

Horizon Scanning report No. 13

**Terapia ad onde d'urto
in vulnologia**

Luglio 2013

Metodi

Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, è un ente pubblico per la promozione dell'innovazione e dello sviluppo nella sanità Italiana e svolge un servizio di Early Awareness and Alert (EAA) sulle tecnologie sanitarie attraverso attività di Horizon Scanning (HS).

Agenas rappresenta il nodo centrale della RIHTA, Rete Italiana per l'Health Technology Assessment. Le attività di HS e HTA sviluppate da Agenas sono svolte con il contributo di Regioni, Province Autonome e Agenzie Regionali di Sanità Pubblica.

L'intero processo di HS e i metodi adottati per ciascuna delle fasi del processo sono descritti dettagliatamente sul portale www.agenas.it

Il presente documento deve essere citato come:

Migliore A, Angiulli V, Gillespie F, Graps E. Terapia ad onde d'urto in vulnologia. Agenas, Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Roma, Luglio 2013.

Ogni riproduzione del documento o di parte dello stesso è vietata. Il contenuto intellettuale del documento è di proprietà di Agenas.

Informazioni sul contenuto possono essere richieste presso:

Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
Sezione Iss – Innovazione, sperimentazione e sviluppo
Via Puglie, 23 - 00187 Roma
e-mail: hta@agenas.it

Limitazioni

Il presente documento è basato su informazioni disponibili al momento delle ricerche e non contiene riferimenti a successivi sviluppi o perfezionamenti della tecnologia oggetto di valutazione. Le considerazioni sull'efficacia, la sicurezza o la costo-efficacia della tecnologia oggetto di valutazione riportate nel documento sono, pertanto, non definitive e di carattere provvisorio.

Autori

Il presente rapporto di Horizon Scanning è stato preparato da:

Antonio Migliore (Agenas)

Vito Angiulli (Nucleo Tecnico HTA, Regione Puglia)

Francesca Gillespie (Agenas)

Elisabetta Anna Graps (Agenzia Regionale Sanitaria della Puglia)

Ricerche bibliografiche effettuate da:

Patrizia Brigoni (Agenas)

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli Autori detiene o deteneva azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati nel presente documento.

Ringraziamenti

Mauro Picardo (*Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma*); Raoul Saggini (*Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara*); Tom Jefferson (*Agenas, Roma*); Simona Paone (*Agenas, Roma*); Marina Cerbo (*Agenas, Roma*);

Nome della tecnologia/procedura: **Terapia ad onde d'urto
in vulnologia**

Popolazione target

La terapia ad onde d'urto (extracorporeal shock wave therapy, ESWT) è proposta, come terapia aggiuntiva al trattamento standard, per la cicatrizzazione delle ferite dei tessuti molli, sia croniche (ad es., ulcere croniche, ulcere del piede in pazienti diabetici di tipo II) che acute (ad es., ustioni, ferite traumatiche, flap cutanei) [Mittermayr R, 2012].

Descrizione della procedura e della tecnologia

Il primo esempio di applicazione clinica della ESWT risale al 1980 per la frammentazione di calcoli renali (litotripsia) [Jocham D, 1986]. Dopo l'ampio impiego in urologia, sono state suggerite altre indicazioni in ortopedia, quali il trattamento delle pseudoartrosi ossee e delle tendinopatie [Valchanou VD, 1991]. La ESWT, proprio come altre terapie quali la terapia a pressione negativa, l'ossigenoterapia iperbarica e la terapia ad ultrasuoni, è stata recentemente proposta per il trattamento delle ferite, in combinazione con la terapia standard. I sistemi per la ESWT sviluppati per questa indicazione sono l'oggetto del presente report di HS.

Sebbene i meccanismi di azione della ESWT per il trattamento delle ferite siano ancora in fase di studio, il principio alla base della sua efficacia è spiegato assumendo che le sollecitazioni meccaniche delle onde d'urto (compressioni impulsive seguite da decompressioni capaci di causare fenomeni di cavitazione) inducono risposte biologiche complesse (signalling cellulare, rilascio di fattori, citochine e chemochine) coinvolte nel coadiuvare la perfusione tissutale e l'angiogenesi, entrambe cruciali per il processo di guarigione della ferita. Inoltre, l'effetto antimicrobico delle onde d'urto sembra sopprimere lo stato pro-infiammatorio portando effetti positivi [Mittermayr R, 2012].

I sistemi per la ESWT indicati per il trattamento delle ferite disponibili sul mercato utilizzano generatori elettro-idraulici. Il generatore aziona l'elettrodo (incorporato nell'applicatore) che è immerso in un mezzo conduttore. La scarica ad alta tensione comprime istantaneamente il mezzo circostante producendo un'onda d'urto sferica che può essere riverberata da un deflettore verso l'apice dell'applicatore e infine concentrata vicino la sua punta. I parametri tipici di trattamento in vulnologia sono: densità del flusso energetico (0,05-0,20 mJ/mm², di solito 0,1); frequenza impulsi (3-5 Hz, di solito 4) [Antonic V, 2011]. La modalità di trattamento dipende dalla condizione (la natura della ferita) e la durata varia a seconda dell'estensione o dalla tipologia della ferita.

Importanza clinica e peso della malattia

Il processo di cicatrizzazione delle ferite è caratterizzato da tre fasi: i) infiammatoria, ii) proliferativa, e iii) di maturazione [Steed DL, 2003; Harding KJ, 2002]. Anche se distinte, queste fasi si sovrappongono durante il

processo di cicatrizzazione. Le ferite che cicatrizzano in maniera appropriata progrediscono ordinatamente attraverso queste fasi nel giro di 8 settimane circa. Le ferite con problemi di cicatrizzazione sono spesso “bloccate” in una di queste fasi, il più delle volte nella fase infiammatoria e proliferativa [Douglass J, 2003; Henry G, 2003]. Le ferite con difetti di cicatrizzazione sono spesso classificate come acute o croniche [Lazarus GS, 1994]; Le ferite acute hanno generalmente una durata inferiore a 8 settimane e non hanno ancora completato il naturale processo di guarigione.

Esiste un gran numero di fattori in grado di impedire la cicatrizzazione e predisporre il paziente allo sviluppo di lesioni croniche [Williams JZ 2003; Steed DL, 2003]. Questi includono sia fattori sistemici (per es. malnutrizione, disordini metabolici e farmaci) sia fattori locali (per es. ipossia tissutale, infezione, letto della ferita asciutto) [Stadelman WK, 1998]. Ciascun tipo di ferita ha caratteristiche fisiologiche distinte [Valencia IC, 2001] ma la gran parte delle ferite croniche, se non tutte, condividono aspetti comuni quali i) invecchiamento cellulare e sistemico, ii) danneggiamento da ripetuta ischemia-riperfusion, iii) colonizzazione batterica con conseguente risposta infiammatoria [Mustoe T, 2004]. Le strategie di trattamento approcciano tutti i tre gli aspetti sopra citati [Samson DJ, 2004].

Le ferite croniche sono una fonte importante di morbidità, conducono a una considerevole disabilità e sono associate ad un incremento di mortalità; hanno dunque un impatto significativo sulla salute pubblica e sul dispendio di risorse sanitarie [Petrie NC, 2003]. Poiché le ferite cutanee rappresentano un gruppo eterogeneo e complesso di disordini, con una grande varietà di cause, le stime dei tassi di prevalenza ed incidenza possono variare per tipologia di ferita, setting assistenziale, classe d'età e qualità delle cure ma anche a causa delle differenze all'interno delle metodiche di indagine delle stesse [Graham ID, 2003; Gregor S, 2008]. Circa il 70% delle ferite cutanee sono classificate come ulcere da decubito, ulcere diabetiche, o ulcere vascolari [Valencia IC, 2001; Stadelman WK, 1998]. Uno studio osservazionale Europeo sulla prevalenza delle ulcere da pressione, che ha arruolato 13.081 pazienti Italiani provenienti da 24 differenti ospedali, ha mostrato un tasso di prevalenza italiano del 10,97% [Clark M, 2004]. Diversi studi condotti in più regioni d'Italia hanno riportato risultati simili [Capon A, 2004; Bernabei R, 2011; PNLG-ISS, 2008]. Altre cause meno frequenti di ferite dei tessuti molli includono malattie infiammatorie, neoplasie maligne, ustioni e danni da radiazioni [Valencia IC, 2001].

Le ferite dei tessuti molli sono comunemente trattate con un'adeguata preparazione del letto della ferita attraverso sbrigliamento chirurgico e non-chirurgico (per es. enzimatico), con l'applicazione di speciali bendaggi e con interventi di natura medica o chirurgica in favore della rivascularizzazione e del drenaggio per evitare la necrosi da pressione [Mittermayr R, 2012]. A causa della natura multifattoriale della condizione, sono state proposte delle terapie aggiuntive per accelerare la cicatrizzazione e per diminuire sia il disagio e la ridotta qualità della vita del paziente che i costi sanitari legati al tipico prolungamento dell'assistenza.

Prodotti, Produttori, Distributori e Certificazioni

Abbiamo identificato 2 sistemi ESWT per il trattamento delle ferite: dermaPACE, prodotto da SANUWAVE Health, Inc., e dermagold 100, prodotto da MTS Medical, UG.

Entrambi utilizzano un generatore di onde d'urto elettroidraulico ma mentre dermaPACE ha un deflettore che crea un'area focale ellissoidale di circa 7 mm di diametro e circa 40 mm di lunghezza dalla punta dell'applicatore, nel sistema dermagold 100 l'area focale è più ampia (15 mm di diametro e 45 mm dall'applicatore).

- dermagold ha ottenuto la marcatura CE nel 2005 con il modello “OW180C”; nel 2008,

successivamente a modifiche progettuali della console con il modello "100", è stato necessario ottenere un nuovo marchio CE.

- dermaPACE ha ottenuto la marcatura CE nel 2007.

Ad oggi, nessuno dei sistemi è stato approvato dalla FDA per l'utilizzo clinico; i produttori hanno dichiarato che gli studi clinici per ottenere l'approvazione della FDA sono in corso.

Entrambi i sistemi sono costituiti da una console, che ospita il generatore di onde d'urto e l'elettronica di controllo, e da un applicatore, usato per somministrare il trattamento direttamente sulla ferita. Il trattamento viene somministrato secondo uno specifico protocollo, fornito dal produttore, e secondo la condizione da trattare (cioè in base alla ferita da trattare). Ogni trattamento è preceduto dalla preparazione standard della ferita e dal suo sbrigliamento; un gel di accoppiamento sterile deve essere utilizzato su tutta la regione della ferita e sulle aree prossime ad essa; in base alle esigenze del paziente, possono essere forniti dispositivi per la protezione acustica. La ferita deve essere trattata quando rivolta verso l'altro. Utilizzando dermaPACE, potrebbe essere necessaria una anestesia locale, per alcune tipologie di ferite, come ad esempio le ustioni. Utilizzando dermagold 100, l'anestesia locale non è necessaria. Dopo il trattamento, la ferita deve essere medicata secondo la pratica standard.

Nome prodotto [Produttore]	Distributore	Marchio CE	RDM	FDA
dermagold 100™ [MTS Medical, UG]	HMT Srl	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
dermaPACE™ [SANUWAVE Health, Inc.]	Matek Srl	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Contesto di utilizzo

Con entrambi i sistemi ESWT, la terapia può essere somministrata sia in un contesto di medicina generale che in un ambulatorio specialistico, senza necessità di ricovero.

<input type="checkbox"/> Domicilio	<input type="checkbox"/> Ospedale	<input checked="" type="checkbox"/> Ambulatorio
<input type="checkbox"/> Pronto Soccorso	<input type="checkbox"/> Altro:	

Livello di sviluppo/grado di diffusione in Italia

Al momento (Luglio 2013), dermagold 100 e dermaPACE sono distribuiti in Italia rispettivamente da HMT Srl e Matek Srl.

MTS Medical ha dichiarato che dermagold 100 è utilizzato in Italia in 3 centri (Istituto Humanitas, Rozzano; Università La Sapienza, Roma; Università "G. D'Annunzio", Chieti).

SANUWAVE Health ha dichiarato che dermaPACE è stato utilizzato in Italia solo in 2 studi clinici: i) un RCT in doppio cieco, iniziato nel 2012, finalizzato alla valutazione dell'efficacia della ESWT sulle ulcere croniche del piede diabetico. Venti pazienti sono stati trattati: 10 con ESWT e 10 con procedura "sham" (gruppo di controllo); gli outcome erano: tasso di guarigione, il tempo di guarigione, granulazione del tessuto, frequenza di ripetizione, eventi avversi. Lo studio è stato svolto presso il Dip. di Endocrinologia e Metabolismo della Az. Osp. Universitaria Pisana; ii) una serie di 10 pazienti è stata trattata presso il Centro Vulnologico Italiano, Torino. I pazienti soffrivano di ulcere vascolari di diversa origine, che non rispondevano al trattamento standard di 4 settimane. Gli outcome erano: riduzione della lesione, tasso di guarigione, punteggio WBC.

<input type="checkbox"/> Pre-marketing	<input type="checkbox"/> In commercio da 1-6 mesi	<input type="checkbox"/> In commercio da 7-12 mesi
<input checked="" type="checkbox"/> In commercio da > 12 mesi	<input type="checkbox"/> Non identificato	

Comparatori

La ESWT si propone come terapia aggiuntiva per la cicatrizzazione delle ferite dei tessuti molli, cioè in combinazione alla terapia standard. Altre terapie e tecnologie, come la terapia a pressione negativa (NPWT), l'ossigenoterapia iperbarica (HBOT), l'ultrasuonoterapia, l'uso del fattore di crescita BB ricombinante derivato da piastrine di origine umana (rPDGF-BB), e l'uso di prodotti di matrice acellulare, devono essere considerati come "competitors" della ESWT e non come comparatori.

Efficacia e sicurezza

Abbiamo effettuato ricerche sul database EuroScan (1 Luglio 2013) relativamente all'utilizzo della ESWT in vulnologia. E' stato identificato un report sul sistema dermagold [ANZHSN, 2009]. Gli autori hanno concluso che *"le prove disponibili sull'utilizzo della ESWT per la guarigione delle ferite sono limitate. Inoltre, il comparatore utilizzato nell'unico RCT identificato è stato un controllo piuttosto che un comparatore attivo come l'HBOT, inoltre non sono disponibili informazioni sui costi"*. Questo report non ha avuto aggiornamenti dal 2009. Abbiamo effettuato ricerche sui database: MEDLINE (24 giugno 2013), Embase (24 giugno 2013), e The Cochrane Library (24 giugno 2013), alla ricerca di studi, pubblicati a partire dal 2007, in italiano o in inglese, relativi all'efficacia e la sicurezza della ESWT per il trattamento di ferite croniche o acute con uno o entrambi i sistemi identificati, cioè, dermaPACE e dermagold 100, in tutti i tipi di pazienti (umani). I risultati della ricerca (n = 388) sono stati sottoposti a screening per titolo e abstract. Dieci le citazioni considerate eleggibili per l'analisi in full-text: 5 studi di revisione e 5 studi primari. Tuttavia, abbiamo notato che alcuni autori hanno utilizzato litotritori o l'applicatore dermagold (definito negli studi "OW180C") con il generatore orthowave (MTS Medical, UG), specifico per le indicazioni ortopediche. Per tale motivo abbiamo deciso di non limitare i criteri di inclusione ai due sistemi identificati. Applicando questo criterio abbiamo inserito altri 5 studi primari (Tabella 1). Uno degli studi di revisione non era accessibile in full-text [Dinh T, 2011] mentre un nuovo studio di revisione, non identificato dalle nostre ricerche iniziali, è stato fornito da uno dei produttori [Antonic V, 2011]. Sono stati infine 5 gli studi di revisione da essere considerati in full-text.

La revisione di Game et al. [Game FL, 2012] valuta gli interventi per migliorare la guarigione delle ulcere

croniche del piede in pazienti diabetici. Relativamente alla ESWT, gli autori hanno identificato due degli studi primari che abbiamo incluso nel presente rapporto di HS [Moretti B, 2009; Wang CJ, 2009] e hanno concluso che nell'articolo di Moretti et al. *"Non vi era alcuna differenza nella guarigione a 20 settimane, anche se il tempo di guarigione per i pochi che guariti era risultato essere significativamente più breve. La forza della significatività statistica è sorprendente per tali piccoli numeri e ciò potrebbe essere dovuto all'uso inappropriato della statistica parametrica"*. Tuttavia, il sistema utilizzato in Moretti et al. non è indicato per il trattamento delle ferite (Tabella 1). In merito a Wang et al. hanno concluso *"di nuovo metodologicamente debole, la segnalazione di una differenza significativa tra i due gruppi è stata basata su un curioso out come composito della percentuale di ulcere guarite, o 'migliorate per più del 50%'. Le nostre rielaborazioni sulla base dei dati grezzi forniti nello studio mette in dubbio anche questi risultati"*.

Anche la revisione di Gottrup et al. [Gottrup F, 2012] si è concentrata sulle tecniche e dispositivi per il trattamento delle ulcere del piede nei pazienti diabetici, e comprendeva gli stessi due studi citati prima [Moretti B, 2009; Wang CJ, 2009]. Nelle conclusioni gli autori hanno affermato: *"Nessuno di questi studi riporta prove di evidenza convincente per introdurre nella pratica clinica questo tipo di trattamento"*.

La revisione di Mittermayr et al. [Mittermayr R, 2012] e quella di Qureshi et al. [Qureshi AA, 2011] si sono concentrate esclusivamente sulla ESWT per il trattamento delle ferite. Rispettivamente, 7 e 6 dei 10 studi primari che abbiamo identificato sono stati inclusi in queste due revisioni. Nella revisione di Mittermayr et al. [Mittermayr R 2012] gli autori hanno concluso che *"l'attuale evidenza clinica è scarsa poiché derivante da studi con bassa numerosità. Pertanto, è essenziale effettuare ulteriori studi clinici randomizzati controllati con un numero sufficiente di soggetti che confermino questi risultati promettenti"*. Nella recensione di Qureshi et al. [Qureshi AA, 2011] gli autori hanno concluso che *"saranno necessari ulteriori studi scientifici di base assieme a studi randomizzati controllati e studi di registro per documentare esiti clinicamente rilevanti e per aumentare la comprensione di questa tecnologia. In particolare, una migliore caratterizzazione degli effetti delle onde d'urto in gruppi omogenei di ferite porterebbe a identificare sottogruppi di pazienti candidati ideali per la ESWT"*. La revisione fornita da uno dei produttori [Antonic V, 2011] comprendeva 9 dei 10 studi primari che abbiamo identificato. Gli autori hanno concluso che *"la letteratura corrente supporta questa modalità di trattamento per la sua efficacia, la riproducibilità, e l'assenza di effetti negativi. [...] Il trattamento è clinicamente efficace, non invasivo (nessuna morbidità legata a procedure chirurgiche), ben tollerato dai pazienti, non richiede anestesia, ed è costo-efficace e facile da applicare in ambito ambulatoriale"*. Data la natura della rivista (attualmente non indicizzata per MEDLINE e, probabilmente, collegabile ai produttori), e considerando che gli autori hanno raggiunto conclusioni abbastanza diverse utilizzando la stessa base di evidenza, non riteniamo opportuno condividere tali conclusioni (ad esempio, gli autori affermano che il trattamento è costo-efficace, senza che sia stata eseguita nessuna analisi economica).

L'unico studio non incluso in nessuna delle revisioni di cui sopra è uno studio retrospettivo che valuta se comorbidità esistenti ed eziologia delle ferite abbiano una influenza sul risultato della guarigione delle ferite dei tessuti molli trattate con ESWT [Wolff KS, 2011]. Tra il 2003 e il 2007, gli autori hanno somministrato la ESWT a 282 pazienti come ultima linea di metodo di trattamento, dove le opzioni di trattamento correnti avevano già fallito per più di un mese. In seguito a questo studio, avente un solo braccio, non-randomizzato, non in cieco, gli autori hanno indagato comorbidità ed eziologia delle ferite. La ESWT è stata somministrata utilizzando la consolle orthowave (MTS Medical, UG) e l'applicatore dermagold OW180C. Gli autori hanno concluso che *"comorbidità ed eziologia delle ferite non hanno alcuna influenza significativa sul successo della ESWT. Solo le caratteristiche della ferita influenzano la guarigione"*.

Abbiamo effettuato ricerche nel database clinicaltrial.gov (17 Giugno 2013) utilizzando "ESWT" come parola chiave e individuato 6 trial registrati in cui ESWT è utilizzato per il trattamento delle ferite (Tabella 2). Due trial risultano completati: uno è un single group assignment e utilizza orthowave con applicatore dermagold

OW180C (i risultati sono pubblicati nello studio di Wolff et al. [Wolff KS, 2011]) e uno utilizza dermagold in un parallel assignment design: standard di cura più ESWT contro terapia standard (i risultati di circa 50 dei 100 pazienti inizialmente coinvolti sono riportati nello studio di Ottomann et al. [Ottomann C, 2012]). Due trial sono in corso (uno di essi è in fase di reclutamento): entrambi utilizzano il sistema dermagold in un parallel assignment design (standard di cura più ESWT contro terapia standard). Due trial (uno su dermaPACE e uno su dermagold) risultano in “stato sconosciuto” poiché le informazioni sul database non sono state verificate di recente.

Benefici potenziali per i pazienti

L'integrazione della ESWT nella pratica clinica avrebbe un grande impatto in termini di riduzione dei tempi di cicatrizzazione delle ferite croniche e acute, riduzione del numero di amputazioni, riduzione del dolore.

<input type="checkbox"/> Riduzione della mortalità o aumento della sopravvivenza	<input checked="" type="checkbox"/> Riduzione della morbidità	<input checked="" type="checkbox"/> Miglioramento della qualità della vita (del paziente o degli utilizzatori)
<input type="checkbox"/> Monitoraggio più accurato delle condizioni del paziente	<input checked="" type="checkbox"/> Altro: Cicatrizzazione accelerata	<input type="checkbox"/> Non identificati

Costo della tecnologia

Poiché la ESWT è additiva al trattamento standard, la sua introduzione sarà collegata, ad una prima analisi, all'introduzione di nuovi costi (ad es. acquisizione della tecnologia, dispositivi monouso, formazione operatori). Tuttavia, il suo utilizzo contribuirebbe alla riduzione del numero di ricoveri e influirebbe sulla comorbidità dei pazienti e ciò verrebbe tradotto in un risparmio economico.

Entrambi i sistemi ESWT hanno bisogno di dispositivi monouso e consumabili per ogni singola applicazione (una cover sterile per l'applicatore e del gel di accoppiamento sterile per consentire la trasmissione dell'onda al tessuto). L'applicatore inoltre richiede la rigenerazione una volta esaurito (dopo un dato numero di scariche). Il tutto è fornito dai produttori.

I seguenti prezzi di listino sono stati forniti dai produttori (IVA esclusa):

- dermagold 100: € 55.000; rigenerazione applicatore: € 1.500,00 (dopo 100.000 scariche);
- dermaPACE: € 57.354; rigenerazione applicatore: € 2.868 (dopo 75.000 scariche).

Un'analisi dei costi dettagliata e comparativa è al di là degli obiettivi del presente report di HS. Tuttavia è ragionevole assumere che il costo per ciclo di trattamento sia paragonabile tra i due sistemi. Al momento (Luglio 2013) non esistono valutazioni economiche sull'utilizzo di dermagold 100 o dermaPACE.

<input type="checkbox"/> Aumento del costo incrementale unitario rispetto all'alternativa	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato all'aumento della domanda	<input type="checkbox"/> Aumento dei costi legato agli investimenti richiesti
<input checked="" type="checkbox"/> Nuove voci di costo	<input type="checkbox"/> Altro:	

Potenziale impatto strutturale ed organizzativo

Impatto strutturale

Non ci sono problemi rilevanti da un punto di vista strutturale. Non è necessaria nessuna fornitura specifica e i requisiti per l'alimentazione dei sistemi ESWT rientrano negli standard delle apparecchiature mediche. Dimensioni e peso di entrambi i sistemi ESWT sono compatibili con le generiche attività operative ambulatoriali.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di attrezzature	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzabile sempre	<input type="checkbox"/> Utilizzabile solo in condizioni specifiche
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di attrezzature	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Impatto organizzativo

Secondo quanto dichiarato da MTS Medical, la ESWT con dermagold 100 deve essere eseguita esclusivamente da un medico formato; è consigliato, come training, il trattamento di 20-30 pazienti, sotto la supervisione di un medico esperto. Inoltre, il medico che voglia somministrare ESWT, deve partecipare a un seminario di certificazione presso l'International Society for Medical Treatment Shockwave (ISMST) o ad un corso analogo che tratti fisica delle onde ad alta pressione, meccanica delle onde d'urto, risposta biologica alle onde d'urto, stato attuale della ricerca, indicazioni e controindicazioni del trattamento. I costi di formazione non sono a carico del produttore o del distributore e sono definite da organizzazioni scientifiche (ISMST e DIGEST).

Secondo quanto dichiarato da SANUWAVE Health, la ESWT con dermaPACE può essere effettuata da uno staff formato composto da: infermiere, assistente medico, medico, e podologo. Capacità operative sufficienti possono essere acquisite dopo un corso di formazione di 4-8 ore tenuto da uno specialista, durante il quale le istruzioni di sicurezza e operative sono illustrate assieme alle tecniche di somministrazione del trattamento. In quelle condizioni in cui è necessaria la somministrazione di anestesia locale, una visita anestesiológica dedicata deve essere effettuato da un medico specialista prima del trattamento. I costi di formazione sono a carico del distributore Matek Srl.

<input type="checkbox"/> Aumento del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Necessità di riorganizzazione	<input checked="" type="checkbox"/> Necessità di formazione degli operatori
<input type="checkbox"/> Riduzione del numero di procedure	<input type="checkbox"/> Altro:	<input type="checkbox"/> Non identificato

Osservazioni conclusive

I sistemi per la ESWT indicati per il trattamento delle ferite acute e croniche dei tessuti molli sono sul mercato europeo da alcuni anni (dermagold e dermaPACE hanno ottenuto il marchio CE rispettivamente nel 2005 e 2007). Nessuno dei sistemi risulta essere stato approvato dalla FDA al momento della pubblicazione del presente report di HS. La tecnologia è indicata in aggiunta allo standard di cura, cioè come terapia adiuvante in combinazione con la terapia locale/chirurgica della ferita. Alcuni meccanismi di azione della ESWT nella cicatrizzazione delle ferite sono stati spiegati e sono correlati con la complessa risposta cellulare alle proprietà fisiche delle onde d'urto. Questo si traduce in una riepitelizzazione, neovascolarizzazione, e chiusura della ferita accelerati, effetti positivi sul flusso ematico locale e riduzione del dolore. Le esperienze cliniche su coorti di pazienti sono limitate a serie di casi. I dati comparativi provengono da piccoli gruppi di pazienti. I trial clinici registrati attualmente in corso saranno completati nel 2014-2015. Data la rilevanza della malattia (in realtà, una moltitudine di condizioni) e i relativi costi associati alla gestione delle ferite acute e croniche (spesso prolungata nel tempo con ritardo sulla risoluzione), riconosciamo che, se confermati, i vantaggi in termini di esito promessi potrebbero essere di grande beneficio sia per i pazienti che per il sistema sanitario. Tuttavia, mentre attendiamo i risultati dei trial in corso, riteniamo che l'uso clinico della ESWT debba avvenire all'interno di protocolli che prevedano la generazione di evidenza. Un uso controllato presso i centri di vulnologia, accompagnato da un follow-up documentato, potrebbe essere il passo successivo per generare evidenze cliniche e, nello stesso tempo, valutare aspetti economici.

Prospettive future

Nel 2011 SANUWAVE Health ha reso noti i risultati di uno studio pivotal di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato versus procedura sham, su 206 pazienti. I dati non sono stati pubblicati su rivista. Secondo il produttore, non sono stati dimostrati effetti collaterali rilevanti. SANUWAVE Health ha successivamente lavorato in stretta collaborazione con la FDA per definire il protocollo di un nuovo studio relativo all'approvazione FDA dell'utilizzo di dermaPACE per il trattamento delle ulcere del piede diabetico; l'approvazione FDA è attesa entro il 2014.

Si sta inoltre valutando l'utilizzo della ESWT per l'angiogenesi nell'insufficienza cardiaca ischemica [Tepeköylü C, 2013]. Questa potrebbe rappresentare un'ulteriore applicazione della tecnologia ad onde d'urto nel prossimo futuro. Nel frattempo, la raccolta di dati relativi ai pazienti trattati, contribuirà a migliorare la definizione dei protocolli terapeutici per i diversi tipi di ferite.

Tabella 1: Descrizione degli studi primari identificati sulla ESWT in vulnologia.

Rif. (nazione) [disegno di studio]	Condizione trattata	Sistema (A)	Controllo (B)	Numero di pazienti	Outcome dello studio
Sistemi per ESWT indicati per l'utilizzo in vulnologia					
Arnó, 2010 (Spain) [Prospective series]	Acute deep partial/full thickness burns	dermaPACE	NA	15	Complete healing; Tissue perfusion
Larking, 2010 (United Kingdom) [Double-blind randomised cross-over study]	Patients with chronic neurological conditions and chronic decubitus ulceration	dermagold (OW180C)	Placebo**	9 patients; A: 5 B: 4	Complete healing
Ottomann, 2010 (Germany) [RCT]	Acute traumatic wounds and burns requiring skin grafting	dermagold (OW180C)	Standard care	A: 13 B: 15	Time to complete epithelialisation
Ottomann, 2012 (Germany) [RCT]	Acute or second degree burns	dermagold (OW180C)	Standard care	A: 22 B: 22	Time to complete epithelialisation
Saggini, 2008 (Italy) [Case-control study]	Venous, post-traumatic, and diabetic ulcers	Evotron*	Standard of care	A: 30 B: 10	Wound exudate, granulation, size
Schaden, 2007 (USA) [Prospective series]	Complicated, nonhealing, acute and chronic soft-tissue wounds	dermagold (OW180C)	NA	208	Complete healing
Wang, 2009 (Taiwan) [RCT]	Chronic diabetic foot ulcers	dermagold (OW180C)	HBOT	A: 34 B: 36	Complete healing; No change in wound
Wang, 2011 (Taiwan) [RCT]	Chronic non-healing diabetic foot ulcers	dermaPACE	HBOT	A: 44 B: 40	Complete healing; Improved healing; No change in wound
Wolff, 2011 (Austria) [Retrospective study]	All causes of chronic wounds except circumferential second or higher degree burn wounds	dermagold (OW180C)	NA	258	Wound closure
Sistemi per ESWT non indicati per l'utilizzo in vulnologia					
Moretti, 2009 (Italy) [RCT]	Neuropathic diabetic foot ulcers	Minilith SL1	Standard care	A: 15 B: 15	Complete healing

Legenda: Rif. = riferimento; NA = not applicable; RCT = randomised controlled trial; HBOT = hyperbaric oxygen therapy;

* Evotron (High Medical Technologies) è un marchio di proprietà SANUWAVE Health Inc. (probabilmente è il precursore di dermaPACE).

** Il trattamento placebo è stato somministrato utilizzando un applicatore identico all'originale ma che non produce onde d'urto.

Tabella 2: Trial clinici sulla ESWT registrati su clinicaltrials.gov.

Trial number: "Titolo ufficiale"	Sistema utilizzato	Condizione trattata	Obiettivo dello studio	Modello di intervento	Bracci dello studio		Pazienti arruolati	Date (Inizio – Fine)
					Sperimentale	Comparatore attivo		
RECRUITING								
NCT00486733: "Prospective Randomized Trial of Standard Wound Care Versus Standard Wound Care Plus Shock Wave Therapy for Traumatic Wounds of the Extremity"	dermagold	Soft tissue injuries	"The purpose of this study is to determine if adding ESWT to standard-of-care wound treatment for traumatic extremity wounds helps them heal faster."	Parallel assignment	Standard of care plus ESWT	Standard of care	213	Apr 2007 – Dec 2014
NOT YET RECRUITING								
NCT01499472: "ESWT Treatment of Diabetic Foot VS. Standard Care Trial"	dermagold	Diabetic foot wounds	"The purpose of this study is to determine if ESWT added to standard of care wound therapy significantly improves time to complete wound healing in diabetic foot wounds."	Parallel assignment	Standard of care plus ESWT	Standard of care	300	Jan 2012 – Jan 2015
COMPLETED								
NCT00545896: "Safety and Efficacy Study for the Use of Extracorporeal Shockwaves in the Treatment of Chronic Soft Tissue Wounds" [a]	dermagold (OW180C)	Chronic nonhealing wounds	"To examine the effects of ESWT on chronic wounds."	Single group assignment	ESWT	-	282	Sep 2003 – Sep 2010
NCT01242423: "Accelerated Healing of Second	dermagold	Burn wounds and skin grafts	"The study is to review whether musculoskeletal ESWT can speed	Parallel	Standard of care	Standard of	100	Nov 2006 – Oct 2010

Degree Burns and the Effect of Musculoskeletal Shockwave Therapy on the Recovery of Skin Graft Donor Sites" [b]			up the healing of second-degree burns as well as skin-graft donor sites."	assignment	plus ESWT	care		
UNKNOWN STATUS (the information has not been verified recently)								
NCT01219127: "The Regeneration Effects of Derma-PACE Shockwave in Chronic Diabetic Ulcers"	dermaPACE	Skin ulcers	"The purpose of this study is to evaluate the efficacy of ESWT in chronic foot ulcers, and to compared with that treated with HBO, and to study the molecular and blood flow perfusion before and after ESWT."	Single group assignment	ESWT	-	100	Feb 2009 – Feb 2011
NCT00366132: "DermaGold Indicated for Use of Shockwave Treat of Diabetic Foot Ulcers in Patients With Diabetes Mellitus"	dermagold	Chronic diabetic foot ulcers	"The purpose of this clinical study is to compare the safety and effectiveness of ESWT combined with standard-of-care treatment, to standard-of-care treatment alone to induce healing of a chronic plantar foot ulcer in subjects with diabetes mellitus."	Parallel assignment	ESWT	Not reported	200	Mar 2006 – Not reported

[a] Wolff KS, Wibmer A, Pusch M, Prusa AM, Pretterklieber M, Teufelsbauer H, Schaden W. The influence of comorbidities and etiologies on the success of extracorporeal shock wave therapy for chronic soft tissue wounds: midterm results. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Jul;37(7):1111-9.

[b] Ottomann C, Stojadinovic A, Lavin PT, Gannon FH, Heggeness MH, Thiele R, Schaden W, Hartmann B. Prospective randomized phase II Trial of accelerated reepithelialization of superficial second-degree burn wounds using extracorporeal shock wave therapy. *Ann Surg.* 2012 Jan;255(1):23-9.

Ricerche bibliografiche

Le ricerche sulle banche-dati sono state effettuate il 24 Giugno 2013 utilizzando le seguenti parole chiave per indicare:

- **la tecnologia di interesse:** *extracorporeal shock wave therapy, high-energy shock waves, acoustic pressure wave, dermaPACE, dermagold.*
- **la patologia di riferimento:** *wound healing, injuries, trauma.*

Bibliografia

- Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J et al. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen* 2012; 20(4):456-65.
- Jocham D, Chaussy C, Schmiedt E. Extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol Int* 1986; 41: 357–68.
- Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop* 1991;15: 181–4.
- Antonic V, Mittermayr R, Schaden W, Stojadinovic A. Evidence supporting extracorporeal shockwave therapy for acute and chronic soft tissue wounds. *Wounds* 2011;23(7):204–215.
- Dinh T, Elder S, Veves A. Delayed wound healing in diabetes: Considering future treatments. *Diabetes Manage.* 2011; 1(5):509-19.
- Steed DL. Wound-healing trajectories. *Surg Clin N Am* 2003; 83(3):206-208.
- Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324(7330):160-3.
- Henry G, Garner WL. Inflammatory mediators in wound healing. *Surg Clin N Am* 2003; 83(3):200-201.
- Douglass J. Wound bed preparation: a systematic approach to chronic wounds. *Br J Community Nurs* 2003 Jun;8(6 Suppl):S26-34.
- Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994; 130(4):489-93.
- Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Surg Clin N Am* 2003; 83(3):193-197.
- Stadelman WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg* 1998; 176(Suppl 2A):39S- 47S.
- Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, et al. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:401-421.
- Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg* 2004; 187S:65S-70S.
- Samson DJ. Wound-Healing Technologies: Low-Level Laser and Vacuum-Assisted Closure. Evidence Report/Technology Assessment No. 111. AHRQ Publication No. 05-E005-2. December 2004.
- Petrie NC, Yao F, Eriksson E. Gene therapy in wound healing. *Surg Clin N Am.* 2003;83(3):194–9.
- Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lowerlimb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care.* 2003;16(6):305-316.
- Gregor S, Maegele M, Sauerland S, et al. Negative pressure wound therapy: a vacuum of evidence? *Arch Surg* 2008; 143: 189-96.
- Clark M, Bours G, Defloor T. Pressure ulcer prevalence and monitoring project. EPUAP. *Review* 2002; 4(2): 49-57.
- Bernabei R, Manes-Gravina E, Mammarella F. Epidemiologia delle piaghe da decubito. *G Gerontol*

2011;59:237-243.

PNLG-ISS. Regione Toscana; Ulcere da pressione: prevenzione e trattamento. Programma Nazionale per le Linee Guida, Istituto Superiore di Sanita. Documento 3 del 2005, update 2008.

Capon A, Mastromattei A, Simeoni S, et al. Lesioni da decubito. Indagini di prevalenza in un campione di RSA nel Lazio. Marzo 2004. <http://www.asplazio.it>

ANZHSN. Shock wave therapy for wound healing. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Products – Surgical (ASERNIP-S). 2009.

Dinh T, Elder S, Veves A. Delayed wound healing in diabetes: Considering future treatments. *Diabetes Manage.* 2011; 1(5):509-19.

Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012; 28(SUPPL.1):119-41.

Moretti B, Notarnicola A, Maggio G et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:54.

Wang CJ, Kuo YR, Wu RW et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res.* 2009 Mar;152(1):96-103.

Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 Suppl 1:64-71.

Qureshi AA, Ross KM, Ogawa R, Orgill DP. Shock wave therapy in wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(6):721e-7e.

Wolff KS, Wibmer A, Pusch M et al. The influence of comorbidities and etiologies on the success of extracorporeal shock wave therapy for chronic soft tissue wounds: midterm results. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37(7):1111-9.

Ottomann C, Stojadinovic A, Lavin PT *et al.* Prospective randomized phase II Trial of accelerated reepithelialization of superficial second-degree burn wounds using extracorporeal shock wave therapy. *Ann Surg* 2012; 255(1):23-9.

Tepeköylü C, Wang FS, Kozaryn R, et al. Shock wave treatment induces angiogenesis and mobilizes endogenous CD31/CD34-positive endothelial cells in a hindlimb ischemia model: Implications for angiogenesis and vasculogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; in press,1-8).

Glossario

CI: Confidence interval.

CRD: Centre for Reviews and Dissemination.

DIGEST: Deutschsprachige internationale Gesellschaft für Extracorporale Stosswellentherapie,

FDA: Food and Drug Administration.

ISMST: International Society for Medical Shockwave Treatment

RDM: Repertorio dispositivi medici del Ministero della Salute
(<http://www.salute.gov.it/dispositivi/paginainternasf.jsp?id=499&menu=repertorio>).