



Trattamento delle lesioni cutanee, acute e croniche, mediante utilizzo della terapia Topic Negative Pressure

**Trattamento delle lesioni cutanee, acute e croniche,
mediante utilizzo
della terapia Topic Negative Pressure**

INDICE

EXECUTIVE SUMMARY	3
1. FASI PER LA PREPARAZIONE DEL REPORT	7
2. INTRODUZIONE	9
2.1. EPIDEMIOLOGIA	10
2.1.1. <i>Classificazione</i>	10
2.1.2. <i>Fasi di guarigione della lesione</i>	10
2.1.3. <i>Impatto nella popolazione</i>	11
2.2. LINEE GUIDA	13
2.2.1. <i>Trattamento convenzionale (lesioni croniche)</i>	13
2.2.2. <i>La Topic Negative Pressure (TNP) o Negative pressure wound therapy</i>	14
3. SCOPO	16
3.0. RASSEGNA DELLE LINEE GUIDA (LLGG).....	16
3.1. SICUREZZA	16
3.2. EFFICACIA	16
3.3. COSTO EFFICACIA.....	18
3.4. IMPATTO ORGANIZZATIVO.....	18
3.5. IMPATTO ETICO	19
4. RISULTATI	20
4.0. RASSEGNA DELLE LINEE GUIDA (LLGG).....	20
4.1. SICUREZZA	23
4.2. EFFICACIA	27
4.3. COSTO EFFICACIA.....	79
4.4. IMPATTO ORGANIZZATIVO.....	89
4.5. IMPATTO ETICO	92
5. APPENDICE	93
6. BIBLIOGRAFIA	95

Gruppo di Lavoro:

Azienda Ospedaliera S. Camillo, Roma: Dott.ssa Anna Rita Todini, Dott.ssa Livia Di Bernardo

ASL Roma D: Dott. Antonio Fortino, Ing. Leonardo Frigerio

Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio: Dott. Paolo Giorgi Rossi, Dott. Giacomo Furnari, Dott.ssa Laura Camilloni

EXECUTIVE SUMMARY

Introduzione

Le lesioni cutanee sono perdite di sostanza che interessano l'epidermide, il derma superficiale e profondo ed il sottocutaneo, tendono a recidivare e difficilmente guariscono spontaneamente. Le lesioni cutanee rappresentano un significativo fattore di rischio per ospedalizzazione, amputazione, sepsi e mortalità. Dal punto di vista del paziente la terapia delle lesioni è spesso dolorosa e disagiata.

La terapia topica delle lesioni cutanee a pressione negativa (NPWT) sviluppata nel 1990 presso l'università "Wake Forrest", North Caroline, USA, rappresenta una moderna tecnica che ha mostrato effetti positivi sulle lesioni cutanee in studi di laboratorio ma anche in alcuni setting clinici.

La patologia

Le lesioni cutanee hanno una patogenesi multipla e spesso intricata. Ciascun tipo di lesione ha distinte caratteristiche fisio-patologiche. La classificazione che adottiamo divide le lesioni cutanee in acute e croniche. In accordo con quanto riportato nella letteratura internazionale si definiscono acute le lesioni che completano il naturale ciclo di guarigione/cicatrizzazione entro 8 settimane, e croniche le lesioni con decorso di durata superiore, che hanno perso la capacità di ricostruire la propria integrità anatomica e funzionale. Le lesioni croniche richiedono un tempo prolungato per cicatrizzare, frequentemente non guariscono completamente o recidivano.

Molti fattori possono impedire la guarigione della lesione e possono determinare lo sviluppo di una lesione cronica. Questi fattori possono essere sistemici (cattiva nutrizione, alterazioni metaboliche, farmaci) e locali (ipossia tissutale, infezioni, ferita asciutta).

Le lesioni cutanee acute e croniche interessano almeno l'1% della popolazione. Le lesioni croniche sono una causa importante di morbidità, che portano a una considerevole disabilità, e sono spesso associate a un aumento di mortalità; hanno dunque un significativo impatto sulla salute pubblica e sulla spesa per l'assistenza sanitaria.

Trattamento convenzionale

Il management ottimale delle lesioni cutanee inizia da una precoce ed accurata diagnosi eziopatogenetica, al fine di iniziare il trattamento sia topico che generale quanto più precocemente possibile.

Il trattamento convenzionale per tutte le tipologie di lesioni include: l'eliminazione del tessuto necrotico, il mantenimento della ferita umida ed il controllo delle infezioni. Questi trattamenti si combinano con altre modalità specifiche per tipologia di lesioni e di paziente. Sfortunatamente non

esistono protocolli standard ampiamente accettati che definiscano le modalità e l'intensità ottimali di trattamento.

Per le lesioni che non guariscono con la terapia conservativa, può essere considerata la terapia chirurgica. Il ripristino del flusso del sangue mediante terapia chirurgica di rivascolarizzazione arteriosa è l'obiettivo principale nelle lesioni da insufficienza vascolare. Un innesto di cute può essere effettuato per le ferite croniche che non cicatrizzano e che non possono essere soggette a rivascolarizzazione chirurgica. Anche le indicazioni per l'innesto di cute non sono standardizzate. Gli innesti cutanei possono essere soggetti a rigetto o l'innesto può non attecchire. Inoltre vi è una sostanziale morbilità associata con l'innesto, come dolore o infezioni. Infine l'ultima risorsa terapeutica è l'amputazione se il beneficio della rimarginazione supera il danno intrinseco del trattamento.

Il setting varia da trattamenti domiciliari a centri ospedalieri di alta specializzazione. Il setting può influenzare anche le modalità di trattamento messe in atto a parità di condizioni cliniche.

Nella pratica clinica quotidiana esiste una grande variabilità nel trattamento delle lesioni cutanee e vi sono evidenze di sostanziali deviazioni dalle seppur non univoche indicazioni delle linee guida.

Di conseguenza, i pazienti che si presentano a una seconda linea di trattamento possono differire molto per i trattamenti già ricevuti.

La Topic Negative Pressure (TNP) o Negative pressure wound therapy

La terapia a pressione negativa topica ha lo scopo di favorire la cicatrizzazione delle lesioni cutanee croniche e di trattare le lesioni acute.

Il razionale su cui si basa è che la pressione negativa rimuove i fluidi extra cellulari e l'essudato, riduce l'edema e migliora il flusso sanguigno, fornendo così l'ossigenazione e il nutrimento ai tessuti nel sito della lesione e accelerando la cicatrizzazione, inoltre riduce la carica batterica.

La pressione negativa è applicata in un range di 50-200 mmHg e può esser applicata in modo intermittente o continuo.

Un riempimento in schiuma o garza è applicato nello spazio della lesione, un tubicino è inserito nella ferita, il tutto è sigillato con una pellicola adesiva.

La pellicola gas-permeabile permette lo scambio gassoso e allo stesso tempo protegge la ferita.

Il tubicino applica la pressione negativa e si genera un effetto ventosa attorno all'applicazione della schiuma o della garza.

Il cambio della schiuma è raccomandato ogni 48 ore per gli adulti e giornalmente per adolescenti e bambini, della garza ogni 72 ore.

La terapia è principalmente utilizzata per la gestione dei pazienti con lesioni cutanee croniche e acute, incluse ulcere da pressione, ulcere diabetiche, traumi, ustioni, tagli chirurgici che si riaprono. La TNP è generalmente proposta come seconda linea di trattamento, cioè in lesioni che non hanno ridotto del 50% la loro estensione a un mese dall'inizio del trattamento standard. Essendo la terapia considerata non invasiva, è stata considerata una buona candidata nei pazienti che non possono essere sottoposti a chirurgia.

Controindicazioni

Sulla base delle indicazioni dei produttori, la terapia è controindicata per lesioni che coinvolgano neoplasie maligne, per le osteomieliti ancora non trattate, per le fistole che raggiungano organi o cavità corporee, presenza di neoplasia ai bordi della lesione, in caso di vene o arterie esposte e in presenza di tessuto necrotico. Deve essere inoltre utilizzata con cautela in presenza di sanguinamento o se il paziente assume anticoagulanti.

Il documento *Guidance* del NICE (dicembre 2009) pone attenzione all'insorgenza di fistole intestinali associate a questa tecnica nel trattamento di pazienti con addome aperto ma non vi è al momento evidenza se la NPWT ne sia la causa. Perciò i clinici dovrebbero porre una speciale preparazione nell'audit sul trattamento di tutti i pazienti con una ferita aperta dell'addome.

Obiettivo

Obiettivo del presente report è di valutare l'introduzione della TNP nella cura delle lesioni cutanee croniche ed acute sulla base delle evidenze disponibili per i seguenti aspetti:

- sicurezza
- efficacia
- costo efficacia
- impatto sull'organizzazione del servizio sanitario

Durante la fase di definizione e condivisione degli obiettivi non sono emersi elementi rilevanti sotto il profilo etico.

Conclusioni

Sono stati trovati 19 trial controllati, di cui 13 utili per valutare gli outcome considerati per un totale di 893 pazienti. Sebbene rimangano alcuni limiti metodologici nella letteratura analizzata (in particolare disomogeneità delle procedure terapeutiche utilizzate nei gruppi di controllo e di trattamento, follow-up breve, disomogeneità nella definizione degli outcomes, disomogeneità nell'inclusione dei pazienti) dalla nostra metanalisi dei dati risultano sufficienti evidenze di efficacia della terapia a pressione negativa nel ridurre il tempo di guarigione (MD=-11,52 giorni; IC95%[-

20,15;-2,88]) e nell'aumentare la proporzione di ferite guarite (RR=1,40; IC95%[1,14;1,72]); per il tempo di preparazione al trattamento chirurgico si ha una riduzione di 5.7 giorni con significatività borderline (MD=-5,74; IC95%[-12,43;0,96]).

In particolare si hanno evidenze di efficacia della terapia a pressione negativa:

1. per ferite acute post chirurgiche difficili (sterno e addome aperto) o con particolari fattori di rischio per la cronicizzazione (amputazione del piede diabetico);
2. come seconda linea di trattamento, per lesioni cutanee croniche difficili ad eccezione delle ulcere da pressione.

Le evidenze disponibili per il trattamento delle ulcere da pressione, seppure basate su studi poco potenti, al momento sono di eguale efficacia rispetto alle terapie standard.

Per quanto riguarda i costi del trattamento con TNP rispetto ai trattamenti standard, gli studi (17 di cui 8 inclusi nell'analisi) riportano una differenza da +29% a -60% con una maggiore frequenza di studi che osservano un risparmio.

Gli eventuali risparmi osservati o previsti dagli studi derivano da:

- minori costi di personale per il cambio delle medicazioni
- riduzione del tempo per la guarigione o la preparazione alla chirurgia
- riduzione delle complicanze

Al contrario i costi di materiale sono sempre di molto superiori nel caso della TNP.

L'eventuale risparmio dei costi di personale si ottiene solo con una rigida applicazione dei tempi per il cambio delle medicazioni (ogni 48 ore nella quasi totalità degli studi).

In un setting di day hospital, in cui la frequenza delle medicazioni standard è minore (ogni 72 ore), la TNP non comporta risparmio di costi di personale.

La terapia a pressione negativa rappresenta quindi una possibile alternativa alle terapie standard, qualora non aumenti i costi.

1. FASI PER LA PREPARAZIONE DEL REPORT

La metodologia utilizzata per produrre il report di HTA è stata riadattata alle esigenze della realtà italiana a partire dalle indicazioni della “Guide to Technology Appraisal Process” del National Institute for Clinical Excellence (NICE).

In sintesi sono state previste 5 fasi:

- 1 fase - definizione partecipanti chiave nel processo di valutazione;
- 2 fase - definizione metodi e i tempi dello scoping (definizione dell’obiettivo);
- 3 fase - definizione metodi e tempi dell’“assessment process” (processo di valutazione)
- 4 fase - produzione del report
- 5 fase - elaborazione del documento finale

Fase 1 – Individuazione dei partecipanti chiave nel processo di valutazione

La prima fase è costituita da due attività principali:

1) Costituzione del gruppo di lavoro (GdL)

Il Gruppo di Lavoro è costituito dall’Azienda Ospedaliera S. Camillo di Roma (Dott.ssa Anna Rita Todini, Dott.ssa Livia Di Bernardo), dalla ASL Roma D (Dott. Antonio Fortino, Ing. Leonardo Frigerio) e da Laziosanità - Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio (Dott. Paolo Giorgi Rossi, Dott. Giacomo Furnari, Dott.ssa Laura Camilloni).

La responsabilità della costituzione del GdL è stata affidata alla UO “Servizio di Health Technology Assessment” della Direzione Scientifica di Laziosanità – ASP, responsabile Dott. Paolo Giorgi Rossi.

2) Costituzione di una commissione di consultazione che include esperti e portatori d’interesse a cui sottoporre gli scopi della valutazione.

Si riporta qui l’elenco degli esperti e delle case produttrici individuati.

Case produttrici:

- KCI
- Smith & Nephew
- Convatec (sistema non ancora in commercio)

Esperti:

- Roberto Grilli (ARS Regione Emilia-Romagna)
- Paolo Alesse (Ospedale GB Grassi, Ostia, Roma)
- Lorena Mancini (Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma)

- Giorgio Guarnera (IRCCS IDI, Roma)
- Mara Sbaffi (AO S. Camillo, Roma)
- Lorenzo Leogrande (Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma)
- Eva Pagano (CPO Piemonte, Torino)
- Damiano Abeni (Laziosanità, Roma)

Fase 2 - Definizione dell'obiettivo (scoping)

Durante il processo di scoping sono state definite le questioni di maggiore interesse, sono stati chiariti i limiti entro i quali la valutazione deve essere condotta e sono stati considerati l'efficacia e il rapporto costo-efficacia della tecnologia.

Alla commissione di consultazione sono state presentate le domande a cui si propone di rispondere il documento di HTA. È stato chiesto di verificare se, a loro giudizio, le domande a cui si intende rispondere sono:

- pertinenti
- esaustive
- poste correttamente.

Tutti i commenti che sono giunti entro 30 giorni dall'invio del documento sono stati presi in considerazione dal gruppo di lavoro.

Fase 3 - Metodi e tempi dell'“Assessment Process” (processo di valutazione)

Il GdL ha effettuato una revisione sistematica della letteratura che ha individuato tutte le meta-analisi, report HTA, revisioni e linee-guida esistenti sull'argomento ed in una fase successiva tutti gli studi primari (sperimentali ed osservazionali). La ricerca bibliografica è stata condotta sulle più comuni banche dati elettroniche e sui siti web specializzati.

Fase 4 - Produzione del Report

In questa fase è stato prodotto il report di Health Technology Assessment di seguito riportato, che costituisce il documento di valutazione sull'utilizzo della terapia Topic Negative Pressure.

Fase 5 - Elaborazione del documento finale

Il report, condiviso dal GdL, è stato inviato alla commissione di consultazione, che dopo un tempo ragionevole ha sottoposto al GdL un documento contenente le osservazioni ed i commenti sul report. È stata quindi effettuata la stesura del documento finale.

2. INTRODUZIONE

Le lesioni cutanee rappresentano un significativo fattore di rischio per ospedalizzazione, amputazione, sepsi, ed eventi di morte. Dal punto di vista del paziente la terapia delle lesioni è spesso dolorosa o disagiata.

Nuove tecniche di pulizia delle lesioni includono differenti tipologie di medicazioni umide ed agenti topici, ma solamente alcuni di tali trattamenti hanno mostrato un tasso di cicatrizzazione della ferita superiore alle tradizionali garze umide.

La “terapia delle lesioni cutanee a pressione negativa topica” (TNP) sviluppata nel 1990 presso l’università “Wake Forest”, North Caroline, USA, rappresenta una moderna tecnica che ha mostrato effetti positivi sulle lesioni cutanee in studi di laboratorio ma anche in alcuni setting clinici. L’apparecchio più comunemente utilizzato per la TNP è il “vacuum assisted closure” della KCI (Kinetic Concepts Inc, San Antonio, Texas) (1), mentre più recentemente (2007) sono stati introdotti sui vari mercati mondiali altri sistemi per la TNP (esempio VISTA e RENASYS di SMITH & NEPHEW, il sistema della Convatec, e sono stati sperimentati sistemi home made) (Figure in Appendice).

Nome Commerciale	Filler (medicazione)	Range Pressione operativa	Produttore/Distributore
VAC*	GranuFoam® Schiuma di poliuretano (PU) / WhiteFoam® schiuma di alcol polivinilico (PVA)/ GranuFoam Silver® composizione non nota	-125 mmHg	KCI, Kinetic Concepts Inc, San Antonio, Texas
VISTA* / RENASYS*	Schiuma di poliuretano (PU) / Garza antimicrobica con poliesametilene biguanide (PHMB)	-60 / - 120 mmHg	Smith & Nephew, Hull UK
-	-	-	Convatec

* In commercio in Italia al 1/5/2009

2.1. Epidemiologia

2.1.1. Classificazione

Le lesioni cutanee sono un eterogeneo e complesso gruppo di disordini con un'ampia varietà di cause. Approssimativamente il 70% sono classificate come ulcere da pressione, ulcere diabetiche e ulcere vascolari (venose). Le ulcere da insufficienza vascolare sono ulteriormente classificate come arteriose e venose. Altre cause meno frequenti includono le condizioni infiammatorie, i tumori, le ustioni e le radiazioni. Spesso le cause delle lesioni sono multifattoriali, come nel paziente diabetico, che ha insufficienza arteriosa e neuropatia periferica. Ciascun tipo di lesione ha distinte caratteristiche fisiologiche e si verifica in un ambiente ogni volta diverso a seconda del paziente con differenti fattori clinici e psicologici.

La classificazione che riportiamo divide le lesioni cutanee in acute e croniche (tabella 1). In accordo con quanto riportato nella letteratura internazionale si definiscono acute, le lesioni che hanno una durata inferiore o uguale a 8 settimane e croniche le lesioni che, dopo l'intervallo di tempo suddetto, hanno perso la capacità di ricostituire la propria integrità anatomica e funzionale. Le lesioni croniche richiedono un tempo prolungato per cicatrizzare/guarire, non guariscono/cicatrizzano completamente o si riformano frequentemente. (2)

Per ogni tipologia di lesione si può misurare la gravità e si possono identificare eventuali complicanze: ad esempio per l'ulcera neuropatica si deve valutare le dimensioni della lesione, il tempo di riduzione della lesione, la localizzazione, e le eventuali complicazioni come essudazioni, infezione, necrosi.

2.1.2. Fasi di guarigione della lesione

Tre fasi costituiscono il processo che porta alla guarigione della lesione: infiammazione, proliferazione e rimodellamento. Durante la fase infiammatoria i neutrofili ed i macrofagi riempiono l'intero sito della lesione. La fase proliferativa inizia dopo due o tre giorni ed è caratterizzata dalla predominanza di fibroblasti e cellule endoteliali. La fase finale è la fase di rimodellamento, nella quale nuovo tessuto cutaneo sostituisce il tessuto cicatriziale. Questa fase è caratterizzata da continui cicli di formazione di nuove componenti cellulari che sostituiscono il tessuto cicatriziale degradato dalle proteasi. (2)

Un numero elevato di fattori possono impedire la guarigione della lesione e possono predisporre un paziente allo sviluppo di una lesione cronica. Questi fattori possono essere sistemici, (ad esempio cattiva nutrizione, alterazioni metaboliche, farmaci) e locali (ad esempio ipossia tissutale, infezioni, lesione asciutta) (2)

2.1.3. Impatto nella popolazione

Le lesioni croniche interessano almeno l'1% della popolazione. (1).

Le lesioni croniche sono una causa importante di morbosità, che portano a considerevole disabilità, e sono spesso associate ad un aumento di mortalità; dunque hanno un significativo impatto sulla salute pubblica e sulla spesa per l'assistenza sanitaria.

L'incidenza negli USA è approssimativamente da 5 a 7 milioni di casi per anno ed il costo annuale per il management è superiore a 20 bilioni di dollari. In aggiunta le lesioni croniche possono portare a complicazioni, come infezioni, contratture, depressione, o amputazione dell'arto. Tali complicazioni sono associati ad una necessità di assistenza a "vita" e ad un aumento della mortalità.

(2)

Tabella 1. Classificazione delle tipologie di lesioni cutanee per le quali si valuta l'indicazione al trattamento con TNP

Croniche:

- **Lesioni da pressione**
 - ulcere da decubito
 - ulcere neuropatiche (1)
- **Lesioni infiammatorie**
 - vasculiti
 - disordini cutanei primari
- **Lesioni dovute ad insufficienza vascolare**
 - Flebopatie
 - Primarie
 - Secondarie
 - Arteriopatie (1)
 - Lesioni miste
 - Linfopatie
- **Lesioni maligne**
 - tumori maligni primitivi
 - tumori maligni secondari

Acute:

- **Lesioni acute da trauma**
 - energia meccanica
 - traumi aperti
 - energia termica: ustioni e congelamento
 - energia radiante: lesioni da radiazioni
- **Lesioni acute post-operatorie**
 - toraciche
 - addominali
 - amputazioni
 - minori
 - maggiori
- **Lesioni varie**
 - morsi di ragno
 - lesioni parassitarie

(1) includono le ulcere diabetiche

Misure/scale di gravità e complicazioni

- dimensioni: profondità ed estensione
- cronicizzazione
- localizzazione
- epoca d'insorgenza
- dolore/qualità della vita
- **essudazione**
- **infezioni**
- **necrosi**
- **sanguinamento**

Legenda

in verde: esistono trial; in giallo: evidenze scarse/non conclusive/difficili da valutare; in rosso: controindicazioni uso dello TNP

2.2. Linee guida

2.2.1. Trattamento convenzionale (lesioni croniche)

Il management ottimale delle lesioni cutanee inizia da una precoce riconoscimento ed una accurata diagnosi al fine di iniziare il trattamento quanto più precocemente possibile. Un precoce riconoscimento dipende dalla identificazione di pazienti a rischio, una appropriata informazione del paziente, ed una corretta sorveglianza. Un'accurata diagnosi delle lesioni (fino al 75%) può essere effettuata tramite esame obiettivo della lesione e conoscenza dei fattori di rischio del paziente. Solo in alcuni casi è necessario effettuare test specialistici, come la misurazione del flusso sanguigno in assenza di polsi periferici apprezzabili palpatariamente.

Il trattamento convenzionale si riferisce a tutte le tipologie di lesioni includendo l'eliminazione del tessuto necrotico, il mantenimento della lesione umida e il controllo delle infezioni. Queste modalità di trattamento convenzionale si combinano con modalità di trattamento specifiche per tipologia di lesione e di paziente.

Il trattamento ottimale delle lesioni considera anche l'appropriata intensità di trattamento. Ad esempio a seconda del contesto, il cambiamento della fasciature, può essere fatto 1 volta o più volte al giorno. Anche il supporto nutrizionale può comportare un'ampia varietà di approcci che possono differire notevolmente. Sfortunatamente non esistono protocolli standard ampiamente accettati che definiscano il trattamento standard ottimale e la appropriata intensità di trattamento

Per le lesioni che non guariscono con la terapia conservativa può essere considerata come passo successivo la terapia chirurgica. Il ripristino del flusso di sangue mediante chirurgia è l'obiettivo principale nelle lesioni da insufficienza vascolare, ed in particolare nella rivascolarizzazione arteriosa.

Un innesto di cute può essere effettuato per le lesioni croniche che non cicatrizzano e che non possono essere soggette a rivascolarizzazione chirurgica. Anche le indicazioni per l'innesto di cute non sono standardizzate. Gli innesti cutanei possono essere soggetti a rigetto o l'innesto può non "prendere". Inoltre vi è una sostanziale morbilità associata con l'innesto, come dolore e infezioni. Una recente revisione Cochrane per gli innesti cutanei nella terapia delle ulcere venose conclude che gli studi trovati sono di scarsa qualità metodologica e le evidenze di efficacia sono limitate (3). Infine l'ultima risorsa terapeutica può essere l'amputazione se il beneficio della rimarginazione supera il danno intrinseco del trattamento.

Il setting del trattamento può variare: da trattamenti domiciliari a centri ospedalieri di alta specializzazione. Il setting può influenzare anche le modalità di trattamento messe in atto a parità di condizioni cliniche.

Nella pratica clinica quotidiana esiste una grande variabilità nel trattamento delle lesioni e vi sono evidenze di sostanziali deviazioni dalle, seppur non univoche, indicazioni delle linee guida. In questo modo i pazienti che si presentano a una seconda linea di trattamento possono differire molto per i trattamenti già ricevuti e non si può escludere che potrebbero trarre giovamento semplicemente da una più accurata applicazione delle terapie standard. La variabilità dei trattamenti effettuati nella pratica (tabella 2) e la conseguenza di questa variabilità sui risultati dei trial (sia per definire il controllo che per definire le condizioni di accesso alla seconda linea di trattamento) è uno dei motivi della difficoltà di ottenere evidenze di buona qualità in questo campo.

Tabella 2. Terapie standard individuate dalle revisione sistematica

Treatment standard

Cronich wounds (4)

The trials compared TNP with.

- gauze soaked in either 0.9% saline or Ringer's solution
- hydrocolloid gel plus gauze
- wound gel products
 - o Accuzyme (a papain-urea debridement ointment)
 - o Iodosorb (hydrophilic beads containing 0.9% cadexomeriodine)
 - o Panafil (papain-urea-chlorophyllin-copper ointment)
- Hydrogels, alginates and compression bandages

Acute wounds

- Partial thickness burns (5)
 - o The trial compared TNP with:
 - § Silver sulfadiazine
- Diabetic foot amputation (6)
 - o The trial compared VAC with:
 - § alginates, hydrocolloids, foams, or hydrogels

2.2.2. La Topic Negative Pressure (TNP) o Negative pressure wound therapy

La terapia a pressione negativa topica ha lo scopo di favorire la cicatrizzazione delle lesioni cutanee croniche e di trattare le lesioni acute.

Il razionale su cui si basa è che la pressione negativa rimuove i fluidi extracellulari e l'essudato, riduce l'edema e migliora il flusso sanguigno, fornendo così ossigenazione e nutrimento ai tessuti

nel sito della lesione e accelerando la cicatrizzazione, riduce inoltre la carica batterica. La pressione negativa è applicata in un range di 50-125 mmHg (che si può portare fino ad un massimo di 200 mmHg) e può essere applicata in modo intermittente o continuo.

Un riempimento in schiuma o garza viene applicato nello spazio della lesione, un tubo viene inserito nella lesione, il tutto viene sigillato con una pellicola adesiva. La pellicola gas-permeabile permette lo scambio gassoso e allo stesso tempo protegge la lesione. Il tubo applica la pressione negativa e si genera un effetto ventosa attorno all'applicazione della schiuma. La medicazione viene controllata frequentemente. Il cambio della schiuma viene raccomandato ogni 48 ore per gli adulti e giornalmente per adolescenti e bambini; per la garza ogni 72 ore; sono sempre le condizioni della lesione (es. essudato, carica batterica), del paziente (es. compliance) e del contesto di cura (es. caregivers) a determinare l'ideale durata della medicazione. La terapia è principalmente utilizzata per la gestione di pazienti con lesioni cutanee croniche e acute, incluse ulcere da pressione, ulcere diabetiche, traumi, ustioni, tagli chirurgici che si ri-aprono dopo la sutura, lesioni chirurgiche dello sterno, e lesioni chirurgiche secondarie alla ricostruzione dell'addome. Il costruttore di VAC e le principali LLGG raccomandano l'uso come seconda linea di trattamento, cioè in lesioni che non hanno ridotto del 50% la loro estensione a un mese dall'inizio del trattamento standard.

Essendo la terapia considerata non invasiva, è stata considerata una buona candidata nei pazienti che non possono essere sottoposti a chirurgia.

La terapia è controindicata per lesioni che coinvolgano neoplasie maligne, per le osteomieliti non ancora trattate, per le fistole che raggiungano organi o cavità corporee, presenza di neoplasia ai bordi della lesione, in caso di vene o arterie esposte e in presenza di tessuto necrotico. Deve essere inoltre utilizzata con cautela in presenza di sanguinamento o se il paziente assume anticoagulanti.

3. SCOPO

3.0. Rassegna delle Linee Guida (LLGG)

Effettuare una ricerca delle linee guida attualmente in uso o comunque influenti in Italia e riportare la loro posizione riguardo la terapia a pressione negativa.

3.1. Sicurezza

Si sono verificate complicanze durante la terapia da attribuire all'uso dell'apparecchio?

Vi sono pericoli inerenti all'utilizzo stesso dell'apparecchio?

Se sì, sono specifici dell'uso domiciliare?

A queste domande risponderemo esclusivamente sulla base dei report di HTA già preparati da altre Agenzie governative e delle schede tecniche fornite dalle ditte. Questi documenti saranno analizzati indipendentemente da un ingegnere sanitario, da un clinico e da un epidemiologo. Le informazioni estratte dai tre verranno poi confrontate, se concordanti verranno sintetizzate da una quarta persona, se non concordanti si organizzerà un incontro per redigere la sintesi.

3.2. Efficacia

1. Per lesioni croniche (in particolare lesioni da pressione e da insufficienza vascolare e diabetiche in genere) la terapia è efficace nel:
 - ridurre il tempo di cicatrizzazione completa
 - ridurre il ritmo di cambiamento nell'area o nel volume
 - aumentare la proporzione di lesioni completamente cicatrizzate durante il trial
 - ridurre il tempo di preparazione della lesione per la terapia chirurgica
 - ridurre il dolore
 - attività della vita quotidiana vivere giornaliero
 - qualità della vita
 - miglioramento estetico
2. Per lesioni acute (in particolare ustioni, lesioni post chirurgiche) la terapia è efficace nel:
 - ridurre il tempo di cicatrizzazione completa
 - ridurre il tasso di cambiamento nell'area o nel volume
 - aumentare la proporzione di lesioni completamente cicatrizzate durante il trial
 - ridurre il tempo di preparazione della lesione per la terapia chirurgica
 - aumentare il tasso sopravvivenza/non rigetto di innesti cutanei (solo per ustioni)

- ridurre il dolore
- qualità della vita
- miglioramento estetico

Per rispondere a queste domande verrà aggiornata la revisione sistematica della letteratura effettuata dalla Cochrane Collaboration del 2008 (4). Questa però può essere utilizzata per individuare gli studi, non per i criteri di inclusione in quanto le due revisioni in questione sono relative solo a lesioni croniche e ad ustioni. I dati degli studi verranno estratti indipendentemente da due revisori.

Eventualmente si procederà a una meta-analisi dei risultati.

In tabella 3 sono riportati tutti gli outcome presi in considerazione nella letteratura.

Tabella 3. Outcome presi in considerazione dalla letteratura (modificato da 2)

Efficacia:

1. Outcome primari

- tempo di cicatrizzazione completa
- % di riduzione nell'area o nel volume
- proporzione di lesioni completamente cicatrizzate durante il trial
- tempo di preparazione della lesione per la terapia chirurgica
- tempo di sopravvivenza (non rigetto) di innesti cutanei

2. Outcome secondari

- facilitazione chiusura della ferita chirurgica
- necessità di sbrigliamento
- tasso di infezioni o carica batterica
- dolore
- variazioni o insorgenza di edema
- eventi avversi
- attività della vita quotidiana
- qualità della vita
- miglioramento estetico
- riduzione del tempo di ospedalizzazione

Costo-efficacia:

- Costo incrementale per anno di vita aggiustato per qualità (QALY) guadagnato
- Riduzione giornate di degenza
- Costo per giorno di trattamento
- Costo per paziente trattato
- Costo per evento evitato:
 - Peggioramento nell'area o nel volume o nella essudazione
 - Infezione o carica batterica

3.3. Costo efficacia

Non essendo in nessun caso valutata la mortalità e non essendo l'aumento della sopravvivenza un outcome ragionevole per questa terapia, bisogna considerare in prima istanza se la terapia è più o meno costosa delle terapie standard e in caso sia più costosa ma ottenga una più rapida guarigione, bisognerà quantificare il guadagno in termini di QALY (anni di vita aggiustati per la qualità); il rapporto fra il differenziale di costo e il differenziale di QALY sarà il rapporto incrementale di costo efficacia.

Le domande a cui tenteremo di rispondere sono:

1. La terapia con TNP, secondo le indicazioni di trattamento (seconda linea dopo fallimento delle terapie tradizionali), permette di risparmiare rispetto a un proseguo della terapia standard?
2. Come si compongono i costi delle due terapie fra personale, devices e disposable?
3. Se non esiste risparmio, quale è il costo incrementale per QALY?
4. In caso non fossero disponibili in letteratura risultati di differenziale di QALY, si risponderà alla seguente domanda: qual è il costo per evento avverso grave (peggioramento e/o infezione) evitato?

A tali domande si risponderà attraverso un'analisi della letteratura di costo efficacia esistente.

Per ciò verrà condotta una revisione sistematica della letteratura.

In questo caso i lavori trovati verranno sintetizzati da un solo revisore.

3.4. Impatto organizzativo

Le questioni più rilevanti per quanto riguarda l'impatto organizzativo sono:

- il carico di lavoro per infermieri e medici
- la modalità contrattuale per la gestione amministrativa della tecnologia (acquisto, affitto o altro)
- l'accettabilità da parte degli operatori
- l'accettabilità da parte dei pazienti
- la deospedalizzazione e il trattamento domiciliare
- le possibili opzioni per il personale dedicato: equipe interdipartimentale o per reparto

Sulla base dei risultati trovati nella revisione sistematica della letteratura di costo efficacia si cercherà di rispondere alle seguenti domande:

1. L'utilizzo della TNP aumenta o riduce il carico di lavoro del personale infermieristico?
2. L'utilizzo della TNP aumenta o riduce il carico di lavoro del personale medico?
3. Esistono differenze di contesto (croniche/acute o per gravità)?

4. Quale modalità di contratto è più conveniente a seconda del contesto organizzativo?

Sulla base di una ulteriore revisione sistematica della letteratura qualitativa si cercherà di rispondere inoltre alle seguenti domande

5. L'utilizzo della TNP è ben accettato da parte del personale infermieristico?
6. L'utilizzo della TNP è ben accettato da parte del personale medico?
7. L'utilizzo della TNP è ben accettato da parte dei pazienti?

Sulla base dei risultati delle revisioni sistematiche sull'efficacia, sulla costo efficacia e delle analisi qualitative si cercherà di rispondere alle seguenti domande:

8. Vi sono evidenze che dimostrino che la TNP è in grado di aumentare o diminuire la quota di pazienti curati a domicilio?
9. Vi sono evidenze che dimostrino una capacità della TNP di ridurre il tempo di ospedalizzazione attraverso trattamento domiciliare?

Uno dei produttori (KCI) suggerisce inoltre di valutare se:

Esiste una curva di apprendimento?

Vi sono differenze di efficacia relativa a seconda dell'esperienza degli operatori coinvolti?

3.5. Impatto etico

L'unica questione con un rilevante impatto etico individuata è quella della deospedalizzazione. È infatti noto che aumentare le cure a domicilio ha un differente impatto sul paziente e sui suoi familiari a seconda dello stato socio economico.

4. RISULTATI

4.0. Rassegna delle Linee Guida (LLGG)

L'analisi della letteratura secondaria ha individuato 6 revisioni sistematiche, 5 report HTA, e 2 metanalisi. La letteratura scientifica secondaria concorda su deboli/scarse evidenze a favore della TNP.

Si riporta di seguito un estratto delle conclusioni o dei principali risultati per ciascun documento.

Revisioni sistematiche

Hammond C, Clift M. <i>Vacuum Assisted Closure therapy</i> . NHS, Centre for Evidence-based Purchasing. June 2008	A causa dei limiti metodologici degli studi revisionati non è possibile trarre delle ferme conclusioni. Comunque, l'evidenza suggerisce che la terapia VAC è almeno tanto efficace quanto i trattamenti a cui viene comparata. La maggior parte delle evidenze indicano un beneficio in confronto con 'le cure standard per le lesioni' come garze umide, comunque il beneficio è meno chiaro quando si confronta con 'cure avanzate delle lesioni' come idrocolloidi, alginati, nel trattamento di lesioni croniche e acute.
Higgins S. <i>The effectiveness of vacuum assisted closure in wound healing</i> . Clayton, Victoria: Centre for Clinical Effectiveness (CCE) 2003	I 3 articoli identificati e inclusi in questo report rappresentano 4 studi primari (2 nella revisione sistematica), con 78 pazienti randomizzati per ricevere la VAC o un altro trattamento della lesione. La revisione sistematica e un trial randomizzato suggeriscono che la VAC può avere dei vantaggi confrontata con altre forme di trattamento della lesione in termini di guarigione e chiusura di lesioni croniche, con un trial che non ha trovato nessuna differenza per le lesioni nel tempo di riduzione del volume del 50%. Comunque, limiti metodologici dei due trial inclusi nella revisione sistematica e degli altri due studi considerati in questo report compromettono la validità di qualsiasi conclusione possa essere tratta. Non è stato identificato nessuno studio che riporti outcome come il livello di mobilità del paziente o la qualità della vita associata alla VAC. Ad oggi, sono stati pubblicati troppo pochi report di pazienti randomizzati per suggerire quale gruppo di pazienti può maggiormente beneficiare della VAC o quale regime è il più efficace.
Mendonca DA, Papini R, Price PE. <i>Negative-pressure wound therapy: a snapshot of the evidence</i> . Int Wound J 2006;3:261-271.	Sulla base delle evidenze, l'efficacia clinica della terapia a pressione negativa non è ancora chiara. Sebbene case report e studi retrospettivi hanno dimostrato un miglioramento nella guarigione di lesioni acute/traumatiche, croniche, da infezione, per il diabete mellito, sternali e situate negli arti inferiori, ci sono pochissimi trial randomizzati con risultati misti. Non ci sono evidenze per l'utilizzo della terapia TNP per aumentare la guarigione delle lesioni in pazienti con ulcere da decubito, con diabete e malattie vascolari periferiche concomitanti e per migliorare l'innesto di pelle. Per giustificare il suo uso crescente sarebbero necessari ulteriori trial randomizzati a lungo termine.

<p>Pham CT, Middleton PF, Maddern GJ. <i>The safety and efficacy of topical negative pressure in non-healing wounds: a systematic review</i>. J Wound Care. 2006 Jun;15(6):240-50. (Aggiorna la precedente: Pham C, Middleton P, Maddern G. <i>Vacuum-Assisted Closure for the Management of Wounds: An Accelerated Systematic Review</i>. ASERNIP-S REPORT NO. 37. December 2003)</p>	<p>C'è una scarsità di RCTs di alta qualità, sulla TNP per il trattamento delle lesioni, con una sufficiente dimensione campionaria e un'adeguata potenza per individuare qualsiasi differenza tra TNP e fasciature standard. Sono necessari studi più rigorosi con maggiori dimensioni campionarie e adeguati metodi di randomizzazione che stimano l'uso di TNP su differenti tipi di lesione. Comunque, sulla base dei dati degli studi inclusi, la tecnica sembra portare ad una migliore guarigione, con poche complicazioni serie, e quindi sembra essere una promettente alternativa per il trattamento di varie lesioni. L'applicazione della terapia è semplice, ma richiede un addestramento in modo da assicurare che sia utilizzata in maniera appropriata e competente.</p>
<p>NHS; National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Negative pressure wound therapy for the open abdomen</i>. Issue date: December 2009</p>	<p>L'evidenza corrente sulla sicurezza e l'efficacia della terapia a pressione negativa (TNP) per l'addome aperto è inadeguata in qualità e quantità. C'è stata attenzione al verificarsi di fistole intestinali associate con questa procedura ma non c'è attualmente evidenza che TNP ne sia la causa.</p>
<p>Wasiak J, Cleland H. <i>Topical negative pressure (TNP) for partial thickness burns</i>. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD006215. DOI: 10.1002/14651858. CD006215.pub2.</p>	<p>C'è una scarsità di RCT di alta qualità sulla TNP per lesioni da ustione di parziale spessore con dimensione campionaria insufficiente e adeguata potenza per trovare le differenze, se presenti, tra TNP e la terapia convenzionale di fasciatura per le lesioni da ustione.</p>

Report HTA

<p>Costa V, Brophy J, McGregor M. <i>Vacuum-assisted wound closure therapy (V.A.C.)</i>. Montreal, McGill University Health Centre, July 2005 (modified: March 2007)</p>	<p>Gli studi comparativi pubblicati non hanno mostrato una consistente differenza statistica o clinica per outcome di salute significativi tra pazienti con lesioni complesse trattate con VAC o altre terapie. La qualità dell'evidenza è scarsa, con piccoli studi e una metodologia di studio inconsistente. Pertanto, noi siamo portati a essere d'accordo con gli altri 5 recenti technology assessments e una revisione sistematica sul fatto che l'evidenza disponibile non supporta l'uso routinario della VAC. Mentre la VAC può, in alcune circostanze, richiedere meno tempo di assistenza infermieristica per la minore frequenza del cambio di fasciature, ogni risparmio di tempo degli infermieri potrebbe essere controbilanciato dall'incremento di costi materiali associati al trattamento VAC.</p>
<p>Fisher A, Brady B. <i>Vacuum Assisted Wound Closure Therapy</i>. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Issue 44; March 2003</p>	<p>Quattro trial e un'analisi ad interim forniscono dati di bassa qualità e una debole evidenza che la terapia VAC potrebbe essere superiore ai metodi convenzionali utilizzati nella guarigione delle lesioni. Le complicazioni con la terapia VAC non sono comuni. Per determinare i benefici di questa tecnologia sono necessari trial randomizzati controllati multicentrici che includano maggiori dimensioni campionarie, lunghi follow-up, misurazioni della qualità della vita e del dolore, utilizzando strumenti validati e l'analisi dei costi.</p>
<p>IQWiG. <i>Negative Pressure Wound Therapy</i>. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Year: 2006 No. 041</p>	<p>Non ci sono al momento risultati di riproducibilità adeguata che forniscono una prova di superiorità della TNP in confronto alla terapia convenzionale e che giustificerebbero un ampio uso di questo metodo al di fuori delle sperimentazioni cliniche. Sarebbe indicato riesaminare questa discussione fra 2 o 3 anni.</p>

<p>Medical Advisory Secretariat. <i>Negative pressure wound therapy: an evidence-based analysis.</i> Ontario Health Technology Assessment Series 2006;6(14).</p>	<p>Sulla base della revisione e delle analisi dello studio, la OHTAC ha trovato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a causa di limiti metodologici, i dati esistenti dei trial controllati non supportano in modo convincente un beneficio della TNP rispetto alle cure standard per il tasso di chiusura completa delle lesioni; • non è possibile fare commenti in modo affidabile sulla durata necessaria per completare la chiusura della lesione; • potrebbe esserci un tasso crescente di infezioni delle lesioni associato alla TNP confronto alle cure standard.
<p>Samson DJ, Lefevre F, Aronson N. <i>Healing Technologies: Low-Level Laser and Vacuum-Assisted Closure.</i> AHRQ Publication No. 05-E005-2. December 2004</p>	<p>L'evidenza è stata limitata dalla scarsa qualità dei trial. L'interesse è stato concentrato su: l'adeguatezza della randomizzazione; la comparabilità tra il gruppo al baseline e il follow-up; l'uso della guarigione completa come endpoint primario; l'aggiustamento per i confondenti; l'analisi intention-to-treat. La dimensione campionaria è stata in genere piccola, rendendo difficile trovare differenze statisticamente significative tra i gruppi. Il miglior trial disponibile non ha mostrato una più alta probabilità di guarigione completa a 6 settimane con l'aggiunta di un laser a basso livello confrontato al trattamento con un finto laser aggiunto alle cure standard. I difetti degli studi non sembrano aver celato gli effetti esistenti. Studi futuri possono determinare se dosando in modo differente i parametri o altri tipi di laser possono portare a differenti risultati. I trial sulla VAC non hanno trovato differenze significative sugli endpoint secondari, completa guarigione, e possono aver avuto una potenza insufficiente per individuare le differenze. I protocolli di trial in fase di svolgimento possono fornire migliori evidenze sugli outcome di interesse.</p> <p>Vista la scarsità di evidenze per questi due interventi, ad oggi, non è possibile trovare variabili in questi trial che possano essere associati a risultati migliori.</p>

Metanalisi

<p>Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. <i>Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence?</i> Arch Surg. 2008 Feb;143(2):189-96.</p>	<p>Sebbene ci siano alcune indicazioni che la TNP possa migliorare la guarigione delle lesioni, il corpo dell'evidenza disponibile è insufficiente a provare chiaramente un beneficio clinico addizionale della TNP. Il grande numero di trial terminati prematuramente e non pubblicati è un motivo di preoccupazione.</p>
<p>Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. <i>Topical negative pressure for treating chronic wounds.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3.</p>	<p>I trial che confrontano la TNP con trattamenti alternativi per lesioni croniche hanno difetti metodologici e i dati dimostrano un effetto benefico della TNP sulla guarigione delle ferite comunque maggiore, sono necessarie indagini di migliore qualità.</p>

4.1. Sicurezza

Analisi delle caratteristiche tecniche dell' Apparecchiatura per medicazioni VAC marca KCI - modello Freedom.

L'apparecchiatura è classificata in classe II, ossia la protezione contro lo shock elettrico non si basa esclusivamente sull'isolamento fondamentale, ma anche su misure supplementari di sicurezza, come il doppio isolamento o l'isolamento forzato. Le apparecchiature appartenenti a questa classe sono progettate in modo da non prevedere la messa a terra di protezione.

Le parti applicate sono di tipo B, ciò fornisce un grado di protezione contro lo shock elettrico con particolare riguardo alla corrente di dispersione nel paziente e alla corrente ausiliaria nel paziente ammissibili.

Quanto di seguito descritto è stato estrapolato dalla guida utente 320398 Rev B Italiano - March 2004 della VAC Freedom System (KCI).

Controindicazioni: la terapia è controindicata nei pazienti con lesioni cutanee di natura maligna, osteomieliti non trattate, fistole non enteriche e inesplorate o presenza di tessuto necrotico con escara; la medicazione VAC non deve essere applicata su vasi sanguigni o organi esposti. E' necessario prendere delle precauzioni nei pazienti che presentano lesioni emorragiche, ridotta emostasi locale o sottoposti a terapie anticoagulanti.

Affinché il prodotto funzioni in modo corretto e sicuro, è necessario rispettare le norme riportate nella guida utente, nei manuali di funzionamento e manutenzione, in tutte le etichette di avvertenza applicabili e nella guida di riferimento rapido (per esempio per l'assemblaggio, la messa in uso, le regolazioni, le modifiche, la manutenzione, le riparazioni). Inoltre essendo un dispositivo medico soggetto a prescrizione la regolazione delle impostazioni e l'applicazione della terapia devono essere indicate e supervisionate da un operatore sanitario addestrato.

Inoltre al fine di ridurre il rischio di infezione e di contatto con liquidi organici contaminanti durante il cambio e/o lo smaltimento delle medicazioni e dei contenitori dei fluidi è importante seguire le indicazioni riportate nei manuali dell'apparecchiatura.

Infine la suddetta attrezzatura è dotata di una serie di allarmi le cui soluzioni sono riportate nei manuali tecnici:

1) Allarme: contenitore dei fluidi pieno oppure tubo ostruito -

Notifica: messaggio visivo con allarme sonoro, l'unità si spegne automaticamente se la condizione di allarme non viene corretta dopo cinque cicli;

- 2) Allarme: contenitore dei fluidi mancante oppure perdita d'aria nei tubi/nella medicazione - Notifica: messaggio visivo con allarme sonoro;
- 3) Allarme: terapia non attivata - Notifica: messaggio visivo con allarme sonoro;
- 4) Allarme: batteria scarica - Notifica: messaggio visivo con allarme sonoro (N.B. se la carica della batteria scende al di sotto di un livello critico, l'unità si spegne automaticamente; una volta ripristinata l'alimentazione le impostazioni della terapia ritorneranno di default a quelle usate prima dello spegnimento automatico);
- 5) Allarme: errore dispositivo interno oppure errore di memoria interna - Notifica: messaggio visivo con allarme sonoro.

Report HTA - NICE

La sicurezza della metodica nel trattamento dell'addome aperto è oggetto della *Guidance* del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) pubblicata nel 2009 (7).

L'attuale evidenza sulla sicurezza e l'efficacia della TNP per l'addome aperto è inadeguata per quantità e qualità. Vi è attenzione circa l'insorgenza di fistole intestinali associate a questa tecnica ma non vi è al momento evidenza se la TNP ne sia la causa. Perciò i clinici dovrebbero porre una speciale preparazione nell'audit sul trattamento di tutti i pazienti con una ferita aperta dell'addome.

I clinici dovrebbero in questi casi:

- informare i responsabili del governo clinico nella loro Azienda allo scopo di assicurare che il supporto dell'audit è disponibile a raccogliere dati per ogni paziente trattato con TNP o con altri metodi, con specifica attenzione a documentare lo sviluppo di una fistola intestinale;
- ogniqualvolta sia possibile, assicurare che i pazienti e le loro famiglie o prestatori di cure conoscano l'incertezza circa la sicurezza e l'efficacia della TNP e siano loro fornite chiare informazioni scritte.

La TNP per l'addome aperto dovrebbe essere condotta solo da personale con specifico addestramento nella tecnica ed in accordo con le istruzioni del costruttore quando sono usati prodotti commerciali.

Un RCT con 51 pazienti trattati con TNP o con MESH ha riportato lo sviluppo di fistole enterocutanee rispettivamente nel 21% e nel 5% dei casi ma non vi era differenza significativa tra i due gruppi di trattamento ($p = 0.14$). Una fistola pancreatica è stata riportata in 1 paziente trattato con MESH. In un trial controllato non randomizzato di 72 pazienti trattati con TNP o con chiusura addominale primaria, si è sviluppata una fistola enterocutanea altamente produttiva in 1 caso su 37

(3%) dei pazienti trattati con TNP. In una serie di casi di 258 pazienti, si è sviluppata una fistola enterocutanea nel 5% (13/258) dei pazienti (12 fistole si sono manifestate dopo l'intervento che includeva la resezione intestinale e l'anastomosi).

Una serie di casi con 29 pazienti ha riportato che il 21% (6/29) tra i pazienti ha sviluppato una fistola intestinale ad un follow up della durata mediana di 20 giorni. In una serie di casi con 42 pazienti, dei quali 34 avevano ricevuto un'anastomosi, enterectomie suture, chirurgia addominale, 5% (2/42) ha sviluppato una fistola durante la TNP a 5 e 9 giorni di follow up.

Gli eventi avversi possono essere connessi alla tecnica, inclusa la scarsa applicazione del riempimento in schiuma ed il mettere a contatto la schiuma con l'intestino può condurre alla formazione della fistola.

Segnalazioni di incidenti collegati all'utilizzo della TNP presenti sui siti

La Food and Drug Administration (FDA) a novembre del 2009 ha pubblicato una nota¹ in cui riporta di aver ricevuto la segnalazione di 6 morti e 77 lesioni associate all'utilizzo della TNP negli ultimi due anni. La maggior parte delle morti è avvenuta a casa o in strutture di cure a lungo termine. La presenza di emorragia è stata la complicazione più seria, che si è verificata in tutti i casi di morte e in 17 casi di lesioni. Ampie emorragie si sono verificate in pazienti con innesti vascolari (come innesti femorali o popliteo-femorali), ferite allo sterno o all'inguine, in pazienti che hanno ricevuto terapie anticoagulanti e durante la rimozione di fasciature attaccate ai tessuti. I pazienti con l'emorragia hanno richiesto visite in pronto soccorso e/o ricoveri e sono stati trattati chirurgicamente o con trasfusioni di sangue.

Degli 83 report arrivati all'FDA, 27 indicavano un peggioramento dell'infezione derivante dall'infezione della ferita originale aperta o da pezzi di garza rimasta nella ferita, e 32 hanno notato delle lesioni derivanti da schiuma di riempimento aderente ai tessuti o radicata nelle ferite.

La maggior parte dei pazienti ha richiesto interventi chirurgici per la rimozione dei pezzi trattenuti, per il debridement delle ferite e per il trattamento di ferite deiscendenti, così come ricoveri aggiuntivi e terapie di antibiotici.

¹ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm190658.htm>

La FDA fornisce alcune raccomandazioni per i pazienti che devono utilizzare la TNP. Un paziente a cui un dottore ha prescritto l'uso della TNP a casa dovrebbe:

- Ricevere un training adeguato dal proprio dottore, infermiere o healthcare provider in modo da capire come utilizzare il dispositivo per la TNP e dimostrare di saperlo utilizzare correttamente.
- Capire le possibili complicazioni che possono essere associate all'uso del dispositivo per la TNP. Porre attenzione soprattutto alle emorragie, perchè potrebbero mettere in pericolo di vita. In tal caso cercare subito assistenza medica.
- Prendere le istruzioni della TNP dal proprio medico, dall'healthcare provider, dalla casa che distribuisce la TNP o dal sito del produttore e tenerle e a portata di mano.
- Parlare con il proprio dottore se non ci si sente capaci di utilizzare il dispositivo per la TNP a casa. In questo caso potrebbe essere raccomandato il ricorso ad un caregiver appropriato.

4.2. Efficacia

A marzo del 2010 è stata realizzata una revisione sistematica di studi clinici randomizzati in cui veniva effettuato un trattamenti di lesioni acute o croniche, integrando gli studi individuati dalla Cochrane Collaboration del 2008 (4). Si è poi proceduto ad una meta-analisi dei risultati degli studi estratti.

Di seguito viene riportato il testo della revisione effettuata seguendo lo schema proposto dal software Review Manager 5 fornito dalla Cochrane Collaboration, utilizzato anche per l'analisi e la costruzione dei grafici riportati.

Metodi

Tipi di studi

Studi controllati randomizzati, che randomizzano pazienti o lesioni trattati con la terapia a pressione negativa topica.

Partecipanti

Pazienti con lesioni acute o croniche.

Tipo di intervento

Studi che confrontano la TNP con qualsiasi terapia standard.

Tipi di outcome

Outcomes primari:

- tempo di cicatrizzazione completa
- tasso di cambiamento nell'area o nel volume
- proporzione di lesioni completamente cicatrizzate durante il trial
- tempo di preparazione della lesione per la terapia chirurgica
- tempo di sopravvivenza (non rigetto) di innesti cutanei

Outcomes secondari:

- facilitazione chiusura della ferita chirurgica
- necessità di sbrigliamento
- tasso di infezioni o carica batterica
- dolore
- variazioni o insorgenza di edema
- eventi avversi

- qualità della vita
- riduzione del tempo di ospedalizzazione

Metodi di ricerca per l'identificazione degli studi

Ricerca elettronica : Medline

Ricerca di altre fonti : Riferimenti bibliografici di letteratura primaria e secondaria

Selezione degli studi

È stata prima effettuata una raccolta sistematica della metaletteratura. Da questa sono state analizzate le strategie di ricerca. Si è deciso di adottare la strategia di ricerca adottata dalla Cochrane del 2008 e di aggiornarla senza però limitarla alle lesioni croniche.

Estrazione dei dati

I dati sono stati estratti indipendentemente da due autori (Giacomo Furnari e Laura Camilloni) e controllati poi da un terzo autore (Paolo Giorgi Rossi).

Si è proceduto ad estrarre prima gli outcome individuati nello scoping della ricerca e poi si sono integrati con tutti gli altri presenti nei lavori inclusi.

Stima del rischio di bias negli studi inclusi

Bias di selezione: è stato verificato se è stata effettuata una randomizzazione e in che modo è stata condotta.

Detection bias: Il mascheramento dell'intervento non è possibile per il paziente e per il medico. Si può ipotizzare un mascheramento solo per l'assessment finale, con un tempo di wash-out per eliminare i segni del dispositivo attorno alla lesione; ciò però è attuabile per i pazienti che finiscono il follow up e si decide di interrompere la terapia, condizione difficilmente realizzabile e poco etica. Un blinding dell'assessment è possibile solo per la quantificazione dell'area o del volume nella fase di informatizzazione o per le biopsie.

Bias di follow-up: per ogni studio è stato riportato il numero di persi al follow-up, distinti per intervento (quando descritto nel testo).

Finanziamenti: per ciascuno studio è stato riportato se aveva ricevuto un supporto finanziario.

Unità di analisi

L'unità di analisi utilizzata è stata sempre quella proposta dagli autori. Quando questa coincide con il paziente non ci sono problemi, ma spesso l'unità di randomizzazione era la singola lesione e un paziente poteva avere più lesioni, ovviamente in questi casi si rischia di sottostimare la varianza.

Stima dell'eterogeneità

Per ogni outcome e ogni confronto si riporta sempre il test di eterogeneità.

Sintesi dei dati

Sono presentati cinque tipi di confronto fra TNP e altre terapie (garze umide; idrocolloidi; gel; idrocolloidi e alginati; MeSH). Vengono inoltre riportati i risultati dei trial che confrontano TNP con la terapia standard e il confronto fra TNP e qualsiasi altra terapia. Per ogni confronto sono state calcolate stime di sintesi dell'effetto del trattamento con il rispettivo intervallo di confidenza al 95%.

I dati sono stati immessi e analizzati utilizzando il software Review Manager 5 (Cochrane Collaboration).

Risultati

Le analisi per sottogruppi riguardano le lesioni croniche e quelle acute, all'interno di quelle croniche si è poi tentata un'analisi per le ulcere da pressione.

Risultati della ricerca

Sono stati recuperati 20 articoli che riportano dati di 19 studi: uno studio riporta i risultati di due randomizzazioni indipendenti, mentre tre lavori riportano diversi outcome dello stesso studio randomizzato.

Studi inclusi

Per l'analisi di efficacia sono stati inclusi 13 studi (vedi tabelle).

Studi esclusi

Sono stati esclusi 6 studi:

- Moisisidis 2004: gli outcome principali e secondari non coincidono con nessuno degli outcome identificati come rilevanti nei metodi; è stata randomizzata metà della lesione a TNP e metà Mepitel, Acriflavina, e schiuma spugna.
- Llanos 2006: confronta la TNP con una identica medicazione ma senza l'applicazione della pompa, ciò con lo scopo di distinguere l'effetto della pressione da quello della schiuma e del foglio adesivo, l'obiettivo è chiarire il meccanismo di azione.
- Timmers 2005: confronta due applicazioni differenti di TNP 100-500 mmHg vs 25 mmHg.

- Stannard 2006 I e Stannard 2006 II: gli outcome principali e secondari non coincidono con nessuno degli outcome identificati come rilevanti nei metodi. Gli outcome sono tempo di drenaggio, infezioni, albumina serica e tromboprolifassi.
- Genecov 1998: non è randomizzato e non ha outcome includibili nell'analisi.

Randomizzazione

La randomizzazione è descritta in modo soddisfacente e sembra di difficile forzatura per Eginton 2003; Ford 2002; Moues 2004/05/07; Vuerstaek 2006; Braakenburg 2006; Bee 2008; Etoz 2004. Per altri studi è descritto un metodo facilmente forzabile: Josef 2000; MacCallon 2000. Non è descritta per Armstrong 2005; Wanner 2003; Mody 2008; Blume 2008.

Blinding

Solo in alcuni casi (Eginton 2003, Ford 2002, Joseph 2000, Moues 2004, Braakenburg 2006) è stato fatto un blinding per la quantificazione dell'area o del volume nella fase di informatizzazione o per le biopsie. Questa rimane una delle potenziali fonti di bias maggiori, infatti molti degli outcome utilizzati hanno una dose di soggettività nella misurazione.

Incomplete outcome data

Gli studi con follow up più lungo hanno un numero di persi piuttosto alto. Per Blume 2008 e Mody 2008 la perdita è differenziale per controllo e trattamento. Per Armstrong 2005 la perdita è simile fra trattamento e controllo.

Alcuni studi non riportano gli outcome previsti dal disegno, ma è stato possibile rilevare ciò solo dove i metodi hanno riportato gli outcome principali previsti. L'estrema frammentarietà degli outcome presentati è comunque indice di una certa arbitrarietà nel riportare i risultati.

Selective reporting

Come descritto nel paragrafo precedente per i singoli studi esiste il rischio che si siano riportati solo gli outcome positivi.

Nel sito clinicaltrials.gov sono stati riscontrati alcuni trial terminati o abbandonati, anche se il numero è decisamente minore rispetto a quelli conclusi o in corso. Tutti gli studi conclusi sono stati rintracciati nelle pubblicazioni da noi trovate.

Altre possibili fonti di bias

Il principale problema metodologico trovato è la durata del follow up, molti studi infatti hanno tenuto in osservazione i pazienti per periodi molto brevi.

Manca inoltre uniformità nella formulazione degli endpoint.

Effetti dell' intervento

Confronto 1: TNP vs garze umide

Lesioni croniche: Etoz 2004, McCallon 2000, Joseph 2000, Wanner 2003

Lesioni miste: Moues 2004, Mody 2008

Riduzione superficie (Analisi 1.1)

Lesioni croniche

Etoz 2004 riporta una riduzione della superficie pari a 20,4cm² TNP (n=12) vs 9,5cm² controllo (n=12) (SMD=-1,03; IC95%[-1,89;-0,17]).

McCallon 2000 mostra una riduzione percentuale dell'area di -28,4 VAC (n=5) vs -9,5 controllo (n=5; % differenza media=-18,90%) (SMD=-1,64; IC95%[-3,18;-0,09]).

Joseph 2000 riporta la percentuale di cambiamento del volume della lesione: VAC (n=18) -78% vs controllo (n=18) -30% (SMD=-0,70; IC95%[-1,38;-0,03]).

La differenza media complessiva standardizzata (SMD=-0,91; IC95%[-1,42;-0,41]) è statisticamente significativa.

Lesioni miste

Moues 2004 riporta la riduzione percentuale giornaliera dell'area: -3,8% VAC (n=15) vs -1,7% controllo (n=13) (SMD=-3,72; IC95%[-5,00;-2,43]).

Totale

L'effetto overall è statisticamente significativo: SMD=-1,69; IC95%[-2,91;-0,47].

Tempo per raggiungere 50% volume iniziale (Analisi 1.2)

Wanner 2003 riporta il tempo medio di riduzione al 50% del volume iniziale: 27 giorni VAC e 28 giorni controllo (p=0,9). La differenza media (MD=-1; IC95%[-8,21;6,21]) non è statisticamente significativa.

Tempo di preparazione alla chirurgia (Analisi 1.3)

In uno studio (Moues 2004) il tempo (giorni) medio di preparazione al trattamento chirurgico è pari a 7 nel gruppo TNP (n=29 SD=4) e a 10 nel gruppo di controllo (n=25 SD=7). La differenza (MD=-3; IC95%[-6,11;0,11]) non è statisticamente significativa.

Tempo alla guarigione completa (Analisi 1.4)

McCallon 2000 (lesioni croniche) riporta il tempo di guarigione completa: 22,8 giorni VAC vs 42,8 giorni controllo (differenza media= -20 giorni; CI 95% -52,31; 12,31). La differenza (MD=-20; IC95%[-52,31;12,31]) non è statisticamente significativa .

Mody 2008 (lesioni miste) riporta il tempo di chiusura (o perdita al follow-up): 35,9 giorni VAC vs 28,4 giorni controllo (p=0,66). La differenza (MD=7,50; IC95%[-26,74;41,74]) non è statisticamente significativa.

La differenza media complessiva è -7,05, IC95%[-30,55;16,45].

Tempo alla guarigione completa – ulcere da pressione (Analisi 1.5)

Per il sottogruppo delle ulcere da pressione Mody 2008 riporta il tempo di chiusura in giorni: 10 per la VAC vs 27,4 per il controllo. La differenza (MD=-17,4; IC95%[-29,68;-5,12]) è statisticamente significativa.

Proporzione di lesioni guarite (Analisi 1.6)

Uno studio (Mody 2008) riporta la proporzione di lesioni con chiusura soddisfacente: 7/15 (di cui 1 perso al follow-up) VAC vs 16/33 (di cui 12 persi al follow-up) controllo. La differenza (RR=0,96; IC95%[0,50;1,83]) non è statisticamente significativa.

Proporzione di lesioni guarite – ulcere da pressione (Analisi 1.7)

Per il sottogruppo delle ulcere da pressione (Mody 2008) la proporzione di lesioni con chiusura soddisfacente è pari a 2/2 per la VAC vs 4/8 per il controllo. La differenza (RR=1,67; IC95%[0,73;3,81]) non è statisticamente significativa.

Riduzione carica batterica (Analisi 1.8)

Moues 2004 riporta la riduzione di carica batterica totale (logaritmo CFU/grammo di tessuto): 0,06 VAC vs -0,05 controllo (p=0,22). La differenza (MD=0,11; IC95%[-0,06;0,28]) non è statisticamente significativa.

Complicazioni (Analisi 1.9)

Lesioni croniche

Joseph 2000: 3 complicazioni nel gruppo TNP (n=18) e 8 nel gruppo di garze umide (n=18) (RR=0,38; IC95%[0,12;1,19]).

Lesioni miste

Moues 2004: 8 complicazioni nel gruppo TNP (n=25) e 9 nel gruppo di garze umide (n=21) (RR=5,50; IC95%[1,20;25,20]).

Mody 2008: 5 complicazioni nel gruppo TNP (n=15) e 2 nel gruppo di garze umide (n=33) (RR=0,75; IC95%[0,35;1,59]).

Effetto complessivo: RR=1,82; IC95%[0,25;13,13].

Totale

Differenza non significativa: RR=1,03; IC95%[0,29;3,71].

Confronto 2: TNP vs idrocolloidi

Lesioni croniche: Eginton 2003

Riduzione superficie - area (Analisi 2.1)

Eginton 2003 riporta una riduzione percentuale dell'area di -16,4 VAC (n=7) vs 5,9 controllo (n=7). La differenza (MD=-22,30; IC95%[-58,48;13,88]) non è statisticamente significativa.

Riduzione superficie - volume (Analisi 2.2)

Eginton 2003 riporta una riduzione percentuale del volume di -59 VAC vs -0,1 controllo (p<0,005). La differenza (MD=-58,90; IC95%[-93,44;-24,36]) è statisticamente significativa.

Confronto 3: TNP vs gel

Lesioni croniche: Ford 2002

Riduzione volume (Analisi 3.1)

In Ford 2002 viene riportata la riduzione percentuale di volume: -51,8% VAC e -42,1% HP (p 0,46). La differenza (RR=-9,70; IC95%[-35,14;15,74]) non è statisticamente significativa.

Proporzione lesioni guarite (Analisi 3.2)

Ford 2002 riporta le lesioni che hanno raggiunto la completa guarigione: 2 (n=20) VAC vs 2 (n=15) HP. La differenza (RR=0,75; IC95%[0,12;4,73]) non è statisticamente significativa.

Numero di lesioni con osteomielite migliorate (Analisi 3.3)

Il numero di lesioni con osteomielite (verificate con esame istologico e risonanza magnetica) migliorate sono 3/7 VAC vs 0/8 HP (p=0,25). La differenza (RR=5,33; IC95%[0,30;96,05]) non è statisticamente significativa.

Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati

Lesioni croniche: Vuerstack 2006

Tempo alla guarigione completa (Analisi 4.1)

Vuerstack 2006 riporta il tempo mediano (giorni) alla completa guarigione: 29 giorni VAC (n=28) vs 45 giorni controllo (n=26) (p=0,0001). La differenza (MD=-16,00; IC95%[-25,47;-6,53]) è statisticamente significativa.

Tempo preparazione al trattamento chirurgico (Analisi 4.2)

Il tempo mediano di preparazione al trattamento chirurgico è pari a 7 giorni VAC vs 17 controllo (p=0,005). La differenza (MD=-10,00; IC95%[-17,12;-2,88]) è statisticamente significativa.

Tasso di ricorrenza (Analisi 4.3)

Vuerstack 2006 riporta il tasso mediano di ricorrenza: 4 mesi VAC vs 2 mesi controllo (p=0,47). La differenza (RR=1,25; IC95%[0,68;2,31]) non è statisticamente significativa.

Percentuale mediana di innesti sopravvissuti (Analisi 4.4)

La percentuale mediana di innesti cutanei sopravvissuti è di 83% VAC vs 70% controllo (p=0,011). La differenza (MD=13,00; IC95%[0,00;26,00]) è statisticamente significativa.

Dolore (Analisi 4.5)

Nell'analisi viene riportato uno score di intensità del dolore (PPI) nelle 8 settimane di trattamento: 0,2 (SD 0,7) per TNP e 0,4 (SD 0,6) per il gruppo di controllo. La differenza (MD=-0,20; IC95%[-0,53;0,13]) non è statisticamente significativa.

Qualità di vita (EQ-5D) (Analisi 4.6)

La qualità della vita è stata misurata all'ottava settimana con EuroQol (EQ-5D) and the Short form: il valore medio è 77 (SD=14) per il gruppo TNP e 76 (SD=17) per il gruppo di controllo. La differenza (MD=1,00; IC95%[-6,88;8,88]) non è statisticamente significativa.

Qualità di vita (SF-MPQ) (Analisi 4.7)

La qualità della vita misurata con Short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) è risultata pari a 1(SD=1) nel gruppo TNP e 1(SD=1) nel gruppo di controllo. La differenza (MD=0,00; IC95%[-0,51;0,51]) non è statisticamente significativa.

Complicazioni (Analisi 4.8)

Vuerstack 2006 riporta un tasso di complicazioni più alto nel gruppo VAC (40%) confronto al gruppo di controllo (23%)($p=0,17$). La differenza ($RD=0,17$; $IC95\%[-0,06;0,40]$) non è statisticamente significativa.

Confronto 5: TNP vs MESH

Lesioni acute: Bee 2007

Tasso chiusura fasciale (Analisi 5.1)

Nello studio di Bee 2007 il tasso di chiusura fasciale risulta pari al 31% nel gruppo VAC e al 26% nel gruppo MESH. La differenza ($RR=0,60$; $IC95\%[0,31;1,15]$) non è statisticamente significativa.

Tasso di fistolizzazione (Analisi 5.2)

Il numero di pazienti che hanno sviluppato una fistola è pari a 6 ($n=29$) VAC vs 2 ($n=19$) MESH ($p=0,14$). La differenza ($RR=1,97$; $IC95\%[0,44,8,74]$) non è statisticamente significativa.

Tasso accessi intraddominali (Analisi 5.3)

Hanno riportato un ascesso addominale 12 pazienti nel gruppo VAC e 9 nel gruppo MESH. La differenza ($RR=0,87$; $IC95\%[0,46;1,66]$) non è statisticamente significativa.

Mortalità intraospedaliera (Analisi 5.4)

Bee 2007 riporta una mortalità intraospedaliera del 26% VAC vs 25% MESH. La differenza ($RR=1,03$; $IC95\%[0,39;2,71]$) non è statisticamente significativa.

Confronto 6: TNP vs Standard

Lesioni croniche: Blume 2008

Lesioni acute: Armstrong 2005, Blume 2008

Lesioni miste: Braakenburg 2006

Riduzione superficie (Analisi 6.1)

Lesioni acute

Blume 2008: riduzione area ulcera a 28 giorni pari a $-4,32 \text{ cm}^2$ VAC vs $-2,53 \text{ cm}^2$ controllo; ($SMD=-1,27$; $IC95\%[-1,51;-1,04]$)

Lesioni miste

Braakenburg 2006: $-0,1 \text{ cm}^2$ al giorno sia per VAC che per il trattamento convenzionale ($SMD=-0,07$; $IC95\%[-0,55;0,42]$).

Totale

L'effetto overall non è statisticamente significativo: SMD=-0,69; IC95%[-1,87;0,49].

Proporzione di lesioni guarite (Analisi 6.2)*Lesioni acute*

Armstrong 2005: la proporzione di pazienti con lesioni chiuse è 43 (n=77) nel gruppo VAC e 33 (n=85) controllo; (RR=1,44; IC95%[1,03;2,01]).

Lesioni croniche

Blume 2008: completa chiusura dell'ulcera (100% riepitelizzazione) per 73 (n=169) VAC vs 48 (n=166) controllo; (RR=1,49; IC95%[1,11;2,01]).

Totale

L'effetto overall è statisticamente significativo: RR=1,47; IC95%[1,18;1,84].

Proporzione di lesioni guarite al 75% (Analisi 6.3)

Blume 2008 (per le lesioni croniche) riporta 105 (n=169) ulcere chiuse al 75% nel gruppo VAC vs 85 (n=166) nel controllo. La differenza (RR=1,21; IC95%[1,00;1,47]) è statisticamente significativa.

Tempo alla guarigione completa (Analisi 6.4)*Lesioni acute*

Armstrong 2005: il tempo mediano alla chiusura completa della lesione è 56 giorni VAC vs 77 giorni controllo (MD=-21,00; IC95%[-36,74;-5,26]).

Lesioni miste

Braakenburg 2006: tempo mediano 16 (n=32) giorni nel gruppo VAC e 20 (n=20) giorni nel gruppo con trattamento standard (MD=-4,00; IC95%[-12,06;4,06]).

Lesioni croniche

Blume 2008: il tempo mediano di chiusura dell'ulcera è pari a 96 giorni VAC mentre non è determinabile per il controllo.

Totale

L'effetto overall non è statisticamente significativo: MD=-11,10; IC95%[-27,53;5,33].

Tempo guarigione al 75% (Analisi 6.5)

Blume 2008: tempo di chiusura 75% ulcera: 58 giorni VAC vs 84 giorni controllo (p=0,014)

Tempo granulazione 76-100% (Analisi 6.6)

Lesioni acute

Armstrong 2005: il tempo mediano per raggiungere una granulazione al 76-100% (per individui con un valore iniziale dello 0-10%) è pari a 42 giorni VAC vs 84 giorni controllo (MD=-42,00; IC95%[-63,28;-20,72]).

Lesioni croniche

Blume 2008: tempo di chiusura ulcere che hanno raggiunto il 76-100% di granulazione: 56 giorni VAC vs 114 giorni controllo (p=0,022)

% granulazione al giorno (Analisi 6.7)

Braakenburg 2006 riporta la mediana del cambiamento percentuale di granulazione al giorno: 1,7 per VAC e 1,6 per il trattamento convenzionale. La differenza (MD=0,10; IC95%[-0,32;0,52]) non è statisticamente significativa.

Complicazioni (Analisi 6.8)*Lesioni acute*

Armstrong 2005: i pazienti con uno o più eventi avversi durante lo studio sono risultati pari a 40 (n=77) VAC vs 46 (n=85) controllo (RR=0,96; IC95%[0,72;1,28]).

Lesioni miste

Nello studio di Braakenburg 2006 non si è verificata alcun tipo di complicazione come sanguinamento, fistole, ostiomelite o sepsi.

Numero pazienti seconda amputazione (Analisi 6.9)*Lesioni acute*

Armstrong 2005: 2 pazienti nel gruppo VAC (n=77) e 9 nel gruppo di controllo (n=85) hanno subito una seconda amputazione (RR=0,25; IC95%[0,05;1,10]).

Lesioni croniche

Blume 2008: il numero di amputazioni a 6 mesi è pari a 7 (n=169) VAC vs 17 (n=166) controllo (RR=0,40; IC95%[0,17;0,95]).

Totale

L'effetto overall è statisticamente significativo: RR=0,35; IC95%[0,17;0,74].

Numero ulcere chiuse con innesti (Analisi 6.10)

Blume 2008 (per le lesioni croniche) riporta il numero di ulcere chiuse con innesti cutanei, pari a 16 per il gruppo VAC vs 14 per il controllo. La differenza (RR=1,12; IC95%[0,57;2,23]) non è statisticamente significativa.

Aumento batterico prima/dopo (Analisi 6.11)

Braakenburg 2006 riporta un aumento della carica batterica dell'84% nelle lesioni trattate con VAC e del 58% delle lesioni trattate con la terapia convenzionale. La differenza (RR=1,45; IC95%[0,95;2,21]) non è statisticamente significativa.

Dolore (Analisi 6.12)

Braakenburg 2006 riporta una interruzione del trattamento VAC a causa del dolore durante il cambio delle garze in 2 pazienti; nessuna interruzione nel controllo. La differenza (RR=5,15; IC95%[0,26;103,30]) non è statisticamente significativa.

Confronto 7: TNP vs tutti gli altri trattamenti

Lesioni croniche: Blume 2008, Eginton 2003, Etoz 2004, Ford 2002, McCallon 2000, Joseph 2000, Vuerstack 2006

Lesioni acute: Armstrong 2005, Blume 2008

Lesioni miste: Braakenburg 2006, Mody 2008, Moues 2004

Riduzione superficie (Analisi 7.1)*Lesioni acute*

Blume 2008 vedi Analisi 6.1

Lesioni croniche

La differenza media complessiva standardizzata (SMD=-0,72; IC95%[-1,27;-0,17]) è statisticamente significativa.

Lesioni Miste

La differenza media complessiva standardizzata (SMD=-1,84; IC95%[-5,42;1,73]) non è statisticamente significativa.

Totale

L'effetto totale è statisticamente significativo: SMD=-1,10; IC95%[-1,78;-0,42]

Tempo di preparazione alla chirurgia (Analisi 7.2)*Lesioni croniche*

Vuerstack 2006 vedi Analisi 4.2

Lesioni Miste

Moues 2004 vedi Analisi 1.3

Totale

L'effetto totale non è statisticamente significativo: MD=-5,74; IC95%[-12,43;0,96]

Tempo alla guarigione completa (Analisi 7.3)*Lesioni acute*

Armstrong 2005 vedi Analisi 6.4

Lesioni croniche

La differenza media complessiva (MD=-16,32; IC95%[-25,40;-7,23]) è statisticamente significativa.

Lesioni Miste

La differenza media complessiva (MD=-3,40; IC95%[-11,24;4,45]) non è statisticamente significativa.

Totale

L'effetto totale è statisticamente significativo: MD=-11,52; IC95%[-20,15;-2,88]

Proporzione di lesioni guarite (Analisi 7.4)*Lesioni acute*

Armstrong 2005 vedi Analisi 6.2

Lesioni croniche

La differenza complessiva (RR=1,46; IC95%[1,09;1,95]) è statisticamente significativa.

Lesioni Miste

Mody 2008 vedi Analisi 1.5

Totale

L'effetto totale è statisticamente significativo: RR=1,40; IC95%[1,14;1,72]

Complicazioni (Analisi 7.5)*Lesioni acute*

Armstrong 2005 vedi Analisi 6.8

Lesioni croniche

La differenza complessiva (RR=0,85; IC95%[0,19;3,78]) non è statisticamente significativa.

Lesioni Miste

Mody 2008 e Moues 2004 vedi Analisi 1.7

Totale

L'effetto totale non è statisticamente significativo: RR=1,07; IC95%[0,61;1,85]

Analisi per ulcere da pressione

I soli studi che hanno incluso esclusivamente ulcere da pressione sono Ford 2002 e Wanner 2003. Negli studi che hanno incluso lesioni varie, fra cui ulcere da pressione, non sono stati riportati i risultati separatamente e comunque il numero di ulcere da pressioni era molto basso (Joseph 2000; Mody 2008).

Caratteristiche degli studi inclusi

Eginton 2003

Metodi	RCT crossover; generatore di numeri casuali; UoR =pz; UoA=ferita
Partecipanti	Pazienti diabetici con lesioni dei tessuti molli (ulcere) non guaribili in 1 mese; Dimensioni iniziali lesione: lunghezza 7,7, larghezza 3,5, profondità 3,1; Sede della lesione: piedi Comorbidità non riportate Carica batterica non riportata Età media non conosciuta TNP: 11 lesioni. Controllo: 11 lesioni; Pazienti=10 multicentrico; USA Care setting: ospedale e casa
Interventi	VAC con pressione continua a -125mmhg, a con schiuma Controllo: gel idrocolloidale e fasciature di garza Follow-up: 2 e 4 settimane
Outcomes	Primari: lunghezza, larghezza, profondità, area, volume Secondari: non considerati
Criteri di esclusione	Terapie aggiuntive nel controllo; trattamento con fattore di crescita; ossigenoterapia iperbarica entro 30 giorni o durante il periodo di studio; cellulite non trattata; tumori nella sede della ferita; necrosi; osteomielite; VAC non coperta; non possibilità di finanziamenti
Risultati degli outcome primari	Riduzione %: lunghezza: -4,3 VAC vs 6,7 controllo (p=NS); larghezza: -12,9 VAC vs 2,4 controllo (p=NS); profondità: -49 VAC vs -7,7 controllo (p<0,05); area: -16,4 VAC vs 5,9 controllo (p=NS); volume -59 VAC vs 0,1 controllo (p<0,005)
Risultati degli outcome secondari	no outcome secondari
Notes	4 persi al follow-up Finanziamento: no industria

Ford 2002

Metodi	RCT; tabella di numero casuali; UoR = pz; UoA = ferita
Partecipanti	Pazienti con ulcere allo stadio III o IV da almeno 4 settimane; albumina > 2,0 g/dL; sede: 9 ischiatiche, 17 sacrali, 4 malleolari laterali, trocanteriche, 4 calacanelai volume iniziale ulcera dopo sbrigliamento=10-150 ml; comorbidità non riportate carica batterica non riportata Età: VAC=41,7 e Controllo=54,4 Paz=28; lesioni=41; VAC=20; HP=15 USA Care setting: ospedale
Interventi	VAC Controllo: Healthpoint System=prodotti in gel - Accuzyme, Iodosorb, panafil Follow-up: 3 e 6 settimane
Outcomes	Primari: completa guarigione; riduzione % del volume Secondari: num medio PMN; numero medio linfociti; numero medio capillari; miglioramento osteomielite
Criteri di esclusione	Fistola di organi o cavità corporee; tumori nella lesione; gravidanza o allattamento; tiroidite di Hashimoto; morbo di Graves; allergia allo iodio; sepsi sistemica; ustione elettrica; esposizione alle radiazioni; esposizione chimica; cancro; malattie del tessuto connettivo; malattie croniche renali o polmonari; diabete non controllato; corticosteroidi o agenti immunosoppressivi; clamp ferromagnetici; recente inserimento di impianti ortopedici
Risultati degli outcome primari	completa guarigione: 2/20 VAC vs HP 2/15 (RR 0.75; 95% CI 0.12 to 4.73); riduzione percentuale vol: -51,8% VAC; -42,1% HP (p 0.46)
Risultati degli outcome secondari	Numero medio di PMN: -37 VAC e 22,7 HP (p=0,13). Numero medio di linfociti: -6,2 VAC e 45 HP (p=0,41). Numero medio capillari: -5,1 VAC e -7,6 HP (p=0,75); numero di lesioni con osteomielite migliorate (istologico e risonanza magnetica): 3/20 VAC VS 0/15 HP
Notes	6 persi al follow-up Supportato in parte da Alpha Omega Alpha Student Research Fellowship e da Plastic Sugery Education Foundation scientific essay award winner. Sovvenzioni da Plastic Sugery Education Foundation e da Kinetic Concepts, San Antonio, TX

Mouës 2004

Metodi	RCT; scelta di buste chiuse con descrizione della terapia; UoR=pz; UoA=lesione
Partecipanti	Pazienti con lesioni a tutto spessore che non guariscono per infezione, contaminazione, cronicità. Sede non riportata Area iniziale non riportata Lesioni suddivise in: trattate precocemente (esistenti da meno di 4 settimane prima dell'ospedalizzazione); trattate tardivamente (esistenti da più di 4 settimane prima dell'ospedalizzazione) comorbidità: diabete mellito, patologie vascolari, osteomieliti, lesioni midollo spinale, artrite reumatoide. Uso di nicotina e BMI. Carica batterica iniziale non riportata Età: VAC=47,7; Controllo=47,9 Pazienti=54; VAC:precoci=12, tardive=17; controllo:precoci=8; tardive=17 Olanda Care setting: ospedale
Interventi	VAC pressione continua -125 mmHg con schiuma Controllo: garze umide con soluzione salina 0,9%, nitrofuralam 0,2%, soluzione acido acetico 0,2% ipoclorito di sodio 2% Follow-up: 30 giorni
Outcomes	Primari: Tempo (giorni) mediano di preparazione al trattamento chirurgico; riduzione % dell'area; Secondari: riduzione carica batterica totale (26 lesioni VAC e 24 lesioni controllo) come logaritmo della concentrazione/grammo di tessuto e % di lesioni con carica batterica > di 105 ; Riduzione carica batterica relativa a: Gram negativi non fermentanti, stafilococco aureus, enterobatteriacee, anerobi
Criteri di esclusione	Tumori, fistole profonde, sepsi, emorragie, diabete non controllato, pazienti psichiatrici, pelle intorno la lesione non "stabile"
Risultati degli outcome primari	Tempo (giorni) mediano di preparazione al trattamento chirurgico: 6 VAC vs 7 controllo (p=0,19); lesioni precoci: 5 VAC vs 6 controllo (p=0,7); lesioni tardive=6 VAC vs 10 controllo (p=0,21) Riduzione % area: -3,8% VAC vs -1,7% controllo (p<0,05); -3,8 VAC vs se stesso (p<0,0001) e -1,7 controllo vs se stesso (p<0,05);
Risultati degli outcome secondari	Riduzione carica batterica totale: (logaritmo CFU/grammo di tessuto): 0,06 VAC vs -0,05 controllo (p=0,22); % lesioni >100.000 CFU: 11/26 VAC vs 10/24 controllo. Riduzione carica batterica (regressione alla media) relativa a : 1) batteri gram negativi non fermentanti: -0,15 VAC vs se stesso (p<0,05) e 0,06 controllo vs se stesso(p=0,72); VAC vs controllo (p=0,53) 2) stafilococco aureo: 0,26 VAC vs se stesso (p <0,05) e 0,03 controllo vs se stesso (p=0,80); VAC vs controllo (p=0,23); 3) enterobatteriacee: 0,08 VAC vs se stesso (p=0,18) e -0,28 controllo vs se stesso (p=0,18) 4) anaerobi: 0,09 VAC vs se stesso (p=0,40) e -0,20 controllo vs se stesso (p=0,12)
Notes	5 persi durante follow-up Supportato da Plastic & reconstructive surgery Esser Foundation, Vereniging trustfonds Erasmus University Rotterdam, KCI International, Houten, the Netherlands

Vuerstaek 2006

Metodi	RCT; randomizzazione stratificata per tre gruppi di pazienti; randomizzazione a blocchi di 8 UoR= Pz; UoA= Lesione
Partecipanti	Pazienti con ulcere alle gambe croniche venosa, combinate venose e arteriose, o microangiopatiche alle gambe di durata > di 6 mesi dopo aver ricevuto per almeno 6 mesi un trattamento locale conservativo ed aver escluso un trattamento chirurgico Suddivisione pazienti in tre gruppi: 1) Insufficienza venosa cronica (sup o prof) senza insufficienza arteriosa; 2) Insufficienza arteriosa e venosa (ABI 0,60-0,80); 3) Ulcere arteriosclerotiche Sede: gambe Area (mediana): 33cm ² VAC vs 43cm ² controllo Mesi (mediana) di cronicità all'inclusione: 8 mesi VAC vs 7 mesi controllo Comorbidità: ipertensione, diabete tipo II, segni infezione (pseudomonas), ulcere "ambientali", Altre caratteristiche cliniche: fumo, immobilità, no storia pregressa di ulcera, farmaci utilizzati (antibiotici, bbloccanti, ACE inibitori, bbloccanti selettiv, anticogulanti, Calcio antagonisti), Indice caviglia-brachiale. Carica batterica: non riportata Età: VAC=74; Controllo=72 Pz=60 lesioni=72; Vac: venose=13; combinate=4; ateriosclerotiche=13 Controllo: venose=13 combinate=4; ateriosclerotiche=13 Multicentrico; Olanda Care setting: ospedale
Interventi	VAC pressione a -125mmHg Controllo: bendaggi compressivi, idrogel e alginati Follow-up: 3-6-12 mesi
Outcomes	Primari: tempo (giorni) completa cicatrizzazione; tempo mediano di preparazione al trattamento chirurgico Secondari tasso mediano di ricorrenza % di recidive a 1 anno % mediana successi innesti cutanei % eventi avversi Utilizzo tempo (minuti) assistenza infermieristica Utilizzo tempo (minuti)assistenza medica Qualità della vita: questionari EQ-5D, SF-MPQ, PPI, 0-8 settimane analisi dei costi: costo (\$) mediano per personale e materiali fino alla completa guarigione
Criteri di esclusione	ulcera cronica < di 6 mesi, età >85, uso immunosoppressori, allergia, origine vasculistica o maligna della lesione
Risultati degli outcome primari	Tempo mediano di completa guarigione: 29 giorni VAC vs 45 giorni controllo (p=0,0001) Tempo mediano di preparazione al trattamento chirurgico: 7 giorni VAC vs 17 controllo (p=0,005)
Risultati degli outcome secondari	tasso mediano di ricorrenza: 4 mesi VAC vs 2 mesi controllo (p=0,47); % di recidive a 1 anno: 52% VAC vs 42% controllo (p=0,47);

	<p>% mediana successi innesti cutanei: 83% VAC vs 70% controllo (p=0.011);</p> <p>% eventi avversi: 40% VAC vs 23% controllo (p=0,17)</p> <p>Utilizzo tempo totale assistenza infermieristica: 232 minuti VAC vs 386 controllo (p=0,001)</p> <p>Utilizzo tempo totale assistenza medica: 177 VAC vs 181 controllo (p=0,937)</p> <p>Qualità della vita: score EQ-5D prima settimana: 39 VAC vs 49 controllo (p < 0,05) SF-MPQ : differenze VAC vs controllo non statisticamente significative PPI : differenze VAC vs controllo non statisticamente significative</p> <p>costo mediano totale per ulcera ospedalizzata: 3881\$ VAC vs 5452\$ controllo (p<0,05)</p>
Notes	<p>11 persi al follow.up</p> <p>Finanziamento: Department of Kinetic Concepts, Inc.</p>

Wanner 2003

Metodi	RCT; no metodo per randomizzazione; UoR=pz; UoA=lesione
Partecipanti	<p>Pazienti (paraplegici e tetraplegici) con ulcere da pressione estese fino al grasso sottocutaneo (superiori al grado 2 secondo Daniel et al)</p> <p>Volume iniziale: 50 ml VAC e 42 ml controllo</p> <p>Sede: regione pelvica</p> <p>Comorbidità: diabete, patologie vascolari, deplezione di zinco, ipoalbuminemia, ipoproteinemia, anemia. Altre caratteristiche cliniche: steroidi, nicotina.</p> <p>Carica batterica non riportata</p> <p>Età: VAC=49; controllo=53</p> <p>Pz=22; VAC=11; Controllo=11</p> <p>Svizzera</p> <p>Care setting: ospedale</p>
Interventi	<p>VAC pressione continua a -125mmHg con schiuma</p> <p>Controllo: garze con soluzione di ringer</p> <p>Follow-up: fino a 56 giorni</p>
Outcomes	tempo (media) di riduzione 50% volume iniziale
Criteri di esclusione	Ulcere da pressione presenti in sedi differenti dalla regione pelvica; grado ulcera inferiore al 3 (Daniel et al)
Risultati degli outcome primari	tempo medio di riduzione al 50% volume iniziale: 27 giorni VAC e 28 giorni controllo (p=0,9); p=0,2 dopo aggiustamento per volumi iniziali
Risultati degli outcome secondari	no outcome secondari
Notes	<p>10 pazienti ammessi in ospedale esclusi dallo studio. 2 persi al follow-up</p> <p>Finanziamento: no</p>

Armstrong 2005

Metodi	RCT; no metodo di randomizzazione; UoR=pz; UoA=pazienti
Partecipanti	<p>Pazienti di età ≥ 18, ulcera da amputazione di piede diabetico al livello transmetatarsale, profondità grado 2 e 3 università del Texas, adeguata perfusione Sede: piede Area (cm²): 22,3 VAC vs 19,2 controllo</p> <p>Comorbidità: diabete tipo II, Altre caratteristiche: origine etnica, BMI, emoglobina glicata, alcool, fumo, albumina, prealbumina, tensione transcutanea di ossigeno, indice pressione sistolica caviglia brachiale. Carica batterica non riportata Età: VAC=57,2; controllo=60,1 Pz=162; VAC=77; Controllo=85 Multicentrico; USA Care setting: cliniche private specializzate e istituti di ricerca</p>
Interventi	<p>VAC Controllo: alginati, idrocolloidi, schiume, idrogel Follow-up: fino a 16 settimane</p>
Outcomes	<p>Primari Proporzione pazienti chiusura ferita Tempo mediano (giorni) di chiusura completa ferita Tempo mediano (giorni) di granulazione al 76-100%</p> <p>Secondari % pz con chiusura ferita dopo chirurgia % pz con seconda amputazione % pz con eventi avversi % pz eventi avversi più comuni</p>
Criteri di esclusione	Artropatia di Charcot del piede, ustioni, insufficienza venosa, cellulite non trattata o osteomielite (dopo amputazione), malattie collagene-vascolari, tumori nella sede della ferita, iperglicemia non controllata, terapia con immunosoppressori, corticosteroidi, chemioterapia, . VAC nei 30 giorni precedenti; trattamenti con fattori di crescita, terapia normotermica, medicina iperbarica, o prodotti di bioingegneria nei passati 30 giorni
Risultati degli outcome primari	<p>Proporzione pazienti chiusura ferita: 43/77 VAC e 33/85 controllo (p=0,040); Tempo (mediano) chiusura completa ferita: 56 giorni VAC vs 77 giorni controllo (p=0,005) Tempo di granulazione al 76-100% da 0-10% valore iniziale: 42 giorni VAC vs 84 giorni controllo (p=0,010)</p>
Risultati degli outcome secondari	<p>% pz con chiusura ferita dopo chirurgia: 12/77 VAC vs 8/85 controllo (p=0,244) % pz seconda amputazione: 2/77 VAC vs 9/85 (p=0,060) % pz con eventi avversi: 40/77 VAC vs 46/85 controllo (p=0,875) % pz con eventi avversi più comuni (infezioni e infestazioni): 25/77 VAC vs 27/85 controllo (p=1,000)</p>
Notes	<p>38 persi al follow-up Finanziamento: KCI</p>

Braakenburg 2006

Metodi	RCT; randomizzazione a blocchi con buste chiuse; UoA=pazienti; UoA=lesioni
Partecipanti	Pazienti ammessi in ospedale con lesioni cutanee acute e croniche sede: non specificata area: 29,5 cm ² VAC vs 30cm ² controllo comorbidità: malattie cardiovascolari, diabete, chirurgia vascolare. Altro: stato nutrizionale, uso antibiotici, anticoagulanti, fumo. carica batterica non riportata Età: VAC=66,5; Controllo=69,2 Pazienti=65; VAC=32; controllo=33 Olanda Care setting: ospedale
Interventi	VAC con pressioni -125 mmHg Controllo: idrocolloidi, alginati, acido acetico, sodioipoclorito Follow-up: fino a 80 giorni
Outcomes	Primari: Tempo mediano (giorni) di guarigione ferita (completa cicatrizzazione o cicatrizzazione con innesto cutaneo o seconda intenzione); tasso di granulazione (% / giorno); riduzione superficie ferita (cm ² / giorno); Secondari: riduzione carica batterica (prima/dopo trattamento), tempo mediano impiegato dal personale infermieristico, per paziente costi totali (mediana) dolore, Eventi avversi confort
Criteri di esclusione	Uso di steroidi, tumori maligni nella lesione, radioterapia, fistole profonde, sepsi, ostiomieliti nella sede lesione, emorragie, pazienti di età inferiore a 18 anni, pazienti psichiatrici.
Risultati degli outcome primari	tempo mediano di guarigione ferita: 16 giorni VAC vs 20 Controllo (p=0,32) tempo mediano per pazienti diabetici/cardiovascolari: 14 giorni VAC vs 23 controllo (p=0,06); tasso di granulazione (% / giorno) totale follow-up: 1,7 VAC vs 1,6 Controllo (p=0,64); tasso di granulazione (% / giorno) prima settimana: 3,7 VAC vs 1,8 controllo (p=0,21); riduzione superficie ferita totale follow-up (cm ² / giorno): -0,1 VAC vs -0,1 controllo (p=0,83); riduzione superficie ferita prima settimana (cm ² / giorno): -0,2 VAC vs 0,3 controllo (p=0,78)
Risultati degli outcome secondari	riduzione % carica batterica (prima/dopo): 84% VAC vs 58% controllo (p=0,006); costi (mediana) totali per giorno: 24 \$ al giorno VAC vs 14 \$ al giorno controllo (p<0,0001); costi (mediana) totali: 353 \$ VAC vs 273 \$ controllo (p=0,09); tempo mediano impiegato dal personale infermieristico per paziente, per giorno: 10,2 minuti VAC vs 16,8 minuti controllo (p<0,0001); tempo mediano impiegato dal personale infermieristico per paziente: 2,9 ore VAC vs 6,3 ore controllo (p=0,04); dolore: interruzione VAC in 2 pazienti; 0 interruzioni in controllo. no eventi avversi
Notes	VAC=6 persi al follow-up; controllo=12 Finanziamento: KCI

Etöz 2004

Metodi	RCT; randomizzazione utilizzando ultimo numero di protocollo di ammissione in ospedale (numeri pari=TNP) e dispari (controllo); UoR=pazienti; UoA=lesioni
Partecipanti	Pazienti diabetici con lesioni non guarite alle estremità inferiori Sede: piede Area: 109 cm ² TNP vs 95 cm ² controllo Comorbidity: diabete tipo I e II, neuropatia periferica, disfunzioni vascolari periferiche, insufficienza renale cronica. Al gruppo TNP somministrazione analgesici via endovena Età: TNP=64,7; Controllo=66,2 Pazienti=24; TNP=12; Controllo=12
Interventi	TNP standard aspiratore medico con schiuma, -125mmHg, prodotto da Bicakcilar Inc (Istanbul). Controllo: garze con soluzione salina Follow-up: fino a 24 giorni
Outcomes	riduzione area superficie lesione (cm ²) (prima della chiusura chirurgica) durata (giorni) terapia, prima della chiusura chirurgica
Criteri di esclusione	-
Risultati degli outcome primari	riduzione area superficie (cm ²), prima di chiusura chirurgica: 19,5cm ² TNP vs 9,5cm ² controllo (p=0,032) durata terapia, prima della chiusura chirurgica: 11,25 giorni TNP vs 15,75 TNP (p=0,05)
Risultati degli outcome secondari	-
Notes	Finanziamento: no

Joseph 2000 (Cochrane 07)

Metodi	RCT; Labelled files, UoR=pazienti; UoA=lesioni
Partecipanti	Pazienti con lesioni croniche non guarite dovute a pressione, deiscenze, trauma, insufficienza venosa, radiazioni. Sede: sconosciuta Dimensioni lesione: 38cc in TNP, 24cc in gruppo di controllo. Comorbidità: non riportata Carica batterica: non riportata Età: VAC=56; Controllo=49 Pazienti=24; TNP=18; Controllo=18 USA Care setting: Ospedale, ambulatorio infermieristico, casa
Interventi	VAC Controllo: garze con soluzione salina 0.9% Follow-up: 6 settimane
Outcomes	Primari: % cambiamento volume lesione Secondari: eventi avversi
Criteri di esclusione	-
Risultati degli outcome primari	% cambiamento volume lesione: VAC -78% vs controllo -30% (p=0,038)
Risultati degli outcome secondari	eventi avversi: VAC 3/18 vs controllo 8/18 (RR=2,65 CI 95% 0,84, 8,46)
Notes	perdita al follow-up non riportata Finanziamento: parzialmente KCI

McCallon 2000 (Coch. 07)

Metodi	RCT; lancio moneta, UoR=pazienti; UoA=lesioni
Partecipanti	Pazienti diabetici con ulcere ai piedi post-operatorie, persistenti da più di un mese Sede: forefoot and one midfoot. Dimensioni: 22,4 cm ² VAC vs 20,4 cm ² controllo Comorbidità: nessuna Carica batterica: non riportata Età: VAC=55,4; Controllo=50,2 Pazienti=10; VAC=5; Controllo=5 USA Care setting: ospedale
Interventi	VAC -125mmHg continuo e dopo il primo cambio di medicazione pressione intermittente Controllo: Garze con soluzione salina al 0,9% Follow-up: fino alla guarigione ferita
Outcomes	Primari: Tempo di guarigione completa Riduzione area ferita Proporzione di lesioni infette guarite (durante il trial) Tasso di sopravvivenza di innesti cutanei (split-thickness) Lesioni preparate per la chiusura chirurgica secondari: tasso di infezione, dolore, qualità della vita, edema, microcircolazione eventi avversi, ospedalizzazione, costi, carica batterica
Criteri di esclusione	-
Risultati degli outcome primari	tempo di guarigione completa: 22,8 giorni VAC vs 42,8 giorni controllo (differenza media= -20 giorni; CI 95% -52,31, 12,31) % riduzione area: -28,4 VAC vs 9,5 controllo (% differenza media=-18,90%, CI 95% -6,33, 44,13)
Risultati degli outcome secondari	
Notes	nessuna perdita al follow-up Finanziamento: parzialmente KCI

Blume 2008

Metodi	RCT, multicentrico, randomizzazione a blocchi; UoR=pazienti; UoA=lesioni
Partecipanti	pazienti diabetici età maggiore 18aa, ulcera stadio 2 o 3 (scala di Wagner) Sede: pianta del piede, calcagno, dorso piede Area: 13,5 cm ² VAC vs 11 cm ² controllo Durata ulcera prima del trattamento: 198 giorni VAC vs 206 giorni controllo Comorbidità non specificate. Altro: fumo, alcool, BMI, Carica batterica non specificata Età: VAC=58; controllo=59 Pazienti=335; VAC=169; controllo=166 USA Care setting: ospedale e domicilio
Interventi	VAC controllo: alginati ,idrogel, soluzione salina, collagene, idrocolloidi, altro Follow-up: fino a chiusura dell'ulcera (112 giorni)
Outcomes	completa chiusura ulcera (100% riepitelizzazione) tempo di completa chiusura ulcera numero ulcere chiuse con innesti cutanei numero ulcere chiuse al 75% tempo di chiusura 75% ulcera riduzione area ulcera a 28 giorni (cm ²) numero ulcere che hanno raggiunto il 76-100% di granulazione tempo di chiusura ulcere che hanno raggiunto il 76-100% di granulazione numero amputazioni secondari a trattamento (a 6 mesi)
Criteri di esclusione	iperglicemia non controllata, inadeguato perfusione basse estremità, terapia iperbarica, corticosteroidi, terapia immunosoppressiva, chemioterapia, fattori di crescita ricombinanti o autologhi, innesti cutanei entro 30 giorni da inizio terapia, malattia attiva di Charcot, ulcere elettriche, chimiche, da radiazioni, malattie collagene-vascolari, tumori maligni, ostiomilelite non trattata, cellulite
Risultati degli outcome primari	completa chiusura ulcera (100% riepitelizzazione): 73/169 VAC vs 48/166 (p=0,007); tempo di chiusura ulcera: 96 giorni VAC vs non determinabile controllo riduzione area ulcera a 28 giorni (cm ²): -4,32 cm ² VAC vs -2,53cm ² controllo (p=0,021)
Risultati degli outcome secondari	ulcere chiuse con innesti cutanei: 16/169 VAC vs 14/166 controllo numero ulcere chiuse al 75%: 105/169 VAC vs 85/166 controllo (p=0,044) tempo di chiusura 75% ulcera: 58 giorni VAC vs 84 giorni controllo (p=0,014) numero ulcere che hanno raggiunto il 76-100% di granulazione : 17/24 VAC vs 8/22 controllo (p=0,019) tempo di chiusura ulcere che hanno raggiunto il 76-100% di granulazione : 56 giorni VAC vs 114 giorni controllo (p=0,022) numero amputazioni secondari a trattamento (a 6 mesi): 7/169 VAC vs 17/166 controllo (p=0,035)
Notes	persi al follow-up: VAC=1, controllo=5 Finanziamento: KCI

Mody 2008

Metodi	RCT, randomizzazione a blocchi; UoR=pazienti; UoA=lesioni
Partecipanti	Pazienti ricoverati con ulcere, acute e croniche, alle estremità, sacrali, addominali. Volume: fino a 157,8 cm ³ (media) VAC fino a 286,6 cm ³ (media) controllo; Comorbidità non specificate. Carica batterica non specificata Età: VAC (media)=46,5-58,5; controllo (media)=41,5-64,3 Pazienti=48 (7 persi dopo randomizzazione); VAC=15, controllo=33 INDIA Care setting: ospedale
Interventi	VAC a -125mmHg Controllo: garza imbevuta con soluzione salina o fasciatura a secco Follow-up: fino a chiusura ferita (massimo 214 giorni) o fino a perdita la follow-up
Outcomes	tempo di chiusura soddisfacente (defined as complete wound closure by secondary intention or wound readiness for delayed primary closure) ferita proporzione di lesioni con chiusura soddisfacente numero complicazioni analisi dei costi su due ulcere da pressione
Criteri di esclusione	ferita non guarita, lesioni ischemiche, lesioni con esposte anse intestinali o vasi sanguigni, tessuto necrotico non eliminabile, presenza di fistole, osteomielite, tumori in sede.
Risultati degli outcome primari	Tempo di chiusura (o perdita al follow-up): 35,9 giorni VAC vs 28,4 giorni controllo (p=0,66); sub analisi ulcere da pressione: 10 giorni VAC vs 27,4 giorni controllo (P=0,05) proporzione lesioni con chiusura soddisfacente: 7/15 (di cui 1 perso al follow-up) VAC vs 16/33 (di cui 12 persi al follow-up) controllo;
Risultati degli outcome secondari	numero complicazioni: 5/15 VAC vs 2/33 costi giornalieri = 2,27\$ VAC vs 0,40\$ controllo costi totali (raggiungimento guarigione soddisfacente): 11,35\$ VAC vs 22\$ controllo
Notes	persi al follow-up: VAC=1, controllo=12 Finanziamento: dispositivo prodotto dagli autori

Bee 2008

Metodi	RCT; busta chiusa; UoR=pazienti; UoA=lesioni
Partecipanti	Pazienti traumatizzati /emergenza che hanno effettuato una laparotomia esplorativa, >18aa, in attesa di chiusura temporanea dell'addome Sede: addome Nessuna differenza tra i due gruppi per: pressione sistolica (112 VAC vs 104 MESH), severità shock (13 VAC vs 13,2 MESH), gravità del trauma (33 VAC vs 30 MESH) Carica batterica non specificata Età: VAC=44; MESH=37 Pazienti=51; VAC=31; MESH=20 USA Care setting: ospedale
Interventi	VAC -150mmHg Controllo: poliglactina MESH: maglia del copolimero poliglactina 910 (riassorbibile) Follow-up: non riportato
Outcomes	tasso di chiusura fasciale Tasso di fistolizzazione tassi ascessi intraddominali mortalità intraospedaliera (%) costi per paziente
Criteri di esclusione	pazienti gravi (sopravvivenza non superiore a 7 giorni), prigionieri, gravidanza
Risultati degli outcome primari	tasso di chiusura fasciale: 9/29 VAC vs 5/19 Mesh (p=NS)
Risultati degli outcome secondari	Tasso di fistolizzazione: 6/29 VAC vs 2/19 MESH (p=0,14) tassi ascessi intraddominali: 12/29 VAC vs 9/19 (p=NS) costi per paziente: 1331\$ VAC vs 404\$ MESH mortalità intraospedaliera: 26% VAC vs 25% MESH
Notes	3 persi al follow-up

Bibliografia

Studi inclusi

Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1704-10.

Bee TK, Croce MA, Magnotti LJ, Zarzaur BL, Maish GO 3rd, Minard G, Schroepfel TJ, Fabian TC. Temporary abdominal closure techniques: a prospective randomized trial comparing polyglactin 910 mesh and vacuum-assisted closure. *The Journal of trauma*. 2008 Aug;65(2):337-42.

Blume PA, 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 Apr;31(4):631-6.

Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Griethuysen AJ, Klinkenbijnl JH. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006 Aug;118(2):390-7.

Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Annals of vascular surgery*. 2003 Nov;17(6):645-9.

Etöz A, Özgenel Y, Özcan M. The use of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcers: a preliminary controlled trial. *Wounds*. 2004;16(8):264-9.

Ford CN, Reinhard ER, Yeh D, Syrek D, De Las Morenas A, Bergman SB, Williams S, Hamori CA. Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers. *Annals of plastic surgery*. 2002 Jul;49(1):55-61.

Joseph E, Hamori CA, Bergman S, Roaf E, Swann NF, AnastasiGW. A prospective, randomized trial of vacuum-assisted closure versus standard therapy of chronic non-healing wounds. *Wounds*. 2000;12(3):60-7.

McCallon SK, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, Mc-Culloch JM, Farinas LP. Vacuum-assisted closure versus saline-moistened gauze in the healing of postoperative diabetic foot wounds. *Ostomy/Wound Management*. 2000;46(8):28-34.

Mody GN, Nirmal IA, Duraisamy S, Perakath B. A blinded, prospective, randomized controlled trial of topical negative pressure wound closure in India. *Ostomy Wound Manage*. 2008 Dec;54(12):36-46.

Mouës CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: A prospective randomized trial. *Wound Repair and Regeneration*. 2004 Jan-Feb;12(1):11-17.

Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann MH, Veraart JC. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *Journal of vascular surgery*. 2006 Nov;44(5):1029-37.

Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech GA, Pierer G. Vacuum-assisted wound closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 2003;37(1):28-33.

Studi esclusi

Genecov DG, Schneider AM, Morykwas MJ, Parker D, White WL, Argenta LC. A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization. *Annals of plastic surgery*. 1998 Mar;40(3):219-25.

Llanos S, Danilla S, Barraza C, Armijo E, Piñeros JL, Quintas M, Searle S, Calderon W. Effectiveness of negative pressure closure in the integration of split thickness skin grafts: a randomized, double-masked, controlled trial. *Annals of surgery*. 2006 Nov;244(5):700-5.

Moisidis E, Heath T, Boorer C, Ho K, Deva AK. A prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial of topical negative pressure use in skin grafting. *Plastic and reconstructive surgery*. 2004 Sep 15;114(4):917-22.

Stannard JP, Robinson JT, Anderson ER, McGwin G Jr, Volgas DA, Alonso JE. Negative pressure wound therapy to treat hematomas and surgical incisions following high-energy trauma. *The Journal of trauma*. 2006 Jun;60(6):1301-6.

Timmers MS, Le Cessie S, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. *Annals of plastic surgery*. 2005 Dec;55(6):665-71.

Figura 1 (Analisi 1.1) Confronto 1: TNP vs garze umide - Riduzione superficie

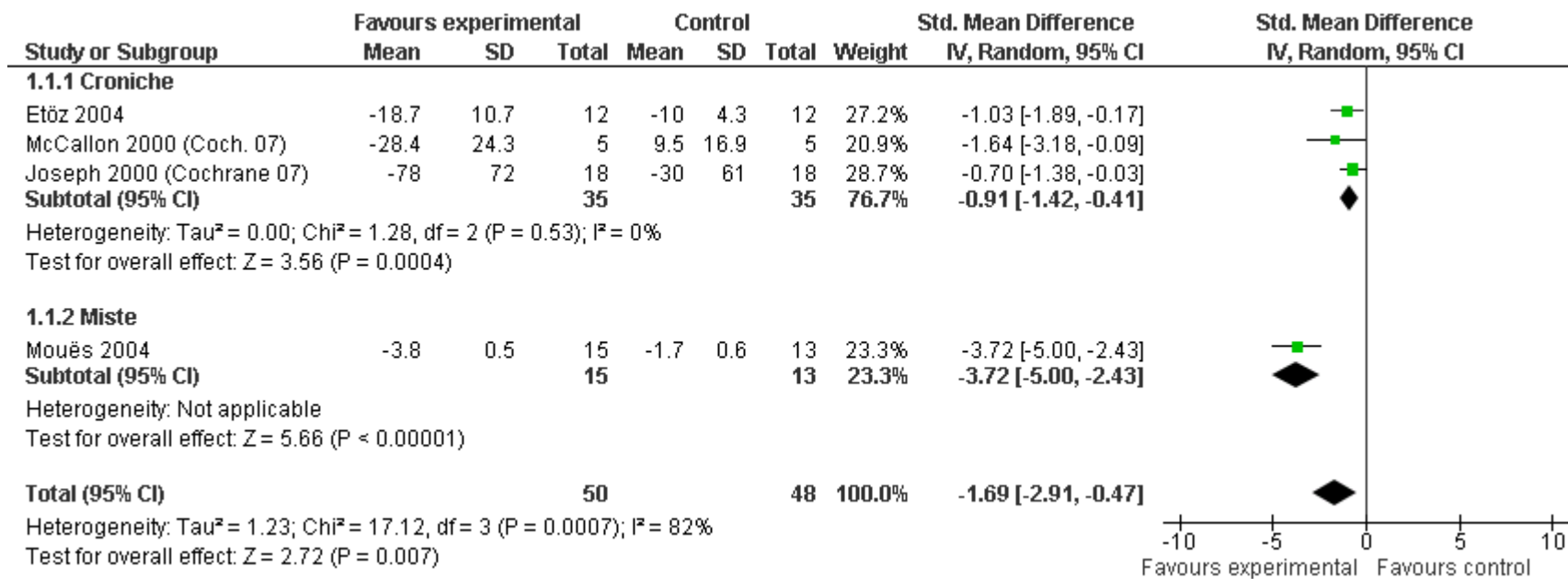


Figura 2 (Analisi 1.2) Confronto 1: TNP vs garze umide - Tempo per raggiungere 50% volume iniziale

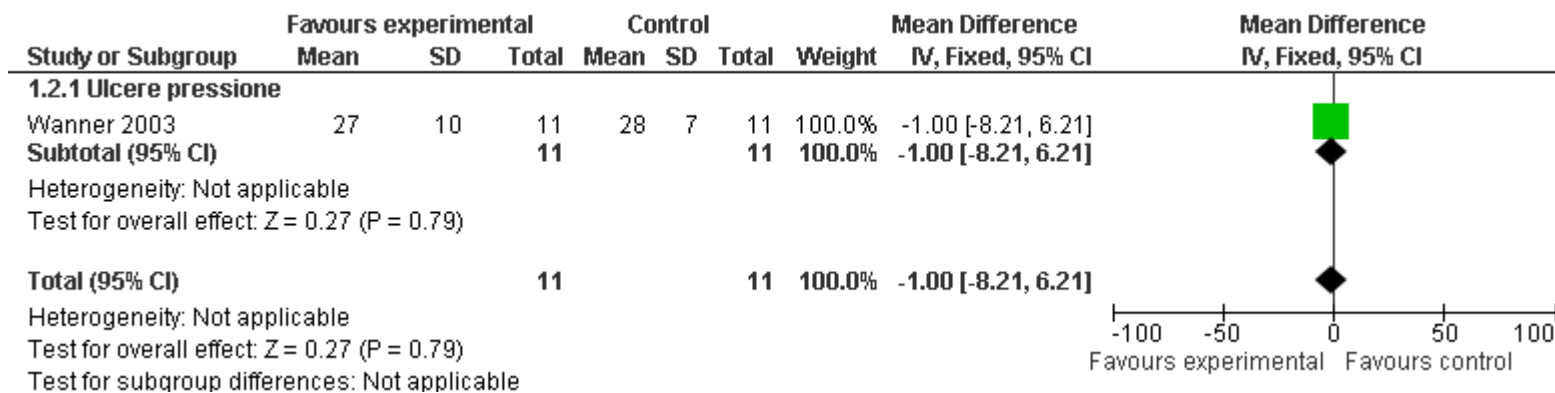


Figura 3 (Analisi 1.3) Confronto 1: TNP vs garze umide – Tempo di preparazione alla chirurgia

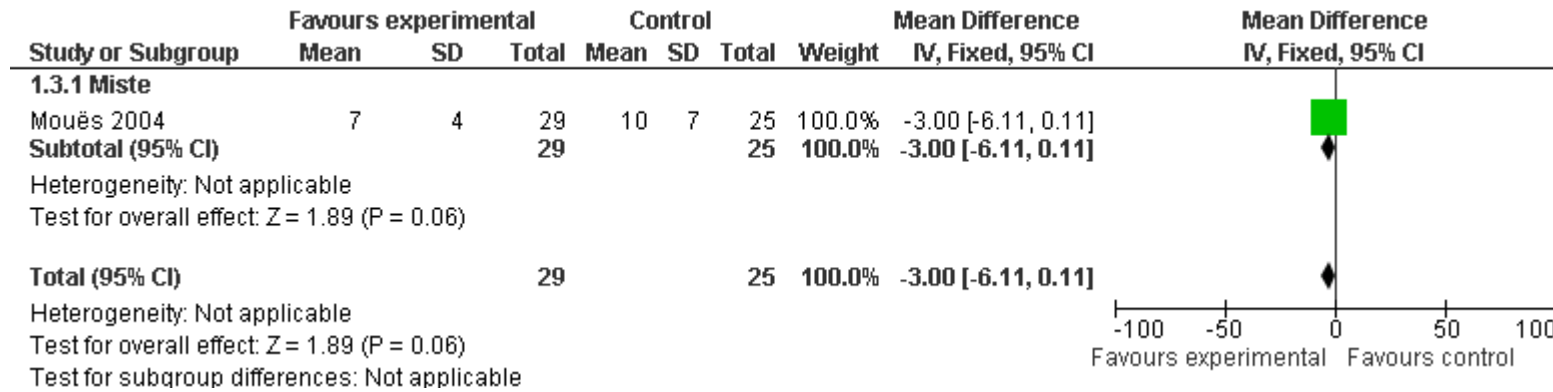


Figura 4 (Analisi 1.4) Confronto 1: TNP vs garze umide – Tempo alla guarigione completa

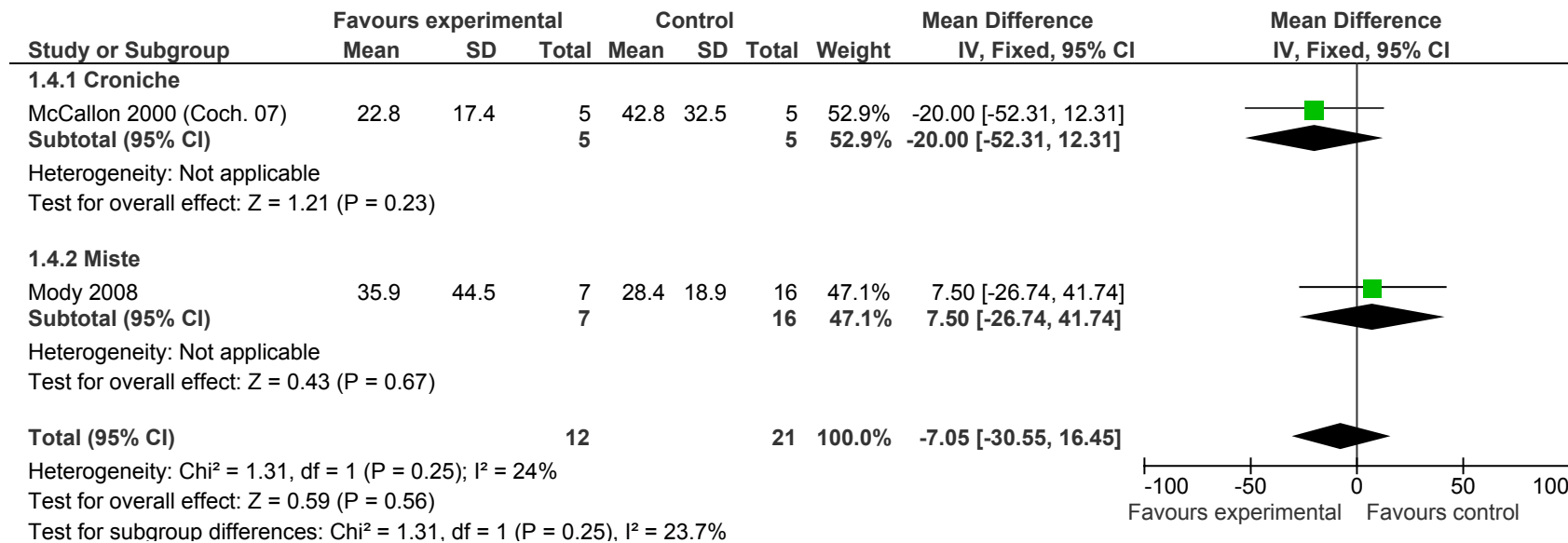


Figura 5 (Analisi 1.5) Confronto 1: TNP vs garze umide – Tempo alla guarigione completa – ulcere da pressione

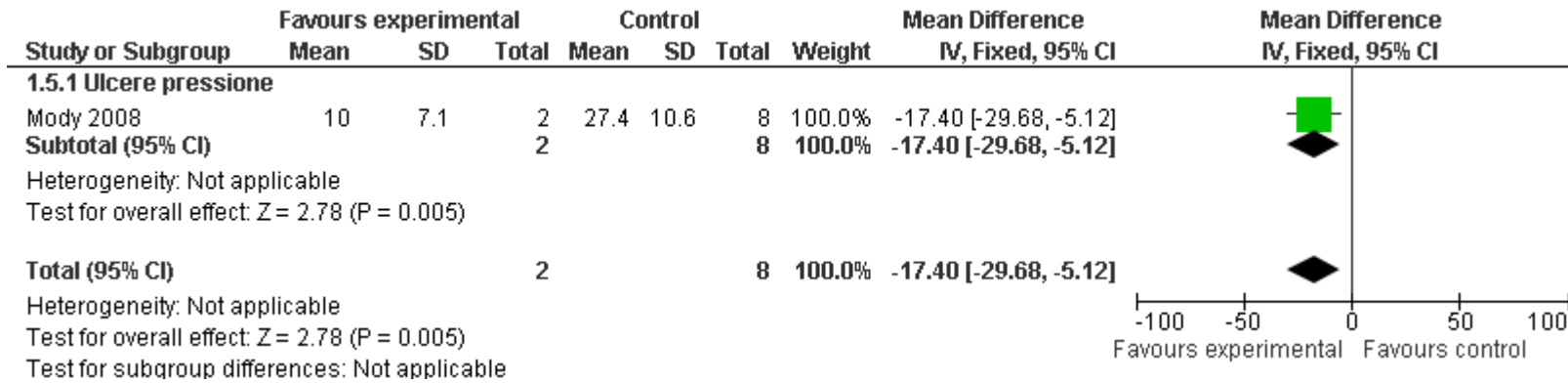


Figura 6 (Analisi 1.6) Confronto 1: TNP vs garze umide – Proporzione di lesioni guarite

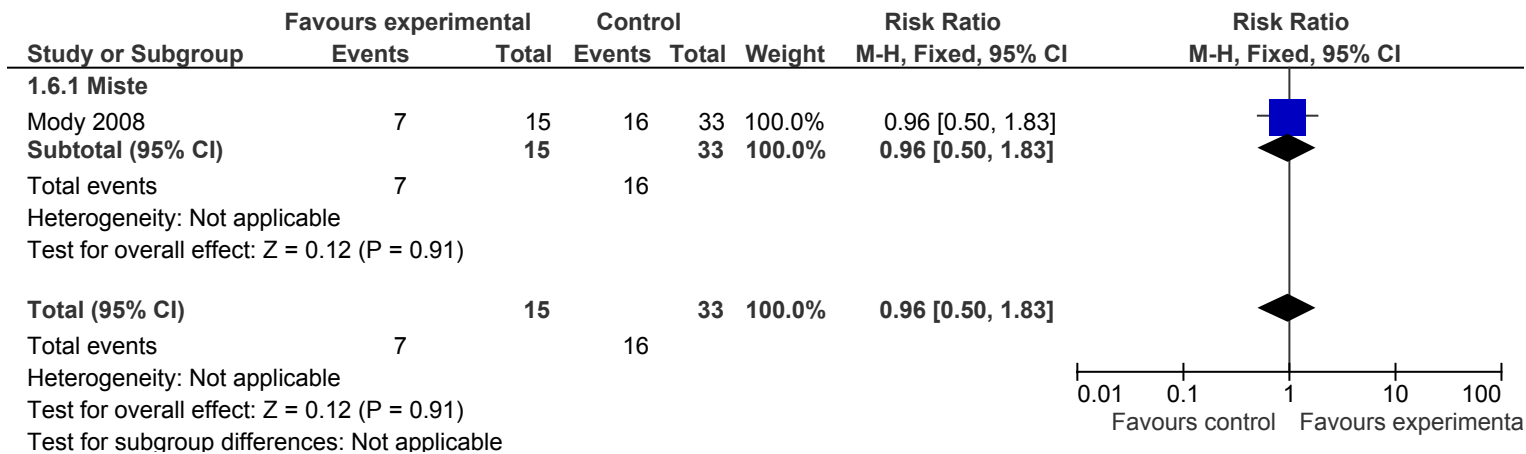


Figura 7 (Analisi 1.7) Confronto 1: TNP vs garze umide – Proporzione di lesioni guarite

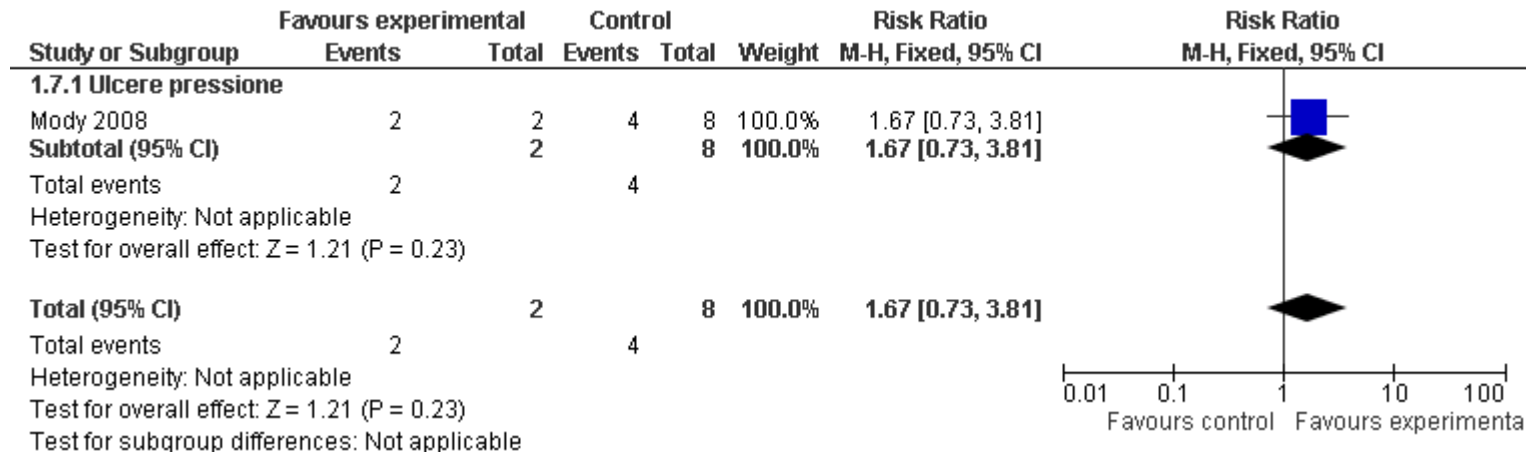


Figura 8 (Analisi 1.8) Confronto 1: TNP vs garze umide – Riduzione carica batterica

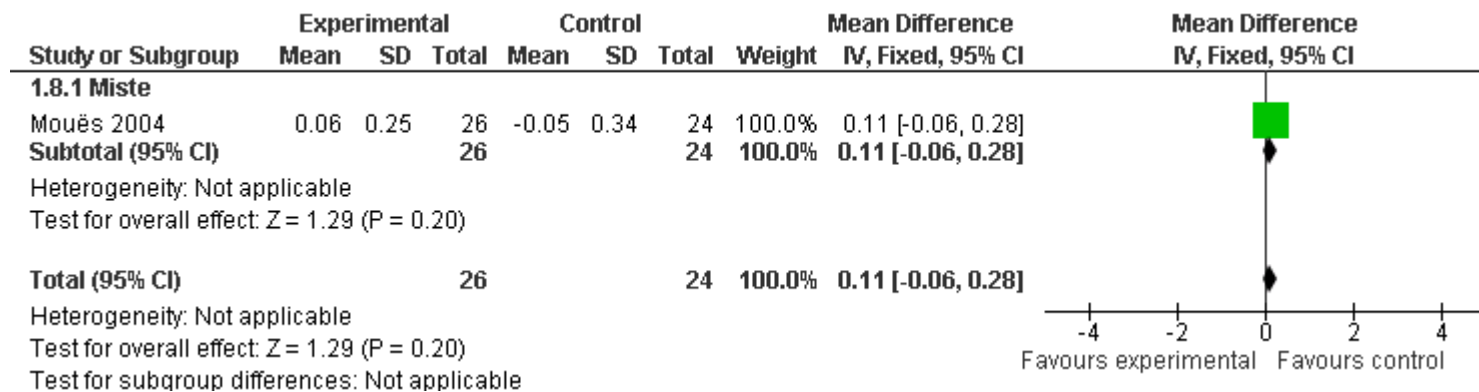


Figura 9 (Analisi 1.9) Confronto 1: TNP vs garze umide – Complicazioni

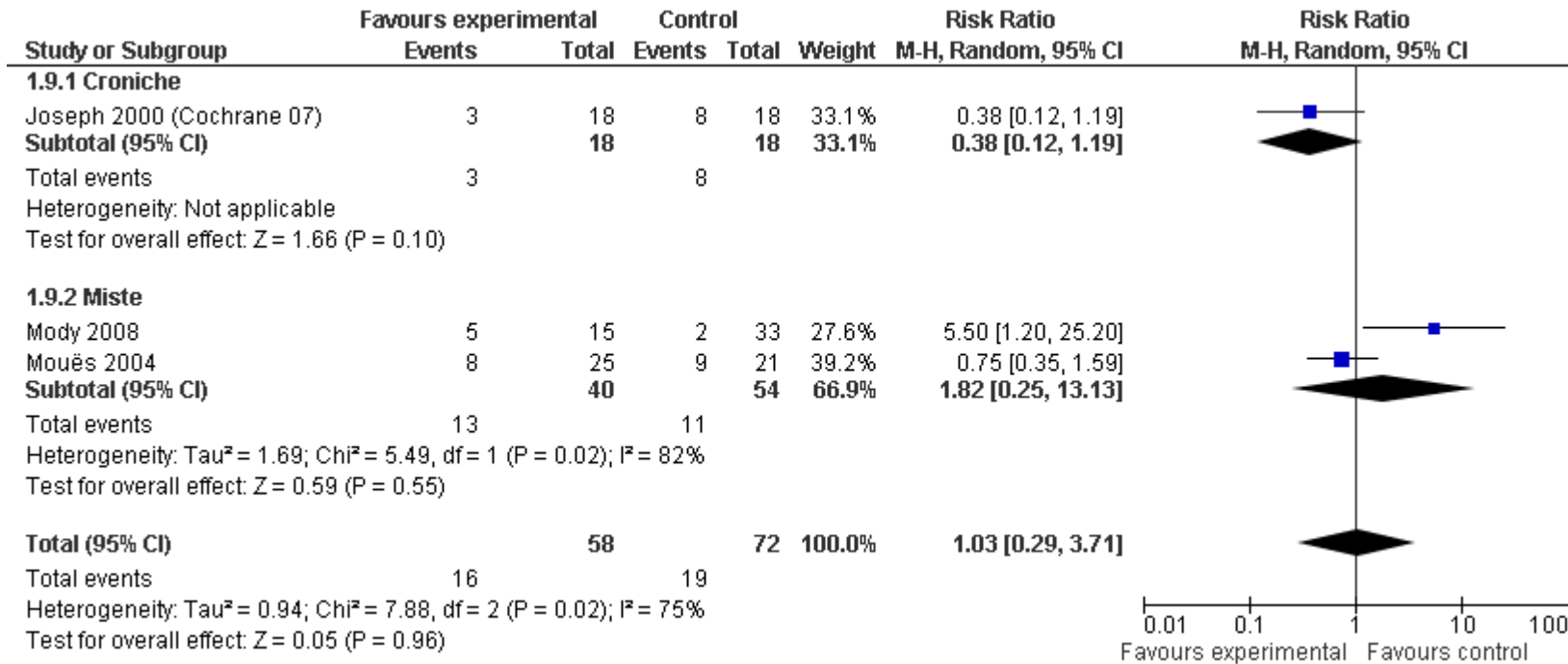


Figura 10 (Analisi 2.1) Confronto 2: TNP vs idrocolloidi - Riduzione superfic - area

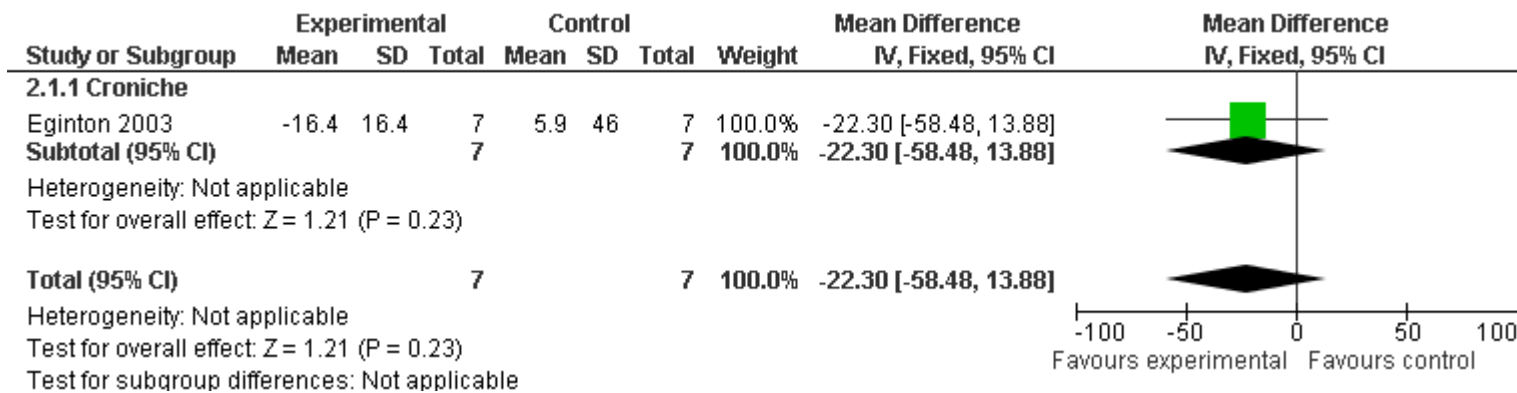


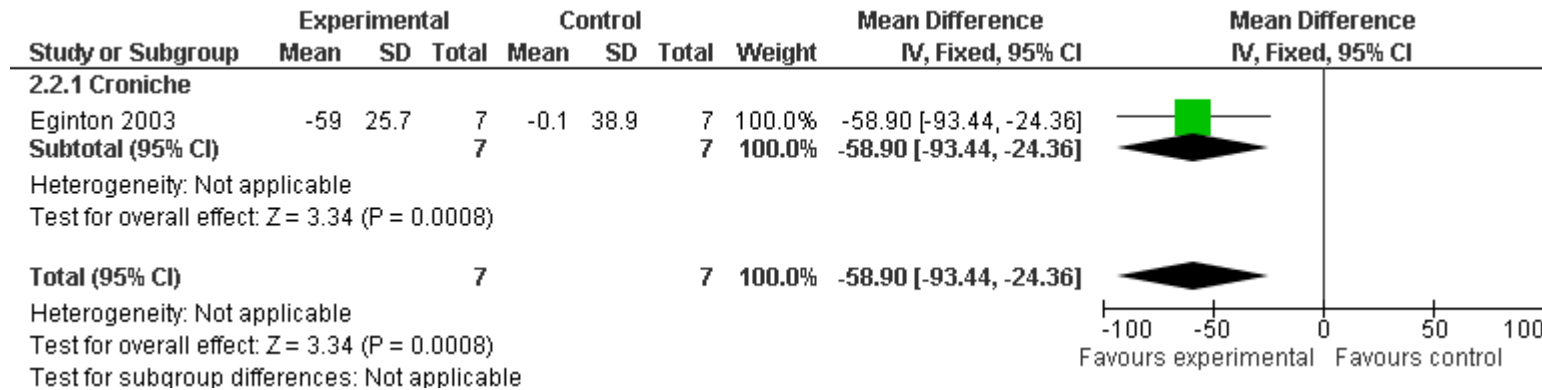
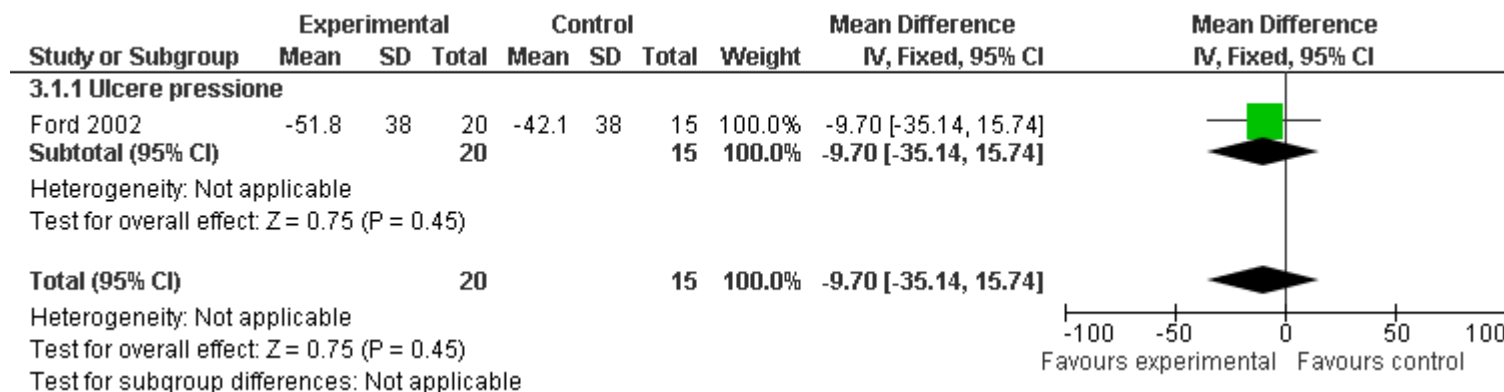
Figura 11 (Analisi 2.2) Confronto 2: TNP vs idrocolloidi - Riduzione superficie - volume**Figura 12 (Analisi 3.1) Confronto 3: TNP vs gel - Riduzione volume**

Figura 13 (Analisi 3.2) Confronto 3: TNP vs gel - Proporzione lesioni guarite

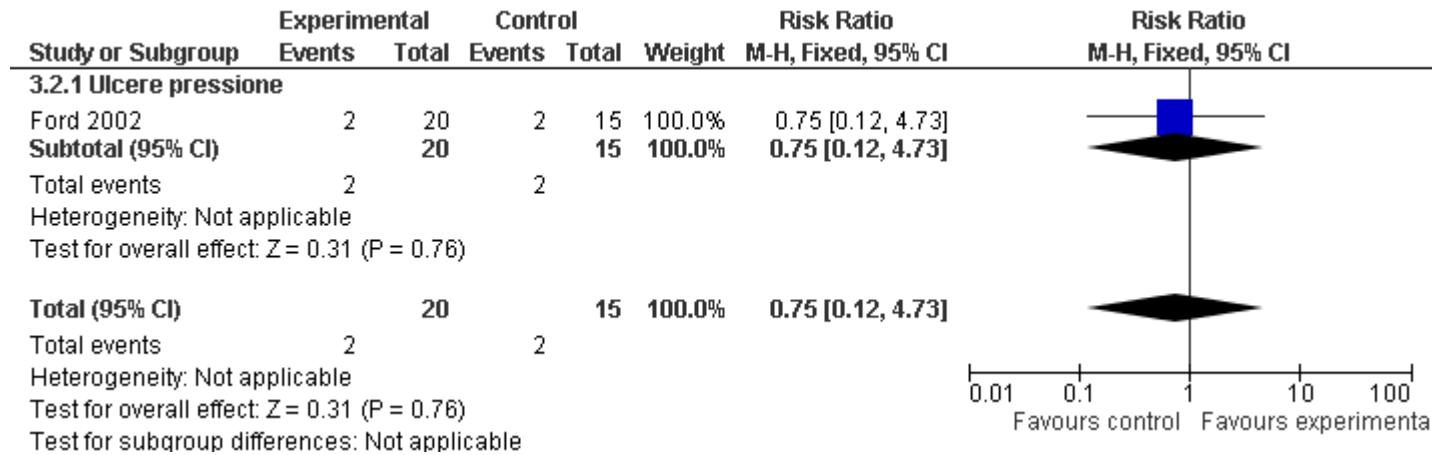


Figura 14 (Analisi 3.3) Confronto 3: TNP vs gel - Numero di lesioni con osteomielite migliorate

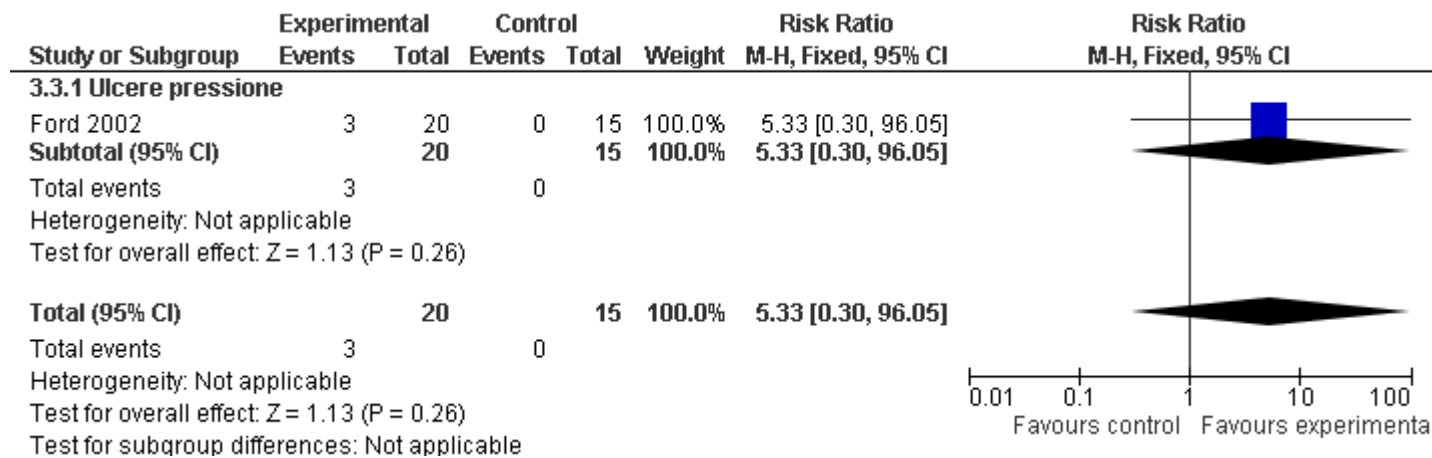


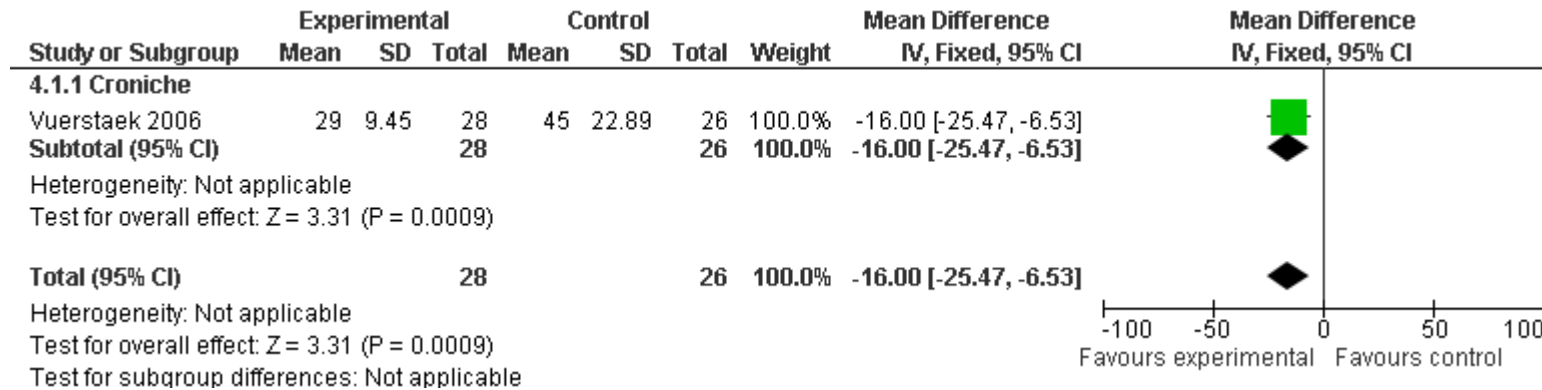
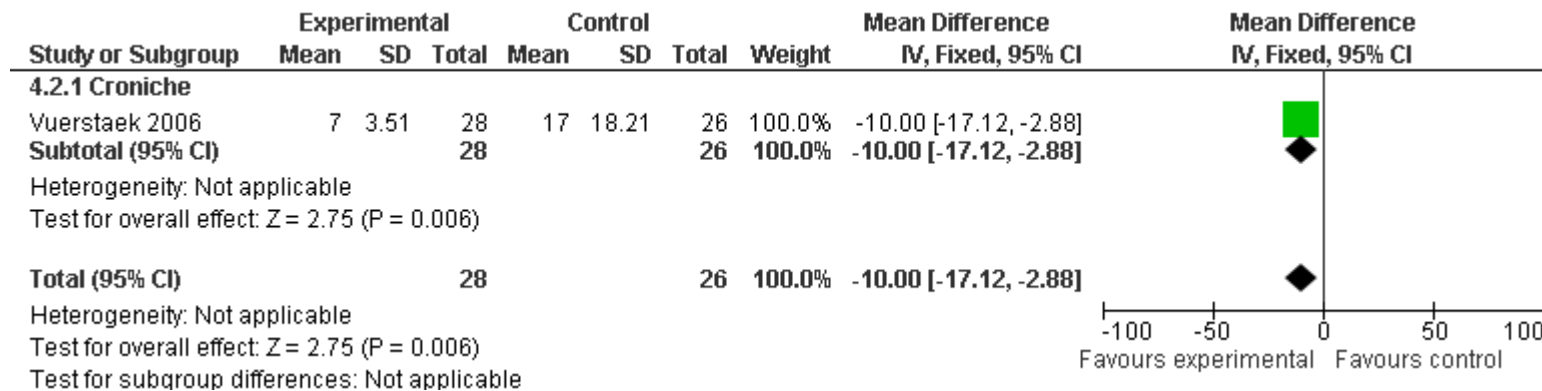
Figura 15 (Analisi 4.1) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Tempo alla guarigione completa**Figura 16 (Analisi 4.2) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Tempo preparazione al trattamento chirurgico**

Figura 17 (Analisi 4.3) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Tasso di ricorrenza

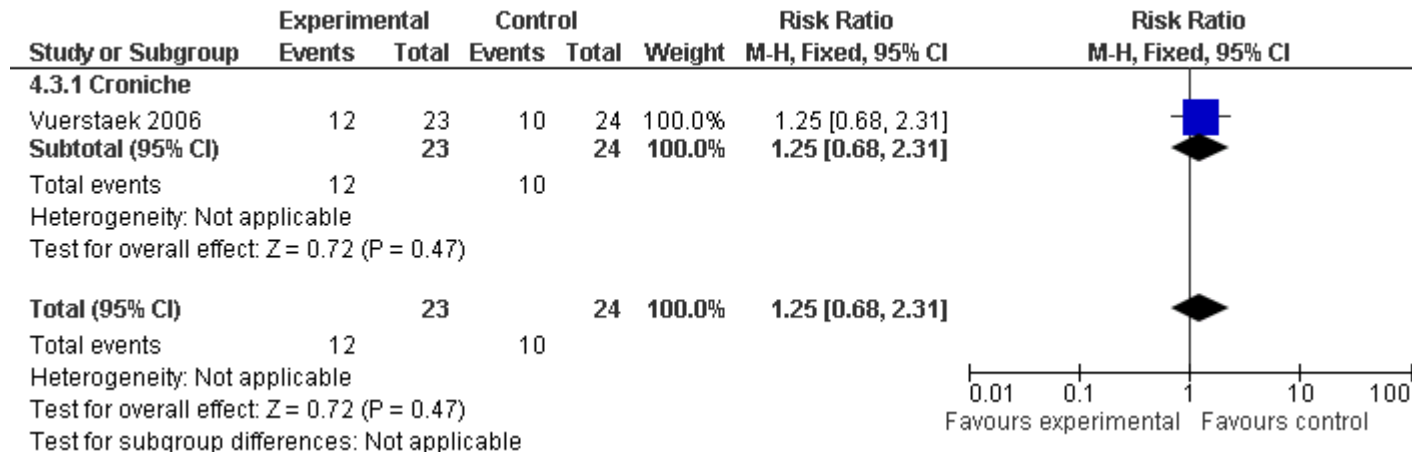


Figura 18 (Analisi 4.4) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Percentuale mediana di innesti sopravvissuti

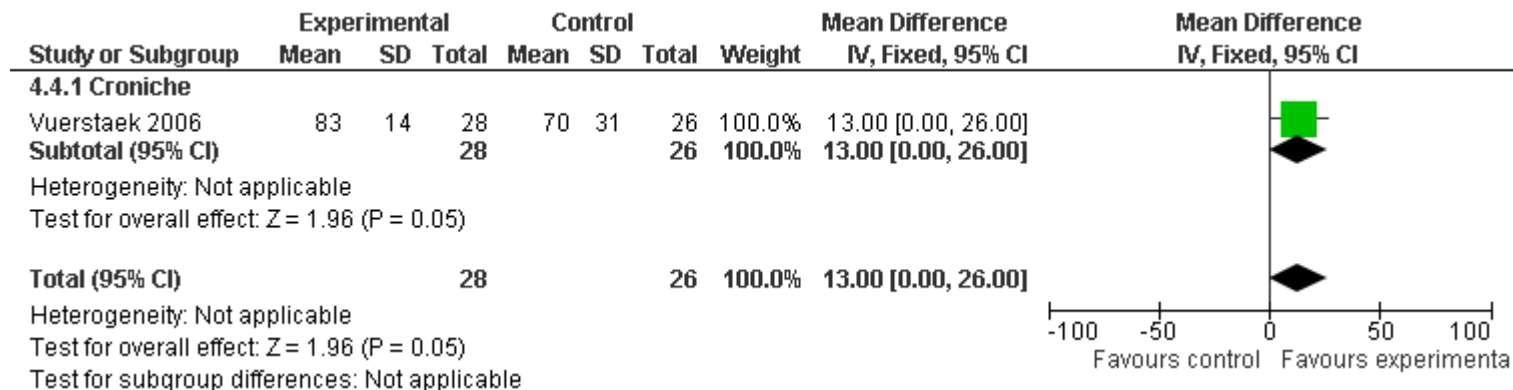


Figura 19 (Analisi 4.5) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Dolore

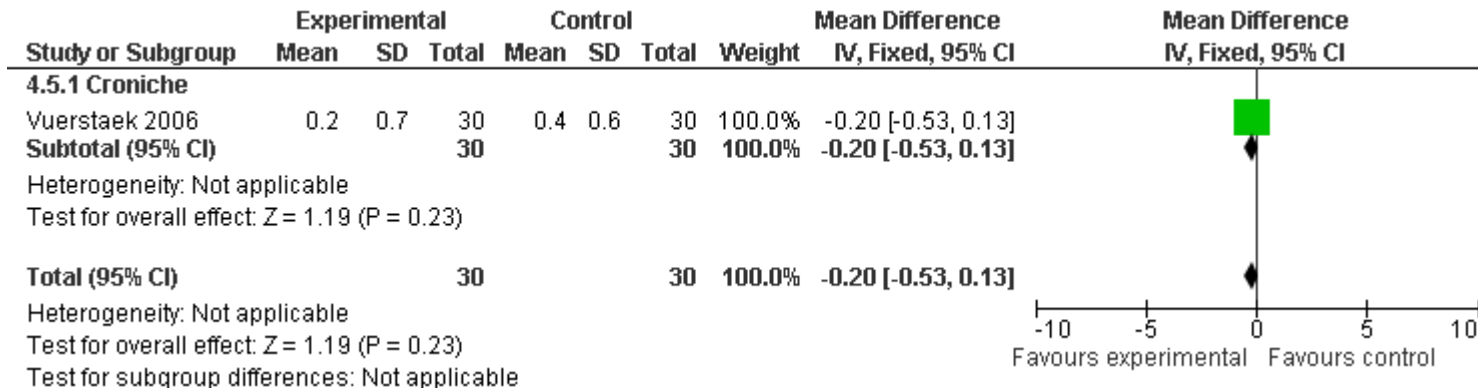


Figura 20 (Analisi 4.6) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Qualità di vita (EQ-5D)

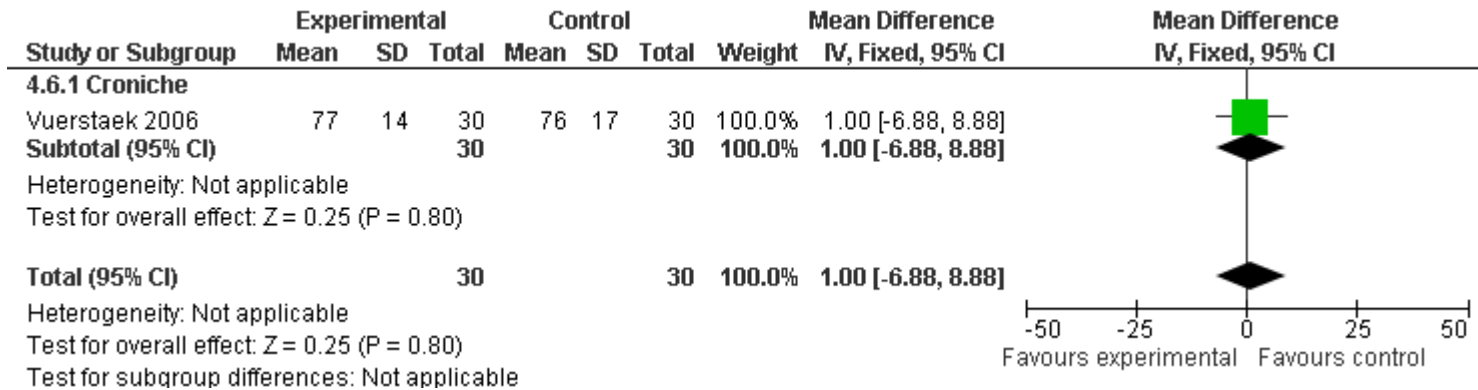


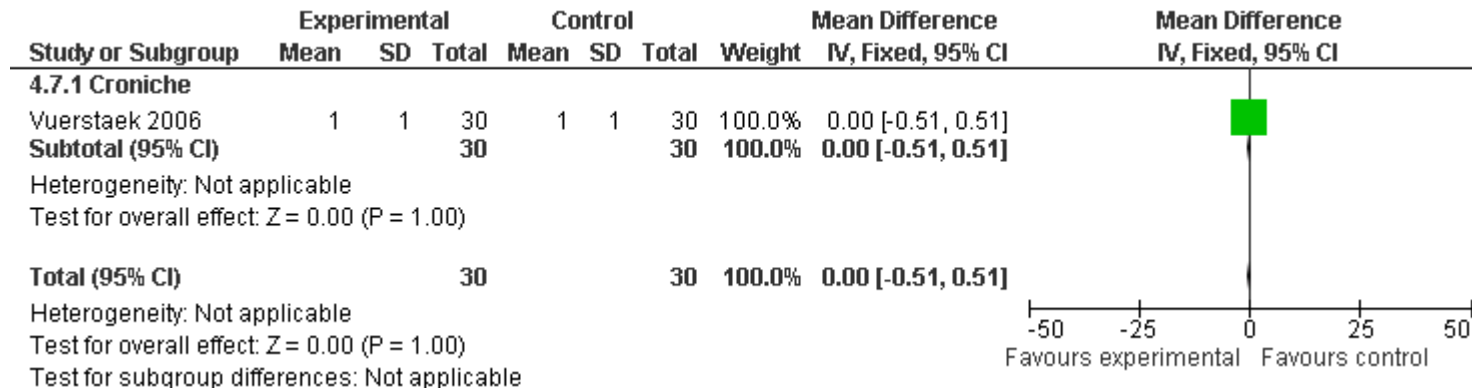
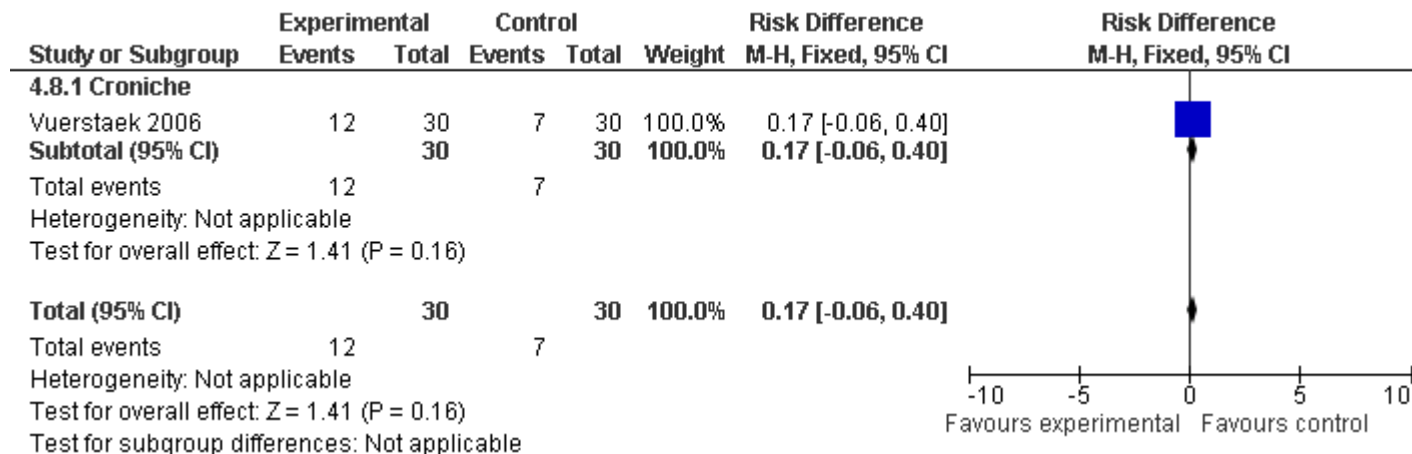
Figura 21 (Analisi 4.7) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Qualità di vita (SF-MPQ)**Figura 22 (Analisi 4.8) Confronto 4: TNP vs idrocolloidi e alginati - Complicazioni**

Figura 23 (Analisi 5.1) Confronto 5: TNP vs MESH - Tasso chiusura fasciale

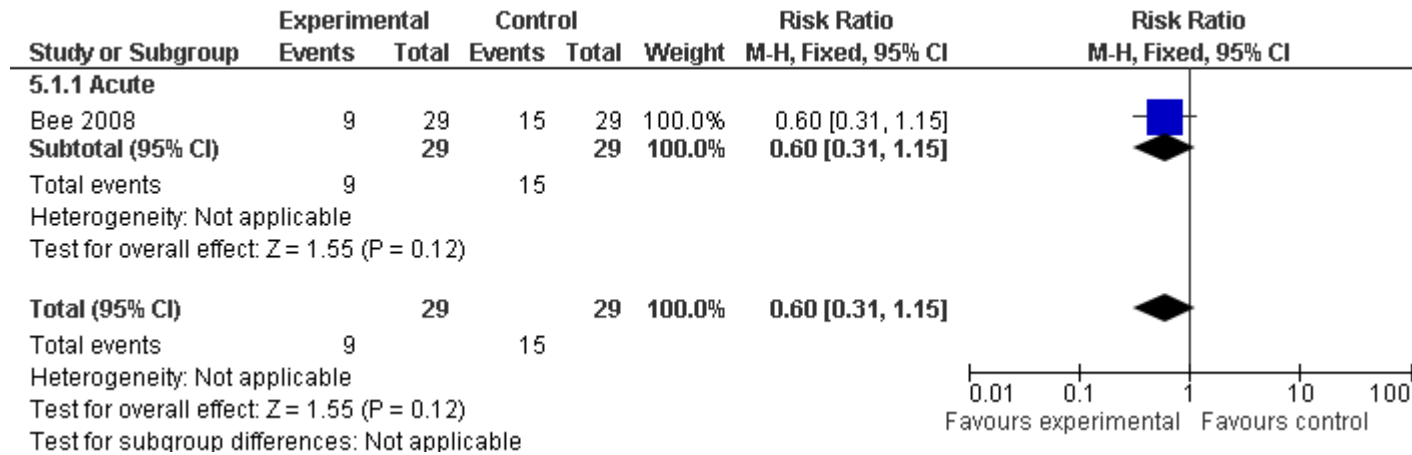


Figura 24 (Analisi 5.2) Confronto 5: TNP vs MESH – Tasso di fistolizzazione

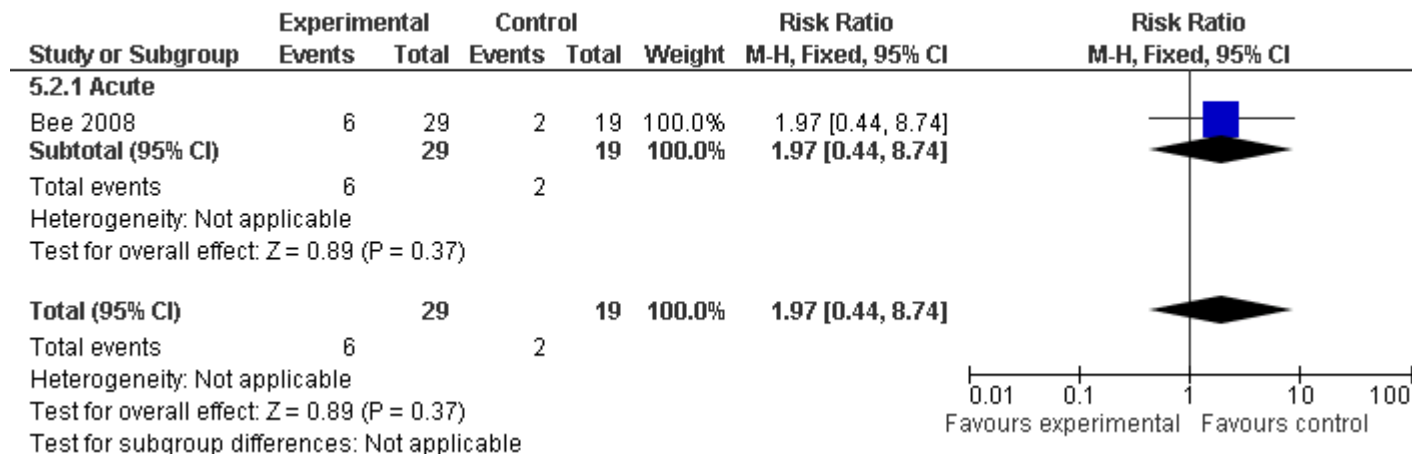


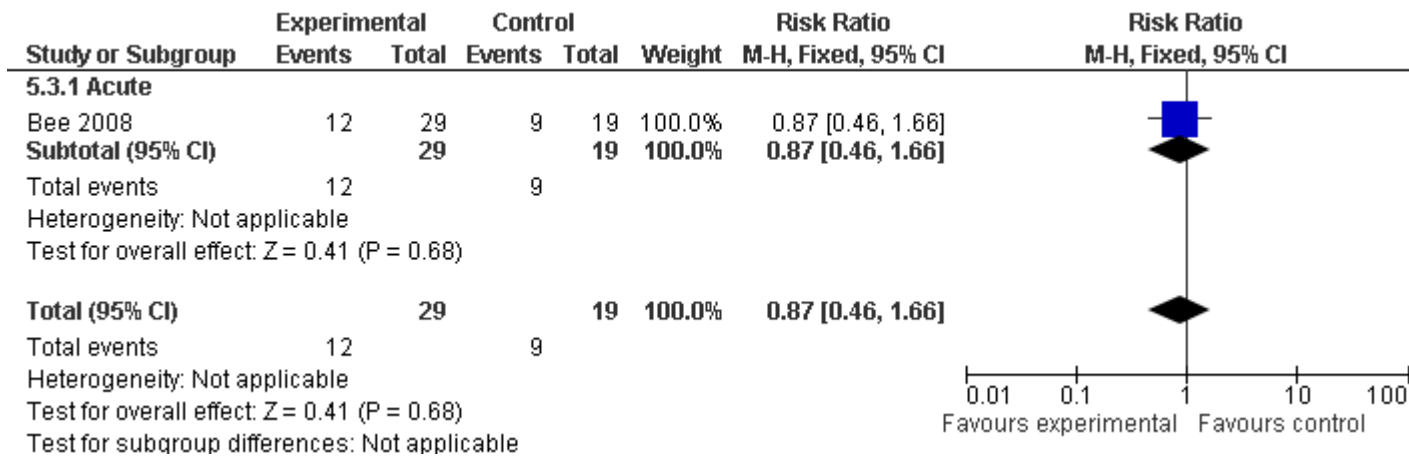
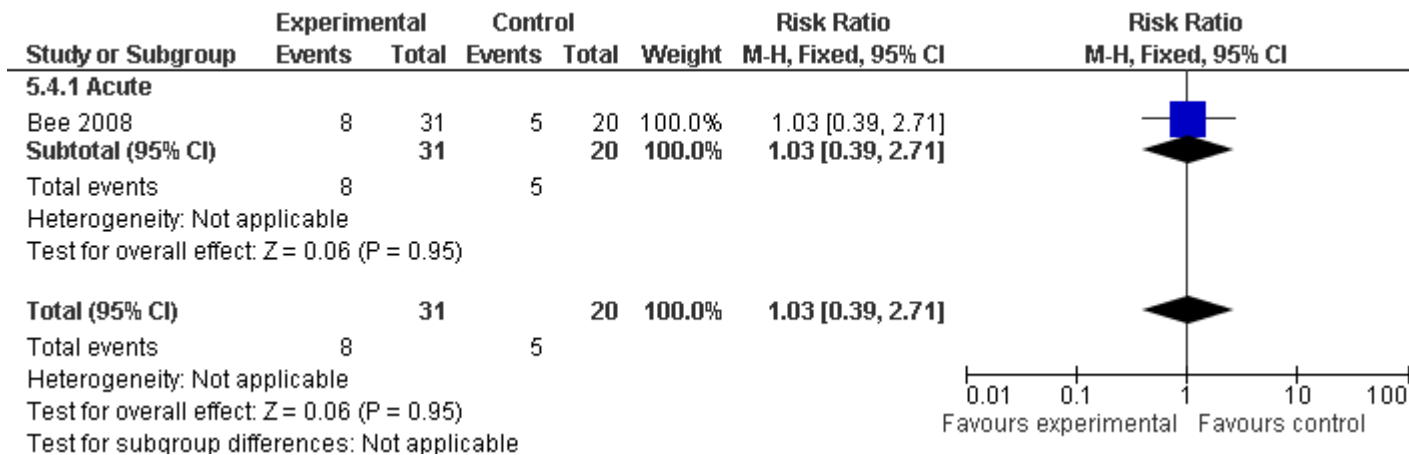
Figura 25 (Analisi 5.3) Confronto 5: TNP vs MESH – Tasso accessi intraddominali**Figura 26 (Analisi 5.4) Confronto 5: TNP vs MESH – Mortalità intraospedaliera**

Figura 27 (Analisi 6.1) Confronto 6: TNP vs Standard - Riduzione superficie

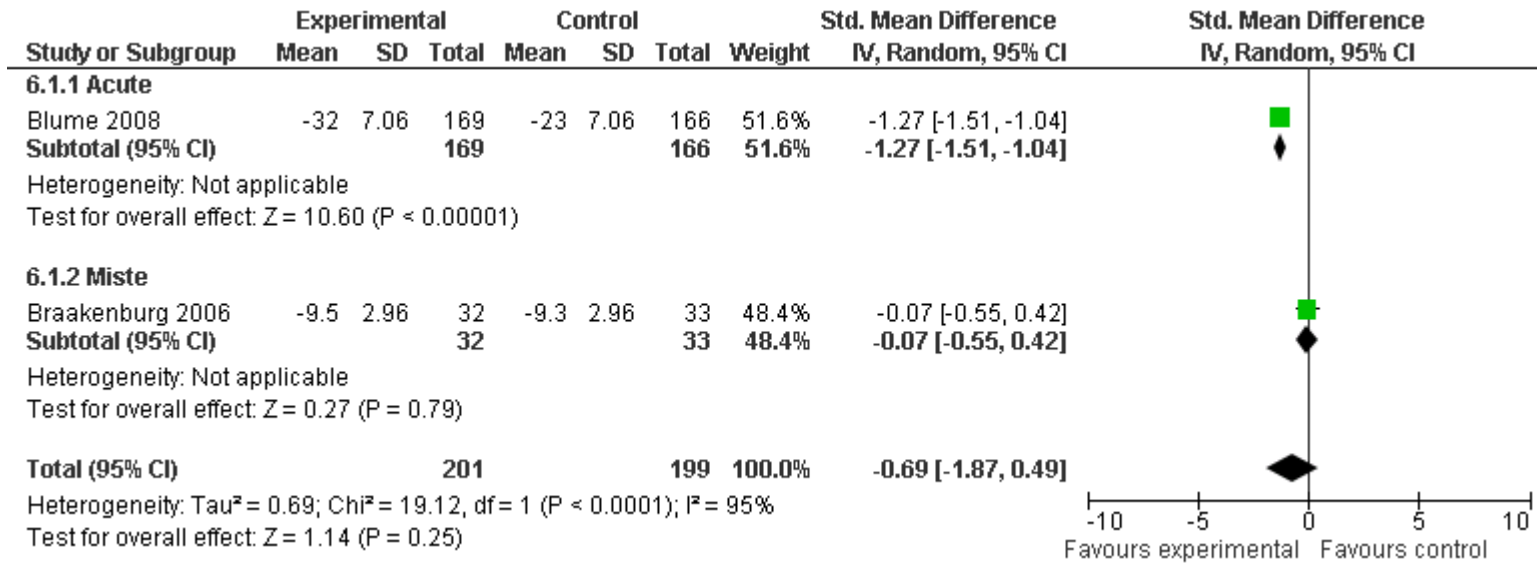


Figura 28 (Analisi 6.2) Confronto 6: TNP vs Standard - Proporzioe di lesioni guarite

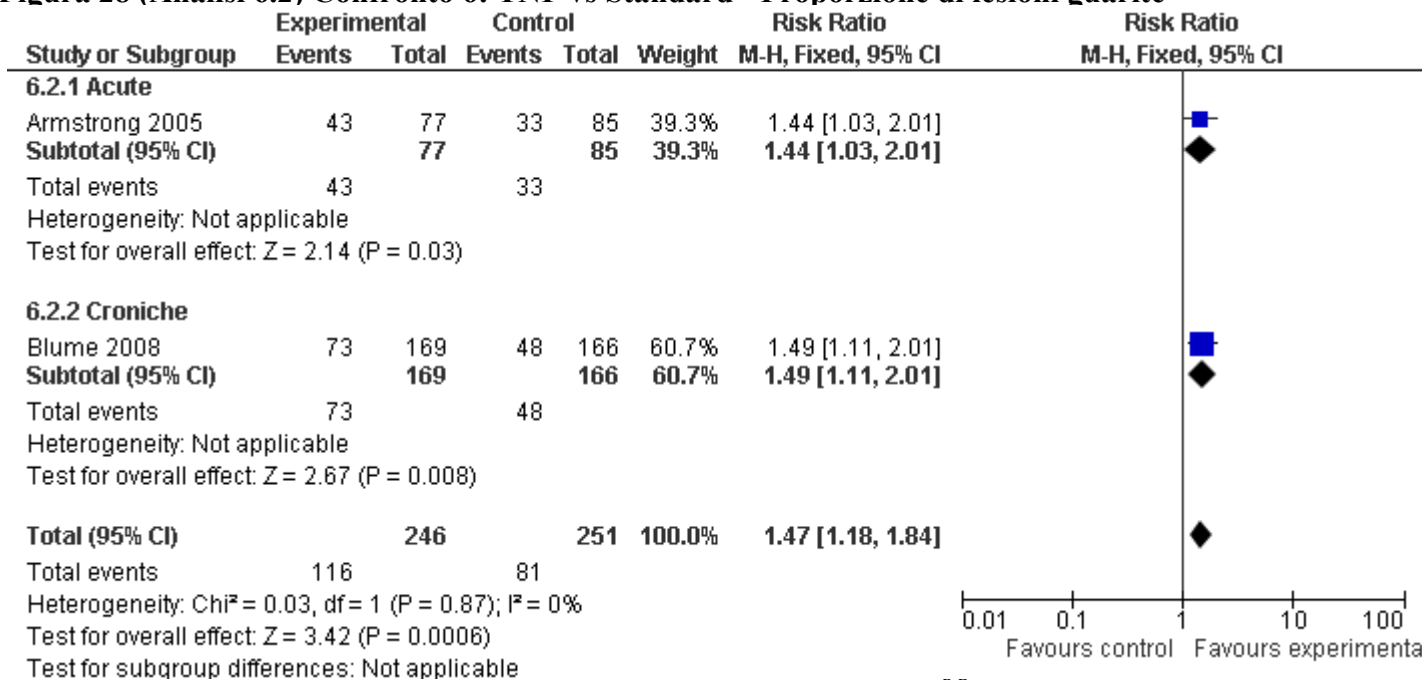


Figura 29 (Analisi 6.3) Confronto 6: TNP vs Standard - Proporzione di lesioni guarite al 75%

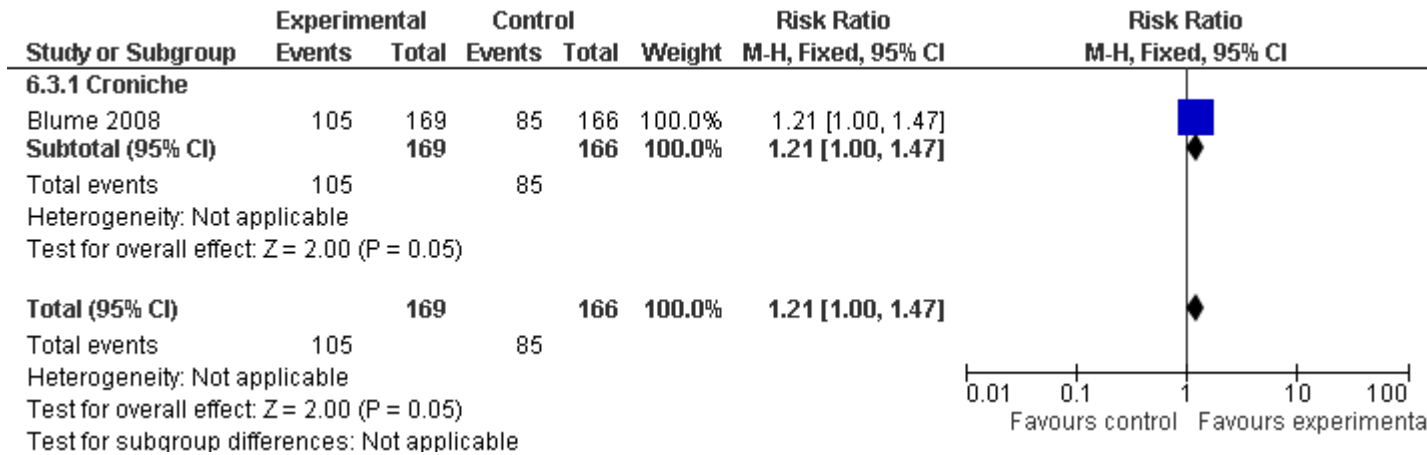


Figura 30 (Analisi 6.4) Confronto 6: TNP vs Standard - Tempo alla guarigione completa

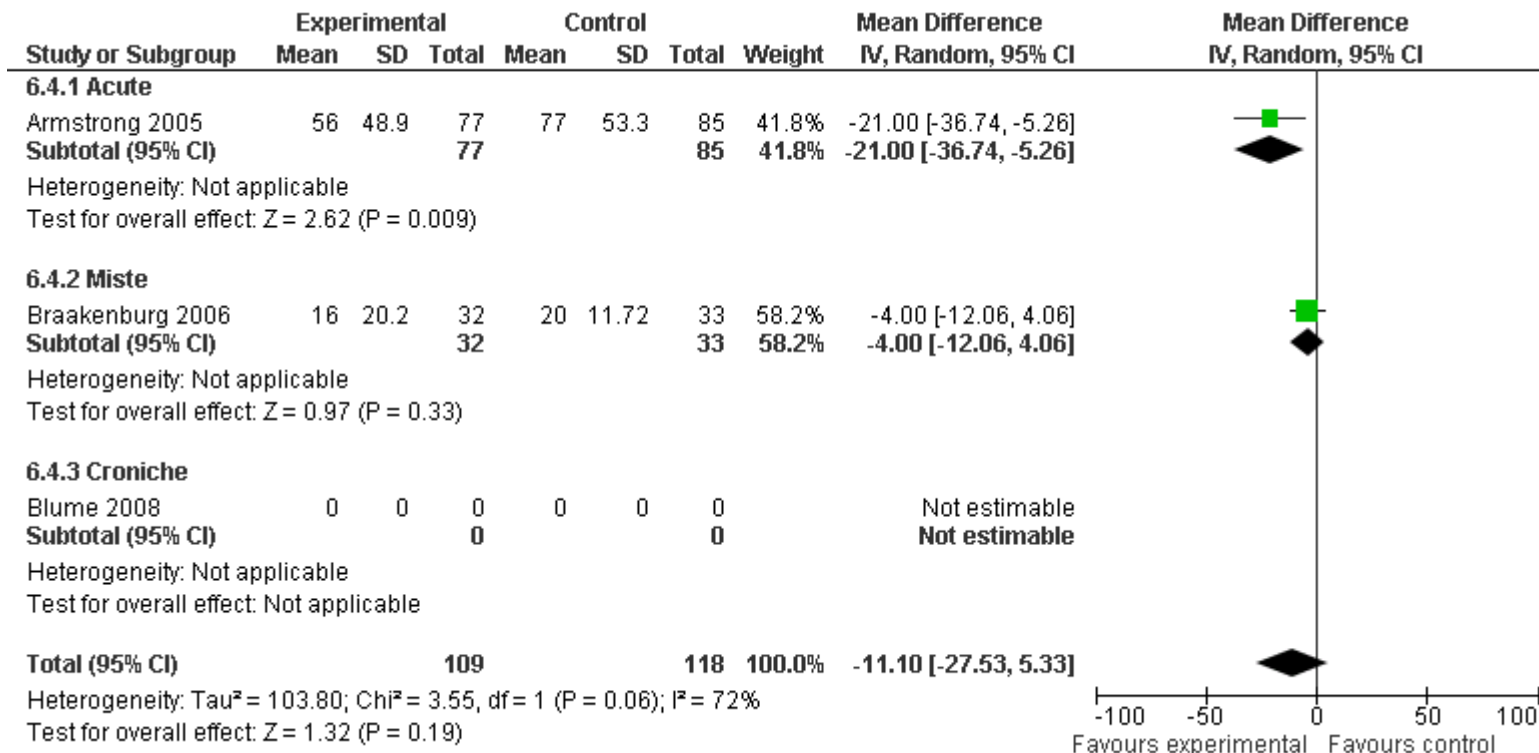


Figura 31 (Analisi 6.6) Confronto 6: TNP vs Standard - Tempo granulazione 76-100%

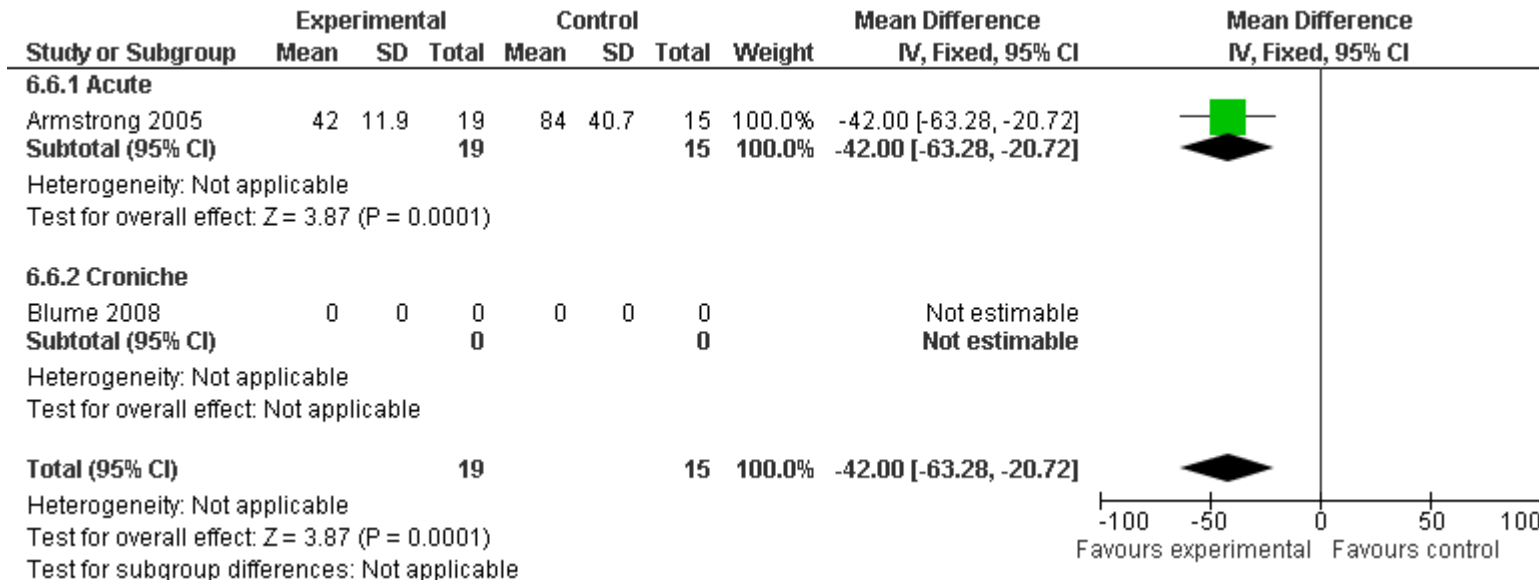


Figura 32 (Analisi 6.7) Confronto 6: TNP vs Standard - % granulazione al giorno

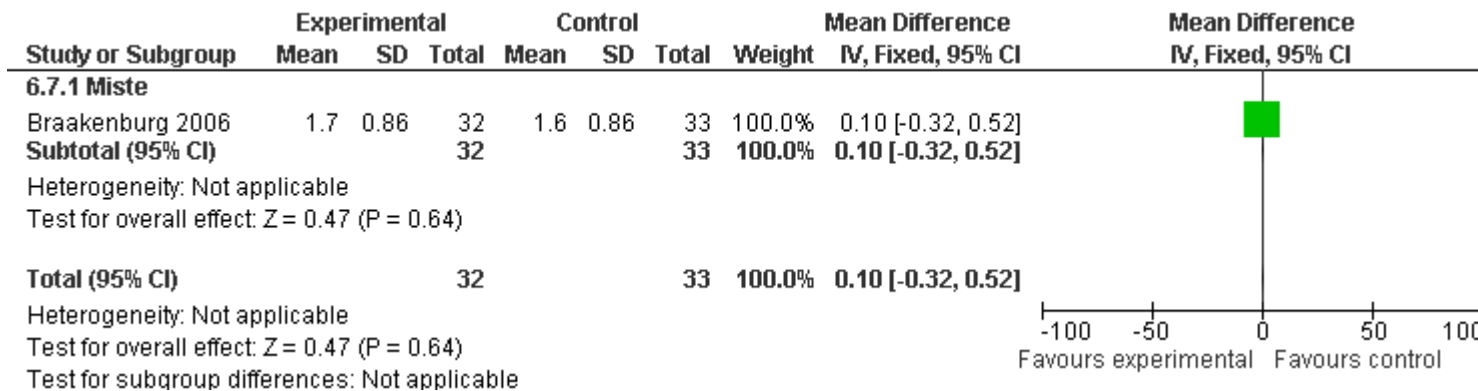


Figura 33 (Analisi 6.8) Confronto 6: TNP vs Standard - Complicazioni

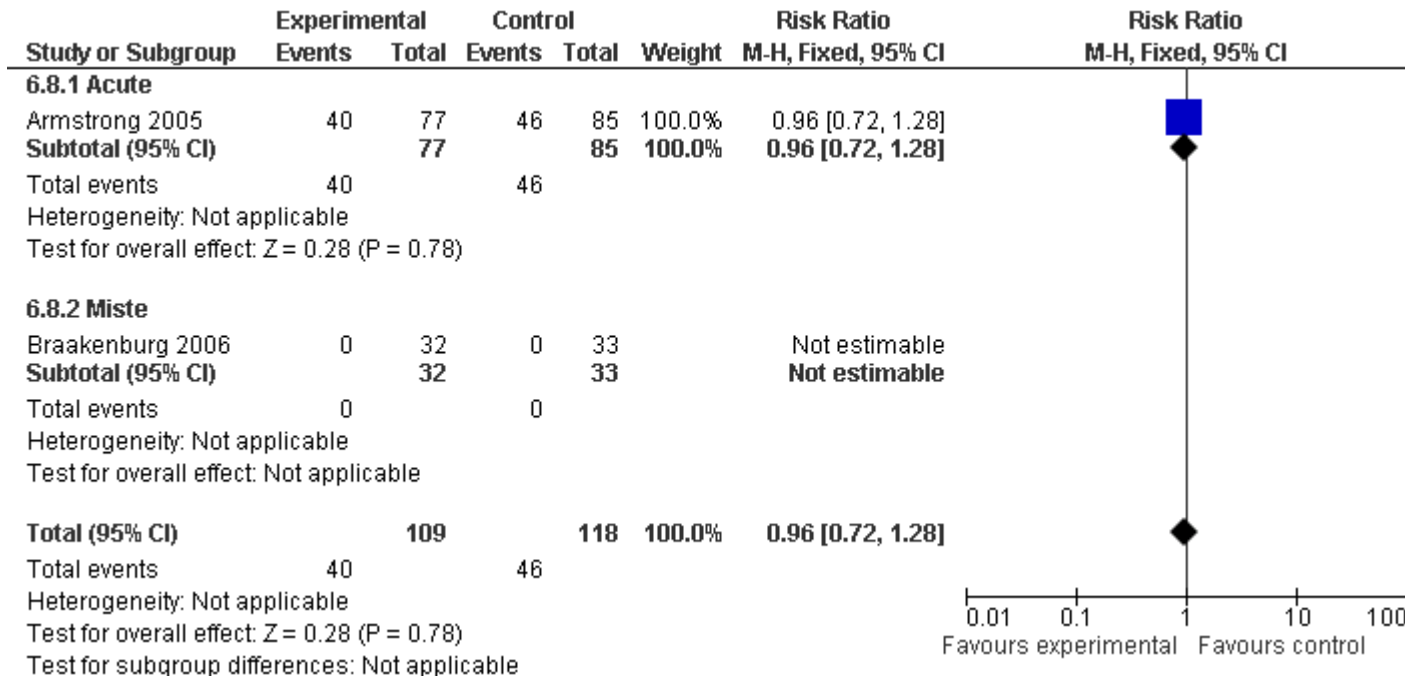


Figura 34 (Analisi 6.9) Confronto 6: TNP vs Standard - Numero pazienti seconda amputazione

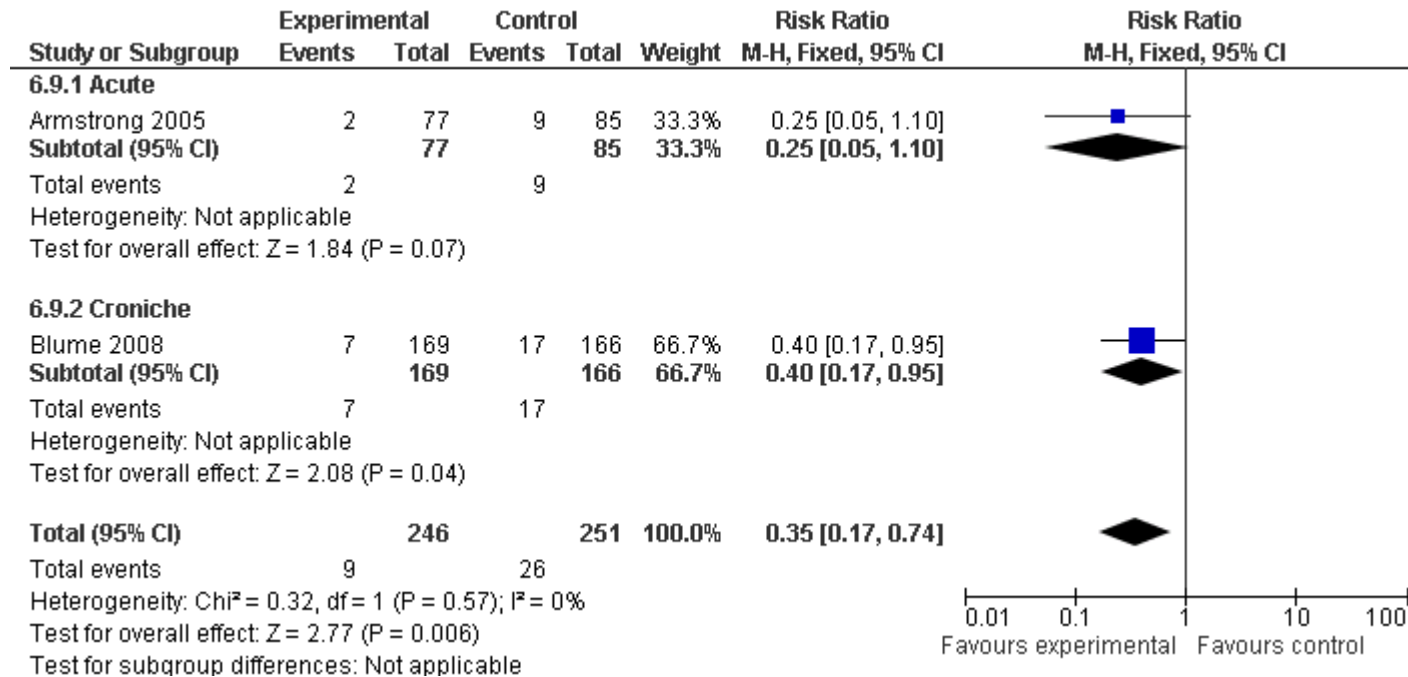


Figura 35 (Analisi 6.10) Confronto 6: TNP vs Standard - Numero ulcere chiuse con innesti

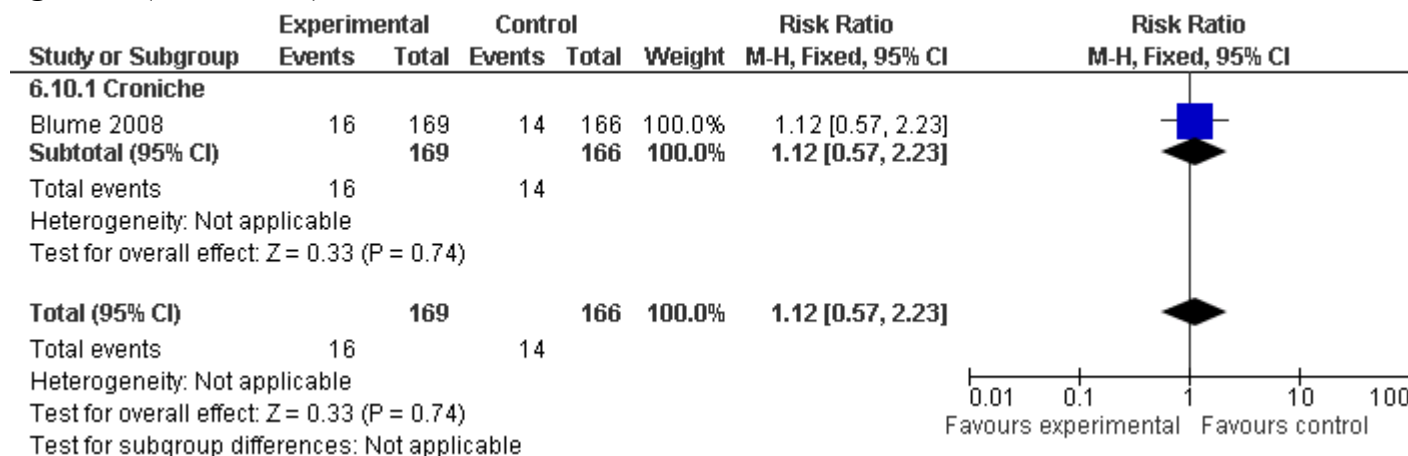


Figura 36 (Analisi 6.11) Confronto 6: TNP vs Standard - Aumento batterico prima/dopo

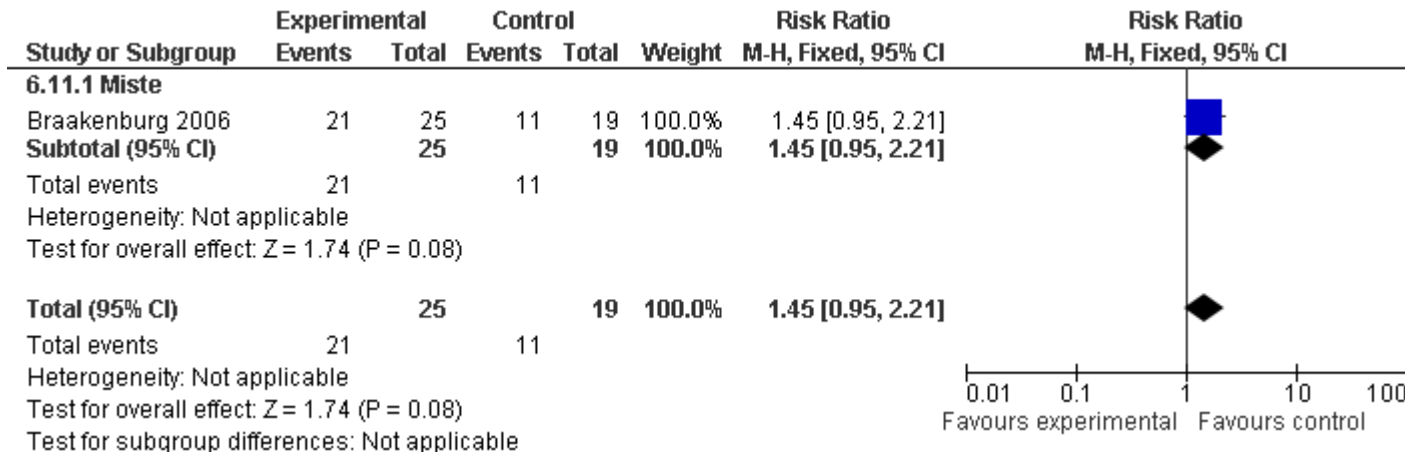


Figura 37 (Analisi 6.12) Confronto 6: TNP vs Standard - Dolore

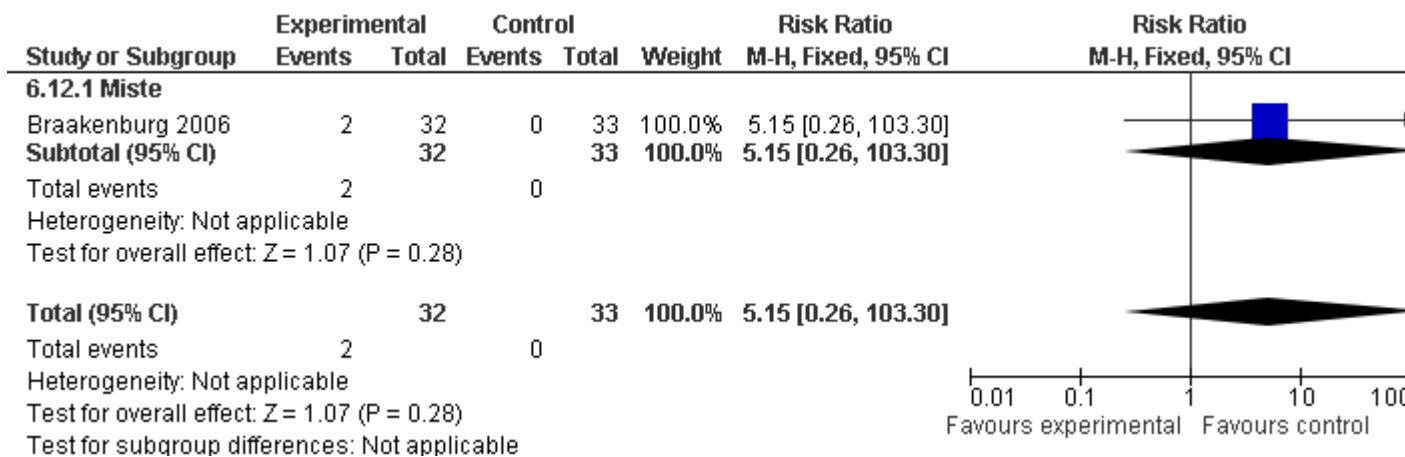


Figura 38 (Analisi 7.1) Confronto 7: TNP vs tutti gli altri trattamenti - Riduzione superficie

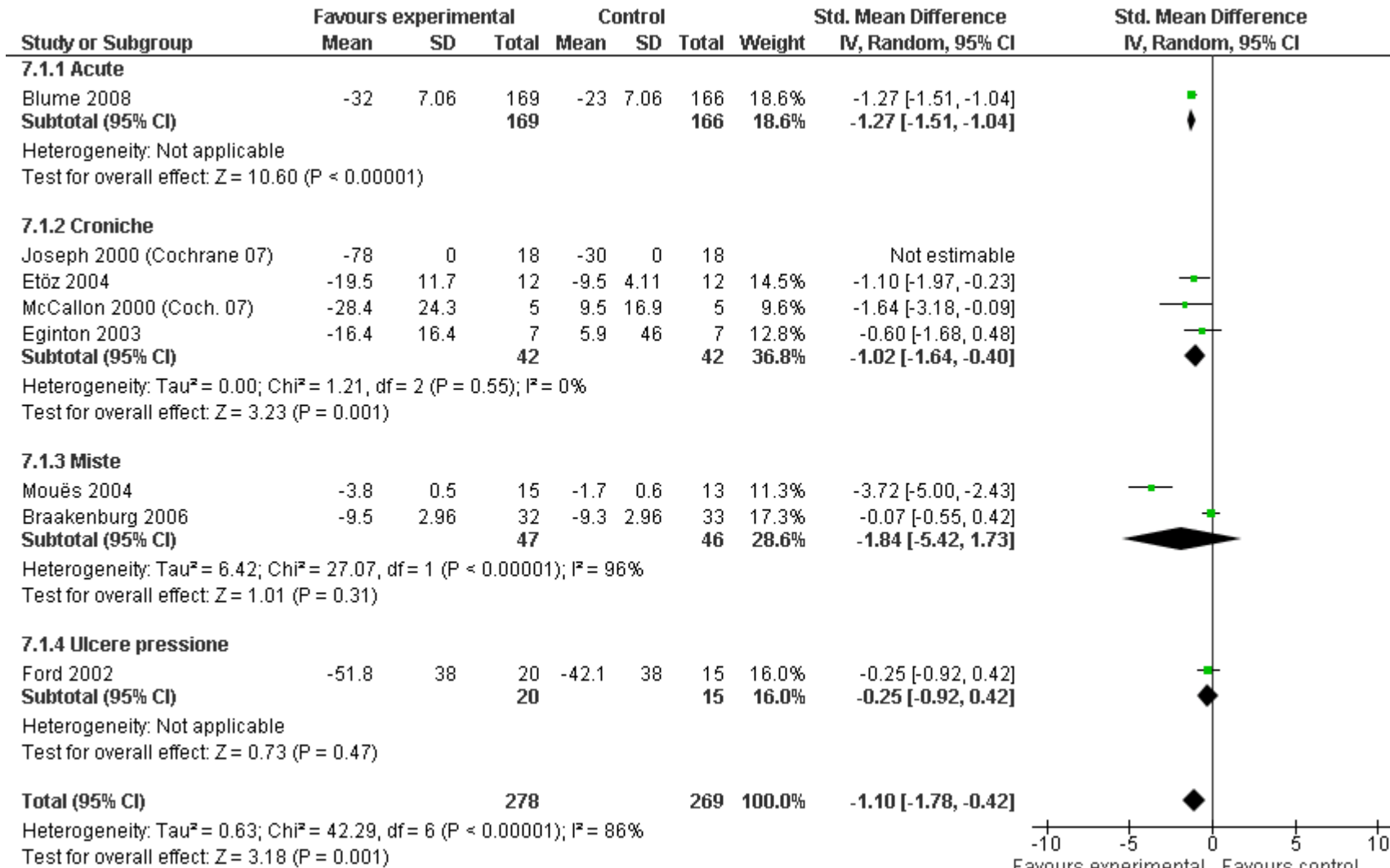


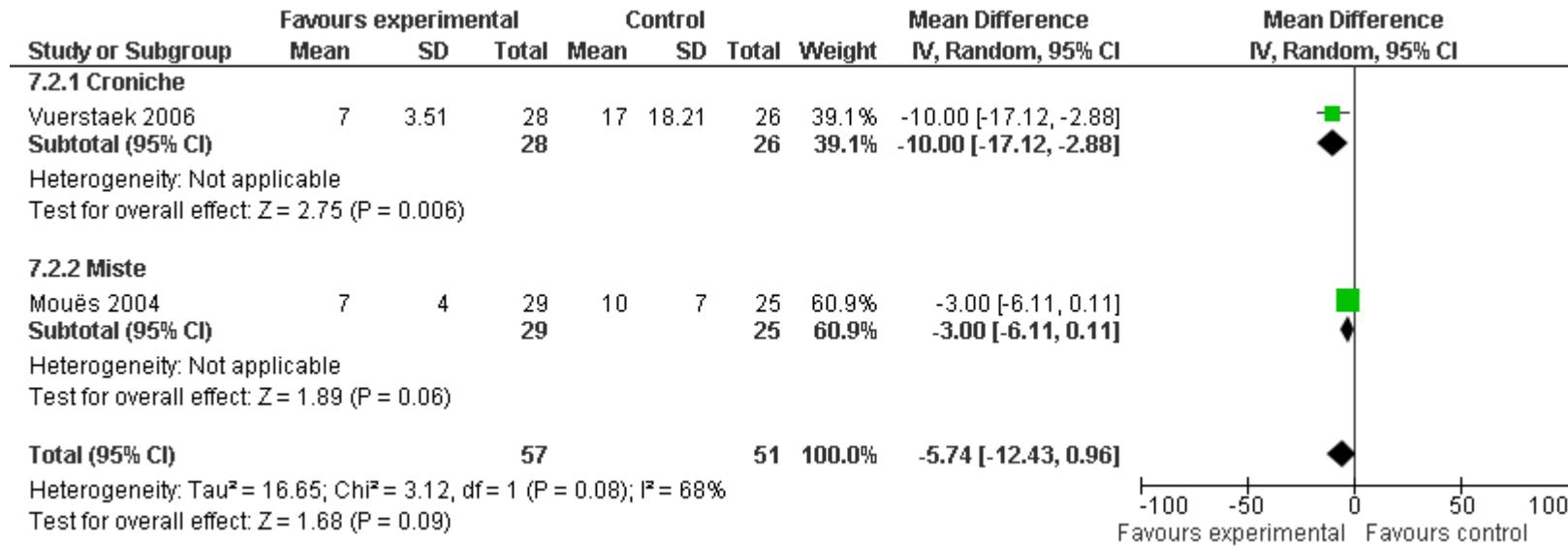
Figura 39 (Analisi 7.2) Confronto 7: TNP vs tutti gli altri trattamenti - Tempo di preparazione alla chirurgia

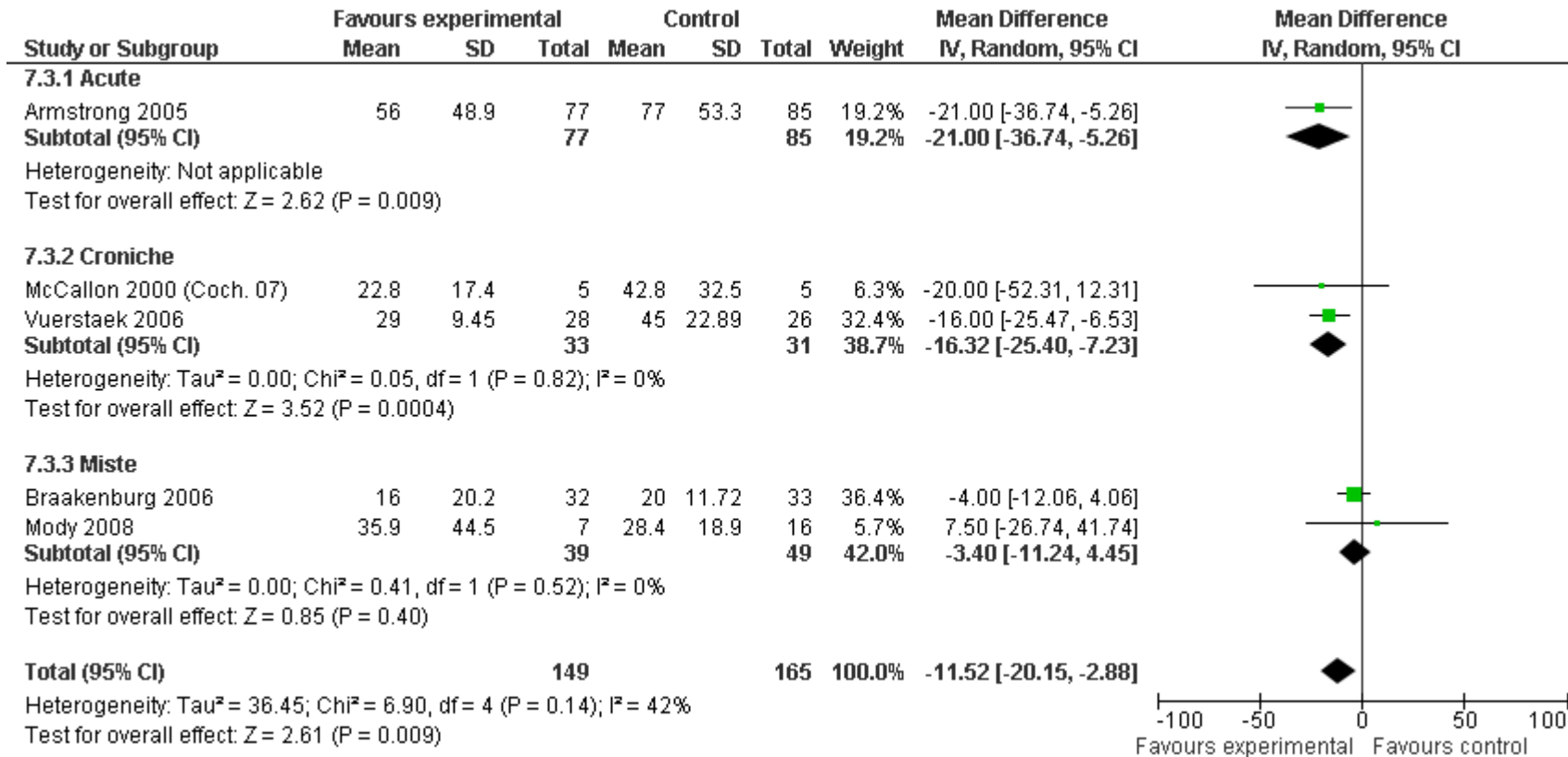
Figura 40 (Analisi 7.3) Confronto 7: TNP vs tutti gli altri trattamenti – Tempo alla guarigione completa

Figura 41 (Analisi 7.4) Confronto 7: TNP vs tutti gli altri trattamenti – Proporzione di lesioni guarite

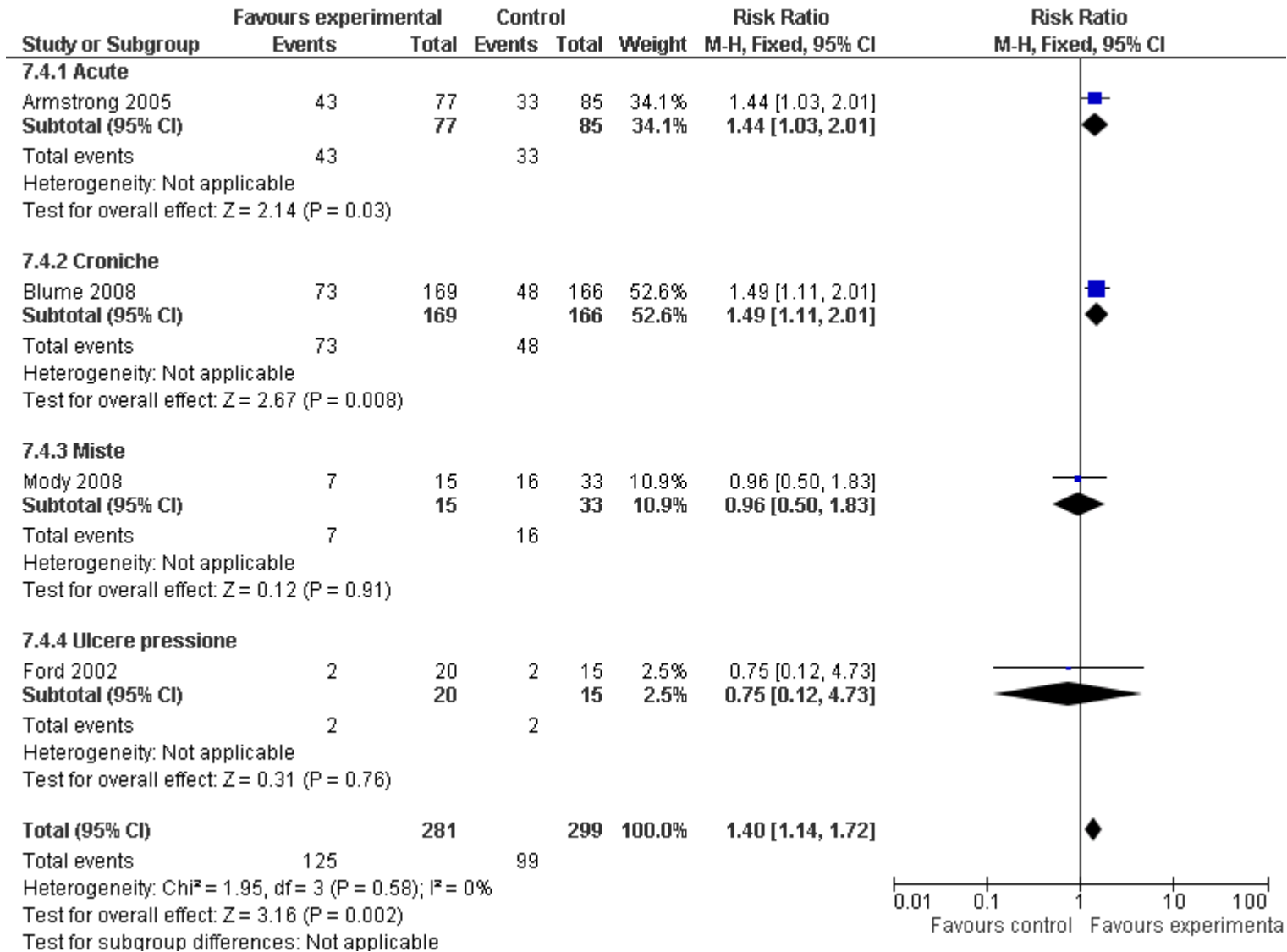
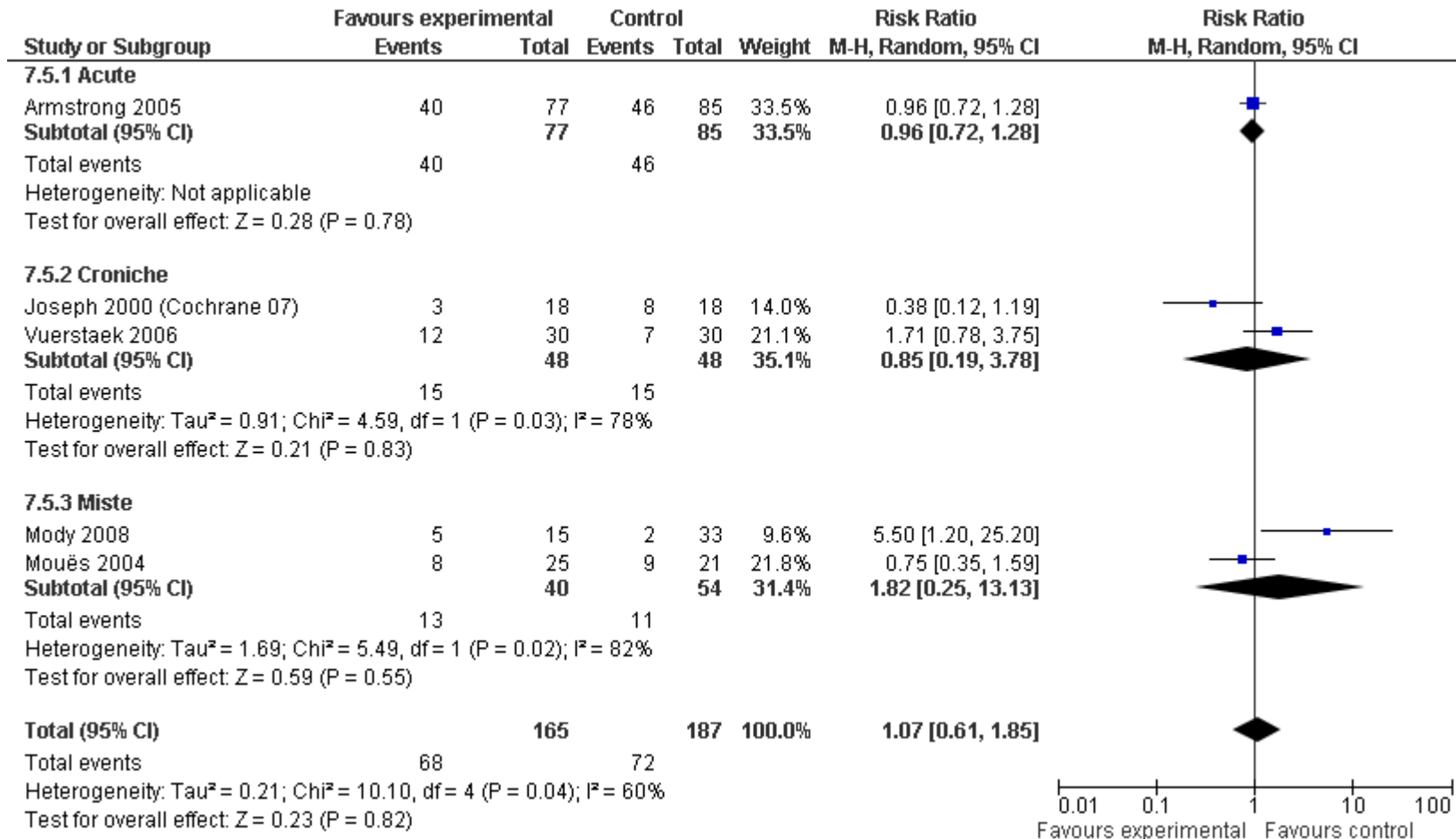


Figura 42 (Analisi 7.5) Confronto 7: TNP vs tutti gli altri trattamenti - Complicazioni



4.3. Costo efficacia

4.3.1 Risultati della ricerca sistematica dei lavori su costi e costo-efficacia della TNP

L'aggiunta delle parole chiave "cost" o "cost-effectiveness" e la rimozione di "RCT" e parole collegate ha prodotto 33 risultati in PubMed.

L'analisi degli abstract ha permesso di individuare fra questi 13 lavori che riportassero almeno una analisi dei costi anche parziale.

Il reperimento di questi lavori è stato piuttosto difficoltoso e non completo, comunque dall'analisi dei riferimenti bibliografici riportati nei lavori reperibili sono state individuate altre tre pubblicazioni non presenti in PubMed.

Altre informazioni sui costi, non riportate nell'abstract e dunque non individuate dalla ricerca con parole chiave in PubMed, sono state trovate in uno dei trial della revisione sistematica.

In conclusione 17 lavori sono stati individuati (Tabella 4):

5 analisi dei costi inserite in RCT (tutti presenti nella nostra revisione sistematica sull'efficacia)

2 review di altri lavori

2 report HTA

2 modelli di cost effectiveness

2 lavori di rilevazione dei costi basati su archivi di prestazioni

1 lavoro di rilevazione dei costi diretta su coorte ospedaliera

3 abstract a conferenze in cui non è stato possibile chiarire il tipo di studio

Sintesi dei risultati degli studi

Degli 8 studi in cui si è potuta analizzare la pubblicazione originale, 6 sono finanziati o condotti dai produttori (5 da KCI e uno per il dispositivo home-made prodotto dagli stessi autori), uno ha solo finanziamenti pubblici e un altro non riporta alcuna affermazione su finanziamenti o conflitti d'interesse.

Le casistiche considerate sono sempre di ulcere croniche (3 piede diabetico, 1 ulcere delle gambe, 1 ulcere da pressione e 2 varie) con l'eccezione di due studi di casistiche post chirurgiche (post CABG e una varie) e due con casistica sia cronica che acuta.

I report HTA non sono stati recuperati in quanto non più disponibili sul web e il cartaceo non è stato inviato dagli editori. Uno è del 1999, prima cioè che venisse pubblicato alcun risultato di trial, e uno del 2001, quando venivano pubblicati i primi risultati da studi randomizzati, ma comunque non vengono utilizzati nell'analisi dei costi. I risultati di questi studi sono stati sommariamente ritrovati

nelle due review. Entrambi gli studi riportano una riduzione dei costi per trattamento nei casi con TNP.

Quattro studi effettuano una analisi di cost-effectiveness, tre in base a modelli (Philbeck 1999, Flack 2008, Dougherty 2008), uno sulla base dei risultati di un trial (Vuerstaek 2006).

Il più vecchio dei modelli (Philbeck 1999) trae i parametri di efficacia del trattamento confrontando i tempi e gli outcome osservati in un gruppo di pazienti trattati con TNP in Medicare con i risultati della terapia standard osservati in un trial pubblicato, in cui venivano confrontati trattamenti differenti da TNP; per rendere paragonabile la casistica gli autori aggiustano per dimensione delle lesioni. Gli assunti necessari per giustificare tali scelte sono molti e discutibili. Il risultato è di dominanza per la TNP dati migliori outcome e minori costi. Il costo per lesione guarita è -40% nel caso della TNP.

Simili conclusioni anche per gli altri due modelli di cost-effectiveness, dominanza verso la terapia standard e verso la maggior parte di altre terapie.

Flack 2008 utilizza un modello di Markov per stimare il costo per amputazione evitata e per QALY guadagnati. Su un periodo di 1 anno vengono simulati 1000 pazienti, utilizzando probabilità di transizione prese dalla letteratura. I risultati del modello indicano che la terapia TNP è meno costosa e più efficace sia della terapia tradizionale che di quella avanzata e sono robusti rispetto a cambiamenti nei parametri chiave, compresi la probabilità di transizione, il costo della TNP e i pesi di utilità applicati agli stati di salute considerati (ulcera infetta, ulcera non infetta, ulcera post – amputazione, guarito, guarito post-amputazione, amputazione, morte).

Dougherty 2008 confronta il potenziale beneficio economico del platelet rich plasm gel rispetto a terapie alternative (noncontact kilohertz ultrasound therapy; human fibroblast-derived dermal substitute; allogenic bilayered culture skin substitute; bilayered cellular matrix; negative pressure wound therapy; and recombinant human platelet-derived growth factor BB) nel trattamento di ulcere non guarite del piede diabetico. Un modello economico simula outcome clinici, associati ai costi e al QALY per un ipotetico gruppo di 20000 pazienti con ulcere non guarite del piede diabetico per un periodo di 5 anni o fino alla morte. Il platelet rich plasm risulta dominante rispetto alla TNP, che comunque rispetto agli altri trattamenti migliora la qualità della vita ed ha un più basso costo di cura su un periodo di 5 anni.

L'ultimo studio (Vuerstaek 2006) che propone un'analisi di cost-effectiveness, analizza i dati del trial olandese e trova una riduzione dei costi del 25-30% per lesione ospedalizzata e più QALY guadagnati.

I restanti studi propongono delle analisi dei costi, tutti con risultati simili di minori costi per lesione trattata o guarita (da -13%, -45%, -50%) o per unità di superficie chiusa (-60%) con l'eccezione di uno studio che analizzando i dati di un altro trial olandese trova un costo per lesione trattata del 29% maggiore rispetto agli idrocolloidi arginati.

In tutti gli studi i risparmi osservati o previsti discendono da:

- minori costi di personale per il cambio delle medicazioni
- minore tempo per la guarigione o la preparazione alla chirurgia
- minori complicanze

Al contrario i costi di materiale sono sempre di molto superiori nel caso della TNP.

Il risparmio di personale è sempre basato sull'assunto di una rigida applicazione dei tempi per il cambio delle medicazioni (ogni 48 ore negli adulti e 24 nei bambini, con il sistema KCI utilizzato nella maggior parte degli studi analizzati).

Inoltre negli studi di costo efficacia valutati la durata del trattamento è piuttosto breve (range da 1 a 8 settimane) e raramente includono casi di uso "cronico" della TNP.

Tabella 4. Caratteristiche degli studi inclusi nell'analisi dei costi

First author	year	study	pub type	base dati	setting	prospective	condition	comparator	results ICER QALY	results CC	other results	financial support	note
Neubauer G, Ujlaky R.	2003	review	review										
Trueman	2008		review										only abstract
Apelqvist	2008	cost analysis cost-consequence	research article	RCT	hospital	Societal (includes family/patients dressings)	diabetic foot	garze umide	no	costo per ferita guarita: 25954\$ NPT vs 38806\$ MWT	Costo per 8 o + sett. Tratt: 27270\$ TNP vs 36096 MWT; nessuna riduzione tempi ospedalizzazione; riduzione procedure, soprattutto medicazioni	KCI	horizon: 16 weeks
Braakenburg A	2006		research article	RCT	hospital	HCS	mixed	idrocolloidi alginati	no	1.29	costo per giorno di trattamento: 24 TNP vs 14 conv; total cost per pt achieving endpoint: 353 TNP vs 273 conv	KCI	
de Leon JM	2009	Cost consequence	research article	medical records	hospital	HCS	post surgical	standard	no	The cost per cubic centimeter reduction was \$11.90/cm(3) in the NPWT/ROCF group versus \$30.92/cm in the moist wound-healing group		?	only abstract
Dougherty EJ	2008	CEA	research article	model			diabetic foot	platelet rich plasma, saline gel, standard, ultrasound, fibroblast, ecc.		The average 5-year direct wound care cost per modality and QALYs were PRP gel, \$15,159 (2.87); saline gel, \$33,214 (2.70); standard of care, \$40,073 (2.65); noncontact kilohertz ultrasound therapy, \$32,659 (2.73); human fibroblast-derived dermal substitute, \$40,569 (2.65); allogenic bilayered culture skin substitute, \$24,374 (2.79); bilayered cellular matrix, \$37,340 (2.71); negative pressure wound therapy, \$20,964 (2.81); and recombinant human platelet-derived growth factor BB, \$47,252 (2.69)			only abstract
Flack S	2008	CEA	research article	model		HCS	diabetic foot	standard and other advanced care		The model results demonstrate improved healing rates (61% versus 59%), more QALYs (0.54 versus 0.53) and an overall lower cost of care (\$52,830 versus \$61,757 per person) for patients treated with VAC therapy compared with advanced dressings. Vacuum Assisted Closure was also shown to be a dominant intervention when compared with traditional dressings			
Modi	2008	Cost analysis	research article	RCT	hospital		mixed			costo del materiale per ferita guarita: 11.35\$ NPT vs 22\$ MWT	costo materiale singolo cambio: TNP 2.27\$ vs MWT 0.4\$	dispositivo prodotto dagli autori	
Mokhtari	2008	Cost analysis	research article	coorte ospedaliera	hospital	HCS	DSWI after CABG	none	no		cost of CABG+DSWI vs CABG: 2.5 times	public	

Continua alla pagina successiva

First author	year	study	pub type	base dati	setting	prospective	condition	comparator	results ICER QALY	results CC	other results	financial support	note
Mouës CM	2005	Cost analysis	research article	RCT	hospital	HCS	chronic	garze umide	no		cost / patient: 2235€ TNP vs 2565€ MWT	none declared	
Philbeck TE	1999	CEA	research article	medicare-Trial by ferrell et al 93	home	HCS	pressure ulcers			cost / ferita guarita: 14546\$ TNP vs 23465 MWT		?	abstracted as reported by Neubauer 2003
Vuerstaek	2006	cost analysis	research article	RCT	hospital	HCS	chronic leg ulcer	idrocolloidi alginati	dominante	cost per hospitalised ulcer 25% to30 less for TNP		KCI	
Weinberg group	1999	cost analysis cost-consequence	HTA report	medicare	home	HCS	chronic				Costo per 8 o + sett. Tratt: 23837\$ TNP vs 25762 MWT	KCI	abstracted as reported by Neubauer 2003
Williams	2001	case study with cost analysis	HTA report	medicare+ other insurance data	in-patient, home, long term care	HCS					saving per patient per year: 1623\$	KCI	abstracted as reported by Neubauer 2003
Baharestani MM.	2004		conference abstract										
Langley-Hawthorne C	2004		conference abstract										
Niezgoda JA.	2005		conference abstract										

Bibliografia degli studi inclusi

Apelqvist J, Armstrong DG, Lavery LA, Boulton AJM. Resource utilization and economic costs of care based on a randomized trial of vacuum-assisted closure therapy in the treatment of diabetic foot wounds. *The American Journal of Surgery* (2008) 195, 782–788

Baharestani MM. Negative pressure wound therapy: an examination of cost-effectiveness. *Ostomy Wound Manage* 2004; 50 (11A-Suppl): 29S–33S.

Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Griethuysen AJ, Klinkenbijnl JH. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006 Aug;118(2):390-7.

de Leon JM, Barnes S, Nagel M, Fudge M, Lucius A, Garcia B. Cost-effectiveness of negative pressure wound therapy for postsurgical patients in long-term acute care. *Adv Skin Wound Care*. 2009 Mar;22(3):122-7.

Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2008 Dec;21(12):568-75.

Flack S, Apelqvist J, Keith M, Trueman P, Williams D. An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care*. 2008 Feb;17(2):71-8.

Langley-Hawthorne C. Economics of negative pressure wound therapy. *Ostomy Wound Manage*. 2004 Apr;50(4A Suppl):35-7.

Mody GN, Nirmal IA, Duraisamy S, Perakath B. A blinded, prospective, randomized controlled trial of topical negative pressure wound closure in India. *Ostomy Wound Manage*. 2008 Dec;54(12):36-46.

Mokhtari A, Gren JS, Nilsson J, Gustafsson R, Malmsjo M, Ingemansson R. The cost of vacuum-assisted closure therapy in treatment of deep sternal wound infection. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2008; 42: 85_89

Mouës CM, van den Bemd GJ, Meerding WJ, Hovius SE. An economic evaluation of the use of TNP on full-thickness wounds. *J Wound Care*. 2005 May;14(5):224-7.

Neubauer G, Ujlaky R. The cost-effectiveness of topical negative pressure versus other wound-healing therapies. *J Wound Care*. 2003 Nov;12(10):392-3.

Niezgoda JA. The economic value of negative pressure wound therapy. *Ostomy Wound Manage*. 2005 Feb;51(2A Suppl):44S-47S.

Philbeck TE Jr, Whittington KT, Millsap MH, Briones RB, Wight DG, Schroeder WJ. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients. *Ostomy Wound Manage.* 1999 Nov;45(11):41-50.

Trueman P. Cost-effectiveness considerations for home health V.A.C. Therapy in the United States of America and its potential international application. *Int Wound J.* 2008 Jun;5 Suppl 2:23-6.

Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann MH, Veraart JC. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *Journal of vascular surgery.* 2006 Nov;44(5):1029-37.

Weinberg Group, Inc. Technology assessment of the V.A.C. for in-home treatment of chronic wounds. Washington, DC: Weinberg Group, Inc; May 1999; p 61.

Williams D, Thompson B, Mirkin D. Economic Assessment of USA's VAC Therapy Device. Milliman Study, 2001.

4.3.2 Rilevazione e analisi dei costi

Tenendo conto di quanto riportato dalla letteratura analizzata, la TNP può portare a un risparmio esclusivamente nel setting del ricovero ordinario e non del day hospital. Infatti il risparmio ipotizzato od osservato negli studi origina da un minore assorbimento di risorse umane dovuto alla minore frequenza di cambio di bendaggi. La frequenza di cambio dei bendaggi per la terapia convenzionale è ogni 24 ore solo nel caso del ricovero ordinario, mentre per i pazienti in day hospital le medicazioni vengono effettuate 2 o 3 volte a settimana. Al contrario la frequenza di medicazioni per la TNP è ogni 48 ore sia per i pazienti in ricovero ordinario, sia per i pazienti in day hospital.

Nella tabella 5 sono riportati i risultati della rilevazione dei costi effettuata presso l'AO S. Camillo di Roma.

Si può notare che il costo dei materiali per le medicazioni convenzionali è estremamente variabile. La proporzione di medicazioni di tipo standard, il cui range di prezzo va da 4,2 a 18,9 euro, e di tipo innovativo, il cui range di prezzo va da 4,2 a 53,1 euro, varia a seconda della lesione e delle condizioni del paziente. In particolare sono trattate con una maggiore proporzione di medicazioni ad alto costo lesioni che non sono guarite con medicazioni tradizionali (seconda linea di trattamento) e lesioni gravi in pazienti con particolari fattori di rischio per la cronicizzazione. Ne consegue che, quanto più si applicano in modo restrittivo le indicazioni al trattamento con TNP, tanto più è probabile che questa vada a sostituire medicazioni ad alto costo e dunque che l'uso della TNP sia conveniente.

Tabella 5. Confronto dei costi di trattamento con la TNP e con le terapie convenzionali

Voci costo	Trattamento con vac	costi	Trattamento med. Avanzate	costi	Trattamento med. bioattive	costi
A	Iodio povidone	0.16	Iodio povidone	0.16	Iodio povidone	0.16
B	Amuchina	0.24	Amuchina	0.24	Amuchina	0.24
C Costo medio disinfettanti (A+B)	C Costo medio disinfettanti (A+B)	0.2	C Costo medio disinfettanti (A+B)	0.2	C Costo medio disinfettanti (A+B)	0.2
D	Soluzione fisiologica	0.8	Soluzione fisiologica	0.8	Soluzione fisiologica	0.8
E	Telino sterile	0.35	Telino sterile	0.35	Telino sterile	0.35
F	Guanti monouso	0.023	Guanti monouso	0.02	Guanti monouso	0.023
G	Guanti sterili	0.15	Guanti sterili	0.15	Guanti sterili	0.149
G ^A	Costo medio guanti sterili e non sterili	0.09	Costo medio guanti sterili e non sterili	0.09	Costo medio guanti sterili e non sterili	0.086
H	Compresse di garza	0.31	Compresse di garza	0.31	Compresse di garza	0.31
TOT. Da C a H		1.75		1.75		1.75
I	Campetto monouso	1.00	Campetto monouso	1.00	Campetto monouso	1.00
I ^A costo medio dello strumentario (50% di uso tra campetto monouso e mat riutilizzabile)		0.50		0.50		0.50
Tot. Parziale presidi di uso comune (da C a I ^A)		2.24		2.25		2.24
Costo personale -L	1 Inf. per 30 min	7.25	1 Inf. per 30 min	7.25	1 Inf. per 30 min	7.25
M	Kit VAC/ die	45.5				
Tot. Costi VAC (da C ad M)		54.99				

Continua alla pagina successiva

Voci costo	Trattamento con vac	costi	Trattamento med. Avanzate	costi	Trattamento med.bioattive	costi
N			Garza non aderente	0.007	Garza non aderente	0.007
O			Medicazione assorbente	4.2	Medicazione assorbente	4.2
Tot Garza non aderente + Med. Adsorbente (N+O)				4.21		4.21
			<u>Medicazione avanzata</u>		<u>Medicazione bioattiva (usata per meno del 10% dei pazienti)</u>	
P			Min	1.99	Min	18.94
Q			max	35.8	max	87.3
R			Media Med. Avanzate (P+Q)	18.90	Media Med. Av. Biointerattive (P+Q)	53.12
Media medicazioni primarie (N+O)-R)			Media medicazioni primarie (N+O)-R	11.55	Media medicazioni primarie (N+O)-R	28.66
S			Pomata cortisonica 1,55 euro 30 gr (10 medicazioni)	0.155		
T			Medicazione secondaria (alternativa al bendaggio, non per arti inferiori)	0.15	Medicazione secondaria (alternativa al bendaggio, non per arti inferiori)	0.15
U			Bendaggio semplice	1.56	Bendaggio semplice	1.56
			<u>Bendaggio compressivo</u>		<u>Bendaggio compressivo</u>	
V			B. coesiva +	1.56	B. coesiva +	1.56
Z			B. all'ossido di zinco	1.89	B. all'ossido di zinco	1.89
Tot bendaggio compressivo (V+Z)			Tot bendaggio compressivo (V+Z)	3.45	Tot bendaggio compressivo (V+Z)	3.45
Costo medio medicazioni secondarie/ bendaggi T-U(V+Z)			Costo medio medicazioni secondarie/ bendaggi T-U(V+Z)	1.72	Costo medio medicazioni secondarie/ bendaggi T-U(V+Z)	1.72
			Costo complessivo medicazione avanzata	22.92	Costo complessivo medicazione avanzata biointerattiva	39.88
Costo per 6 giorni di trattamento in regime di ricovero ordinario		165.0		137.5		239.3

4.4. Impatto organizzativo

L'impatto organizzativo è stato valutato sulla base delle esperienze nell'uso della TNP dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo di Roma e dell'Ospedale Giovanni Battista Grassi di Ostia.

Metodologia

Presso il S. Camillo, sono state effettuate delle interviste strutturate ai primari dei reparti che fanno uso della TNP, sono stati raccolti i costi e i carichi di lavoro necessari per la gestione dei pazienti in day hospital e in regime di ricovero ordinario.

Presso l'ospedale di Ostia sono state intervistate le due caposala coinvolte nella gestione dei pazienti con lesioni.

Azienda Ospedaliera S. Camillo di Roma

Carico di lavoro per infermieri e medici

Il carico di lavoro medico per questo tipo di lesioni non varia sostanzialmente, salvo nel caso di complicanze o di eventi avversi legati alle singole metodiche. Questi ultimi sono tanto meglio prevenuti quanto maggiore è l'esperienza specifica e le competenze interdisciplinari presenti nella unità operativa di riferimento, e quanto migliore è l'appropriatezza prescrittiva della singola metodica. Il carico di lavoro infermieristico dovrebbe teoricamente diminuire laddove la lesione (ad es. altamente essudante) con utilizzo della TNP sia soggetta a medicazioni ogni 48 ore invece che tutti i giorni. Tuttavia nella pratica i tempi delle singole medicazioni, specialmente per equipe non esperte, possono risultare imm modificati, anche considerando che l'approntamento di una medicazione in TNP, in particolare nel caso di lesioni estese o complesse o in specifiche sedi (ad es. interdigitali), può essere complesso e richiedere parecchio tempo ed esperienza per una esecuzione efficace.

Tipo di contratto: acquisto, affitto o altro

Nell'Azienda Ospedaliera S. Camillo è stato valutato più conveniente, sin dai primi utilizzi con produttore esclusivo, procedere al noleggio annuale, per abbattere i costi del giornaliero (davvero molto alti), e per contare sulla manutenzione/sostituzione/disinfezione delle macchine, considerata la difficoltà, in un grande Ospedale, della manutenzione ordinaria frequente sulle piccole attrezzature. Si reputa conveniente per la prossima gara formulare la richiesta sul parametro delle "giornate di trattamento" e non del numero di macchine, purché ciò non induca i produttori a ricaricare sul prezzo i costi della logistica. Sarà utile, quando sia a regime una effettiva concorrenza, stipulare contratti di più lunga durata.

Accettabilità da parte degli operatori

La TNP ha accettabilità ed utilizzo molto variabile pur tra Reparti con analogia casistica, in dipendenza delle indicazioni mediche e del gradimento dell'equipe infermieristica. Dove è in uso generalmente tutto il personale impara ad utilizzarla in breve tempo.

Accettabilità da parte dei pazienti

L'accettabilità da parte dei pazienti è generalmente abbastanza buona, ma deve essere definito appropriatamente il paziente candidato: questi dovrà essere vigile, collaborante, consapevole del meccanismo di funzionamento; essenziale è l'esperienza e la formazione del care-giver. Dove manchino queste caratteristiche la TNP è assolutamente controindicata. Rumore del motore ed odori fastidiosi sono le cause più frequenti di richiesta di rimozione da parte del paziente o dei familiari.

Deospedalizzazione e il trattamento domiciliare

La metodica viene molto utilizzata nel modello portatile per pazienti che passano in regime di DH o in dimissione protetta; nel caso dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo non è possibile parlare di continuità con l'assistenza domiciliare.

Possibili opzioni per il personale dedicato: equipe interdipartimentale o per reparto

Come già detto sicuramente l'esperienza del personale è cruciale per una prescrizione appropriata e per l'applicazione accurata della metodica; l'equipe interdipartimentale può essere praticabile, pur se non è al momento la nostra realtà, ma non per le Terapie intensive e le alte specialità, dove la competenza specialistica è prevalente. Nella Azienda Ospedaliera S. Camillo vi sono più equipe utilizzatrici, corrispondenti ai Reparti utilizzatori a ai Centri interdisciplinari che trattano la casistica candidata

Differenze di efficacia relativa a seconda dell'esperienza degli operatori coinvolti

Il successo della metodica dipende molto dalla corretta applicazione, derivante in gran parte dall'esperienza.

La disfunzionalità del presidio e l'eventualità di dover sostituire la medicazione entro un tempo inferiore alle 48 ore vede come causa più frequente la mancata o insufficiente adesività della pellicola gas permeabile, specie nelle sedi anatomicamente più difficili da raggiungere correttamente (ad es. interdigitali mani e piedi).

Ospedale Giovanni Battista Grassi di Ostia

Nell'ultimo anno una decina di casi sono stati trattati con la TNP. L'esperienza è stata valutata nel complesso come soddisfacente dal personale: la metodica è considerata di facile apprendimento ed applicazione; la durata della singola medicazione (15-20 minuti) è superiore a quella delle medicazioni avanzate (10-14 minuti) ma è compensata da una minor frequenza (48 ore vs. 24 ore). E' importante la supervisione costante del chirurgo.

Le indicazioni sono state la deiscenza di lesioni chirurgiche, le ulcere diabetiche e le lesioni da pressione gravi che stentano a guarire con le medicazioni avanzate. L'utilizzo attuale è in degenza ordinaria e, in qualche caso, in DH. Anche in questo ospedale la frequenza di medicazione è inferiore per la TNP solo nel caso di ricovero ordinario, mentre nel DH il rapporto può anche invertirsi (48 ore vs. 48/72 ore).

È possibile ipotizzare un setting domiciliare, previo addestramento specifico dell'infermiere e visite del chirurgo; inoltre in tal caso il paziente deve dare "garanzie" sotto il profilo dell'autogestione dell'apparecchio. Tuttavia, date le indicazioni ristrette per la TNP a pazienti e lesioni gravi e data l'importanza di un contesto ultra-specialistico, effettuare questi trattamenti in regime ospedaliero (ordinario o DH terapeutico) rimane la scelta più prudente.

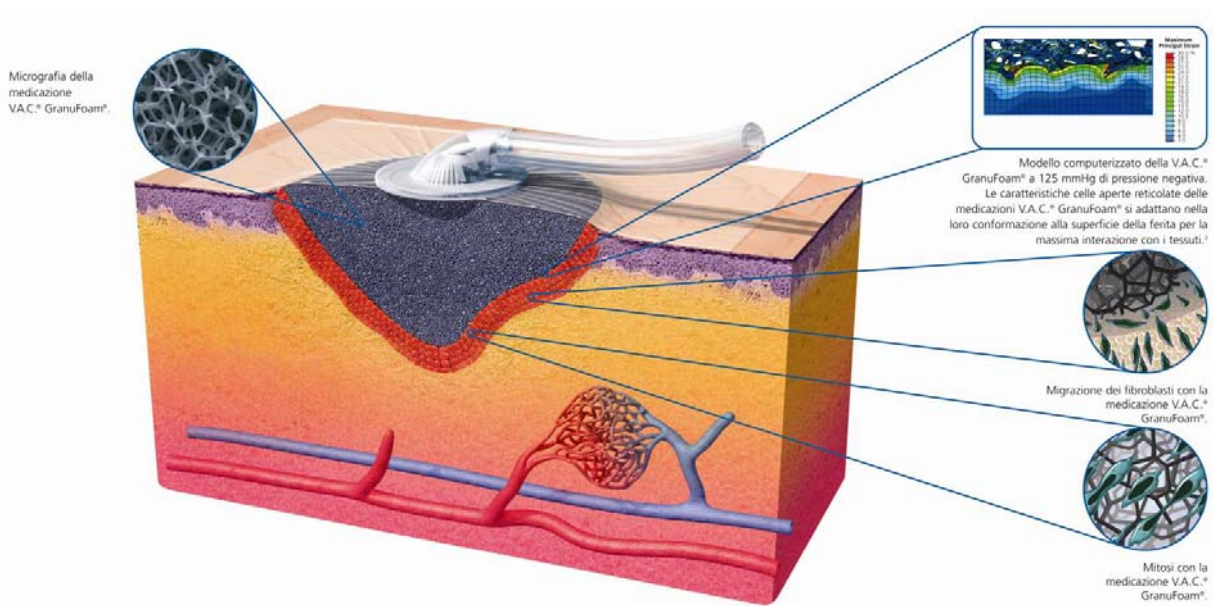
4.5. Impatto etico

Durante l'analisi della letteratura sono emersi due aspetti rilevanti sotto il profilo etico:

1. Le ricadute eventuali di carico di lavoro sui caregiver non professionali, familiari e congiunti del malato, derivanti da una deospedalizzazione della cura di lesioni difficili. In particolare diversi studi hanno mostrato come la deospedalizzazione possa portare maggiori disagi nelle famiglie più deprivate: pazienti soli, famiglie più povere, possibilità di perdita del lavoro per chi deve accudire il malato, in particolare per le donne con posizioni lavorative deboli (8). Questo punto era stato già individuato nello scoping. I risultati analizzati però non hanno mostrato una grande influenza del trattamento sulla deospedalizzazione, anche se molte pubblicazioni pongono questo come possibile obiettivo o comunque esternalità positiva della terapia con pressione negativa. Riteniamo dunque che al momento la possibilità che l'utilizzo della terapia introduca una maggiore pressione sulle famiglie dei pazienti e in particolar modo sulle famiglie più disagiate da un punto di vista economico e sociale sia piuttosto remota.
2. Possibili differenze di accesso alla terapia per pazienti a più basso livello socio-culturale. Per il momento, nell'esperienza di S. Camillo e Roma D non sembrano esserci disparità di accesso nell'uso, che è limitato per tutti ma non per diverso stato socio-culturale. Inoltre il modesto incremento di efficacia riduce molto l'entità etica delle eventuali disparità nell'accesso.

5. APPENDICE

Strumentazione e applicazione VAC (immagini fornite da KCI Medical S.r.l.)



Strumentazione e applicazione Renasys (immagini fornite da Smith & Nephew S.r.l.)



6. BIBLIOGRAFIA

1. Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence? *Arch Surg.* 2008 Feb;143(2):189-96
2. Samson DJ, Lefevre F, Aronson N. Healing Technologies: Low-Level Laser and Vacuum-Assisted Closure. AHRQ Publication No. 05-E005-2. December 2004
3. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD000265. DOI: 10.1002/14651858.CD000265.pub2
4. Ubbink DT, Westerbos SJ, Evans D, Land L, Vermeulen H. Topical negative pressure for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001898. DOI: 10.1002/14651858.CD001898.pub2.
5. Wasiak J, Cleland H. Topical negative pressure (TNP) for partial thickness burns. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006215. DOI: 10.1002/14651858.CD006215.pub2.
6. Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Nov 12;366(9498):1704-10.
7. NHS; National Institute for Health and Clinical Excellence. Negative pressure wound therapy for the open abdomen. Issue date: December 2009
8. Giorgi Rossi P, Beccaro M, Miccinesi G, Borgia P, Costantini M, Chini F, Baiocchi D, De Giacomo G, Grimaldi M, Montella M and ISDOC Working Group. Dying of cancer in Italy: impact on family and caregiver. The ISDOC survey. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:547-554.