

Applicazione della sulfadiazina argentea 1% in crema per il trattamento e la prevenzione delle infezioni nelle ulcere croniche degli arti inferiori

Francesco Giacinto, Elisabetta Giacinto, Mario Giacinto, Filomena Casciani, Domenica Ciuffoletti

Ambulatorio di Vulnologia, CAPT di Praia a Mare, ASP Cosenza, Cosenza, Italia

RIASSUNTO

Il trattamento delle lesioni cutanee è complesso per la varietà delle eziologie, della presentazione della ferita, del decorso e delle elevate comorbidità associate. La risoluzione di un'eventuale infezione, che rappresenta la condizione indispensabile per la successiva guarigione della lesione, è da considerarsi l'obiettivo primario di qualsiasi intervento. Numerose sono le evidenze presenti in letteratura che attestano la superiorità di un trattamento antibiotico topico rispetto a una terapia antibiotica sistemica in presenza di una ferita infetta. È stato evidenziato come la sulfadiazina argentea 1% crema (SSD Ag 1%), un antibiotico chemioterapico topico, sia efficace nella prevenzione e cura delle lesioni cutanee acute e croniche infette e/o suscettibili di superinfezioni. Lo scopo di questo studio è quello di verificare l'efficacia della SSD nel migliorare la qualità di vita di pazienti affetti da lesioni. La ricerca è stata condotta presso l'Ambulatorio sperimentale di Vulnologia nel CAPT di Praia a Mare (ASP Cosenza, Italia); ha coinvolto 86 pazienti nell'arco di 4 mesi, trattati in parte in ambulatorio ed in parte in assistenza domiciliare, con età media di 69,6 anni, per la profilassi (50/86, 58%) o per il trattamento (36/86, 42%) di ulcere interessanti principalmente gli arti inferiori. I risultati ottenuti dall'utilizzo della SSD Ag 1% hanno evidenziato che, nei pazienti in cui il prodotto è stato applicato come trattamento, la percezione del dolore è diminuita in 18 su 24 pazienti, con un'umentata qualità di vita valutata attraverso la *Visual Analogue Scale-Quality of Life Scale*. L'efficacia della SSD Ag 1% è stata dimostrata dai 23 casi di guarigione in 12 settimane e dai 5 casi in 4 settimane e dai 10 casi di risoluzione della sola infezione. La SSD Ag% si dimostra essere un ottimo prodotto sia per la profilassi (per prevenire l'insorgenza dell'infezione nelle ulcere a rischio) che per il trattamento dell'infezione delle ferite, coniugando efficacia e tollerabilità.

INTRODUZIONE

Il trattamento delle lesioni cutanee è complesso per la varietà delle eziologie, della presentazione della ferita, del

decorso e delle elevate comorbidità associate. Le ferite sono normalmente contaminate da una grande varietà di microorganismi. Il trattamento antimicrobico nella prevenzione e cura delle lesioni cutanee acute e croniche infette e/o suscettibili di superinfezioni risulta essere un problema molto importante per il clinico.

La risoluzione dell'infezione, che rappresenta la condizione indispensabile per la successiva guarigione della lesione, è da considerarsi l'obiettivo primario di qualsiasi intervento.^{1,2}

Tutte le ferite contengono microrganismi, ma nella maggior parte dei casi non sono infette. L'interazione tra popolazione microbica e ospite può raggiungere un punto nel quale il processo di guarigione si altera e si hanno danni a carico dell'ospite; tra i fattori predisponenti in grado di alterare il processo di guarigione di una ferita bisogna sempre tenere conto di eventuali deficit del sistema immunitario e valutare la perfusione loco regionale del tessuto coinvolto; una ridotta perfusione può essere conseguente all'infezione stessa o secondaria a patologie associate (arteriopatia cronica obliterante, piede diabetico, insufficienza valvolare venosa, ulcera cronica, ustioni, *surgical site infection*). Numerose sono le evidenze presenti in letteratura che attestano la superiorità di un trattamento antibiotico topico rispetto a una terapia antibiotica sistemica in presenza di una ferita, a maggior ragione in presenza dei citati fattori di rischio.¹⁻¹¹ È stato evidenziato come la sulfadiazina argentea (*silver sulfadiazine*) 1% crema (SSD Ag 1%) sia anche efficace per

Corrispondenza: Francesco Giacinto, Ambulatorio di Vulnologia, CAPT di Praia a Mare, ASP Cosenza, Località S. Stefano Praia a Mare, 87028 Cosenza, Italia.
E-mail: drfrancesco.giacinto@gmail.com

Parole chiave: Sulfadiazina argentea; Ulcere croniche infette degli arti inferiori; Cura delle ferite.

Contributi: FG, ideazione, progettazione, supervisione e coordinazione dello studio, approvazione finale del manoscritto; EG, MG, analisi e interpretazione dei dati; FC, DC, analisi e interpretazione dei dati, revisione del manoscritto.

Conflitti d'interesse: gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Fondi: nessuno.

Ricevuto per la pubblicazione: 21 febbraio 2019.
Accettato per la pubblicazione: 2 aprile 2019.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Giacinto et al., 2019
Licensee PAGEPress, Italy
Italian Journal of Wound Care 2019; 3(2):67-71
doi:10.4081/ijwc.2019.49

la prevenzione e il trattamento delle infezioni da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina.¹²⁻¹⁷

A ogni modo, quando ciò si verifica c'è bisogno di intervenire. La decisione a intervenire, infatti, viene presa in base alla velocità di guarigione di una ferita ma non solo, anche in base ai segni sottili o manifesti di infezione.

Gli stadi clinici dell'infezione sono quattro, a seconda dei quali si sceglie la terapia adatta al trattamento della ferita. Il primo stadio è caratterizzato dai segni sottili di infezione quali: dolore, cattivo odore, fuoriuscita di essudato leggero in prossimità della ferita. Il secondo stadio prevede un'accentuazione dei segni sottili d'infezione e un'alterazione del progredire della guarigione. In entrambi i casi si interviene utilizzando una terapia antimicrobica locale e creando un ambiente umido favorevole alla guarigione della ferita. Il terzo stadio invece è caratterizzato dai segni di infezione localizzata quali: pus, gonfi dolore, eritema, calore e interessamento della cute circostante. Il quarto e ultimo stadio, infine, prevede i segni di infezione localizzata e allo stesso tempo generalizzata (piressia, aumento dei globuli bianchi, ecc.) che potrebbe evolvere in sepsi. Negli ultimi due stadi si interviene anche utilizzando una terapia sistemica per l'infezione.

In base a quanto riportato si evince che è fondamentale la continua osservazione e rivalutazione della ferita, dei tessuti circostanti e delle caratteristiche generali del paziente nel tempo per poter intervenire nel migliore dei modi. Le infezioni delle ferite sono sempre argomento molto discusso poiché l'infezione è senza dubbio il primo nemico di una ferita, ritardandone la guarigione, quindi favorendone la cronicizzazione e riducendo la qualità della vita del paziente, perciò è da prevenire o se già presente da eliminare.

Il trattamento utilizzato, secondo le linee guida, nei primi due stadi clinici dell'infezione, come precedente riportato, è costituito dagli antimicrobici topici capaci di uccidere o inibire la crescita e la divisione dei microrganismi. Questi comprendono gli antibiotici topici che agiscono su siti bersaglio specifici della cellula,^{1,2,14-16} gli antisettici e i disinfettanti. In base alla loro specifica efficacia verso un agente patogeno, alla citotossicità per le cellule umane e alla loro allergenicità vengono selezionati per il trattamento delle ferite infette. I tipi più comunemente utilizzati sono: la clorexidina, prodotti a base di iodio e prodotti a base di argento.

La SSD Ag 1% crema è un antibiotico chemioterapico topico con tossicità selettiva, cioè che esercita l'azione sul germe che ha causato il danno e non sulle cellule eucariotiche.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia della SSD Ag 1% nel migliorare la qualità di vita di pazienti affetti da lesioni.

MATERIALI E METODI

Il prodotto farmaceutico oggetto di questo studio, portato avanti nel CAPT di Praia a Mare (ASP Cosenza, Italia) presso il nostro Ambulatorio Sperimentale di Vulnologia è la sulfadiazina argentea classificata dal Ministero della Sanità come farmaco antibiotico e chemioterapico per uso topico ATC: D06BA01. Grazie alla sua efficacia e all'ottimale rapporto costo beneficio è stato riconfermato nel 2017 fra i circa 200 farmaci essenziali sia per adulti che per bambini.^{18,19} Inoltre è stato classificato dalle linee guida della *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) per il trattamento delle infezioni nelle lesioni decubito come farmaco con livello di livello A per il trattamento delle infezioni sostenute da Gram+, Gram- e batteri anaerobi.^{12,13} È inoltre uno dei pochi antimicrobici a non creare resistenze grazie al suo doppio meccanismo d'azione (sulfadiazina e argento, per rispettivamente dotate di azione batteriostatica e battericida.¹⁷ È appunto indicato per la profilassi ed il trattamento antibatterico locale di ustioni di II e III grado, di ulcere di varia eziologia (tra le quali quelle da pressione) e in genere di affezioni dermatologiche infette o suscettibili ad infezione (Figura 1).

All'interno del nostro studio la crema di SSD 1% Ag è stato applicato applicata su 86 pazienti nell'arco di 4 mesi, trattati in parte in ambulatorio ed in parte in assi-

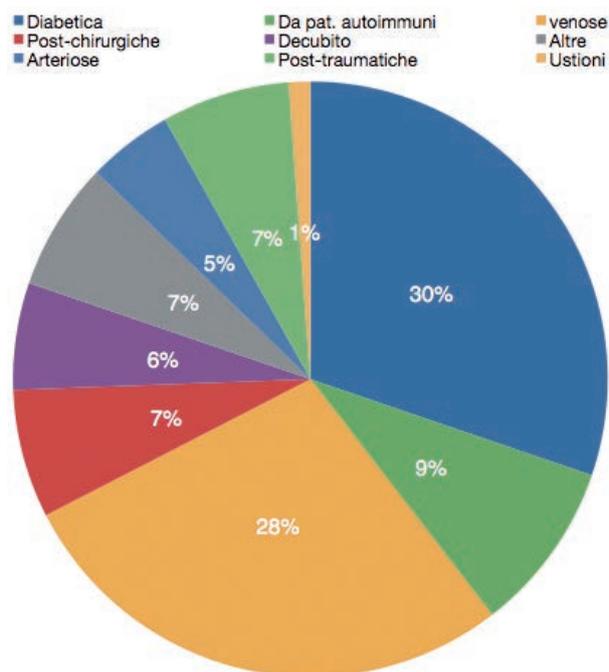


Figura 1. Tipi di ulcere.

stenza domiciliare, con età media di 69,6 anni, per la profilassi o per il trattamento di ulcere interessanti principalmente gli arti inferiori (malleoli, talloni, pianta e dita del piede) di varia eziologia come: ulcere venose, arteriose, da pressione (decubito e traumatiche), diabetiche, dermo-reumatologiche, post chirurgiche ed in un caso di ustione di terzo grado. L'applicazione della crema è sempre stata preceduta da un'accurata pulizia del letto della ferita con soluzione fisiologica ed eventualmente degli antisettici (a base di ioni argento, polie-sanide, ecc.) dopodiché con l'ausilio di un guanto sterile è stata applicata direttamente sulla ferita con uno spessore di 2-3 mm in modo uniforme. La medicazione secondaria solitamente è costituita da materiali assorbenti quali Alginato, da schiume di poliuretano e/o dal bendaggio multistrato multicomponente compressivo a quattro strati realizzato con: benda medicata (con zinco, zinco e cumarina, alginato, ecc.), cotone di Germania, benda di fissaggio auto-aderente e benda adesiva a corta elasticità. Il *timing* di cambio della medicazione è stato di una, due o tre volte a settimana in base alle condizioni della ferita, del sito anatomico e in generale del paziente in questione, quindi indipendentemente dall'uso della SSD Ag 1% crema.

Obiettivi dello studio

Lo scopo del nostro studio è verificare la qualità della vita del paziente sottoposto a trattamento con SSD Ag 1%, la quantificazione del dolore provato a causa dell'infezione durante il trattamento, tramite la scala di valutazione *Visual Analogue Scale* (VAS) numerica, la valutazione della qualità di vita (*Quality of Life*, QOL) tramite la scala VAS-QOL9, il riscontro durante il trattamento di effetti avversi e l'effettiva efficacia del prodotto sull'infezione. È inoltre oggetto d'interesse del nostro studio verificare la veridicità delle obiezioni riportate da alcuni nell'uso di questo farmaco quali: i) la creazione di farmaco-resistenze; ii) la formazione di un strato spesso di crema difficile da rimuovere alla sostituzione della medicazione; iii) l'assorbimento elevato a livello topico (nel caso di ferite molto estese); iv) dubbi sulle preferenze del solo antisettico rispetto ad un antimicrobico; v) dubbi sull'utilizzo della SSD Ag 1% crema in caso di tessuto necrotico associato ai segni di infezione.

RISULTATI

I risultati ottenuti dall'utilizzo della SSD Ag 1%, applicata dalla presa in carico sino al termine dello studio agli 86 pazienti, sia per profilassi (50 pazienti) che per trattamento dell'infezione (in 36 pazienti), hanno evidenziato che:

- Nei pazienti in cui il prodotto è stato applicato come trattamento, la percezione del dolore è diminuita in 18 su 24 pazienti con infezione della lesione e punteggio superiore a 6 della scala VAS numerica. Di conseguenza la qualità della vita di ognuno di questi 18 soggetti è aumentata da un punteggio minore o uguale a 50 ad un punteggio di circa 70 nella scala VAS-QOL (ossia di circa il 15%), poiché la riduzione del dolore è stata associata in parte a guarigione delle ferite e in parte alla risoluzione dell'infezione.
 - L'effettiva efficacia della SSD Ag 1% è stata dimostrata dai 23 casi di guarigione in 12 settimane e dai 5 casi in 4 settimane (di cui 19 nella categoria prevenzione e 9 nella categoria trattamento) e dai 10 casi di risoluzione della sola infezione (su 36 pazienti con ulcera infetta).
 - Durante lo studio in nessuno dei casi si sono verificati eventi avversi da ricondursi al farmaco, né dopo il primo utilizzo, né al termine dello studio.
 - In riferimento all'utilizzo della SSD Ag 1% per la profilassi in nessuno dei pazienti con ulcera a rischio infezione è stata contratta tale patologia al termine dello studio.
- I rilievi e le obiezioni poste da altri utilizzatori sono stati smentiti nei seguenti termini:
- La SSD Ag 1% non ha creato resistenze dimostrabili in nessuno dei pazienti.
 - Non si viene a creare un pastone difficile da rimuovere se viene applicata correttamente (strato di 2-3 mm di spessore sul letto della ferita).¹⁷
 - La scelta di utilizzare un antisettico durante la detersione non interferisce con l'uso del prodotto in questione. Infatti, utilizzati entrambi non hanno provocato eventi avversi sui pazienti.
 - I dubbi riguardo la frequenza del cambio della medicazione, nella nostra esperienza sono stati smentiti. Infatti, il *timing* di cambio/tipologia di medicazione dipendono dallo stato/stadio della lesione da trattare secondo i corretti protocolli del *Time Care* indipendentemente dall'impiego del farmaco.
 - Sull'ultima obiezione, che riguarda la perplessità dell'uso della SSD Ag 1% su di una lesione con tessuto necrotico, possiamo affermare che, in rapporto alla capacità necrotica del prodotto in esame, il suo utilizzo si è rivelato favorente la rimozione della necrosi stessa. Utile e importante anche l'effetto prevenzione sull'infezione, molto temuta nell'evoluzione delle lesioni cutanee con tratti necrotici (Figure 2 e 3).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati di questo studio hanno evidenziato che la SSD Ag 1% è un ottimo prodotto sia per la profilassi

(per prevenire l'insorgenza dell'infezione nelle ulcere a rischio) che per il trattamento dell'infezione delle ferite. Riduce la percezione del dolore e migliora per quanto possibile la qualità di vita del paziente affetto da lesioni cutanee croniche. La SSD è un farmaco molto tollerabile e ben tollerato sul letto della ferita, infatti non crea farmaco-resistenze (eliminazione urinaria nelle 24 ore in media 57 mg). È un farmaco economico, efficacia sicuro e maneggevole; mantiene l'ambiente umido e funge da barriera per il letto della ferita; non modifica la frequenza di cambio della medicazione, né l'uso di materiali solitamente utilizzati come medicazione secondaria. Per la facilità d'uso è indicato anche per l'automedicazione.

Il trattamento con SSD Ag 1%, secondo gli standard di *efficacy/effectiveness* ed *efficiency*, garantisce l'intervento terapeutico nel rispetto della migliore appropriatezza prescrittiva e della buona pratica clinica, coniugando l'efficacia del farmaco con la buona tollerabilità e la sostenibilità dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale.

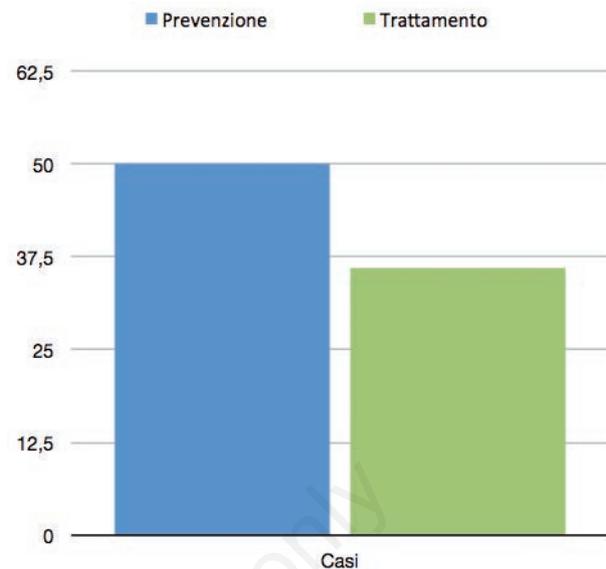


Figura 2. Utilizzo di sulfadiazina argentea 1% crema per il trattamento o prevenzione dell'infezione.

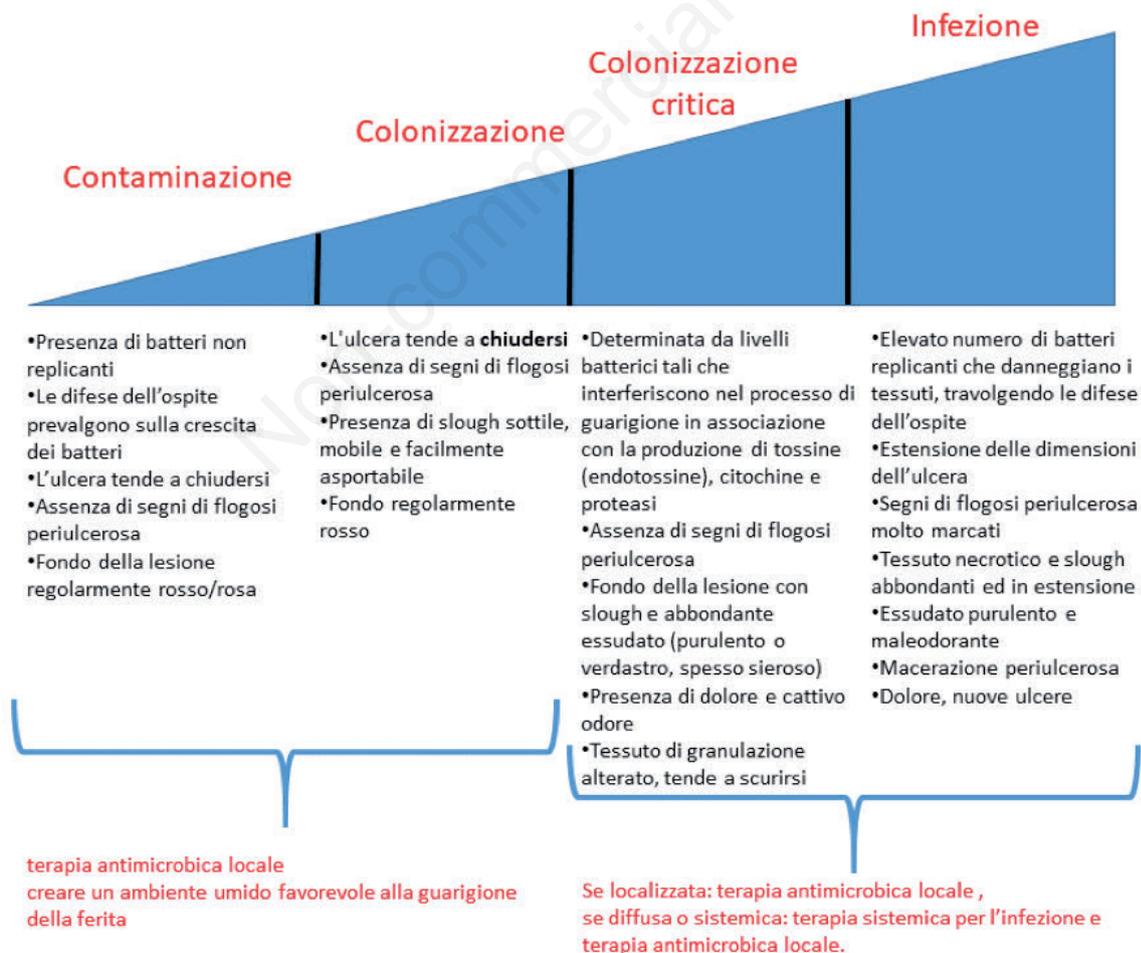


Figura 3. Livello di carica microbica.

BIBLIOGRAFIA

1. Heal CF, van Driel ML, Lepper PD, et al. Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12.
2. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:91-6.
3. Hoffmann S. Silver Sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1984;18:119-26.
4. Fakry SM, Alexander J, Smith D. Regional and institutional variations in burn care. *J Burn Care Rehab* 1995;16:86-90.
5. Klasen HJ. A historical review of the use of silver in burns. *Burns* 2002;26:117-30.
6. Buckley SC, Scott K, Das K. Late review of the use of Silver Sulphadiazine dressings for the treatment of fingertip injuries. *Injury* 2000;31:301-4.
7. Bishop J, Phillips LG, Mustoc TA, et al. A prospective randomized evaluator blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. *J Vasc Surg* 1992;16:251-7.
8. Blair SD, Backhouse CM, Wright DD. Do dressings influence the healing of chronic leg ulcers? *Phlebology* 1988;3:129-34.
9. Van Den Hoogenband HM. Treatment of leg ulcers with split-thickness skin grafts. *J Dermatol Surg Oncol* 1984;10:605-8.
10. Ouvry PA. A trial of Silver Sulfadiazine in the local treatment of venous ulcers. *Phlebologie* 1989;42:673-9.
11. O'Meara SM, Cullum MA, Majid M, et al. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. *Br J Surg* 2001;88:4-21.
12. AHCPR Clinical Practice Guidelines. Treatment of pressure ulcers. Managing bacterial colonisation and infection. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR); 1994. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK17932/>
13. Calosso A, Zanetti E. Prevenzione e trattamento delle lesioni da decubito. Linee guida integrali della AHCPR (Italian version). [Prevention and Treatment of Bedsore Lesions, AHCPR Integral Guidelines]. Pavia, Italy: Ed. AISLeC News; 2002.
14. Castellano JJ, Shafii SM, Ko F, et al. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs. *Int Wound J* 2007;4:114-22.
15. Marone P, Monzillo V, Perversi L, et al. Comparative in vitro activity of silver sulfadiazine, alone and in combination with cerium nitrate, against staphylococci and gram-negative bacteria. *J Chemother* 1998;10:17-21.
16. Tehrani R. Silver Sulfadiazine for MRSA infections. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:186.
17. Giraldo E, Zorzi L. Razionale di impiego dell'argento sulfadiazina nelle lesioni cutanee croniche infette [Rationale for the use of Silver Sulfadiazine in infected chronic skin wounds]. *Acta Vulnol* 2013;11:83-9.
18. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines. 20th List, ed. March 2017 (amended August 2017). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. Disponibile al sito: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf>
19. World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children. 6th List, ed. March 2017 (amended August 2017). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. Disponibile al sito: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf>