

DERMATOLOGIA

Cavani A. "I linfociti Th-22 rappresentano un subset distinto di cellule implicate nel remodeling tissutale"

I linfociti T sono suddivisi in diverse famiglie: effector, helper, regulator, signaling. Alla famiglia dei linfociti T helper "signaling" appartengono i linfociti Th22. I Th22 si localizzano nei tessuti e sono coinvolti nella risposta infiammatoria cellula mediata. Queste cellule hanno un ruolo sia nella fase infiammatoria: producono interleuchina 22 (IL-22) e Tumor Growth Factor (TGF) ma anche nella fase riparativa post-infiammazione: stimolano la sintesi di chemiochine (CCL-7) e Fibroblast Growth Factor.

L'interleuchina 22 ritarda la maturazione dei cheratinociti. Nel paziente diabetico la riparazione dei tessuti è ritardata rispetto al paziente non diabetico, si è notato che nelle lesioni del paziente diabetico è carente la presenza di IL-22. IL-22 potrebbe avere, in futuro, un importante ruolo nell'accelerare la riparazione tissutale.

Passi A. "Polimeri naturali nella terapia ricostruttiva"

Appartengono alla famiglia dei polimeri (molecola con una struttura di base ripetuta numerose volte) i chitani, le fibre di seta, il poliuretano, l'acido ialuronico, il collagene. L'azione dell'**acido ialuronico** (polimeri in generale) è correlata con le dimensioni. Polimeri di elevate dimensioni hanno una maggiore viscosità e sono associati a una riduzione del processo infiammatorio; polimeri di dimensioni minori stimolano la neoangiogenesi ma favoriscono il processo infiammatorio. Il **collagene** favorisce la differenziazione e l'organizzazione delle cellule della riparazione. I fibroblasti adorano la **seta** (si utilizza spesso quella di tela di ragno) e già esistono medicazioni (device) che utilizzano questo materiale.

Motolese A. "PRP e ulcere cutanee"

Plasma ricco di piastrine (PRP), meglio conosciuto come gel piastrinico, contiene numerosi fattori di crescita: PDGF (potente mitogeno, chemioattraente), VEGF, TGF (importante nella cicatrizzazione - "derma scarring"), EGF (mitogeno, facilita la riparazione tissutale), FGF (stimola la riepitelizzazione), KGF, IL-8 (mitogeno per i cheratinociti).

L'applicazione avviene utilizzando come supporto (scaffold) l'acido ialuronico (Hyaff – Fidia) e garza semplice come medicazione secondaria.

In futuro sarà preferito l'utilizzo di Platelet Rich Fibrin (PRF) e plasma ricco di fattori di crescita (PRGF) che contiene molta fibrina ed è senza leucociti.

La FDA (USA) ha approvato l'utilizzo di rhPDGF-BB (beclapermin) come trattamento aggiuntivo delle ulcere neuropatiche (piede diabetico) ed è in fase di valutazione l'efficacia nelle ulcere da stasi. Il prodotto è molto costoso (586 USD per un tubo di 15 grammi), inoltre è stato segnalato il rischio di facilitare recidiva di pregresso tumore (non utilizzare più di 2-3 tubi).

Valdatta L.A. "Sostituti dermici nelle perdite di sostanza post-traumatiche"

Dove c'è un'ampia perdita di sostanza il sostituto dermico (tipo Integra) non è sufficiente da solo. In generale, prima di applicare il sostituto dermico, la preparazione del letto di ferita con la terapia a pressione negativa aumenta la sopravvivenza e l'efficacia dell'innesto.

Papi M. "Gm-Csf nelle ulcere che non guariscono"

Nella fase di epitelizzazione (chiusura della ferita) vi è una riorganizzazione delle cellule della riparazione. I cheratinociti cambiano la polarità elettrica e invece di migrare verso il fondo della lesione, si muovono verso il bordo della stessa. La riepitelizzazione si arresta se ci siano fattori di compressione (in particolare l'infezione ma anche il fumo, malattie dismetaboliche, ecc). Il GM-Csf è essenziale per stimolare la riparazione tessutale cutanea, facilita la proliferazione dei cheratinociti, la migrazione delle cellule epiteliali, la neoangiogenesi (attraverso l'induzione del VEGF). L'efficacia del GM-Csf dipende dalla dose iniettata a livello perilesionale. Per ridurre gli effetti collaterali, l'Autore consiglia l'utilizzo di basse dosi di GM-Csf (150 microgrammi/litro) ripetute più volte, infiltrate a 5 cm dal bordo della lesione. Può essere anche instillato sulla ferita.

CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE

Laino G. "cellule staminali da polpe dentarie: loro utilizzo nelle pratiche sperimentali e cliniche"

In chirurgia maxillofacciale, le cellule staminali prelevate da polpa dentaria (stroma bone pulp dental stem cells) consente la formazione di nuovo tessuto osseo ben strutturato (maturo) e facilita in maniera significativa la neovascolarizzazione (VEGF mediata). In ambito odontoiatrico attualmente si utilizza nella rimozione del terzo molare con una perdita di sostanza profonda

oltre sette centimetri in senso verticale. Si estrae la polpa dal dente rimosso, si applica su un supporto (collagene) e si applica nella perdita di sostanza.

Marchetti C. "Modelli animali in chirurgia orale rigenerativa con cellule staminali autologhe"

Protocollo per valutare la densità ossea (percentuale di area occupata da nuovo osso) e la quantità di osso a contatto con l'impianto di titanio (Bone Implant Contact – BIC) nel rialzo osseo mascellare. L'intervento chirurgico di grande rialzo del seno mascellare si applica quando si vuole ricostruire l'osso mascellare, assottigliato per pregressi interventi di rimozione dentale, per favorire poi l'impianto di una protesi dentaria. Si è visto che le cellule staminali prelevate dalla cresta iliaca e associate a PRP (gel piastrinico) sono significativamente associate a maggiore densità ossea e Bone Implant Contact.

Nei difetti mandibolari critici la densità ossea e la osteoconduttività (dimensioni delle cellule ossee nell'area di contatto con l'impianto di titanio) sono significativamente migliorate qualora siano utilizzate cellule staminali insieme al PRP (l'autore segnala forti evidenze di ricerca che il PRP non funzioni in assenza di cellule).

L'utilizzo di cellule staminali adipose ha determinato un significativo aumento verticale (mm) dell'osso mascellare.

L'obiettivo attuale è di utilizzare sull'uomo le cellule staminali mesenchimali. Il progetto ha ricevuto l'approvazione del comitato etico ma è fermo a livello del Ministero della Salute per accertarsi che la promozione di nuovo osso non sia di tipo neoplastico (tumorale).

Nocini P., De Santis D. "Utilizzo delle cellule staminali in chirurgia preprotetica: dalla ricerca alla clinica"

In Europa ci sono un milione di procedure di innesto osseo per anno con un importante impatto economico. E' attivo uno studio multidisciplinare europeo (Reborne Project) che utilizza cellule staminali di midollo osseo (cresta iliaca) seminate in un substrato (scaffold) composto da idrossiapatite (HA) al 60% e β tricalcium phosphate (TCP) al 40% (con porosità del 70%). Per la sicurezza del paziente, vengono eseguiti controlli accurati per escludere la proliferazione tumorale.

CHIRURGIA PLASTICA

Marchese C. "applicazione clinica delle cellule staminali in medicina rigenerativa: un passo verso il futuro"

Le cellule staminali sono caratterizzate da pluripotenzialità nella differenziazione, clonogenicità (formazione di cellule simili), capacità di cell renewal (cioè di riprodursi per un tempo illimitato. Per i condrociti è stato rilevato un tempo massimo di cinquanta anni).

Nevo melanocitico gigante: biopsia del nevo, tipizzazione dei melanociti, ri-tipizzazione genetica dei melanociti, preparazione di una cultura di queste cellule e applicazione dell'innesto bioingegnerizzato.

Sindrome di Mayer - von Rokitansky - Kuster - Hauser con agenesia congenita della vagina (amenorrea primaria, impossibilità di avere rapporti sessuali normali). La terapia è chirurgica. La medicina riparativa (**terapia cellulare**) consente la rigenerazione bio-ingegnerizzata dell'epitelio della vagina.

Sclerosi sistemica: applicate cellule staminali adipose che sono facilmente accessibili.

Ferrari M. "Impiego terapeutico delle cellule stromali multi potenti e potenziale tumorigenicità"

Le cellule staminali devono essere trattate in Centri idonei (Cell Factory). Manca una standardizzazione del metodo: vengono utilizzate cellule adipose, cellule mesenchimali, cellule del midollo osseo, ecc. Anche l'origine delle cellule è varia (topo, altri animali, uomo). Il rischio più temuto della terapia cellulare è la tumorigenicità. In realtà questa probabilità appare non significativa. Sembra che gli studi che avevano dimostrato la tumorigenicità fossero basati su colture di cellule contaminate da cellule tumorali. L'enzima telomerasi è un marker delle cellule tumorali.

Klinger M., Caviggioli F. "ADSC nelle ulcere croniche"

L'applicazione di cellule staminali adipose (ADSC - tessuto adiposo autologo) è stato utilizzato nella ricostruzione del viso, in caso di cicatrici da ustione. Recentemente la tecnica è stata applicata nel trattamento delle ferite difficili. Il tessuto adiposo è ottenuto con prelievo secondo la tecnica di Coleman. La terapia è utile in presenza di infezione, infiammazione, fibroplasia, ipossia. L'Autore segnala che l'ipossia è il fattore che stimola la riparazione tissutale (*dr. Longobardi interviene per segnalare che, in realtà, è l'acido lattico che stimola la riparazione tissutale, difatti nelle ferite c'è una concentrazione di acido lattico fino a 20 millimoli per litro mentre il valore normale è di 1 mM/L*).

Onesti M.G. "I sostituti epiteliali: il punto della situazione"

Utilizzo di epitelio congiuntivale coltivato in caso di sindrome da nevo diviso con melanosclerale; di pterigio oculare. Mucosa genitale (vaginale) coltivata per la ricostruzione di neovagina: permette una mucosa morbida funzionale

rispetto al classico innesto che rischia la retrazione tissutale e l'impotenza funzionale.

Scuderi N. "Crioconservazione delle ADSC e loro utilizzazione clinica"

La crioconservazione permette di conservare per 15-20 anni le cellule staminali adipose, in modo che siano possibili 6-7 interventi successivi di terapia cellulare. Il tempo di conservazione dipende da diversi fattori quali l'età del donatore. Le Cell Factory devono avere l'autorizzazione per Good Manufacturing Practice (GMP) in base alla Direttiva Europea 2006/86/CE. La rete italiana di Cell Factory è carente e concentrata nel Nord Italia. Per l'efficacia della terapia cellulare è importante anche il corretto trasporto. Presentata casistica di trattamento di ipotrofia polpaccio, asimmetria mammella, lesione da morso di cane, sclerodermia. Tutelare la sicurezza del paziente è corretto (rischio di tumorigenicità) ma si ritiene importante promuovere la diffusione appropriata della terapia cellulare.

In risposta a un quesito il prof. Scuderi segnala che il limite del lipo-filling classico è la necrosi dell'innesto se questo non sia distribuito tridimensionalmente in maniera omogenea a strato sottile. La terapia cellulare non crea uno spessore significativo, il limite è che non si conosce quanti adipociti rimangono in sede e quanti vadano in circolo.

CHIRURGIA GENERALE

Durante C. "cellule staminali della tiroide"

Le cellule staminali sono caratterizzate da due proprietà: auto-rinnovamento (capacità di un numero illimitato di cicli replicativi) e potenza (nel mantenere l'auto-rinnovamento).

La proteina NIS, se localizzata sulla membrana delle cellule tiroidee, favorisce la captazione di iodio nella cellula (se espresse nel citoplasma sono inefficaci). L'obiettivo è stimolare le cellule staminali a esprimere sulla membrana la proteina NIS. Comunque esiste una efficace terapia sostitutiva e quindi tale applicazione delle cellule staminali per la tiroide è meno prioritaria.

Più importante è l'individuazione delle cellule staminali tumorali per la tiroide per poter poi preparare un approccio terapeutico. Al momento non si è in grado di differenziare con sicurezza queste cellule.

Barbararisi A. "Trattamento delle ulcere degli arti inferiori con cellule staminali adipose"

Utilizzo di cellule staminali adulte (autologhe) per la capacità di produzione in loco di fattori di crescita, di stimolazione della neoangiogenesi, di

differenziazione in fibroblasti. Utilizzata la tecnica di Celution, un sistema chiuso di lavaggio e centrifuga di campioni biologici di grasso per ottenere cellule staminali. Essendo un sistema chiuso che produce cellule staminali autologhe, non necessita di autorizzazione ministeriale. Il grasso è prelevato dal sistema tegumentario lesa (sottocutaneo). Preparazione del letto della lesione con pulizia meccanica secondaria con ultrasuoni. Liposuzione in anestesia preferibilmente tronculare (n. sciatico) o locale. Processazione con Celution. Infiltrazione del cocktail Celution ai margini dell'ulcera (in anestesia tronculare del nervo sciatico). Medicazione con collagene. Monitoraggio. Si è visto che il surnatante è sicuro mentre il lisato può essere tossico, quindi è necessario essere accurati nella preparazione del cocktail Celution. I pazienti sono ricoverati cinque giorni prima dell'intervento (ma è solo per preparare il fondo della lesione con gli ultrasuoni, pertanto l'Autore ritiene che si possa ridurre il tempo di ricovero) e tre giorni post intervento per assicurare l'immobilizzazione del paziente. Il cocktail Celution è preparato dal Laboratorio di Patologia sperimentale.

Taffurelli M., Bonafé M. "carcinoma della mammella e cellule staminali"

Test di staminalità: capacità di ricostruire un tessuto a partire da cellule staminali. Si preleva tessuto mammario normale, si frammenta in mammosfere ("palline" di tessuto mammario) e può accadere che alcune di queste, invece di andare in necrosi, si riproducono ricostruendo tessuto mammario. Gli Autori hanno isolato mammosfere da tumore mammario di topo (cellule tumorali murine CD44+/CD24- dette "cancer cells"). Il problema è che c'è una minima differenza tra mammosfere normali e tumorali. Entrambe le mammosfere vivono bene in un ambiente infiammatorio: le citochine (IL-6, TNF) favoriscono la loro proliferazione. Diventa quindi difficile individuare terapie specifiche. Al momento la terapia elettiva rimane la chirurgia (exeresi) possibilmente conservativa per evitare l'infiammazione che faciliterebbe la proliferazione di eventuali cellule tumorali residue.

CHIRURGIA VASCOLARE

Gargiulo M. "Ischemia critica: caratteristiche cliniche dei candidati alla terapia cellulare"

Studio EURODIALE (Europa) ha evidenziato l'importanza, nei pazienti con ischemia critica periferica, della rivascolarizzazione - in assenza della quale è elevata la probabilità di amputazione a sette mesi. La definizione di "non rivascolarizzabile" è operatore dipendente: l'Autore segnala che il 37% dei pazienti presi in carico era stato definito, in altra sede, come non rivascolarizzabile mentre, in realtà, l'78% è stato rivascolarizzato. Comunque nei casi veramente non rivascolarizzabili (pazienti che non possano essere

recuperati alla vita sociale) possono essere indicate terapie alternative (ossigenoterapia iperbarica, terapia cellulare). La terapia cellulare (insieme alle altre tecniche di Wound Care) potrebbe anche essere associata alla rivascolarizzazione (in caso di scarso run off) o utilizzata in caso di perdita di sostanza che persista dopo rivascolarizzazione, al fine di aumentare la percentuale di salvataggio dell'arto.

Pasquinelli G. "Presupposti biologici della terapia cellulare"

Nell'adulto le cellule staminali vascolari sono collocate nello spazio tra media e avventizia. Al momento non è chiaro come identificare con sicurezza queste cellule, i meccanismi che le fanno differenziare, l'interazione con le altre cellule vascolari. I primi tentativi di utilizzo di queste cellule hanno portato allo sviluppo di teratomi. Gli studi non sono confrontabili per diversa tecnica di prelievo delle cellule staminali, per quantità di cellule utilizzate, per la via di somministrazione. La maggior parte dei ricercatori utilizza cellule staminali midollari mesenchimali o cellule staminali circolanti. Comunque, tutti gli studi segnalano l'efficacia della terapia cellulare (cellule staminali autologhe) nelle patologie vascolari.

Castelli P. "rigenerazione tissutale con VAC terapia dopo rivascolarizzazione periferica"

Nelle perdite di sostanza o nella deiscenza di moncone residua dopo rivascolarizzazione è indicata la terapia a pressione negativa (TPN o Negative Pressure Wound Therapy – NPWT. *Nota dr. Longobardi: l'Autore utilizza il termine VAC terapia che è un marchio registrato della ditta KCI e individua un solo dispositivo di terapia a pressione negativa*). Dopo rivascolarizzazione, nel grado I-A e II-A dell'ischemia critica è indicata la preparazione del fondo della lesione con pulizia meccanica secondaria a ultrasuoni e medicazione con Hyalomatrix. Nel grado III-A e III-B è utile la terapia a pressione negativa. Casistica 2008-2010: l'utilizzo dell'algoritmo sopra citato (debridement meccanico + Hyalomatrix o terapia a pressione negativa) ha permesso di ottenere 87% pazienti guariti; 13% amputazione maggiore.

Amman B. "Stem Cell Therapy in advanced peripheral artery disease and diabetic foot syndrome"

Procedura: prelievo di midollo osseo (240 ml), separazione delle cellule staminali, iniezione nei vasi arteriosi ostruiti. Durata della procedura: 1 ora e 9 minuti. Risultato studio pilota non randomizzato (su pazienti non ulteriormente rivascolarizzabili): 60% di miglioramento stabile a 6 mesi; aumento medio dell'ABI: +0,05/0,1; aumento medio della tensione tissutale di ossigeno + 15 mmHg; aumento della distanza di deambulazione (claudicatio) di 50 metri.

Anche lo studio randomizzato in cieco, in atto, sta evidenziando (risultati preliminari a tre mesi) la significativa efficacia della terapia cellulare, rispetto ai controlli, nel ridurre l'amputazione maggiore in pazienti non ulteriormente rivascolarizzabili.

Failla "Trapianto di derma: nuove prospettive nel trattamento delle lesioni trofiche degli arti inferiori"

Integra si integra come innesto "self"; non è riconosciuto dai leucociti come materiale estraneo e non innesca una reazione infiammatoria. Applicazione in sala operatoria, medicazione secondaria con garza grassa. Per l'efficacia del trattamento è importante rivascolarizzare, ove necessario, l'arteria afferente alla lesione.

VULNOLOGIA – MEDICAZIONI AVANZATE

Viale P.L. "trattamento dell'infezione generale e locale"

Teicoplanina: è il farmaco ideale per le infezioni da Stafilococco meticillino resistente. Ha un "Eagle effect", cioè è meno efficace quando la carica batterica sia elevata; non penetra a livello intracellulare.

Minociclina: raramente funziona da solo (è un forte induttore di resistenza), meglio se associata con rifampicina (Rifadin).

Cotrimossazolo: basso costo; non sono conosciuti i dosaggi efficaci verso Stafilococco meticillino resistente (forse più delle due compresse al giorno di Bactrim forte, normalmente utilizzate).

Linezolid: farmacocinetica formidabile (concentrazione elevata nei tessuti e nella ossa); è costoso ed è da utilizzare per breve periodo.

Daptomicina: eccellente biodisponibilità a livello cutaneo; impressionante killing stafilococcico; è efficace già dopo 5 minuti dalla somministrazione (utilizzare in situazione acute)

In merito alla terapia a pressione negativa con lavaggio della lesione (VAC Instill), l'Autore ritiene che sia efficace il lavaggio di per se e non l'antibioticoterapia locale. Anche il prof. Ottonello e il prof. Giannini (moderatori) utilizzano il lavaggio della lesione, anche sotto pressione (Pulsavac), solo con fisiologica e senza antibiotici.

Ottonello M. "Il debridement: enzimatico, meccanico e chirurgico"

Si riconoscono metodi meccanici e non meccanici. Metodi meccanici: chirurgia, biochirurgia (larve di *Lucilla sericata*), idroterapia, wet to dry, laser (unica terapia fisica considerata nelle linee guida), debridement secondario a ultrasuoni

(tipo Sonoca), idrobisturi (Versajet). Metodi non meccanici: vasellina, collagenasi, gel autolitici (gel ipertonici – sono dolorosi, nel paziente diabetico predispongono alla colonizzazione batterica).

Sia l'Autore che il prof. Giannini, segnalano che il criterio per valutare l'efficacia del debridement è l'ottenimento del sanguinamento della lesione (specialmente in fase iniziale demolitiva)

Forni C. "ruolo delle medicazioni tradizionali"

Garze grasse: in teoria efficaci per promuovere la riparazione tissutale, un realtà un importante studio sull'assistenza domiciliare non ha rilevato nessuna efficacia

Medicazioni non aderenti: dove contengono paraffina riducono l'aderenza della medicazione alla lesione

Medicazioni all'argento

Antisettici: l'Agencia Sanitari della Regione Emilia Romagna richiama l'attenzione sulla concentrazione e sul tempo di applicazione. Evitare l'applicazione di paste e unguenti perché si comportano come medicazione occlusiva. Io Iodopovidone (Betadine) è efficace ma anche diluito distrugge almeno il 10% dei fibroblasti; clorexidina; Amuchina (distrugge i prodotti contenente argento, come la sulfadiazina, pertanto non vanno associati).

Sconsigliato l'utilizzo di antibiotico locale.

Luciani D. "Le medicazioni avanzate"

Le medicazioni avanzate sono ideali per facilitare la corretta gestione della riparazione tissutale secondo i criteri della preparazione del letto di ferita (Tissue), controllo dell'infezione (Infection), conservazione dei bordi della lesione (Maceration), Epidermizzazione (TIME).

Non esiste una medicazione che vada bene indipendentemente da ogni condizione. La medicazione ideale deve essere scelta a secondo del paziente, della condizione locale della ferita, del momento specifico.

Bassetto F. "Le medicazioni bio-ingegnerizzate"

L'acido ialuronico (Hyalomatrix, Hyaolgraft) è un biomateriale (inerte) che funge da ottimo supporto (scaffold) per la riparazione tissutale. Da utilizzare come medicazione in caso di perdita di sostanza. Alla terza settimana si rimuove il silicone e si valuta se ci sia stata la guarigione.

Integra è da rimuovere dopo trenta giorni. Il tessuto neoformato è molto elastico.

Matriderm (matrice di collagene + elastina), protegge la lesione da infezione, perdita di fluidi, favorisce la riparazione tissutale. Rispetto alla guarigione spontanea o con medicazioni avanzata, il Matriderm evita la retrazione cicatriziale. Ottima l'associazione con innesto omologo applicato una settimana dopo il Matriderm (protocollo olandese, dove colpisce la breve distanza tra l'applicazione di Matriderm e innesto omologo).

Colonna M. "innesti e lembi"

Il transfer di tessuti vascolarizzati (lembi) permette di evitare o ridurre la retrazione cicatriziale. Recentemente, specialmente quando non sia possibile la chirurgia plastica tradizionale, si utilizzano medicazioni bio-ingegnerizzate: preparazione del letto della lesione con terapia a pressione negativa e successiva applicazione di Integra.

Ligresti C. "la VAC Therapy"

Nasce nel 1989 in USA da intuizione dr. Louis Argenta. La prima autorizzazione all'utilizzo la riceve in Europa. Tra le diverse indicazioni, l'Autore segnala il salvataggio di innesti e lembi. Le principali controindicazioni sono tumori, fistole, necrosi non trattata. La schiuma di poliuretano risulterebbe, in letteratura, più efficace rispetto alla garza (vedi relazione successiva). L'obiettivo è promuovere la riparazione tissutale anche in presenza di infezione (VAC instill, schiume all'argento). Nelle lesioni poste in zone dove sia difficile creare una pressione negativa (p.es. la caviglia), è utile l'utilizzo della medicazione BRIDGE (a ponte). Recentemente la KCI ha lanciato la "VAC Via" e "VAC Prevena" che, essendo molto piccoli e maneggevoli, migliorano la compliance del paziente (in accordo con le indicazioni di TIME-care). Studi di farmacoeconomia evidenziano vantaggi per l'utilizzo della terapia a pressione negativa.

Fracalvieri M. "Criteri di scelta nell'impiego della garza e della schiuma nella terapia a pressione negativa"

Oltre alla medicazione in poliuretano (che lavora a pressione di -125 mmHg) esiste anche la medicazione in garza imbevuta di clorexidina (che lavora a pressione di - 80 mmHg). La diversa pressione di esercizio può indirizzare la scelta (abbondante essudato: schiuma; lesioni meno essudanti dove si voglia evitare l'ipoperfusione: garza). La scelta può dipendere dalla sede di lesione, in alcuni casi è più facile applicare la garza. La compliance del paziente è favorevole alla garza perché c'è meno dolore nella rimozione. Per quanto riguarda le caratteristiche del tessuto di riparazione non vi sono differenze tra

schiuma e garza. Primi risultati di uno studio in atto evidenziano un tessuto di cicatrizzazione più spesso nell'utilizzo della schiuma mentre la garza favorisce la neovascolarizzazione.

Fortuna D. "Laserterapia"

I vecchi laser avevano effetti collaterali termici che danneggiavano la riparazione tissutale. I nuovi laser permettono taglio, vaporizzazione, coagulazione, biostimolazione. Il laser può essere utilizzato per il debridement o come ausilio per la biostimolazione. Protocollo studio pilota: nove trattamenti (a giorni alterni) in tre settimane. È stato rilevato un incremento del TGF beta e del FGF (fattore di crescita per i fibroblasti). La cicatrice è più elastica nel gruppo trattato con laser rispetto al gruppo controllo.

Cadossi R. "stimolazione con campi elettromagnetici pulsati a bassa energia"

Caratteristiche campo elettromagnetico pulsato (CEMP): 18-30 Gauss, 0,07 mV/cm, tre ore al giorno per otto settimane (ulcere venose) o quattro ore al giorno per dodici settimane (ulcere più gravi). Non vi è contatto con la cute o la lesione (quindi si possono trattare anche pazienti con medicazione in atto). I CEMP aumentano l'angiogenesi e la riparazione tissutale. Studio pilota evidenzia aumenta la sopravvivenza dei lembi cutanei (+30%) rispetto al gruppo controllo.

D'Agostino M.C. "onde d'urto extracorporee e rigenerazione tissutale"

Nel 1991 le onde d'urto sono state utilizzate per la litotrissia, nel 2011 si sviluppa l'utilizzo nella riparazione tissutale. Il meccanismo di azione è basato sull'effetto antibatterico, sulla induzione del monossido di azoto, sulla induzione dei fattori di crescita (VEGF). Si tratta di rigenerazione (tessuto più elastico) più che di cicatrizzazione. Protocollo: 350 cc + 10 cc/cm² ogni due settimane (più spesso se necessario). Indicazione nelle lesioni della mano (perdita di sostanza, neovascolarizzazione, stimolazione della riparazione dell'osso anche a lesione chiusa) dove si ottiene il ripristino di un miglioramento del tatto.

Saggini R. "Le onde d'urto nelle riparazioni delle parti molli"

Studio multicentrico ha evidenziato una ripresa della riparazione tissutale, nelle ulcere croniche con ritardo di cicatrizzazione, dopo tre quattro settimane di applicazione delle onde d'urto.

Motolese A. "Fotodinamica"

Luce visibile tra 550-670 nm utilizzata nel trattamento delle neoplasie cutanee, nell'acne, nel foto-ringiovanimento e nella terapie delle ulcere. Si utilizza una pomata fotosensibilizzante che contiene aminoacido Metil AmenoLevunato (MAL) o un'altra sostanza: l'alanina si trasforma in protoporfirina 9 che rende la lesione fotosensibile (induzione di necrosi o apoptosi). Dopo un po', c'è la chelazione del ferro e il paziente diventa meno fotosensibile. Bastano un paio di applicazioni (una seduta alla settimana), previa preparazione del letto della lesione, applicazione del MAL con un film occlusivo che si mantiene in sede per due ore prima della terapia fotodinamica. Le sedute sono tollerate (talvolta anestesia locale per evitare il bruciore).

Longobardi P. "Mezzi di stimolazione chimica: ossigenoterapia iperbarica"

L'ossigenoterapia iperbarica è un potente stimolatore della sintesi di monossido di azoto (NO). Nella fase infiammatoria della ulcera cutanea, l'ossigeno iperbarico (attraverso l'NO) riduce l'espressione delle beta 2 integrine sulla membrana dei leucociti neutrofili e delle molecole di adesione intercellulare (ICAM) sulla superficie dell'endotelio, inibendo la diapedesi leucocitaria dal sangue verso i tessuti, l'infiammazione e la necrosi fibrinoide (specialmente nei pazienti diabetici). Nella fase di riparazione tissutale, l'ossigeno iperbarico favorisce la neo-angiogenesi a partire dai bordi della lesione e la vasogenesi attraverso la stimolazione e attivazione delle cellule staminali (CD34+). L'ossigeno iperbarico, somministrato dopo una procedura di angioplastica, riduce significativamente la restenosi a otto mesi e le complicanze. L'ossigeno iperbarico aumenta del 150% l'attività dei fibroblasti e la sopravvivenza degli innesti e lembi critici.

PIEDE DIABETICO

Giannini S. "la chirurgia del piede diabetico"

Essenziale valutare che la vascolarizzazione sia efficace. Nel piede diabetico neuropatico è necessario ridurre la iperpressione.

Grado 0: piede a rischio, la comparsa dell'ulcera avviene nelle zone di deformità quindi è da preferire una chirurgia preventiva limitata. Per esempio: allungamento del tendine di Achille; correzione delle deformità dell'avampiede che siano fattori di contrasto con la calzatura; correzione dell'alluce rigido per aumentare la mobilità dell'articolazione metatarso falangea; trattamento del piede cavo che comporta un sovraccarico sulla testa del primo metatarso; griffe 1° dito; osteotomia per correggere un cavismo grave; artrodesi e

trasposizione tendinea per correggere l'aspetto morfologico di un piede deformato

Grado 1-2: resezione delle prominenze ossee, ulcerectomia

Grado 3 (osteite, osteomielite): ampio sbrigliamento, drenaggio + antibioticoterapia mirata. Se la circolazione è buona, l'approccio conservativo è efficace e si riesce a salvare l'arto.

Grado 4: preferire la chirurgia conservativa (con amputazioni minori) che consideri il recupero funzionale tramite protesi. Per esempio: in caso di necrosi di un dito del piede, deve essere amputato il metatarso altrimenti le dita subiscono una deviazione laterale; in caso di amputazione del primo dito, salvare la falange prossimale del metatarso per consentire il carico; l'amputazione trans metatarsale e l'amputazione di Syme sono valide; amputazione alla Chopart (retropiede).

Grado 5 (gangrena): amputazione di gamba.

Questo approccio permette di ridurre dell'80-90% delle amputazioni minori e del 50% delle amputazioni maggiori.

Caravaggi C. "Il Piede di Charcot "

La linea guida prevede lo scarico assoluto del piede e la chirurgia del piede (artrodesi del mesopiede e avampiede). L'utilizzo di Air Cast o altri tutori con scarico parziale non sono appropriati. E' possibile la ricostruzione anche della caviglia. L'utilizzo dell'approccio multidisciplinare permette il salvataggio dell'arto.

Innocenti M. "La ricostruzione microchirurgica del piede diabetico"

La cute plantare del piede ha caratteristiche particolari ed è stabilizzata dalla aponeurosi. I lembi liberi sono preferiti rispetto a quelli pedunculati perché sono tessuti sani prelevati a distanza, hanno vascolarizzazione autonoma, non hanno effetto parassita, migliorano il trofismo del distretto ricevente. Il lembo pedunculato invece ha un effetto parassita sulla circolazione del piede che è già di per se critica nel paziente diabetico. Si preferiscono i lembi liberi muscolari (il più utilizzato è il gran dorsale muscolare puro; il gracile per il calcagno) perché obliterano gli spazi morti; i muscoli sono delle spugne e sono ottimi carrier antibiotici; garantiscono l'aderenza ai piani profondi (prevenzione dell'effetto saponetta" tipico dei lembi fascio-cutanei). Utile l'applicazione di tiosfato di calcio sotto il lembo, quello che rimane nei tessuti molli viene riassorbito mentre quello che è nell'osso ne favorisce la ricalcificazione.

Luciani D. "La riabilitazione"

La riabilitazione rientra nella fase preventiva e nel trattamento del piede diabetico. L'atrofia dei muscoli del piede è responsabile delle dita ad artiglio. L'elevata glicemia favorisce l'insorgenza della deformazione del piede in equinismo e la successiva ulcerazione.

Il dolore compare per un carico di 200 libbre per inch. Si distingue lo stress per il piede in basso (5 libbre/inch); moderato (20 libbre/inch) che è la causa più frequente di ulcerazione; elevato con carico su una piccola area. Facilitano l'ulcerazione le ipercheratosi, la limitazione articolare, la retrazione del tendine di Achille (le ulcere che non guariscono ha una retrazione in equinismo di circa 10°). E' importante consigliare al paziente l'attività fisica (anche solo passeggiare); il massaggio (linfodrenante, stimola la sensibilità propriocettiva); rieducazione al cammino. Necessaria la valutazione dei plantari, della calzatura idonea (calzature a dondolo per la trasmissione del carico sul retro piede), delle protesi dopo amputazione.

ASPETTI ECONOMICO SANITARI

Gasperini S. "La qualità costa?"

Assobiomedica è l'interfaccia verso il mondo istituzionale dei prodotti sanitari (dalla garza alla TAC). Il mercato del settore medicazioni avanzate in Italia vale 65 milioni di euro che è poco rispetto al mercato di Paesi di uguale dimensioni in Europa.

Uno studio sul servizio di assistenza domiciliare (ADI), terminato nel 2007, ha evidenziato per le ulcere da pressione:

stadio (classificazione EPUAP)	medicazione tradizionale	medicazione avanzata	differenza (%)
II stadio	307,86	184,20	40,17
III stadio	349,74	276,32	21%

Il vantaggio delle medicazioni avanzate è correlato alla riduzione degli accessi del/al paziente: medicazioni tradizionali 22 accessi/30 giorni; medicazioni avanzate 11 accessi/30 giorni. Si liberano risorse.

1 cm² di riduzione della lesione costa 19,8 euro con medicazione tradizionale, 11,6 euro con medicazione avanzata. Quindi, si potrebbe affermare che la qualità costa 8,2 euro in meno per cm²

Costa M. "Farmindustria: le terapie avanzate, attualità e prospettive"

In Italia la normativa per le Cell Factory è molto stringente. Si chiede che sia applicata anche ai prodotti importati.

Masina M. "le terapie avanzate rappresentano un costo aggiuntivo?"

L'Azienda sanitaria potrebbe avere interesse a facilitare il passaggio del paziente dall'Ospedale al territorio (minore spesa per personale e materiale) ma, nella realtà, la spesa per ticket a carico del paziente e il basso valore delle prestazioni inserite nel Nomenclatore Tariffario delle Prestazioni Ambulatoriali fa sì che il paziente sia trasferito dal territorio all'ospedale.

Uno studio ha evidenziato che sul territorio, senza formazione o percorsi precisi, si rilevano 3,5 medicazioni/settimana/paziente (elevata deviazione standard 1,7 che indica una notevole variabilità dipendente dall'operatore). Con la formazione la frequenza delle medicazioni si è ridotta a 2,3 medicazioni/settimana (ma in particolare la deviazione standard si è ridotta a 0,67 che indica una maggiore omogeneità delle prestazioni).

La letteratura segnala che l'assistenza sul territorio a un paziente affetto da ulcera cutanea ha un costo settimanale di 44 euro e un costo mensile di 176 euro. Questi dati si basano su una best practice che include il bendaggio il quale, però, in molte Regioni (quali la Regione Emilia Romagna) non è rimborsato.

Siccome i rimborsi per DRG di ricovero per patologia correlata alle ulcere cutanee sono interessanti, si preferisce il ricovero dei pazienti. Eppure se si considera che un innesto attecchisce solo nel 25-50% dei casi e che spesso si associano terapie quali la terapia a pressione negativa (TPN) e la ossigenoterapia iperbarica (OTI), si calcola che: DRG per trapianto: 3000-7200 euro + TPN (30 giorni x 100 euro = 3000 euro) + OTI (30 sedute x 200 euro ciascuna = 6000 euro) >> spesa totale di DRG = 12.000 - 16.200 euro. Il ricovero costa + 25-80% rispetto alla assistenza ambulatoriale.

Motolese A. "Le terapie avanzate rappresentano un costo aggiuntivo? Quali prospettive?"

La riforma dello Stato su base federalista prevede alcune importanti novità.

Costi standard sostituiranno la spesa storica: in Conferenza Stato Regione sarà concordato un costo standard per ogni prodotto sanitario (p.es. siringa 0,50 centesimi) e lo Stato rimborserà solo tale valore a tutte le Regioni. Le Regioni del Sud Italia hanno chiesto una compensazione per un indicatore di povertà che è valutato su: titolo di studio, numero di stanze dell'abitazione, percentuale di disoccupazione.

E' previsto anche il contenimento del turnover e degli incarichi libero professionali interinali. Questo tipo di contratto è quello più utilizzato nei Centri per la cura delle ferite difficili.

Per l'acquisto dei beni è previsto, tra l'altro, la riddiscussione dei contratti per chi non abbia fatto gare di appalto.