smith & Nephew). Il protocollo di medicazione prevedeva l'applicazione dell'idrogel e l'utilizzo di garze grasse come medicazione secondaria; la copertura veniva poi realizzata con garze non sterili e bendaggio di fissaggio (in caso di lesioni dell'arto inferiore) o cerotto TNT (in caso di lesioni da pressione). Il cambio di medicazione veniva raccomandato non prima di 48 ore e non successivo alle 72 ore; all'operatore veniva lasciata la decisione del tempo di cambio in base al leakage. È stata valutata l'efficacia di entrambi i prodotti calcolando il tempo totale di sbrigliamento in giorni. Raggiunto lo sbrigliamento completo è stata nuovamente rilevata l'area di lesione mediante planimetria digitale, comparando poi i risultati sulla base della riduzione percentuale d'area. Nell'esposizione dei risultati si è calcolata la media di riduzione d'area sommando le percentuali di tutti i pazienti di ogni gruppo.

Non è stato invece preso in considerazione il parametro "dolore" in quanto non era nostro preciso

target quello di evidenziare un'eventuale differenza di azione antalgica tra i due prodotti testati, peraltro mai evidenziata in letteratura. Tra le altre motivazioni per cui, per scelta, non si è inclusa la valutazione del dolore, è proprio il fatto che per la maggior parte delle lesioni reclutate il dolore non rappresenta il problema principale, né riveste una componente significativa del discomfort del paziente. Infatti il piede diabetico, a seguito della neuropatia, non provoca dolore ai pazienti, anzi, c'è una situazione di ipoestesia che spesso è una vera e propria insensibilità assoluta; la piaga da decubito che necessita di debridement causa dolore molto raramente e perlopiù la stimolazione algogena è legata alla trazione dei tessuti, soprattutto in corso di "sharp debridement" (o necrosectomia chirurgica) o di medicazioni che necessitano di manovre particolarmente indaginose e complesse; le lesioni vascolari possono dare dolore, ma il dato è a volte trascurabile e, molto spesso, legato allo stato ipossico periferico; le lesioni infiammatorie sono invece molto dolenti ed i pazienti sono spesso sottoposti a terapie antalgiche importanti, sovente con l'uso di oppioidi. Per tutti questi motivi le variabili del parametro "dolore" risultano essere molteplici e non è possibile quindi analizzare il dato su un campione omogeneo. L'unica cosa che ci sentiamo di segnalare in questo senso è che dei sette pazienti con lesione infiammatoria solo uno ha riferito una certa riduzione del dolore, mentre gli altri non hanno rilevato alcun cambiamento.

Risultati

Entrambi i trattamenti hanno dimostrato un'efficacia pressoché sovrapponibile; questo infatti è confermato dal fatto che il tempo medio di sbrigliamento non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi: tale tempo, dato che peraltro si allinea perfettamente a quello della letteratura internazionale, è infatti risultato essere di circa 12 giorni per entrambi i campioni di lesioni analizzati. In Figura 1 si nota infatti come circa il 75% di tutte e 40 le lesioni abbia raggiunto lo "sbrigliamento" completo tra la prima e la seconda settimana di trattamento; solo un numero esiguo, peraltro equamente suddiviso tra entrambi i gruppi, ha raggiunto l'obiettivo oltre i 14 giorni.

La differenza importante tra i due gruppi è stata invece la percentuale di riduzione dell'area di lesione; infatti le ulcere trattate con idrogel hanno raggiunto una percentuale di riduzione d'area all'incirca del 3%, mentre quelle trattate con il gel aminoacidico hanno superato il 13%, con un risultato quindi superiore al 300% rispetto al gruppo di controllo. In Figura 2 si porta in evidenza come più della metà delle lesioni trattate con gel aminoacidico abbia mostrato una riduzione d'area variabile tra il 10% ed il 15%; non è stato ritenuto utile, ai fini della pubblicazione, riportare il grafico relativo alla riduzione d'area del

gruppo di lesioni trattate con idrogel in quanto nessuna di queste ultime ha raggiunto una percentuale superiore al 5%. Vogliamo sottolineare il fatto che la bassa percentuale di riduzione d'area relativa al gruppo che ha utilizzato l'idrogel senza aminoacidi non deve essere considerata un fattore di negatività nei confronti degli idrogel: questo poliglucoside ad alta saturazione d'acqua, nato per iperidrattare la necrosi ed indurre un debridement autolitico, non ha mai avuto come target primario la riduzione d'area della lesione, bensì la rimozione dei tessuti non vitali con meccanismo incruento, obiettivo peraltro perfettamente raggiunto. Quello che invece ci sentiamo di enfatizzare è che l'idrogel con aminoacidi raggiunge un obiettivo non propriamente di pertinenza degli idrogel e questo deve pertanto essere considerato un valore aggiunto; dobbiamo infatti segnalare, in alcuni pazienti del gruppo "gel di aminoacidi", la rapida formazione di tessuto di granulazione ancora a debridement in corso; questo non si è verificato in nessuno dei pazienti del gruppo di controllo. Le Figure 3, 4, relative ad un caso di piede diabetico con arteriopatia (IV grado secondo Fontaine), dimostrano quanto appena enunciato: lo sbrigliamento, rapido ed efficace ha portato alla rimozione completa del tessuto necrotico con una evidente concomitante produzione di tessuto di granulazione che va a ricoprire completamente i tendini esposti che si intravedono in mezzo al tessuto necrotico (figura 3); osservando la figura 4 si nota anche l'importante riduzione d'area, ma soprattutto si può osservare un orletto di ripitelizzazione assolutamente attivo. La Figura 5 mostra invece una lesione da pressione ischiatica di IV grado NPUAP-EPUAP¹¹, necrotica, al momento del reclutamento: il risultato ottenuto dopo 2 medicazioni (96 ore) è illustrato in Figura 6 dove appaiono già evidenti i primi gettoni di granulazione, anche se lo sbrigliamento è ancora in fase iniziale; nella Figura 7 si apprezza una significativa riduzione d'area in concomitanza al raggiungimento della completa detersione. Non sono state evidenziate allergie, né intolleranze; nessun paziente ha riferito variazioni in termini di dolore e di comfort in generale e le medicazioni sono state gestite facilmente in entrambi i gruppi. Il cattivo odore, tipico dell'azione di sbrigliamento degli idrogel¹², non è dissimile tra i due gruppi ed anche questo dato conferma la quasi totale sovrapponibilità di efficacia e facilità d'uso dei prodotti testati. Segnaliamo infine che non sono state evidenziate differenze in termini di weartime tra i due gruppi: la media del tempo di permanenza in sede della medicazione è stata praticamente sovrapponibile, cioè tra le 48 e le 72 ore, ed anche questo dato è perfettamente allineato con la letteratura.

Conclusioni

Sulla base dei risultati ottenuti appare evidente come lo scopo del lavoro sia stato raggiunto: dimo-

strare come la concomitante presenza di aminoacidi e di acido ialuronico in un agente di debridement porti realmente alla riduzione dei tempi di granulazione e di riepitelizzazione⁵. Un ultimo esempio di accelerazione della formazione di tessuto di granulazione viene illustrato nelle Figure 8-10: l'escara sacrale (Figura 8) viene trattata con gel aminoacidico, previa incisione centrale, e mostra uno sbrigliamento quasi completo dopo una settimana circa (Figura 9); in Figura 10 si apprezza infine lo sbrigliamento pressoché completo ed una concomitante significativa riduzione d'area.

Alla luce dei dati prodotti si deve rilevare una differenza sostanziale tra i due gruppi analizzati: il debridement è efficace sia in termini di azione, sia in termini di tempo di realizzazione, ma la granulazione è più evidente e precoce nei casi trattati con gel aminoacidico. In effetti, per ragionamento induttivo, possiamo presumere che la più rapida riduzione d'area delle lesioni trattate con idrogel aminoacidico dipenda da una maggiore attività di induzione della granulazione¹³ che consenta quindi una più precoce riepitelizzazione. Infatti gli orletti delle lesioni di questo gruppo di pazienti si presentano tutti molto attivi, evidenziando l'aspetto di epitelio che si aggetta sul tessuto di granulazione¹⁴. Prendendo invece in considerazione le lesioni del gruppo di controllo possiamo apprezzare un buon tessuto di granulazione, ma un orletto decisamente più statico; tutto ciò viene peraltro dimostrato dalla percentuale di riduzione d'area, decisamente inferiore rispetto al gruppo di confronto.

Concludendo, possiamo affermare che l'idrogel è in ogni caso da considerare un ottimo presidio di medicazione per le lesioni necrotiche; dobbiamo però sottolineare il fatto che, pur non riferendoci a formulazioni merceologicamente simili ma di brand differente, non tutti gli idrogel si comportano nello stesso modo. Infatti, nonostante i dati di letteratura parlino di attività sovrapponibili, emergono delle differenze analizzando una miscela di aminoacidi in gel versus gli idrogel classici; tale differenza non riguarda però l'azione di sbrigliamento, che, come già affermato in precedenza, risulta essere in perfetto accordo con la letteratura internazionale, ma l'azione concomitante di sbrigliamento-neoangiogenesi-rieptelizzazione⁵. Quindi la domanda che ci siamo posti nel titolo di questo lavoro non può avere una risposta univoca: nessun idrogel può avere la qualifica di "sbrigliatore più rapido", ma l'idrogel aminoacidico preso in considerazione presenta una maggior rapidità in termini di neoangiogenesi e quindi di produzione di tessuto di granulazione, con conseguente azione di riepitelizzazione, mantenendo inalterata, rispetto agli altri idrogel, la rapidità di debridement. Forse dovremmo rivedere il titolo di questo lavoro o forse, semplicemente, dovremmo essere grati al fatto di aver valutato in maniera particolare i tempi di sbrigliamento, oltre al tempo di guarigione; influenzati dal dover analizzare il fattore tempo, ci siamo accorti

che ad accorciarsi non erano i tempi di debridement, ma quelli di guarigione: questo ci ha consentito di focalizzare l'attenzione sull'azione sinergica di sbrigliamento/granulazione, raggiungendo il postulato che già era stato ipotizzato, e parzialmente verificato, nel lavoro preliminare presentato al congresso EWMA (European Wound Management Association) di Lisbona nel 2008.

Riassunto

Obiettivo. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di dimostrare l'efficacia di una medicazione costituita da una miscela di aminoacidi e gel amorfo per sbrigliare e guarire al contempo qualsiasi tipo di lesione cutanea cronica. L'obiettivo che volevamo ottenere era evidenziare che c'è un nuovo idrogel che può essere efficace nella rimozione della necrosi e nel favorire la granulazione; il target principale è quello di risparmiare tempo, avendo nel contempo un risultato apprezzabile in entrambe le azioni (debridement e promozione della granulazione).

Metodi. Abbiamo confrontato un nuovo idrogel realizzato con una miscela di acido ialuronico e aminoacidi inseriti in un gel amorfo. Sono stati arruolati 40 pazienti con lesioni necrotiche croniche di varia eziologia, divisi in due gruppi: il primo trattato con un idrogel senza alginato (gruppo 1) e il secondo trattato con un gel aminoacidico (gruppo 2). Il trattamento è durato fino al raggiungimento di un tessuto di granulazione vitale (sbrigliamento completo). Sono stati valutati il tempo di debridement e la riduzione dell'area di lesione (utilizzando il sistema Visitrak™).

Risultati. Abbiamo ottenuto un debridement efficace in tutte le ferite trattate; entrambi i gruppi hanno raggiunto lo stesso risultato, ma vi è una differenza statisticamente significativa in termini di riduzione dell'area di lesione: infatti, nel gruppo 2 (trattato con gel aminoacidico) abbiamo avuto una riduzione media del 13% circa contro il 3% dell'altro gruppo. In alcuni pazienti del gruppo 2 abbiamo evidenziato la formazione di tessuto di granulazione durante il processo di debridement e questo è il motivo per cui la riduzione d'area è più evidente in questo gruppo di pazienti. Nessun dolore, nessuna reazione allergica.

Conclusioni. Possiamo confermare la nostra idea iniziale: è possibile avere una buona azione di debridement e promuovere la granulazione in contemporanea, risparmiando tempo e costi nella gestione delle lesioni cutanee croniche necrotiche. Non c'è differenza tra idrogel in termini di tempo e di efficacia sbrigliamento, ma se si usa un gel aminoacidico possiamo sbrigliare il tessuto necrotico e "alimentare" il tessuto di granulazione, allo stesso tempo, ottenendo quindi una più rapida riduzione dell'area di lesione.

PAROLE CHIAVE: Sbrigliamento - Idrogel - Ferite e lesioni.

