

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΩΝ ΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΚΡΩΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΩΝ ΕΛΚΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Όλγα Περηφάνου,¹ Μάρθα Κελέση-Σταυροπούλου,² Μαρία Πολυκανδριώτη,² Γεώργιος Βασιλόπουλος³

1. Νοσηλεύτρια Π.Ε. MSc, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Helios Klinikum Krefeld Deutschland

2. Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

3. Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θεραπεία και Φροντίδα Τραυμάτων και Ελκών» Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

DOI: 10.5281/zenodo.7771487

Cite as: Perifanou, Olga, Kelesi, Martha, Polikandrioti, Maria, & Vasilopoulos, Georgios. (2022). EXPLORING THE EFFECTIVENESS OF ENZYMAT-IC DEBRIDEMENT IN DIABETIC FOOT ULCER HEALING: A SYSTEMATIC REVIEW. Perioperative Nursing (GORNA), E-ISSN:2241-3634, 11(3), 288–303. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7771487>

Περίληψη

Η ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων αποτελεί σημαντική παρέμβαση που στοχεύει στην επιτάχυνση της επούλωσης ενός χρόνιου τραύματος ή έλκους. **Σκοπός** της παρούσης συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ενζυματικής απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων στην επούλωση των ελκών διαβητικής αιτιολογίας. **Μεθοδολογία:** Αναζητήθηκε η σχετική ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία στις ηλεκτρονικές βάσεις αποδεκτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων Pubmed και Cochrane, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά: enzymatic debridement (ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων), diabetic ulcer (διαβητικό έλκος) από το 2016 μέχρι το 2021. **Αποτελέσματα:** Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν αρχικά 30 μελέτες. Μετά από την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού προέκυψαν 5 κλινικές μελέτες εκ των οποίων οι τρεις ήταν πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες και οι δύο συγκριτικές προοπτικές μελέτες. Τρεις μελέτες συνέκριναν την εφαρμογή διαφόρων μορφών κολλαγενάσης με άλλες μεθόδους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων (αυτολυτική μέθοδος με την χρήση υδρογέλης, απομάκρυνση με μηχανικό τρόπο ή με χειρουργικό καθαρισμό με νυστέρι). Δύο μελέτες μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της βρομελίνης. Όλες οι μελέτες αφορούσαν χρόνια τραύματα και έλκη συμπεριλαμβανόμενων των ελκών διαβητικής αιτιολογίας. Από τα αποτελέσματα των μελετών φάνηκε ότι η χρήση της ενζυματικής απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων αποτελεί μία αποτελεσματική και ασφαλή μέθοδο κατά την οποία επιτυγχάνονται συγκρίσιμα αποτελέσματα σε ότι αφορά την μείωση του εμβαδού του έλκους την ταχύτερη σύγκλιση και την μείωση του πόνου σε σχέση με άλλες μεθόδους διατηρώντας το πλεονέκτημα ότι πρόκειται για μη επεμβατική μέθοδο. **Συμπεράσματα:** Απαιτείται η διενέργεια περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών και με μεγαλύτερο δείγμα για περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της ως προς την επούλωση των ελκών και της ασφάλειας της μεθόδου, καθώς το δείγμα αυτών θεωρείται μη επαρκές και σε κάποιες εξ αυτών, οι διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των τραυμάτων και η μη τυποποίηση της θεραπείας κατά την περίοδο παρακολούθησης, επηρέασαν τα αποτελέσματα. Επίσης είναι σαφές ότι πολλές μελέτες χρησιμοποιούσαν συγκεκριμένα εμπορικά σκευάσματα.

Λέξεις κλειδιά: Ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, Έλκη διαβητικής αιτιολογίας, χρόνια τραύματα, έλκη

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας: Όλγα Περηφάνου, pavlinaki07@gmail.com

SYSTEMATIC REVIEW

EXPLORING THE EFFECTIVENESS OF ENZYMATIC DEBRIDEMENT IN DIABETIC FOOT ULCER HEALING: A SYSTEMATIC REVIEW

Olga Perifanou¹, Martha Kelesi², Maria Polikandrioti², Georgios Vasilopoulos³

1. Nurse, Postgraduate student, Msc Chronic Disease Management, Department of Nursing, University of West Attica, Athens, Greece
2. Professor, Department of Nursing, University of West Attica Athens, Greece,
3. Associate Professor, Nursing Department, University of West Attica, Athens, Greece

Master's Program in "Wound care and Treatment" Department of Nursing, University of West Attica, Athens, Greece

Abstract

Introduction: Debridement is a critical procedure that can accelerate wound healing. One technique used in clinical practice to achieve debridement is enzymatic debridement, which is effective for all types of wounds. **Aim:** This systematic review aims to investigate the efficacy of enzymatic debridement in the healing process of diabetic foot ulcers. A literature search was conducted using Pubmed and Cochrane databases from 2016 to 2021, using the keywords "enzymatic debridement" and "diabetic ulcer" in the Title, Abstract, Keywords or in all possible combinations used in the various articles. Initially, 30 studies were identified, and after applying inclusion and exclusion criteria, five clinical trials were included in the review. Of the five studies, three were multicentre randomised trials, and two were comparative prospective studies. Three studies compared the application of different forms of collagenase with other debridement methods (autolytic debridement using hydrogel, sharp debridement, mechanical debridement) for the removal of tissue necrosis. Two studies examined the effectiveness of bromelain. All studies focused on chronic wounds and ulcers, including diabetic foot ulcers. **The results** of the studies showed that the use of enzymatic debridement is an effective and safe method that achieves comparable results in terms of reduction of ulcer area, faster closure, and reduction of pain compared to other methods, while retaining the advantage of being non-invasive. However, more randomized controlled trials with larger sample sizes are required to further investigate the effectiveness and safety of the method, as some studies had insufficient samples or non-standardized treatment during the follow-up period, which may have influenced the results. Additionally, many studies used specific commercial formulations. **In conclusion**, this systematic review provides evidence that enzymatic debridement is an effective and safe method for the management of diabetic foot ulcers. However, further research is needed to better understand its efficacy and safety. The findings of this review should be considered in conjunction with individual patient factors and clinical judgement when making treatment decisions.

Keywords: Enzymatic Debridement, Diabetic Foot Ulcers

Corresponding author: Olga Perifanou, e-mail: pavlinaki07@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια παγκόσμια επιδημία και ένα από τα ταχύτερα αναπτυσσόμενα επείγοντα ζητήματα υγείας του 21ου αιώνα.^{1,2} Το 2021, εκτιμάται ότι, 537 εκατομμύρια άτομα είχαν ΣΔ ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να ανέλθει στα 643 εκατομμύρια έως το 2030 και 783 εκατομμύρια έως το 2045. Επιπλέον, το 2021, υπολογίζεται ότι 541 εκατομμύρια άτομα είχαν διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη.¹ Το 2017, ο ΣΔ είχε επηρεάσει 425 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, με το 79% των περιπτώσεων να εμφανίζονται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Η νόσος προσβάλλει το 8,3% των ενηλίκων σε όλο τον κόσμο ενώ κοστίζει στη δημόσια υγεία περίπου 727 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ παγκοσμίως.³ Σε παγκόσμιο επίπεδο, 1,5 εκατομμύρια θάνατοι σχετίζονται άμεσα με τον ΣΔ κάθε χρόνο, ενώ το 2012, περίπου 3,7 εκατομμύρια θάνατοι αποδόθηκαν άμεσα ή έμμεσα στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.¹

Ο ΣΔ τύπου 2 είναι ο πιο συχνός τύπος αντιπροσωπεύοντας περισσότερο από το 90% όλων των περιπτώσεων.^{1,4} Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2 ποικίλλει παγκοσμίως λόγω διακυμάνσεων στην προδιάθεση, στην ανάπτυξη και στην συμπτωματολογία, που αποδίδονται κυρίως σε διαφορές στη βιολογία, στον πολιτισμό, στον τρόπο ζωής, στο περιβάλλον διαβίωσης και στην κοινωνική και οικονομική κατάσταση.^{5,6} Στους παράγοντες κινδύνου για ΣΔ τύπου 2 περιλαμβάνονται η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια, η γενετική προδιάθεση, η ανθυγιεινή διατροφή, οι προϋπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις (π.χ. υπέρταση, διαβήτης κύησης και πρόωρος τοκετός), το κάπνισμα και ορισμένοι βιοδείκτες

(π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και μειωμένη βιταμίνη D).^{1,2,5}

Το διαβητικό έλκος κάτω άκρου είναι μια συχνή και μακροχρόνια επιπλοκή του ΣΔ τύπου 2. Ετησίως, περισσότερα από ένα εκατομμύριο άτομα με ΣΔ τύπου 2 έχουν απωλέσει ένα πόδι ως επιπλοκή αυτής της νόσου. Το διαβητικό έλκος εμφανίζεται περισσότερο συχνά στους άνδρες, το οποίο ερμηνεύεται από το γεγονός ότι, οι άνδρες έχουν περισσότερη εξωτερική δραστηριότητα, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μεγαλύτερη έκθεση του ποδιού σε κινδύνους και μεγαλύτερη πελματιαία πίεση των ποδιών.^{5,6} Μετά την ανάπτυξη διαβητικού έλκους, τα ποσοστά θνησιμότητας εκτιμώνται σε 5% κατά τους πρώτους 12 μήνες και αυξάνονται σε 42% εντός 5 ετών. Ο κίνδυνος εμφάνισης έλκους μεταξύ των διαβητικών ασθενών αυξάνεται κατά δύο έως τέσσερις φορές με την πρόοδο της ηλικίας και τη διάρκεια του ΣΔ. Η διαχείριση των διαβητικών ελκών είναι πολύπλοκη καθώς αφενός κάποια παραμένουν ασυμπτωματικά για μεγάλα διαστήματα, αφετέρου μετά την εμφάνισή τους συχνά μολύνονται και έχουν αργή πορεία επούλωσης παρά την εντατική και μακρόχρονη θεραπεία.⁸ Οι ασθενείς με διαβητικό έλκος αναφέρουν φτωχή ποιότητα ζωής, λόγω της απώλειας της κινητικότητας που περιορίζει την επιτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων και της συναισθηματικής και σωματικής επιβάρυνσης της οικογένειας.⁹

Για τον περιορισμό των ανωτέρω δυσάρεστων επιπτώσεων, η απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων αποτελεί σημαντική παρέμβαση που στοχεύει στην επιτάχυνση της επούλωσης του έλκους. Πρόκειται για την απομάκρυνση

μολυσμένου ή ξένου υλικού εντός ή πλησίον του έλκους, ώστε να εκτεθεί ο υγιής ιστός και να εφαρμοστεί η φροντίδα. Πιστεύεται ευρέως ότι η απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων ενός έλκους, συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης ενός τύλου, που ενδεχομένως περιβάλλει ή να «σκεπάζει» το έλκος, είναι μείζονος σημασίας για τη θεραπεία.¹⁰⁻¹²

Η ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, όπως με τη χρήση κολλαγενάσης είναι μία τεχνική που χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική σε όλα τα είδη τραυμάτων. Τα αποτελέσματα διαθέσιμων ερευνών υποστηρίζουν τη χρήση κολλαγενάσης για ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων στα διαβητικά έλκη των κάτω άκρων. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα σχετικά με την επίδραση της κολλαγενάσης και απαιτείται περισσότερη έρευνα και επαρκής αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών.¹³

Σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ενζυματικής απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων στην επούλωση των ελκών διαβητικής αιτιολογίας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για συστηματική ανασκόπηση. Αναζητήθηκε η σχετική ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία στις ηλεκτρονικές βάσεις αποδελτίωσης βιβλιογραφικών δεδομένων: Pubmed, Cochrane, χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά: enzymatic debridement (ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων), diabetic ulcer (διαβητικό

έλκος) στον τίτλο, στην περίληψη ή στις λέξεις κλειδιά (Title, Abstract, Keywords) ή σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς που χρησιμοποιήθηκαν στα διάφορα άρθρα, από το 2016 μέχρι το 2021.

Τα κριτήρια για την επιλογή των δημοσιευμένων ερευνών συσχετιζόμενων με το θέμα της ανασκόπησης ήταν: α) δημοσίευση σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, με δείκτη απήχησης προερχόμενο είτε από το σύστημα Sciverse scopus είτε από το σύστημα Thomson Reuters Web of Science ή να αποδελτιώνονται σε μία τουλάχιστον από τις προαναφερθείσες βάσεις, β) συγγραφή των άρθρων στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα και γ) χρονολογία συγγραφής από το 2016 μέχρι και το 2021.

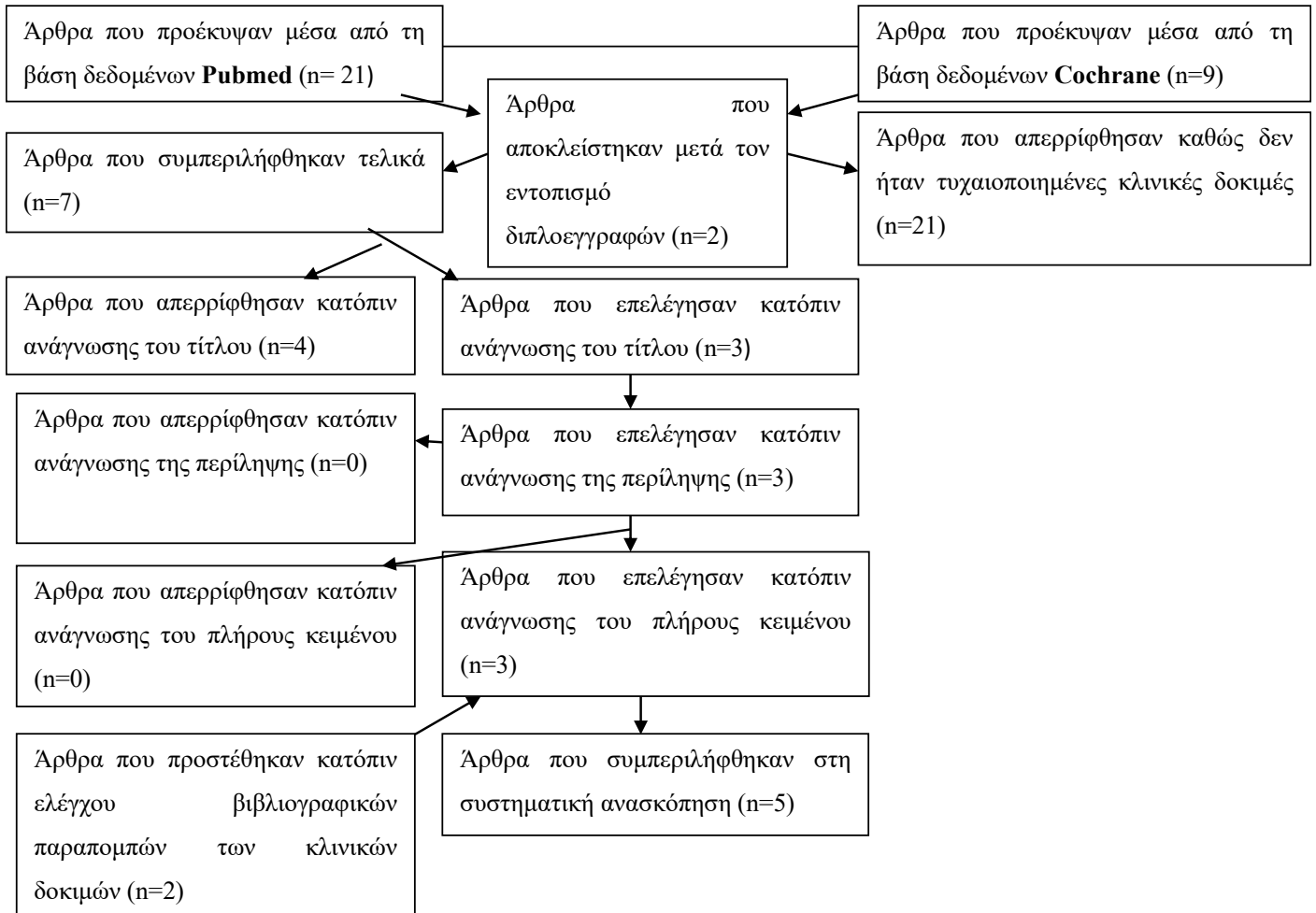
Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Τα κριτήρια αποκλεισμού των δημοσιευμένων ερευνών συσχετιζόμενων με το θέμα της ανασκόπησης ήταν: α) τίτλος άρθρου άσχετος με το προς μελέτη θέμα, β) δείγμα των ερευνών που να μη σχετίζεται με την υπό μελέτη κατηγορία ασθενών, όπως για παράδειγμα ασθενείς με ιστικές νεκρώσεις άλλης αιτιολογίας και γ) έρευνες που δεν ανήκουν στο είδος που διερευνάται: τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιλογή μελετών

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση αρχικά προέκυψαν 30 άρθρα εκ των οποίων τα 21 απερρίφθησαν καθώς ήταν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, κλινικές δοκιμές. Στη συνέχεια απερρίφθησαν 2 μελέτες λόγω διπλοεγγραφής ενώ

Διάγραμμα Ροής:


οι 7 επελέγησαν για περαιτέρω αξιολόγηση. Κατόπιν απερρίφθησαν 4 άρθρα έπειτα από ανάγνωση του τίτλου και τα 3 επελέγησαν για περαιτέρω διερεύνηση. Εν συνεχεία και τα 3 επελέγησαν για περαιτέρω αξιολόγηση του πλήρους κειμένου της δημοσίευσης, οπότε και απερρίφθησαν 0 άρθρα καθώς ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισόδου. Επιπλέον προστέθηκαν 2 άρθρα κατόπιν μελέτης των παραπομπών από τα άρθρα ενδιαφέροντος. Τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν ως πρωτογενείς πηγές

καλύπτουν χρονολογίες από το 2016 έως το 2021. Το διάγραμμα 1 δείχνει συνοπτικά τη μεθοδολογία επιλογής των άρθρων

Κλινική μελέτη των Onesti et al.,¹⁴ 2016, σύγκρινε την αποτελεσματικότητα στην απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων μεταξύ δύο τύπων κολλαγενάσης σε σχέση με τον κλασικό μηχανικό καθαρισμό. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μικρότερη από 8 εβδομάδες και διενεργήθηκε στο Τμήμα Πλαστικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου «La Sapienza»

της Ρώμης. Έλαβαν μέρος 90 ασθενείς οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες των 30 ατόμων: Ομάδα Β όπου χρησιμοποίησαν μία αλοιφή με βάση την κολλαγενάση που παράγεται από το *Vibrio alginolyticus*, Ομάδα Ν όπου χρησιμοποίησαν μία αλοιφή βασισμένη σε ένα παρασκεύασμα κολλαγενάσης που προέρχεται από το *Clostridium histolyticum* και Ομάδα Μ όπου υποβλήθηκαν σε κλασικό μηχανικό καθαρισμό.

Οι παράγοντες που αξιολογήθηκαν ήταν η αποτελεσματικότητα του καθαρισμού, οι διαστάσεις του έλκους, ο πόνος, η παρουσία εξιδρώματος και το περιελκωτικό δέρμα. Πραγματοποιήθηκε λήψη βακτηριακού επιχρίσματος σε μη επουλωτικά έλκη την ημέρα έναρξης, την 4^η και 8^η εβδομάδα θεραπείας και σε εβδομαδιαία φάση λαμβάνονταν φωτογραφίες των τραυμάτων. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία όπως: κάμερα Canon EOS 500D, οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale - VAS) για τη μέτρηση πόνου, πάστα οξειδίου ψευδαργύρου για προστασία του περιβάλλοντος δέρματος, κολλαγενάση από το *Vibrio alginolyticus* που περιέχει και υαλουρονικό οξύ (0,2% w/w), κολλαγενάση προερχόμενη από *Clostridium histolyticum*. Κατά την έναρξη και λήξη της θεραπείας υπολογίστηκε το ποσοστό μείωσης επιφάνειας του τραύματος και εκτιμήθηκε το εξίδρωμα. Λαμβάνονταν φωτογραφίες μία φορά την εβδομάδα υπό τις ίδιες συνθήκες με υπολογισμό μεγέθους επιφάνειας τραύματος- βλάβης, αξιολόγηση πόνου και δέρματος γύρω από το τραύμα.

Στα έλκη στις ομάδες Β και Ν εφαρμόζονταν ιωδιούχο ποβιδόνη, εκπλένονταν με φυσιολογικό

ορό και επαλείφονταν με μία από τις δύο αλοιφές, κάθε αλοιφή σε στρώμα πάχους 2 mm. Χρησιμοποιήθηκε σπάτουλα για να απλωθεί το παρασκεύασμα αλοιφής σε ολόκληρη την επιφάνεια του τραύματος. Στην περίπτωση της αλοιφής της ομάδας Ν, το δέρμα πέριξ του τραύματος προστατευόταν με την εφαρμογή πάστας οξειδίου του ψευδαργύρου προκειμένου να αποφευχθεί η διαβροχή των άκρων. Στη συνέχεια τοποθετήθηκε ένα μη κολλητικό επίθεμα γάζας πάνω από το τραύμα και εφαρμόστηκε ένα δευτερεύων επίθεμα. Εάν χρειαζόταν, χρησιμοποιήθηκε επίδεσμος συμπίεσης. Τα έλκη της ομάδας Μ υποβλήθηκαν καθημερινά σε σχολαστική αντισηψία. Στη συνέχεια εφαρμόζονταν επίθεμα από υγρό σε στεγνό, δευτερεύων επίθεμα και εφαρμόζονταν δυνητικά θεραπεία συμπίεσης. Όλα τα έλκη αλλάζονταν δύο φορές την εβδομάδα. Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης δεν χρησιμοποιήθηκαν προηγμένα επιθέματα, ώστε να μην επηρεαστεί ο χρόνος επούλωσης.

Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η σύγκριση του μέσου χρόνου σύγκλεισης, της μέσης περιοχής δέρματος που επηγήθε καθαρισμός των νεκρώσεων και επουλώθηκε και της μέσης βελτίωσης των συμπτωμάτων πόνου στις τρεις ομάδες. Κατά τη μελέτη των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκαν τα εξής: πλήρης επούλωση τραύματος σε περίοδο 8 εβδομάδων σημειώθηκε σε 24 ασθενείς [(27% στα 90 άτομα): 10 στην ομάδα Β, 8 στην ομάδα Ν, 6 στην ομάδα Μ], σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση πόνου σε όλες τις ομάδες [ομάδα Β - μέση μείωση 3,9 (από 6 σε 2,1), ομάδα Ν - μέση μείωση 2,6 (από 5,9 σε 3,3), ομάδα Μ - μέση μείωση 1,8 (από 5,8

σε 4,0)], μειωμένη βαθμολογία VAS [στις ομάδες B + N εξαιρετικά σημαντική ($p \leq 0.002$), σε σύγκριση με την ομάδα M, σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας B και της ομάδας N. ($p \leq 0,00930$)]. Τέλος κατόπιν αξιολόγησης των ορίων του τραύματος διαπιστώθηκε βελτίωση σε όλες τις ομάδες, κυρίως όμως στη B. Συνεπώς οι χημικές και φυσικές ιδιότητες της κολλαγενάσης από το *V. alginolyticus* με υαλουρονικό οξύ έδειξαν ότι πρόκειται για προϊόν μεγάλης διαχειρίσιμης ικανότητας διασφαλίζοντας την προστασία του δέρματος γύρω από το τραύμα. Επιπλέον, οι ασθενείς βίωσαν λιγότερο πόνο.

Σκοπός της τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης πολυκεντρικής μελέτης των Jimenez et al.,¹⁵ ήταν η αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τη χρήση αλοιφής κλωστηριδικής κολλαγενάσης (CLOSTRIDIAL COLLAGENASE OINTMENT - CCO) για διάστημα έως και 12 εβδομάδων σε 215 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2 και νευροπαθητικό, μη ισχαιμικό διαβητικό έλκος στα κάτω άκρα (Diabetic Foot Ulcer). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε μια ομάδα που έλαβε CCO εφαρμοζόμενη μία φορά την ημέρα σε πάχος ~2 mm είτε σε μια ομάδα που έλαβε τυπική φροντίδα (Standard Care) αποτελούμενη από καθημερινή εφαρμογή μιας υδρογέλης ανάλογα με την ανάγκη διατήρησης υγρού περιβάλλοντος στο έλκος. Όλα τα έλκη καλύπτονταν με έναν μη κολλητικό αφρώδες επίθεμα που αλλάζονταν μία φορά την ημέρα, ενώ επιτρεπόταν ο χειρουργικός καθαρισμός με νυστέρι (sharp debridement) όταν οι ερευνητές το έκριναν ιατρικά επιβεβλημένο. Οι μετρήσεις περιελάμβαναν την ποσοστιαία μεταβολή της επιφάνειας του έλκους και την επίδραση της μικροβιακής χλωρίδας

του τραύματος στην μετέπειτα επούλωση. Οι ασθενείς με έλκη που δεν παρουσίαζαν μείωση του μεγέθους τους μετά από 4 εβδομάδες μεταφέρθηκαν στην άλλη ομάδα θεραπείας. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα υλικά και εργαλεία όπως: Collagenase SANTYL Ointment; Smith & Nephew, Fort Worth, TX), μη συγκολλητικό αφρώδες επίθεμα (ALLEVYN Non-Adhesive Smith & Nephew, Fort Worth, TX, υδρογέλη (3M Tegaderm Hydrogel; 3M Health Care, St Paul, MN), συσκευή λήψης ψηφιακής εικόνας και μέτρησης τραυμάτων ARANZ Silhouette (ARANZ Medical, Christchurch, Νέα Ζηλανδία) για την εκτίμηση της ανάπτυξης κοκκιδώδους ιστού, μονοϊνίδιο 10 g για την αξιολόγηση της νευροπάθειας, πιεσόμετρο και ειδική συσκευή υπερήχων για τη μέτρηση του ABI (αστραγαλοβραχιόνιου δείκτη), πιστοποιημένο κλινικό εργαστήριο (Lab Corp Clinical Trials Services, Cranford, NJ) για την εξέταση του υλικού βιοψίας.

Η επιφάνεια του τραύματος μειώθηκε σε σχέση με την αρχική τιμή τόσο για την ομάδα CCO (-60%, $P < 0,0001$ - -65%, $P < 0,0001$) όσο και για την ομάδα ελέγχου (-50%, $P = 0,0001$ - -51%, $P = 0,0001$) μετά από 6 και 12 εβδομάδες, αντίστοιχα. Ενώ οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στις 6 και 12 εβδομάδες δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P = .3801$; $P = .3606$), οι μέσες ποσοστιαίες μειώσεις για την ομάδα CCO ήταν μεγαλύτερες από την ομάδα ελέγχου και στις 12 χρονικές στιγμές (μέσοι όροι: -55%; -41%, αντίστοιχα). Το συνολικό ποσοστό σύγκλεισης ήταν 21% και 41% (εβδομάδες 6 και 12, $P = .3705$; $P = .2358$) χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ωστόσο, τα διαβητικά έλξη

κάτω άκρων (DFU) που δεν παρουσίασαν βελτίωση στις 4 εβδομάδες (N = 24, 12/ομάδα) μεταφέρθηκαν στην άλλη ομάδα θεραπείας. Ένα αριθμητικά μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που μεταπήδησαν σε CCO πέτυχε σύγκλιση (33%) σε σχέση με εκείνα που μεταπήδησαν στην STANDARD CARE -SC (8%). Η αρχική βιοψία έδειξε ότι, παρά την απουσία κλινικών σημείων λοίμωξης, όλα τα έλκη ήταν σε μεγάλο βαθμό αποικισμένα από 1 έως 5 είδη βακτηρίων. Οι ερευνητές δεν αξιολόγησαν κανένα ανεπιθύμητο συμβάν ως σχετιζόμενο με καμία από τις δύο θεραπείες. Συμπέρασμα. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τις παρατηρήσεις από προηγούμενες μελέτες που καταδεικνύουν θετικά αποτελέσματα που σχετίζονται με τον ενζυματικό καθαρισμό με CCO μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας.

Μία προκαταρκτική μελέτη των Shoham et al.,¹⁶ αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ενζυματικού καθαρισμού χρόνιων τραυμάτων με βάση τη βρομελίνη, καθώς ορισμένοι ασθενείς δεν έχουν πρόσβαση ή δεν υπάρχει δυνατότητα αντιμετώπισης με χειρουργικές μεθόδους. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μικρότερη από 12 εβδομάδες κατά τις οποίες πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές μελέτες σε 2 μεγάλα πανεπιστημιακά ιατρικά κέντρα, όπου έλαβαν μέρος 24 ασθενείς (14 στο 1^ο και 10 στο 2^ο). Η μελέτη αφορούσε ασθενείς 18-80 ετών με χρόνια τραύματα ή έλκη τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως μη επουλώσιμα ακολουθώντας κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.

Αφού πραγματοποιήθηκε έλεγχος 2 εβδομάδων επιβεβαίωσης ότι πρόκειται για μη επουλώσιμα τραύματα, τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν ως

εσωτερικοί ασθενείς με έως και 11 διαδοχικές καθημερινές 4ωρες εφαρμογές βρομελίνης (Bromelain-based debridement-BBD). Πριν την εφαρμογή βρομελίνης πραγματοποιήθηκε έκπλυση του τραύματος με στείρο φυσιολογικό ορό και κατόπιν της εφαρμογής ακολούθησε κάλυψη τραυμάτων με γέλη Lidocaine 2% για 30 λεπτά και χρήση βαζελίνης ως κολλητικού φραγμού για τη συγκράτηση της βρομελίνης στην περιοχή θεραπείας περιμετρικά του τραύματος. Πριν την εφαρμογή στο τραύμα, τα λυοφιλοποιημένα ένζυμα BBD αναμίχθηκαν με μία γέλη φορέα και καλύφθηκαν με αποφρακτικό επίθεμα για την 4ωρη συνεδρία θεραπείας. Μετά την εφαρμογή 4 ωρών, το τραύμα σκουπίζονταν και τρίβονταν με ένα ξύλινο γλωσσοπίεστο. Στη συνέχεια γίνονταν κάλυψη του τραύματος με εμποτισμένη με γάζα με φυσιολογικό ορό μέχρι την επόμενη μέρα και πρόσθετη εφαρμογή βρομελίνης σε περίπτωση μη ολοκλήρωσης της απομάκρυνσης ιυ νεκρωτικού ιστού. Οι εκβάσεις περιλάμβαναν τον αριθμό των 4ωρων εφαρμογών BBD που απαιτούνται για την επίτευξη μίας κοίτης του τραύματος χωρίς εσχάρα, παραμέτρους ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, όπως ανεπιθύμητα συμβάντα, αλλαγή στο ποσοστό βιώσιμου και μη βιώσιμου ιστού, καθώς και πρόσθετες στρατηγικές αξιολόγησης και σύγκλεισης του τραύματος. Διαπιστώθηκε ότι ενζυματικές συνεδρίες 4 ωρών, κατά μέσο όρο $3,5 \pm 2,8$, πέτυχαν σε όλα τα τραύματα $68\% \pm 30\%$ καθαρισμό, σε $3,2 \pm 2,5$ εφαρμογές σε δεκαεπτά αποκρινόμενα τραύματα (φλεβικής, διαβητικής, πίεσης και μετατραυματικής αιτιολογίας) πέτυχαν κατά μέσο όρο $85\% \pm 12\%$ καθαρισμό, σε $4,3 \pm 3,5$ εφαρμογές επτά σε έλκη που δεν ανταποκρίνονταν (αρτηριακή και

μετεχειρητική αιτιολογία) πέτυχαν κατά μέσο όρο $26\% \pm 13\%$ καθαρισμό. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία με την μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια τον πόνο που αποδόθηκε στον ενζυματικό καθαρισμό. Κατέληξαν σε πιθανή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενζυματικού καθαρισμού με βάση τη βρομελίνη σε χρόνια τραύματα. Απαιτούνται μεγαλύτερες ελεγχόμενες μελέτες για την περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας.

Μία προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη των Motley et al.,¹⁷ συνέκρινε τα αποτελέσματα της χρήσης αλοιφής κλωστριδικής κολλαγενάσης ή προϊόντων αργύρου, και τα δύο σε συνδυασμό με χειρουργικό καθαρισμό με νυστέρι στην αντιμετώπιση διαβητικών ελκών κάτω άκρων. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μικρότερη από 6 εβδομάδες και συμμετείχαν 102 ασθενείς οι οποίοι κατανεμήθηκαν ισόποσα στις δύο ομάδες. Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη καθημερινή θεραπεία των ατόμων είτε με αλοιφή κλωστριδικής κολλαγενάσης είτε με προϊόν που περιείχε άργυρο για 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μία περίοδο παρακολούθησης 4 εβδομάδων. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: αλοιφή κλωστριδικής κολλαγενάσης (Santyl; Smith & Nephew), μη κολλητικό επίθεμα (Allevyn; Smith & Nephew) για τοποθέτηση πάνω από την αλοιφή κολλαγενάσης, αυτοκόλλητος επίδεσμος κάλυψης, κατάλληλη συσκευή αποφόρτισης (παπούτσι Darco με εσωτερική σόλα PegAssist, Darco International, Huntington, WV), συσκευή απεικόνισης και μέτρησης έλκους στερεοφωτογραφίας ARANZ Silhouette (ARANZ

Medical, Christchurch, Νέα Ζηλανδία). Πριν την έναρξη της θεραπείας διενεργήθηκε έκπλυση με στείρο φυσιολογικό ορό και στη συνέχεια χειρουργικός καθαρισμός, ενώ ακολούθησε καταγραφή της περιοχής της βλάβης και της περιμέτρου, φωτογράφιση και μέτρηση έλκους, λήψη βιοψίας βάθους 4 mm για ποσοτική βακτηριολογική αξιολόγηση. Πραγματοποιούνταν καθημερινή εφαρμογή υλικού θεραπείας αντίστοιχα σε κάθε ομάδα και δόθηκαν οδηγίες εφαρμογής συσκευής αποφόρτισης, χρήσης κατά το περπάτημα.

Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις της μελέτης ήταν η μέση ποσοστιαία μείωση στην περιοχή του διαβητικού έλκους και η συχνότητα λοιμώξεων έλκους μεταξύ των ομάδων. Διαπιστώθηκε ότι η μέση ποσοστιαία μείωση περιοχής του διαβητικού έλκους που έλαβε θεραπεία με CCO ήταν 62% ($p < 0,001$) και με άργυρο ήταν 40% ($p < 0,001$) - διαφορά μεταξύ των ομάδων 22% , η οποία είναι μη στατιστικά σημαντική ($p = 0,071$), όπως και ο μέσος χρόνος επούλωσης των ελκών ήταν $31,1 \pm 9,0$ ημέρες έναντι $37,1 \pm 7,7$ ημέρες, αντίστοιχα (μη στατιστικά σημαντικός). Παράλληλα, παρατηρήθηκε αριθμητικά μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων των ελκών στην ομάδα με άργυρο ($11, 21,6\%$) από ότι στην ομάδα που έλαβε αλοιφή κλωστριδικής κολλαγενάσης ($5,9, 8\% \cdot p = 0,208$) και τέλος δεν εντοπίστηκαν θέματα ασφάλειας σε καμία από τις δύο ομάδες. Οι κύριοι περιορισμοί της μελέτης ήταν η μη χρήση συγκεκριμένου τύπου προϊόντος αργύρου, το γεγονός ότι η εκτίμηση της ύπαρξης λοίμωξης ή όχι στο έλκος δεν βασίστηκε στα αποτελέσματα καλλιέργειας και το μικρό μέγεθος του δείγματος. Συμπερασματικά, τόσο τα προϊόντα

CCO όσο και τα προϊόντα αργύρου προάγουν σημαντικά τη μείωση της περιοχής DFU χωρίς να παρουσιάζονται ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, η μέση ποσοστιαία μείωση στην περιοχή της βλάβης ήταν (22%) χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ της θεραπείας με CCO σε σύγκριση με τον άργυρο ασήμι και ο χρόνος σύγκλεισης του έλκους, καθώς και η συχνότητα λοίμωξης απεδείχθησαν το ίδιο χαμηλά και στα δύο προϊόντα.

Μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή των Shoham et al.,¹⁸ αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ενζυματικού καθαρισμού με βρομελίνη με χρήση του παράγοντα Eschar Ex (ESX), χρόνιων τραυμάτων. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη από 12 εβδομάδες και έλαβαν μέρος 73 ασθενείς (49 στην ομάδα μελέτης ESX – 24 στην ομάδα ελέγχου, χρήση υδρογέλης/διαχωρισμός 2:1). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πραγματοποιούνταν καθημερινές 4ωρες τοπικές εφαρμογές είτε ESX είτε υδρογέλης και μετά την ολοκλήρωση της ακολούθησε παρακολούθηση ασθενών έως και 6 μήνες. Ορίστηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού και χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία, όπως: ESX αποτελούμενη από 5% API αναμειγμένο με υδρογέλη πριν από την εφαρμογή (Medi Wound Ltd) [ESX= βιολογικό προϊόν που αποτελείται από συμπύκνωμα πρωτεολυτικών ενζύμων εμπλουτισμένων σε βρομελίνη ως το δραστικό φαρμακευτικό συστατικό (API: το οποίο εξάγεται από το στέλεχος του *Ananas comosus* - φυτό ανανά)], αλοιφή παραφίνης, οξικό άλας, LUMT score (Leg Ulcer Measurement Tool), οπτική αναλογική κλίμακα για εκτίμηση πόνου, αιματολογικές εξετάσεις για έλεγχο λοίμωξης. Γύρω από το τραύμα

εφαρμοζόταν αλοιφή παραφίνης για προστασία των άκρων του τραύματος και ένα επίθεμα φραγμού πάνω από την περιοχή θεραπείας προκειμένου να αποφευχθεί η διαρροή του υπό εξέταση προϊόντος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τέλος, υπολογίστηκε το μέγεθος του τραύματος με ιχνηλασία με οξικό άλας. Οι επιδιωκόμενες εκβάσεις ήταν η επίπτωση πλήρους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων εντός 10 καθημερινών 4ωρων εφαρμογών ESX/Gel, ο χρόνος πλήρους απομάκρυνσης νεκρωτικού ιστού, η μείωση του μη βιώσιμου ιστού, η επίπτωση στην πλήρη ανάπτυξη του κοκκιώδους ιστού (κόκκινος κοκκιώδης ιστός που καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια του τραύματος), η μείωση της περιοχής του τραύματος, η κατάσταση επούλωσης τραύματος (LUMT score), η επίπτωση (μετά από παρακολούθηση 12 εβδομάδων), ο χρόνος μέχρι την ολοκλήρωση της σύγκλεισης του τραύματος και η κλινική παρακολούθηση σημείων λοίμωξης.

Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα μελέτης ESX πέτυχε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα πλήρους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου-υδρογέλης (55% έναντι 29%, $p=0,047$), παρόμοιες μειώσεις στην περιοχή του τραύματος, του μη βιώσιμου ιστού και στην επούλωση του τραύματος, μη σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στη συχνότητα πλήρους σύγκλεισης του τραύματος (41% ESX - έναντι 53% ομάδα υδρογέλης) και στο μέσο χρόνο ολοκλήρωσης της σύγκλεισης του τραύματος ($70,0 \pm 32,8$ ημέρες ESX έναντι $65,7 \pm 38,4$ ημέρες στην ομάδα υδρογέλης), ασήμαντα ζητήματα ασφάλειας και η ομάδα ESX επέδειξε ευνοϊκό όφελος σχετικά με το προφίλ κινδύνου. Καθώς όμως οι ομάδες ήταν μικρές, η μελέτη δεν ήταν διπλά τυφλή, οι

διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των τραυμάτων και η έλλειψη τυποποίησης της θεραπείας κατά την περίοδο παρακολούθησης, ενδέχεται να επηρέασαν τα αποτελέσματα της μελέτης και τη δυνατότητα επούλωσης των ελκών, δυσχεραίνοντας έτσι την ικανότητα επίτευξης μίας πραγματικής σύγκρισης μεταξύ των ομάδων. Επίσης η μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας 4ωρων εφαρμογών δεν θεωρήθηκε αρκετή και απαιτούνται πρόσθετες μελέτες μεγαλύτερων χρονικά εφαρμογών όπως 24–48 ώρες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μελέτες που αναλύονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση (3 RCTs και δύο συγκριτικές μελέτες κοορτής) παρέχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των ενζυμικών μεθόδων για τη θεραπεία των χρονίων τραυμάτων και ελκών συμπεριλαμβανομένων των ελκών διαβητικής αιτιολογίας.

Η μελέτη των Onesti et al. έδειξε ότι η κολλαγενάση από το *Vibrio alginolyticus* με υαλουρονικό οξύ είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση της νέκρωσης των ιστών, τη μείωση του πόνου και τη βελτίωση των ορίων του τραύματος.

Η μελέτη των Jimenez et al. έδειξε ότι η CCO είναι μια αποτελεσματική θεραπεία απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων για τα έλκη κάτω άκρων διαβητικής αιτιολογίας επιτυγχάνοντας ταχύτερη μείωση του μεγέθους του έλκους σε σχέση με την εφαρμογή υδρογέλης.

Στην μελέτη των Montley et al φάνηκε ότι τα προϊόντα αλοιφής κλωστριδιακής κολλαγενάσης

και προϊόντα αργύρου προάγουν τη μείωση της περιοχής του έλκους με ασφάλεια

Στις μελέτες του Shoma tet et al φάνηκε ότι ο ενζυματικός καθαρισμός με βρομελίνη ESX είναι μία αποτελεσματική μη επεμβατική μέθοδος απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων για χρόνια έλκη, με ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας, οδηγεί σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων και γίνεται καλά ανεκτή. Παρόλα αυτά, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών και διαφορετικής αιτιολογίας τραύματα διερεύνηση βέλτιστης δόσης και δοσολογικών σχημάτων.

Μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση των Ramundo et al ²⁰ που δημοσιεύθηκε το 2009 αποκάλυψε ότι η κολλαγενάση ήταν μια αποτελεσματική και επιλεκτική μέθοδος απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων στα έλκη πίεσης των κάτω άκρων και των εγκαυμάτων. Με βάση την ανασκόπηση 12 μελετών (10 RCTs και 2 συγκριτικές μελέτες κοορτής), οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το ενζυμικό προϊόν ήταν ασφαλές για χρήση στον παιδιατρικό, ενήλικο και γηριατρικό πληθυσμό. Ωστόσο, ανέφεραν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες σημειώθηκαν ήπιες και παροδικές και ότι η κολλαγενάση μπορεί να προκαλέσει παροδικό αίσθημα νυγμού. Σε ότι αφορά την εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων φάνηκε σε όλες τις μελέτες ότι είναι ασφαλής μέθοδος.

Ωστόσο σε ότι αφορά σε τραύματα εγκαυματικής αιτιολογίας πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των Pham et al ²¹ έδειξε ότι σε σύγκριση με την εναλλακτική θεραπεία, η χρήση της κολλαγενάσης ως παράγοντα απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων σχετίζεται με αυξημένο

κίνδυνο σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών (RR: 1-79, 95% CI 1-24-2-59, I2 = 0%, P = 0-002). Κατά τη θεραπεία των εγκαυμάτων και σε σύγκριση με τη σουλφαδιαζίνη αργύρου, η χρήση κολλαγενάσης με τοπικά αντιβιοτικά ως παράγοντα αποτριβής σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών (RR: 2-47, 95% CI 1-04-5-90, I2 = 21%, P = 0-04).

Περιορισμοί της μελέτης

Ο μικρός αριθμός των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που εντοπίστηκαν στην ανασκόπηση αποτελεί σημαντικό περιορισμό στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Οι ίδιες οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται ελεγχόμενες δοκιμές με μεγαλύτερο δείγμα για περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς της ως προς την επούλωση των ελκών και της ασφάλειας της μεθόδου, καθώς το δείγμα αυτών θεωρήθηκε μη επαρκές και σε κάποιες εξ αυτών, οι διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των τραυμάτων και η μη τυποποίηση της θεραπείας κατά την περίοδο παρακολούθησης, επηρέασαν τα αποτελέσματα. Επίσης στις περισσότερες από αυτές χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά σκευάσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη διερεύνηση της επίδρασης της ενζυματικής απομάκρυνσης ιστικών νεκρώσεων στην επούλωση ελκών διαβητικής αιτιολογίας, είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό, μικρές και μη άριστης μεθοδολογικής ποιότητας, καθώς τα δείγματα ήταν

μη επαρκή, κάποιες έρευνες ήταν μη τυφλές με κίνδυνο μεροληψίας, περιορίζοντας τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, την εγκυρότητά τους και τη στατιστική σημαντικότητά τους. Τα στοιχεία δείχνουν ότι στην ενζυματική απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων, διαπιστώθηκε ότι η κολλαγενάση προστατεύει το δέρμα πέριξ του τραύματος και προκαλεί λιγότερο πόνο στους ασθενείς. Επιπλέον η βρομελίνη είναι πιθανόν ασφαλής και αποτελεσματική καθώς και ανεκτή από τον ασθενή.

Προκειμένου η αξιολόγηση της τεχνικής να είναι αποτελεσματική, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (Randomized Clinical Trials – RCTs), επαρκούς μεγέθους και με αρκετά μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης. Οι μελλοντικές δοκιμές που θα διερευνούν την ενζυματική απομάκρυνση ιστικών νεκρώσεων και επούλωσης τραυμάτων είναι μείζονος σημασίας να τυχαιοποιούνται σωστά με κρυφή κατανομή, να διαθέτουν επαρκές μέγεθος δείγματος, να είναι αμερόληπτες και αντικειμενικές.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΕΤΟΣ-ΧΩΡΑ | ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΣΚΟΠΟΣ | ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ | ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ |
|---------------------------------------|---|--|--|---|
| Onesti, et al 2016, Ιταλία | Προοπτική Συγκριτική μελέτη Διάρκεια θεραπείας: <8 εβδομάδες Σκοπός: Σύγκριση των τύπων κολλαγενασών με μηχανικό καθαρισμό | n= 90 ασθενείς Μέθοδος: Ομάδα Β: 30 ασθενείς χρήση αλοιφής κολλαγενάσης από το <i>Vibrio alginolyticus</i> Ομάδα Ν: 30 ασθενείς χρήση αλοιφής κολλαγενάσης από το <i>Clostridium histolyticum</i> Ομάδα Μ: 30 ασθενείς με κλασικό μηχανικό καθαρισμό | Πλήρης επούλωση τραύματος σε 8 εβδομάδες: σε 24 ασθενείς (27%) (10 ομάδας Β, 8 ομάδας Ν, 6 ομάδας Μ) Περιοχή απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων: Στις 4 εβδομάδες η ομάδα Β μεγαλύτερη από τις ομάδες Ν και Μ Μειωμένη βαθμολογία VAS Στις ομάδες Β + Ν έναντι της ομάδας Μ, ομάδα Β έναντι της ομάδας Ν | Περιορισμοί: Δεν αναφέρονται Συμπεράσματα: Κολλαγενάση από <i>V. alginolyticus</i> με υαλουρονικό οξύ: <ul style="list-style-type: none"> Μεγάλη διαχειρίσιμη ικανότητα, διασφαλίζοντας την προστασία του δέρματος γύρω από το τραύμα Λιγότερος πόνος |
| Jimenez et al. 2017, Η.Π.Α | Τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη Διάρκεια θεραπείας: έως 12 εβδομάδες, Σκοπός: Αξιολόγηση αποτελεσμάτων σχετικά με τη χρήση αλοιφής κλωστριδιακής κολλαγενάσης (Clostridial Collagenase Ointment- CCO) σε ασθενείς με ΣΔ 1 ή 2 και νευροπαθητικό, μη ισχαιμικό έλκος | Υλικό: n=209 Μέθοδος: ενζυματικός καθαρισμός παράλληλα με περιοδικό αιχμηρό (με νυστέρι) καθαρισμό & μπότα ή συσκευή αποφόρτισης Ομάδα CCO: εφαρμογή CCO/ημέρα πάχους ~2 mm, Ομάδα Standard Care-SC: εφαρμογή υδρογέλης | Μέσες ποσοστιαίες μειώσεις: Ομάδα CCO μεγαλύτερες (μέσος όρος 55% έναντι 41%) Μη επουλωμένα έλκη: διασταυρώθηκαν στην άλλη ομάδα -> μεγαλύτερο ποσοστό επούλωσης στα άτομα που άλλαξαν σε CCO (33%) έναντι με εκείνα που άλλαξαν σε SC (8%) | Περιορισμοί: <ul style="list-style-type: none"> Μέγεθος δείγματος μη επαρκές Απαραίτητη συσκευή αποφόρτισης λόγω μη καθολικής συμμόρφωσης Συμπεράσματα: Θετικά αποτελέσματα σχετιζόμενα με τον ενζυματικό καθαρισμό με θεραπεία CCO 6 εβδομάδες μετά |
| Shoham et al. 2018, Ισραήλ | Προοπτική Συγκριτική Μελέτη Διάρκεια θεραπείας: <12 εβδομάδες, Σκοπός: Αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του ενζυματικού καθαρισμού χρόνιων τραυμάτων με βάση τη βρομελίνη, σε ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση ή δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργικές μεθόδους. | Υλικό: n=24 (δύο μελέτες σε 2 μεγάλα πανεπιστημιακά ιατρικά κέντρα, 14 ασθενείς στο 1 ^ο και 10 ασθενείς στο 2 ^ο) Έως 11 διαδοχικές καθημερινές 4ωρες εφαρμογές BBD Εκ των υστέρων θεραπεία πλήρους επούλωσης | Απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων: 68% ± 30% σε 3,5 ± 2,8 συνεδρίες Δεκαεπτά αποκρινόμενα τραύματα (φλεβικής, διαβητικής, πιεστικής και μετατραυματικής αιτιολογίας): απομάκρυνση των ιστικών νεκρώσεων 85% ± 12% σε 3,2 ± 2,5 εφαρμογές. Επτά έλκη μη ανταποκρινόμενα (αρτηριακής-μετεχειρητικής αιτιολογίας) | Περιορισμοί: Μικρός αριθμός περιπτώσεων πολλαπλών αιτιολογιών χωρίς σύγκριση ομάδας ελέγχου Συμπεράσματα: Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενζυματικού καθαρισμού με βάση τη βρομελίνη σε χρόνια τραύματα |

| | | | | |
|--|---|---|---|--|
| | | | Απομάκρυνση ιστικών νεκρώσεων 26% ± 13% σε 4,3 ± 3,5 εφαρμογές | |
| Motley et al 2018, Η.Π.Α. , | Προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη Διάρκεια θεραπείας: < 6 εβδομάδες Σκοπός: Σύγκριση αποτελεσμάτων χρήσης αλοιφής κλωστριδικής κολλαγενάσης (CCO) ή προϊόντων αργύρου, και τα δύο σε συνδυασμό με χειρουργικό καθαρισμό | Υλικό: n=102 (51 άτομα σε κάθε ομάδα) Μέθοδος: Τυχαιοποιημένη καθημερινή θεραπεία των ατόμων είτε με CCO είτε με προϊόν που περιείχε άργυρο για 6 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια περίοδο παρακολούθησης 4 εβδομάδων | Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μέσης ποσοστιαίας μείωσης περιοχής έλκους & μέσου χρόνου επούλωσης Μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων ελκών στην ομάδα με άργυρο συγκριτικά με την ομάδα με χρήση αλοιφής κλωστριδικής κολλαγενάσης | Περιορισμοί: • Μη χρήση συγκεκριμένου τύπου προϊόντος αργύρου. • Αξιολόγηση λοίμωξης του έλκους μη βασιζόμενη σε αποτελέσματα καλλιέργειας και αριθμητικών δεδομένων. • Μικρό μέγεθος μελέτης Συμπεράσματα: Προϊόντα αλοιφής κλωστριδικής κολλαγενάσης και προϊόντα αργύρου προάγουν τη μείωση της περιοχής έλκους με ασφάλεια |
| Shoham et al 2021, Ισραήλ | Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή Διάρκεια θεραπείας: > 12 εβδομάδες Σκοπός: Αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ενζυματικού καθαρισμού με βρομελίνη (ESX) χρόνιων τραυμάτων | Υλικό: n=73 Ομάδα ESX= 49 Ομάδα υδρογέλης= 24 Μέθοδος: Καθημερινές 4ωρες τοπικές εφαρμογές ESX ή υδρογέλης. Μετά τη θεραπεία παρακολούθηση ασθενών έως και 6 μήνες | Ομάδα ESX: • Υψηλότερη συχνότητα πλήρους απομάκρυνσης των ιστικών νεκρώσεων • Ευνοϊκό όφελος σχετικά με το προφίλ κινδύνου | Περιορισμοί: • Ομάδες αιτιολογίας μικρές • Μελέτη μη διπλά τυφλή • Απαιτούνται μελέτες μεγαλύτερων χρονικά εφαρμογών Συμπεράσματα: ESX: • Αποτελεσματικός, μη χειρουργικός παράγοντας καθαρισμού χρόνιων ελκών, • Υψηλότερη πλήρης απομάκρυνση |

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Almigbal TH, Alzarrah SA, Aljanoubi FA, Alhafez NA, Aldawsari MR, Alghadeer ZY, Alrasheed AA. Clinical Inertia in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 ;59(1):182
2. Πολυκανδριώτη Μ., Καλογιάννη Α. Η συμβολή της ενημέρωσης στη ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη, τύπου ΙΙ. *Το Βήμα του Ασκληπιού*. 2008;7(2):152-161
3. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819844694.
4. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS ONE*. 2018;13:e0194127.
5. Polikandrioti M. Quality of life in diabetic foot ulcer, grade 3: associated demographic factors. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022;64(2):229-239.
6. Polikandrioti M, Vasilopoulos G, Dousis E, Gerogianni G, Panoutsopoulos G, Dedes V, Koutelekos I. Quality of Life and Self-care Activities in Diabetic Ulcer Patients, Grade 3: Gender Differences. *J Caring Sci*. 2021;10(4):184-190.
7. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
8. Laopoulou F, Kelesi M, Fasoi G, Vasilopoulos G, Polikandrioti M. Perceived Social Support in Individuals With Diabetic Foot Ulcers: A Cross-sectional Survey. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2020;47(1):65-71.
9. Polikandrioti M, Vasilopoulos G, Koutelekos I, Panoutsopoulos G, Gerogianni G, Babatsikou F, Zartaloudi A, Toulia G. Quality of Life in Diabetic Foot Ulcer: Associated Factors and the Impact of Anxiety/Depression and Adherence to Self-Care. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;19(2):165-179.
10. Elraiyah T, Domecq JP, Prutsky G, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, Hasan R, Firwana B, Prokop LJ, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2016;63(2 Suppl):37S-45S.e1-2.
11. Smith J. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003556.
12. Edwards J, Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD003556.
13. Mohd Zubir MZ, Holloway S, Mohd Noor N. Maggot Therapy in Wound Healing: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6103.
14. Onesti MG, Fioramonti P, Fino P, Sorvillo V, Carella S, Scuderi N. Effect of enzymatic debridement with two different collagenases versus mechanical debridement on chronic hard-to-heal wounds. *Int Wound J*. 2016;13(6):1111-1115.
15. Jimenez JC, Agnew PS, Mayer P, Clements JR, Caporusso JM, Lange DL, Dickerson JE Jr, Slade HB. Enzymatic Debridement of Chronic Nonischemic Diabetic Foot Ulcers: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Wounds*. 2017;29(5):133-139
16. Shoham Y, Krieger Y, Tamir E, Silberstein E, Bogdanov-Berezovsky A, Haik J, Rosenberg L. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: A preliminary report. *Int Wound J*. 2018;15(5):769-775.
17. Motley TA, Caporusso JM, Lange DL, Eichelkraut RA, Cargill DI, Dickerson JE Jr. Clinical Outcomes for Diabetic Foot Ulcers Treated with Clostridial Collagenase Ointment or with a Product Containing Silver. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2018;7(10):339-348.
18. Shoham Y, Shapira E, Haik J, Harats M, Egozi D, Robinson D, Kogan L, Elkhatib R, Telek G, Shalom A. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: Results of a multicentre randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2021;29(6):899-907.
19. Pham CH, Collier ZJ, Fang M, Howell A, Gillenwater TJ. The role of collagenase ointment in acute burns: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care*. 2019 Feb 1;28(Sup2):S9-S15. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup2.S9. PMID: 30767636; PMCID: PMC6383798.
20. Ramundo J, Gray M. Collagenase for enzymatic debridement: a systematic review. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2009 Nov-Dec;36(6 Suppl):S4-11. doi: 10.1097/WON.0b013e3181bdf83. PMID: 19871111

19918148.

21. Patry J, Blanchette V. Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2017 Dec;14(6):1055-1065. doi: 10.1111/iwj.12760. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28440050; PMCID: PMC7950028.