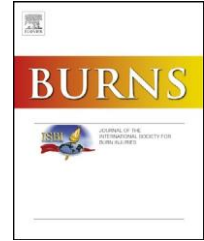




Consultabile online su www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Homepage della rivista: www.elsevier.com/locate/burns



Raccomandazioni italiane sul debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni

Rosario Ranno^a, Michelangelo Vestita^{b,*}, Giulio Maggio^b, Pasquale Verrienti^c, Davide Melandri^d, Catuscia Orlandi^d, Giuseppe Perniciaro^e, Armando De Angelis^f, Roberto D'Alessio^g, Ilaria Mataro^g, Eliana Pagnozzi^g, Giovanni Alessandro^h, Edoardo Caleffiⁱ, Antonio Di Lonardo^j, Serena Ciappi^j, Paolo Palombo^k, Maria Alma Posadinu^l, Maurizio Stella^m, Mariarosa Romeo^m, Jasminka Minicⁿ, Maurizio Governaⁿ, Giuseppe Giudice^b

^a Centro Grandi Ustioni, Ospedale Cannizzaro, Catania, Italia

^b Unità Operativa Chirurgia Plastica, Ricostruttiva e Centro Grandi Ustioni, Università di Bari, Bari, Italia

^c Centro Ustioni, Ospedale Perrino, Brindisi, Italia

^d Centro Grandi Ustioni, Ospedale M. Bufalini, Cesena, Italia

^e Centro Grandi Ustioni, Ospedale Villa Scassi, Genova, Italia

^f Centro Ustioni, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano, Italia

^g Centro Grandi Ustioni, Ospedale Cardarelli, Napoli, Italia

^h Centro Ustioni, Ospedale Civico Fatebenefratelli, Palermo, Italia

ⁱ Centro Ustioni, Ospedale Maggiore Az. Osp., Parma, Italia

^j Centro Grandi Ustioni, Ospedale Cisanello, Pisa, Italia

^k Centro Grandi Ustioni, Ospedale Sant'Eugenio Di Roma, Roma, Italia

^l Centro Ustioni, Ospedale Civile, Sassari, Italia

^m Centro Grandi Ustioni, Ospedale CTO Torino, Torino, Italia

ⁿ Centro Ustioni, Ospedale Civile Maggiore, Verona, Italia

INFO ARTICOLO

Cronologia dell'articolo:

Accettato il 6 luglio 2020

Consultabile online xxx

Parole chiave:

Ustioni

Raccomandazioni

Debridement enzimatico

Chirurgia delle ustioni

Nexobrid®

Italiano

ABSTRACT

Introduzione: Negli ultimi anni è diventato sempre più comune l'impiego di Nexobrid®, un prodotto a base di bromelina per il debridement enzimatico. In questo documento presentiamo le raccomandazioni relative al ruolo del debridement enzimatico (Nexobrid®) elaborate sulla base del know-how degli utenti esperti italiani.

Metodi: Le raccomandazioni italiane (approvate dalla SIUST, Società Italiana Ustioni) sull'impiego del debridement enzimatico per la rimozione dell'escara da ustione sono state definite a seguito di un procedimento di valutazione del livello di accordo (misura del consenso), all'interno di un gruppo di esperti selezionato in rappresentanza dei centri ustioni italiani, su determinati aspetti clinici del debridement enzimatico. La Consensus Conference si è svolta secondo un procedimento articolato in varie fasi e modellato sul metodo Delphi.

Risultati: Al panel di consenso hanno preso parte esperti italiani con un'esperienza cumulativa di 1068 pazienti ustionati trattati mediante debridement enzimatico. Al termine del 3° round del metodo Delphi, il panel è giunto a un consenso del 100% relativamente a 26 enunciati su 27.

* Autore corrispondente.

Indirizzo e-mail: michelangelovestita@gmail.com (M. Vestita).

<https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.07.006>

0305-4179/© 2020 Elsevier Ltd e ISBI. Tutti i diritti riservati

Il panel ha raggiunto un consenso pieno e forte (tutti i partecipanti si sono detti fortemente d'accordo) in 24 enunciati su 27.

Discussione: Le dichiarazioni prodotte dal panel di consenso italiano rappresentano un set di raccomandazioni "pronte all'uso" per l'impiego del debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni; tali enunciati si basano sulla letteratura scientifica esistente sul tema e la completano. Queste raccomandazioni sono specificamente relative all'esperienza italiana e non sono monolitiche né definitive: pertanto, saranno periodicamente aggiornate man mano che verranno rese disponibili ulteriori evidenze di qualità.

© 2020 Elsevier Ltd e ISBI. Tutti i diritti riservati

1. Introduzione

Il debridement chirurgico (escissione) è attualmente considerato lo standard terapeutico per la rimozione dell'escara nei pazienti ustionati. La rimozione precoce dell'escara (entro le 48 ore) può migliorare l'esito del trattamento delle ustioni. Malgrado ciò, il debridement chirurgico comporta spesso significative perdite ematiche e di calore, ed è caratterizzato da una scarsa selettività, che comporta la possibile ablazione di tessuto vitale insieme a quello necrotico [1-3]. Per cercare di ovviare a tali limitazioni, negli anni sono state sviluppate diverse tecniche alternative per la rimozione dell'escara, quali ad esempio l'idrochirurgia e il debridement enzimatico [2-5]. Ad oggi, nessuna di queste è divenuta lo standard terapeutico.

Negli ultimi anni è diventato sempre più comune l'impiego di Nexobrid®, un prodotto a base di bromelina per il debridement enzimatico. Diversi studi pubblicati ne hanno valutato l'efficacia e la sicurezza sulle ferite da ustione [5-9]. Rispetto allo standard terapeutico, questo farmaco presenta diversi vantaggi, poiché permette di ridurre la morbilità chirurgica, le perdite ematiche, la durata della degenza, i tassi di infezione, la necessità di ricorrere a innesti cutanei e i costi associati al trattamento [10,11]. Ma soprattutto, il prodotto consente di rimuovere l'escara senza sacrificare tessuto sano, restituendo un derma o un tessuto sottocutaneo interamente vitali.

In questo documento presentiamo le raccomandazioni relative al ruolo del debridement enzimatico (Nexobrid®), elaborate sulla base del know-how degli utenti esperti italiani. Siamo consapevoli della recente pubblicazione delle raccomandazioni europee [12,13]. Riteniamo che un consenso internazionale sia importante in quanto base e punto di partenza per la definizione di raccomandazioni e documenti di consenso più precisi e specifici per paese, come è avvenuto in Italia, per meglio cogliere tendenze e variazioni rispetto al modus operandi che spesso presentano specificità nazionali o regionali. Alla Consensus Conference europea ha preso parte un solo centro italiano. Pertanto, essa non rappresenta l'intera gamma delle competenze italiane in fatto di gestione delle ustioni con debridement enzimatico. In particolare, i centri che hanno fatto parte del panel di consenso italiano offrono, congiuntamente, un'esperienza più che doppia in termini di numero di pazienti trattati con debridement enzimatico rispetto ai centri rappresentati nel panel europeo.

2. Metodi

Le raccomandazioni italiane (approvate dalla SIUST - Società Italiana Ustioni) sull'impiego del debridement enzimatico per la rimozione dell'escara da ustione sono state elaborate mediante un procedimento di valutazione del livello di accordo (misura del consenso), all'interno di un gruppo di esperti selezionati in rappresentanza dei centri ustioni italiani, su determinati aspetti clinici del debridement

enzimatico.

La Consensus Conference si è svolta secondo un procedimento a varie fasi e modellato sul metodo Delphi [14]. In base a questo metodo, due ricercatori principali (IM, JM) hanno selezionato un gruppo di esperti e hanno somministrato loro, individualmente, una serie di questionari in fasi successive, con l'obiettivo di raccogliere le loro opinioni in maniera sistematica e raggiungere un accordo sui principali argomenti in esame.

2.1. Selezione degli esperti

I 2 ricercatori principali hanno selezionato 20 partecipanti alla Consensus Conference (membri del panel) con competenze e abilità specialistiche in materia di debridement enzimatico. Dovevano possedere una vasta e comprovata esperienza clinica con il debridement enzimatico, e avere al loro attivo articoli sottoposti a peer review o presentazioni a congressi su questo specifico argomento. L'esperienza dei panelist selezionati era ampia e variegata, articolata in oltre 1068 pazienti trattati tra dicembre 2015 e ottobre 2018, con relativa produzione scientifica. I 20 esperti rappresentavano i seguenti centri ustioni: Catania, Bari, Brindisi, Cesena, Genova, Milano, Napoli, Palermo, Parma, Pisa, Roma, Sassari, Torino e Verona. A ogni centro ustioni è stato assegnato un solo voto a prescindere dal numero di esperti selezionati provenienti da esso. Pertanto, i membri del panel erano in totale 20, ma il numero di voti validi che potevano esprimere era 14 (uno per ciascun centro ustioni rappresentato). Conformemente con quanto previsto dal metodo Delphi, le risposte ai questionari sono state raccolte in forma anonima, per neutralizzare l'influenza esercitata dai soggetti più carismatici e, in generale, le distorsioni derivanti dall'interazione in presenza e senza mascheramento.

2.2. Il metodo Delphi

Partendo da una revisione sistematica della letteratura (2000-2017) sull'impiego dell'unico farmaco (Nexobrid®) attualmente disponibile per il debridement enzimatico delle ustioni, i due ricercatori principali hanno individuato gli argomenti di maggior interesse sul debridement enzimatico con Nexobrid®: indicazioni al debridement enzimatico, gestione del dolore, tempistiche di applicazione, tecnica di applicazione, cura della ferita post-debridement e maxiemergenze con un elevato numero di pazienti ustionati.

2.3. Round 1

Durante il primo round, agli esperti è stato somministrato un questionario a risposta aperta in cui veniva chiesto loro di fornire informazioni e suggerimenti sugli argomenti specifici in base alla propria esperienza clinica. I ricercatori hanno quindi analizzato le informazioni ottenute nel corso del primo round per organizzare e categorizzare gli enunciati proposti.

2.4. Round 2

Sulla base dell'elaborazione qualitativa delle informazioni ottenute, i due ricercatori principali hanno stilato un elenco di enunciati da sottoporre agli esperti nel corso del secondo round, finalizzato a ottenere dati quantitativi. In particolare, agli esperti è stato chiesto di esprimere il proprio grado di accordo/disaccordo rispetto a una serie di enunciati clinici sul debridement enzimatico usando una scala a 5 punti (scala Likert di accordo, [Tabella 1](#))^[15]. L'analisi quantitativa dei risultati del secondo round ha permesso di individuare le principali aree di accordo/disaccordo tra gli esperti in relazione agli argomenti esaminati.

2.5. Round 3

Nel corso del terzo round, gli esperti hanno ricevuto il feedback sul questionario precedente. In particolare, i due ricercatori principali hanno fornito al panel una sintesi quantitativa delle risposte al secondo round, evidenziando il grado di disaccordo del gruppo relativamente alle indicazioni cliniche proposte. Tutti i centri ustioni rappresentati, dopo essere stati informati della propria posizione in rapporto alle risposte date dal gruppo anonimizzato, hanno quindi avuto la possibilità di modificare il loro livello di accordo/disaccordo con gli argomenti analizzati.

Tutti gli enunciati che hanno ottenuto un punteggio minimo di 4 sulla scala Likert per almeno il 90% dei membri del panel al termine del 3° round sono stati inseriti tra le raccomandazioni ufficiali italiane sull'uso del debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni, approvate dalla SIUST.

Durante l'intero processo di consenso, l'approccio chirurgico con escissione tangenziale è stato considerato lo standard terapeutico e, ove applicabile, è stato confrontato con il debridement enzimatico. Per qualsiasi aspetto non espressamente riferito al debridement enzimatico è necessario attenersi allo standard terapeutico per la gestione delle ustioni.

3. Risultati

Dai lavori sono emersi 27 enunciati relativi a svariati aspetti clinici del debridement enzimatico; tali enunciati riflettono l'esperienza maturata dai 14 centri ustioni italiani selezionati su un totale di 1068 casi trattati alla data di inizio del processo di consenso.

I risultati, raggruppati per aree tematiche, sono illustrati alla [Tabella 2](#); per ciascun enunciato è indicata la distribuzione delle risposte sulla scala Likert e la percentuale di consenso ottenuta (definita come % cumulativa di punteggi 4 e 5 su scala Likert) al termine del 2° e 3° round.

Tabella 1 – Scala Likert di accordo.

| Accordo | Punteggio |
|-----------------------|-----------|
| Fortemente d'accordo | 5 |
| D'accordo | 4 |
| Indeciso/a | 3 |
| In disaccordo | 2 |
| Fortemente disaccordo | 1 |

Nei seguenti paragrafi vengono illustrati gli enunciati, raggruppati per area tematica principale, seguiti dalla distribuzione delle risposte

sulla scala Likert (numero di risposte con punteggio, rispettivamente, di 5/4/3/2/1 su scala Likert) e % di consenso (% di risposte con punteggio >4 su scala Likert) al termine del 3° round.

Per massimizzare i vantaggi del debridement enzimatico ottimizzandone l'esito e i risultati positivi, si consiglia agli utenti di attenersi alle raccomandazioni basate su enunciati su cui è stato raggiunto un consenso pieno.

3.1. Indicazioni al debridement enzimatico

- 1) Il debridement enzimatico non è indicato per le ustioni epidermiche e dermiche superficiali, mentre può essere utilizzato per ustioni di altro grado (14) - 100%
- 2) Il debridement enzimatico nel trattamento delle ustioni deve essere eseguito unicamente da personale esperto e adeguatamente formato (14) - 100%
- 3) Il debridement enzimatico è un metodo sicuro per la rimozione dell'escara nei pazienti adulti e può essere impiegato in sicurezza in conformità con la scheda prodotto (14) - 100%
- 4) Il debridement enzimatico può essere eseguito su pazienti pediatrici con risultati soddisfacenti ma è attualmente considerato un utilizzo off-label (8/5/1) - 93%

Commento: Il debridement enzimatico è uno strumento utile per la rimozione selettiva dell'escara da ustione specialmente in caso di ustioni profonde e miste, quando la conservazione del derma vitale e degli strati cutanei più profondi è essenziale, ma più impegnativa da ottenere mediante lo standard terapeutico.

Il trattamento di pazienti pediatrici (<18 anni di età) è considerato un utilizzo off-label; pertanto, molti centri adottano un atteggiamento maggiormente restrittivo verso questo tipo di applicazione. Alla data della Consensus Conference, otto centri avevano esperienza nel trattamento di pazienti pediatrici. In assenza di ulteriori studi che possano validare questa indicazione, il trattamento di pazienti pediatrici deve essere considerato una decisione clinica da adottarsi caso per caso sulla base dell'esperienza del medico.

- 5) L'impiego del debridement enzimatico può essere molto vantaggioso nel trattamento di viso, mani, collo e décolleté perché permette di conservare il tessuto dermico vitale; è molto utile nel trattamento di torace e addome perché consente di ridurre le perdite ematiche (14) - 100%

Commento: L'impiego del debridement enzimatico è particolarmente vantaggioso nelle aree caratterizzate da uno strato sottocutaneo sottile con strutture funzionali sottostanti; tali aree presentano un rischio chirurgico e una morbilità significativamente più elevati. Stando ai dati in letteratura, il debridement enzimatico è considerato superiore allo standard terapeutico per le mani e il viso ^[5,8,9]. Tutti i 14 centri ustioni avevano esperienza nel trattamento di queste aree. Essi ritengono che il vantaggio principale del debridement enzimatico sia la possibilità di trattare aree di maggiori dimensioni come il tronco, e reputano necessarie ulteriori e più approfondite evidenze scientifiche relative alle applicazioni specifiche su viso, collo e mani rispetto allo standard terapeutico.

- 6) La sola diagnosi clinica di profondità delle ustioni è sufficiente per l'indicazione al trattamento con il debridement enzimatico (14) - 100%

Tabella 2 – Enunciati delle raccomandazioni italiane, distribuzione delle risposte su scala Likert e percentuale di consenso ottenuta (definita come % di punteggi 4 e 5 su scala Likert) per ogni enunciato al termine del 2° e del 3° round del metodo Delphi.

| Raccomandazioni italiane sul debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni | | | | | |
|---|--|---|--------------------------------|---|--------------------------------|
| Tema | Enunciato | Distribuzione delle risposte sulla scala Likert – Round 2 | % di consenso – Round 2 | Distribuzione delle risposte sulla scala Likert – Round 3 | % di consenso – Round 3 |
| Indicazioni al debridement enzimatico | | | | | |
| 1 | Il debridement enzimatico non è indicato per le ustioni epidermiche e dermiche superficiali, mentre può essere utilizzato per ustioni di altro grado | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 2 | Il debridement enzimatico nel trattamento delle ustioni deve essere eseguito unicamente da personale esperto e adeguatamente formato | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 3 | Il debridement enzimatico è un metodo sicuro per la rimozione dell'escara nei pazienti adulti e può essere impiegato in sicurezza in conformità con la scheda prodotto | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 4 | Il debridement enzimatico può essere eseguito su pazienti pediatriche con risultati soddisfacenti, ma è attualmente considerato un utilizzo off-label | 8 fortemente d'accordo; 4 d'accordo, 2 indecisi/e | 86% Nessun consenso | 8 fortemente d'accordo; 5 d'accordo, 1 indeciso/a | 93% consenso |
| 5 | L'impiego del debridement enzimatico può essere molto vantaggioso nel trattamento di viso, mani, collo e décolleté perché permette di conservare il tessuto dermico vitale; è molto utile nel trattamento di torace e addome perché consente di ridurre le perdite ematiche | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 6 | La sola diagnosi clinica di profondità delle ustioni è sufficiente per l'indicazione al trattamento con il debridement enzimatico | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 7 | Il debridement enzimatico può essere impiegato in sicurezza in un'unica applicazione su un'area anatomica non superiore al 15% della TBSA, ma vi sono dati che indicano che una singola applicazione su un'area di dimensioni maggiori è comunque sicura | 11 fortemente d'accordo; 3 d'accordo | 100% consenso pieno | 11 fortemente d'accordo; 3 d'accordo | 100% consenso pieno |
| 8 | Dopo la prima applicazione, e non prima che siano trascorse 24 ore, è possibile procedere a una seconda applicazione del debridement enzimatico sullo stesso paziente su aree anatomiche diverse | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 9 | La principale indicazione al debridement enzimatico è la rimozione dell'escara da ustioni termiche (fiamma, liquido bollente e contatto), mentre non è indicato nel trattamento delle ustioni chimiche ed elettriche | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 10 | Il debridement enzimatico è utile per la rimozione precoce dell'escara nel caso di ustioni circolari degli arti e delle estremità: in questi pazienti è stata evidenziata una riduzione dell'impiego di escarotomie | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| Gestione del dolore | | | | | |
| 11 | In tutte le fasi del trattamento è essenziale un'adeguata gestione del dolore | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| Tempistiche di applicazione | | | | | |
| 12 | Il debridement enzimatico può essere eseguito immediatamente dopo la valutazione clinica della profondità dell'ustione e la detersione della ferita: è necessario rimuovere le flittene e i residui cheratinici prima dell'applicazione | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 13 | In caso di debridement enzimatico precoce (entro 72 ore dalla lesione), per consentire uno sbrigliamento efficace sono sufficienti la detersione standard della ferita e l'irrigazione con soluzione fisiologica immediatamente prima dell'applicazione, senza necessità di pre-impacco prolungato | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |

Tabella 2 – (segue)

Raccomandazioni italiane sul debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni

| Tema | Enunciato | Distribuzione delle risposte sulla scala Likert – Round 2 | % di consenso – Round 2 | Distribuzione delle risposte sulla scala Likert – Round 3 | % di consenso – Round 3 |
|---|---|---|--------------------------------|---|--------------------------------|
| 14 | Il debridement enzimatico può essere eseguito fino a 5 giorni dalla lesione in presenza di escara umida; l'applicazione tardiva richiede un'adeguata preparazione della ferita attraverso rimozione meccanica degli strati superficiali e pre-impacco con medicazione umida | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 15 | A prescindere dalla tempistica di applicazione, l'impiego di una soluzione antisettica è necessario in presenza di ferite contaminate | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 16 | Il debridement enzimatico non è raccomandato in caso di manifestazioni cliniche di infezione | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| Tecnica di applicazione | | | | | |
| 17 | L'agente enzimatico deve essere applicato per circa 4 ore | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 18 | Nei pazienti adulti e pediatrici, la procedura di applicazione raccomandata prevede l'impiego di circa 2g di farmaco per l'1% della TBSA, equivalente a circa 180 cm ² , con uno strato di circa 3 mm di spessore | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 19 | La tecnica di applicazione standard del farmaco (applicazione diretta sulla ferita e delimitazione con barriera fisica di vaselina) può essere ottimizzata, in termini di semplicità d'uso e di contatto superficiale con l'area ustionata, spalmando prima il farmaco su una garza non adesiva, in modo da distribuirlo in maniera più uniforme sulla ferita | 8 fortemente d'accordo; 4 d'accordo, 2 indecisi/e | 85% Nessun consenso | 8 fortemente d'accordo; 6 d'accordo | 100% consenso pieno |
| 20 | Al termine della fase di debridement enzimatico, è sufficiente l'impiego di uno strumento smusso (abbassalingua) per la rimozione dei residui tissutali e della miscela enzimatica rimasta | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 21 | Per rimuovere completamente i residui tissutali e la miscela enzimatica rimasta è indicato l'impiego di una medicazione umida per 2-18 ore | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 22 | Il colore del letto di ferita e il pattern di sanguinamento dopo la medicazione umida possono contribuire a confermare la diagnosi clinica di profondità dell'ustione | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 23 | Il debridement enzimatico riduce drasticamente le perdite ematiche rispetto al trattamento chirurgico | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| Cura della ferita dopo il debridement enzimatico | | | | | |
| 24 | Dopo il debridement enzimatico, per facilitare la guarigione spontanea in presenza di tessuto dermico residuo, la medicazione ideale, in alternativa alla cute omologa, è una medicazione che consenta di mantenere un ambiente umido | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 25 | Se dopo un efficace debridement enzimatico non si osserva la presenza di tessuto dermico vitale, è necessario procedere alla copertura definitiva con autoinnesto nel più breve tempo possibile, previa opportuna preparazione del letto di ferita | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| Maxiemergenze con ustioni | | | | | |

(continua alla pagina seguente)

Tabella 2 (segue)

Raccomandazioni italiane sul debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni

| Tema | Enunciato | Distribuzione delle risposte sulla scala Likert – Round 2 | % di consenso – Round 2 | Distribuzione delle risposte sulla scala Likert – Round 3 | % di consenso – Round 3 |
|------|---|---|--------------------------------|---|--------------------------------|
| 26 | Il debridement enzimatico rapido e selettivo dovrebbe essere considerato un' opzione terapeutica precoce ottimale in caso di maxiemergenze con un elevato numero di pazienti ustionati | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |
| 27 | Tutti i centri ustioni specializzati dovrebbero dotarsi di scorte e avere a disposizione quantitativi di prodotto sufficienti a erogare trattamenti di emergenza a un determinato numero di pazienti ustionati e per un' area corporea ustionata (%TBSA) prestabilita | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte | 14 fortemente d'accordo | 100% consenso pieno e forte |

Legenda. consenso pieno e forte: 100% risposte con punteggio 5 su scala Likert; consenso pieno: 100% risposte con punteggio 4 e 5 su scala Likert; consenso: almeno 90% di risposte con punteggio >4 su scala Likert; nessun consenso: meno del 90% di risposte con punteggio >4 su scala Likert.

7) Il debridement enzimatico può essere impiegato in sicurezza in un'unica applicazione su un'area anatomica non superiore al 15% della TBSA, ma vi sono dati che indicano che una singola applicazione su un'area di dimensioni maggiori è comunque sicura (11/3) - 100%

8) Dopo la prima applicazione, e non prima che siano trascorse 24 ore, è possibile procedere a una seconda applicazione del debridement enzimatico sullo stesso paziente su aree anatomiche diverse (14) - 100%

Commento: La valutazione dell'ustione viene eseguita clinicamente, senza necessità di ulteriori misurazioni tecniche. Sebbene l'applicazione su una superficie più ampia del 15% della TBSA sia considerata un utilizzo off-label, l'impiego ripetuto del prodotto in modo sequenziale su aree corporee diverse, ciascuna di dimensioni fino al 15% della TBSA, è considerato un utilizzo on-label. Tutti i centri avevano esperienza di trattamento di aree più estese mediante applicazioni sequenziali pari al 15% della TBSA ciascuna. Tutti i centri partecipanti avevano esperienza di trattamento di superfici fino al 25% della TBSA in un'unica sessione. Il trattamento su aree di dimensioni maggiori rispetto al 25% della TBSA richiede fluidi aggiuntivi, monitoraggio invasivo e stratificazione del rischio pre-trattamento. Il medesimo paziente può essere trattato su aree diverse una volta trascorse almeno 24 ore dalla prima applicazione, per ridurre i rischi sistemici e consentire il reintegro dei liquidi persi. Non è raccomandato ripetere l'applicazione sulla stessa area.

9) La principale indicazione al debridement enzimatico è la rimozione dell'escara da ustioni termiche (fiamma, liquido bollente e contatto), mentre non è indicato nel trattamento delle ustioni chimiche ed elettriche (14) - 100%

10) Il debridement enzimatico è utile per la rimozione precoce dell'escara nel caso di ustioni circolari degli arti e delle estremità: in questi pazienti è stata evidenziata una riduzione dell'impiego di escarotomie (14) - 100%

Commento: Il debridement enzimatico può essere eseguito per sbrigliare e alleviare la pressione sottocutanea, riducendo efficacemente la necessità di ricorrere all'escarotomia. Tuttavia, questo procedimento non abbassa la pressione compartimentale a livello più profondo. Le attuali indicazioni all'escarotomia e alla fasciotomia rimangono invariate. Il debridement enzimatico precoce riduce la necessità di ricorrere a tali procedure, ma non sostituisce l'escarotomia urgente o la fasciotomia quando esse sono indicate in base allo standard terapeutico.

Tre centri avevano esperienza nel trattamento di ustioni chimiche e/o elettriche, con effetti benefici non significativi e incerti. In virtù della scarsa esperienza e dell'insufficienza di evidenze scientifiche, attualmente questo impiego non può essere raccomandato.

3.2. Gestione del dolore

11) In tutte le fasi del trattamento è essenziale un'adeguata gestione del dolore (14) - 100%

Commento: Il debridement enzimatico è una procedura dolorosa, che richiede sedo-analgesia o anestesia a seconda della profondità e dell'ampiezza delle ustioni.

In particolare, è essenziale provvedere a un'adeguata gestione del dolore: almeno 15 minuti prima dell'applicazione del debridement enzimatico; su richiesta durante le 4 ore di applicazione; al momento della rimozione del farmaco. È consigliabile procedere a una gestione interdisciplinare del dolore con opportuno monitoraggio in funzione del tipo di sedo-analgesia o anestesia adottato.

3.3. *Tempistiche di applicazione*

- 12) Il debridement enzimatico può essere eseguito immediatamente dopo la valutazione clinica della profondità dell'ustione e la detersione della ferita: è necessario rimuovere le flittene e i residui cheratinici prima dell'applicazione (14) - 100%
- 13) In caso di debridement enzimatico precoce (entro 72 ore dalla lesione), per consentire uno sbrigliamento efficace sono sufficienti la detersione standard della ferita e l'irrigazione con soluzione fisiologica immediatamente prima dell'applicazione, senza necessità di pre-impacco prolungato (14) - 100%
- 14) Il debridement enzimatico può essere eseguito fino a 5 giorni dalla lesione in presenza di escara umida; l'applicazione tardiva richiede un'adeguata preparazione della ferita attraverso rimozione meccanica degli strati superficiali e pre-impacco con medicazione umida (14) - 100%
- 15) A prescindere dalla tempistica di applicazione, l'impiego di una soluzione antisettica è necessario in presenza di ferite contaminate (14) - 100%
- 16) Il debridement enzimatico non è raccomandato in caso di manifestazioni cliniche di infezione (14) - 100%

Commento: Si consiglia di eseguire il debridement enzimatico entro 72 ore dalla lesione. In assenza di ferite contaminate, il debridement può essere eseguito subito dopo la detersione della ferita; in questi casi, per l'irrigazione e gli impacchi gli agenti disinfettanti non sono superiori alla soluzione fisiologica.

Per migliorare l'efficacia del debridement in caso di applicazione tardiva su escara secca (>72 ore dalla lesione), è necessaria una preparazione supplementare mediante rimozione meccanica degli strati superficiali e successivo pre-impacco prolungato fino a 12 ore.

Se il debridement enzimatico (precoce o tardivo) ha dato risultati incompleti, è necessario reintervenire con lo standard terapeutico per eliminare l'escara per intero.

3.4. *Tecnica di applicazione*

- 17) L'agente enzimatico deve essere applicato per circa 4 ore (14) - 100%
- 18) Nei pazienti adulti e pediatrici, la procedura di applicazione raccomandata prevede l'impiego di circa 2g di farmaco per l'1% della TBSA, equivalente a circa 180 cm², con uno strato di circa 3 mm di spessore (14) - 100%
- 19) La tecnica di applicazione standard del farmaco (applicazione diretta sulla ferita e delimitazione con barriera fisica di vaselina) può essere ottimizzata, in termini di semplicità d'uso e di contatto superficiale con l'area ustionata, spalmando prima il farmaco su una garza non adesiva, in modo da distribuirlo in maniera più uniforme sulla ferita (8/6) - 100%
- 20) Al termine della fase di debridement enzimatico, è sufficiente l'impiego di uno strumento smusso (abbassalingua) per la rimozione dei residui tissutali e della miscela enzimatica rimasta (14) - 100%
- 21) Per rimuovere completamente i residui tissutali e la miscela enzimatica rimasta è indicato l'impiego di una medicazione umida per 2-18 ore (14) - 100%

Commento: La tecnica di applicazione è di primaria importanza per la rimozione dell'escara. Sulla base dell'esperienza degli esperti, nelle ustioni più superficiali può essere sufficiente un'esposizione più breve. Tutti i centri hanno riportato l'efficacia e la sicurezza del trattamento per applicazioni di durata superiore a 4 ore. Dopo 4 ore non si ha un'inattivazione spontanea degli enzimi.

- 22) Il colore del letto di ferita e il pattern di sanguinamento dopo la medicazione umida possono contribuire a confermare la diagnosi clinica di profondità dell'ustione (14) - 100%

Commento: Maggiore è il diametro dei pattern di sanguinamento circolari, più in profondità è stato colpito il derma. L'esposizione di tessuto grasso a seguito del trattamento è un'indicazione all'innesto cutaneo, da effettuarsi il prima possibile. La valutazione del pattern di sanguinamento della ferita deve essere eseguita 2-18 ore dopo il debridement. Le medicazioni umide potrebbero interferire con l'accuratezza della valutazione, in quanto il sanguinamento può avvenire immediatamente dopo il debridement enzimatico.

- 23) Il debridement enzimatico riduce drasticamente le perdite ematiche rispetto al trattamento chirurgico (14) - 100%

Commento: come dimostrato da diversi studi in letteratura, il debridement enzimatico riduce significativamente le perdite ematiche rispetto allo standard terapeutico. [6-8]. Tuttavia, vi è un rischio di aumento delle perdite ematiche in presenza di disturbi della coagulazione o trattamenti anticoagulanti. È opportuno eseguire un monitoraggio costante dell'emoglobina.

3.5. *Cura della ferita dopo il debridement enzimatico*

- 24) Dopo il debridement enzimatico, per facilitare la guarigione spontanea in presenza di tessuto dermico residuo, la medicazione ideale, in alternativa alla cute omologa, è una medicazione che consenta di mantenere un ambiente umido (14) - 100%
- 25) Se dopo un efficace debridement enzimatico non si osserva la presenza di tessuto dermico vitale, è necessario procedere alla copertura definitiva con autoinnesto nel più breve tempo possibile, previa opportuna preparazione del letto di ferita (14) - 100%

Commento: La cura della ferita post-debridement è fondamentale per ottimizzare gli outcome e ridurre le cicatrici instabili. Dopo il debridement enzimatico è necessario mantenere un ambiente umido per prevenire l'essiccamento.

L'uso di presidi in grado di mantenere un ambiente umido riduce efficacemente il dolore e la frequenza di cambio delle medicazioni. Inoltre, consente di ottenere un letto di ferita ottimale per la fase di riepitelizzazione. In caso di essiccamento provocato da umidità insufficiente, la degradazione delle proteine e dei residui di agenti topici può comportare la formazione di una pseudo-escara. Se la pseudo-escara persiste per oltre 14 giorni, è opportuno valutare un ulteriore debridement con lo standard terapeutico.

In alcuni casi di ustioni dermiche profonde con tempi di guarigione prolungati potrebbe essere necessario procedere a un innesto cutaneo per ridurre la formazione di cicatrici instabili. L'innesto è sempre

richiesto nelle ustioni a tutto spessore (esposizione di tessuto sottocutaneo) dopo il debridement enzimatico.

3.6. *Maxiemergenze con ustioni*

- 26) Il debridement enzimatico rapido e selettivo dovrebbe essere considerato un'opzione terapeutica precoce ottimale in caso di maxiemergenze con un elevato numero di pazienti ustionati. (14) - 100%
- 27) Tutti i centri ustioni specializzati dovrebbero dotarsi di scorte e avere a disposizione quantitativi di prodotto sufficienti a erogare trattamenti di emergenza a un determinato numero di pazienti ustionati e per un'area corporea ustionata (%TBSA) prestabilita. (14) - 100%

Commento: La American Burn Association (Società Americana Ustioni) definisce "burn disaster" (disastro con gran numero di ustionati) qualsiasi evento catastrofico con un numero di ustionati più elevato rispetto alla capacità, da parte del centro ustioni locale, di fornire un'assistenza ottimale. Il concetto di capacità comprende la disponibilità di posti letto, chirurghi e personale infermieristico presso il centro ustioni, sale operatorie, emotrasfusioni, attrezzature, materiali e risorse correlate. Il debridement enzimatico contribuisce a superare alcune di queste limitazioni.

Il debridement enzimatico può essere eseguito al momento del ricovero da un chirurgo opportunamente formato, ma non richiede la disponibilità di sale operatorie e relativo personale. In Europa, a causa di un incidente maggiore avvenuto a Bucarest, sono stati trattati con successo 39 pazienti con ustioni gravi nell'arco delle prime 48 ore presso 2 ospedali diversi. I potenziali limiti dell'impiego del debridement enzimatico rapido comprendono la mancata formazione e l'assenza di scorte disponibili di Nexobrid®. In simili situazioni, questi limiti possono essere superati anche grazie all'esistenza di reti nazionali/internazionali per il trattamento delle ustioni in contesti di maxiemergenza, e alla possibilità di inviare sia forniture di Nexobrid® che personale sanitario formato, per coordinare e dirigere le operazioni sul posto.

4. *Discussione*

Le raccomandazioni italiane sull'uso del debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni sono raccomandazioni rivolte agli utenti, elaborate sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili in letteratura nonché dell'esperienza diretta dei centri ustioni e degli esperti che hanno preso parte al panel di consenso.

È opinione comune che, nonostante la quantità di prove disponibili, il debridement enzimatico con Nexobrid® sia ancora un procedimento nuovo, e che quindi siano necessarie raccomandazioni specifiche per ottimizzarne l'utilizzo da parte del personale sanitario in termini di efficacia e gestione del paziente.

Al panel di consenso hanno preso parte esperti italiani con un'esperienza cumulativa di 1068 pazienti ustionati trattati mediante debridement enzimatico. Al termine del 3° round del metodo Delphi, il panel ha raggiunto un consenso su tutti i 27 enunciati. Il consenso ottenuto è stato pari al 100% in 26 enunciati su 27, ed è stato pieno e forte (tutti i partecipanti si sono detti fortemente d'accordo) in 24 enunciati su 27 (Tabella 2).

L'item relativo all'impiego del debridement enzimatico sui pazienti

pediatrici non ha raggiunto il pieno consenso (100%): 8 fortemente d'accordo; 5 d'accordo; 1 indeciso/a. Il trattamento dei pazienti pediatrici (<18 anni di età) è considerato un utilizzo off-label. Questa ragione, unitamente alla scarsa esperienza di alcuni centri, potrebbe avere determinato un atteggiamento maggiormente restrittivo da parte di alcuni partecipanti nei confronti di questo tipo di applicazione. Malgrado ciò, gli 8 centri che hanno utilizzato il farmaco off-label hanno riportato risultati costantemente positivi e un eccellente livello di sicurezza. Su questo argomento sono attualmente disponibili solo dati parziali [6,7]. Uno studio clinico in corso su pazienti pediatrici [16] fornirà dati più esaustivi su questo aspetto. Fino ad allora, però, la decisione di trattare pazienti pediatrici resta una scelta basata sull'esperienza clinica individuale.

L'enunciato sull'ottimizzazione della tecnica di applicazione ha raggiunto un consenso del 100%: 8 fortemente d'accordo; 6 d'accordo. Attualmente, la modalità standard di applicazione del debridement enzimatico è considerata semplice e facile, in grado di dare risultati riproducibili. Tutti i centri hanno avuto esperienza, almeno in parte, di utilizzo del prodotto con la nuova tecnica di applicazione suggerita, riscontrando vantaggi in termini di precisione e omogeneità, nonché in termini di minor dispersione del prodotto, con conseguente riduzione degli sprechi e maggiore protezione dei tessuti vitali circostanti. Entrambi i metodi di applicazione garantiscono la piena efficacia del prodotto. L'assenza di un consenso pieno e forte al momento dipende dalla scarsa esperienza da parte dei centri che non hanno adoperato questa tecnica con costanza.

Le raccomandazioni emerse dalla Consensus Conference europea, recentemente aggiornate, non sostituiscono il nostro set di raccomandazioni, bensì lo completano. In particolare, la nuova Consensus europea [13] si è incentrata su temi quali l'applicazione del debridement enzimatico in particolari distretti anatomici (quali mani, viso e genitali), l'utilizzo di sistemi di imaging con laser doppler, la gestione postoperatoria delle ustioni, i limiti in caso di ustioni da liquido bollente e la praticabilità dell'impiego di questa tecnica in regime ambulatoriale. Non si fa accenno, invece, all'utilizzo off-label su pazienti pediatrici, né vi sono enunciati relativi all'uso del debridement enzimatico in contesti di maxiemergenza. Tuttavia, gli autori riferiscono di un intenso dibattito sul tema. Inevitabilmente, nella misura in cui le raccomandazioni si basano sul parere degli esperti (livello di evidenza 5), esse non possono che differire a seconda del panel che le ha prodotte, denotando quindi non solo i dati presenti in letteratura, ma anche aspetti della pratica clinica caratteristici di determinati paesi o autori.

Tra i temi su cui sono auspicabili ulteriori studi, e che potrebbero portare a modifiche delle attuali raccomandazioni, vi sono la riduzione della risposta infiammatoria a livello locale e l'ottimizzazione della perfusione e della conservazione dello strato dermico. I progetti di ricerca futuri potrebbero inoltre chiarire il ruolo del debridement enzimatico nelle maxiemergenze, la risposta sistemica a seguito del debridement, nonché gli outcome a medio e lungo termine rispetto allo standard terapeutico, sia in termini di cicatrici che di qualità della vita del paziente. Potrebbe essere utile eseguire anche un'analisi comparativa dei costi.

L'elevato numero di pazienti trattati (e quindi l'esperienza cumulativa dei centri italiani partecipanti) e la ridotta distorsione dovuta all'influenza di altri partecipanti (resa possibile dalla struttura modulare e dall'anonimato) rappresentano certamente i punti di forza di questo panel di consenso. Il condizionamento dei singoli

sugli altri partecipanti, così come altri fattori sociali di condizionamento, sono infatti stati minimizzati grazie all'adozione del metodo Delphi.

D'altra parte, neanche questo approccio è scevro da limiti: ad esempio, riteniamo che l'esperienza individuale possa rappresentare una potenziale distorsione, in quanto a volte può condurre a deviazioni rispetto alle attuali prassi basate sulle evidenze. Inoltre, questo panel di consenso non ha affrontato temi complementari al debridement enzimatico, quali ad esempio la prevenzione degli esiti cicatriziali e le strategie di formazione. Tali aspetti verranno affrontati più dettagliatamente nelle future revisioni delle raccomandazioni italiane. Infine, riconosciamo la possibilità di un'influenza indiretta del gruppo (sebbene anonimizzato) sulle scelte dei singoli durante il round 3, aspetto intrinseco alla struttura stessa del metodo Delphi.

In conclusione, le dichiarazioni elaborate dal panel italiano di consenso rappresentano un set di raccomandazioni "pronte all'uso" per l'impiego del debridement enzimatico nella chirurgia delle ustioni; esse si basano sulla letteratura scientifica esistente sul tema e la completano. Queste raccomandazioni sono specificamente relative all'esperienza italiana e non sono monolitiche né definitive: pertanto, saranno periodicamente aggiornate man mano che verranno rese disponibili ulteriori evidenze di qualità.

Conflitti di interessi

Nessuno dichiarato.

Fonti di finanziamento

Nessuna dichiarata.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely burn patient: review and update. *Med Intensiva* 2017;41:356-64, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.02.008>.
- [2] Edmondson SJ, Ali Jumabhoy I, Murray A. Time to start putting down the knife: a systematic review of burns excision tools of randomised and non-randomised trials. *Burns* 2018;44:1721-37, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2018.01.012>.
- [3] Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, Holmes 4th J, Korentager R, et al. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *J Burn Care Res* 2013;34:e60-79, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e31827039a6>.
- [4] Hyland EJ, D'Cruz R, Menon S, Chan Q, Harvey JG, Lawrence T, et al. Prospective, randomised controlled trial comparing Versajet hydrosurgery and conventional debridement of partial thickness paediatric burns. *Burns* 2015;41:700-7, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.02.001>.
- [5] Schulz A, Perbix W, Shoham Y, Daali S, Charalampaki C, Fuchs PC, et al. Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned hands-management and pit falls of initial treatments and our development of a post debridement wound treatment algorithm. *Burns* 2017; 43:326-36, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.009>.
- [6] Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovski A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns* 2014;40:466-74, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.08.013>.
- [7] Rosenberg L, Shoham Y, Krieger Y, Rubin G, Sander F, Koller J, et al. Minimally invasive burn care: a review of seven clinical studies of rapid and selective debridement using a bromelain-based debriding enzyme (Nexobrid®). *Ann Burns Fire Disasters* 2015;28:264-74.
- [8] Schulz A, Shoham Y, Rosenberg L, Rothermund I, Perbix W, Fuchs PC, et al. Enzymatic versus traditional surgical debridement of severely burned hands: a comparison of selectivity, efficacy, healing time, and three-month scar quality. *J Burn Care Res* 2017;38:e745-55, doi:<http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0000000000000478>.
- [9] Schulz A, Fuchs PC, Rothermundt I, Hoffmann A, Rosenberg L, Shoham Y, et al. Enzymatic debridement of deeply burned faces: healing and early scarring based on tissue preservation compared to traditional surgical debridement. *Burns* 2017;43:1233-43, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2017.02.016>.
- [10] Giudice G, Filoni A, Maggio G, Bonamonte D, Vestita M, et al. Cost analysis of a novel enzymatic debriding agent for management of burn wounds. *Biomed Res Int* 2017;2017:9567498, doi:<http://dx.doi.org/10.1155/2017/9567498>.
- [11] Kern MA, Depka N, Schackert C, Henkel W, Hirche CR. Enzymatic burn wound debridement with Nexobrid®: cost simulations and investigations on cost efficiency. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2018;23:21-8, doi:<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-109520>.
- [12] Hirche C, Citterio A, Hoeksema H, Koller J, Lehner M, Martinez JR, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: an European consensus. *Burns* 2017;43:1640-53, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2017.07.025>.
- [13] Hirche C, Almeland SK, Dheansa B, Fuchs P, Governa M, Hoeksema H, et al. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid®) in burns: European consensus guidelines update. *Burns* 2020;46:782-96, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2020.03.002>.
- [14] Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-80, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.311.7001.376>.
- [15] Allen E, Seaman C. Likert scales and data analyses. *Qual Prog* 2007;64-5.
- [16] A study to evaluate the efficacy and safety of NexoBrid in children with thermal burns compared the standard of care. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278718>.

Questo documento è una traduzione dall'inglese in italiano dell'articolo originale "Italian recommendations on enzymatic debridement in burn surgery". La traduzione è stata realizzata da una traduttrice e interprete professionista ed è conforme e fedele al testo originale