

PROGRAMMA DI RICERCA DETTAGLIATO

Studio pilota di fase I per la valutazione dell'efficacia e sicurezza dell'utilizzo dell'adesivo tissutale (Wipescar®) nel migliorare la qualità del processo di cicatrizzazione dopo revisione chirurgica intralesionale di cicatrici cheloidee

Premesse allo studio

L'insorgenza di un processo di cicatrizzazione patologica è dovuta ad un errore qualitativo o quantitativo della risposta connettivale che, in deficit, darà origine ad una atrofia, in eccesso, ad una ipertrofia della cicatrice.

È possibile tentare di indirizzare la cicatrizzazione verso un processo normale con vari trattamenti, sia a scopo preventivo che terapeutico.

Tra le metodiche sopraccitate va incluso il cerotto microporoso ipoallergenico, adesivo con proprietà elastiche, è utilizzato principalmente per minimizzare il rischio derivante dall'incisione chirurgica.

Un ruolo primario nella lotta alle cicatrici patologiche è svolto dal *silicone gel sheeting* e dall'iniezione intralesionale di corticosteroidi.

Il *silicone gel sheeting* con azione occlusiva determina un effetto positivo sulla cicatrice ancora non ben noto. Le iniezioni di corticosteroidi intralesionali vengono di solito effettuate come terapia nei casi più gravi, quali la cicatrice ipertrofica e cheloidea, e risultano essere molto utili nel caso di cicatrici molto rilevate, dolenti e pruriginose.

La revisione chirurgica è richiesta nei casi più gravi di cicatrici cheloidee accertate che creano importanti problemi sia estetici che funzionali per la loro tendenza ad diffondersi oltre i confini della ferita iniziale. Tale trattamento può essere caratterizzato da una incisione intralesionale o extralesionale della lesionale ed essere associato o meno ad altri trattamenti quali radioterapia, infiltrazioni di cortisone, interferone o chemioterapici. Tuttavia le percentuali di successo non superano il 50% dei casi e sono gravati dagli eventuali effetti collaterali delle terapie associate.

Un trattamento ideale da associare alla terapia chirurgica dei cheloidi, oltre che efficace, riteniamo debba essere il meno invasivo possibile, debba essere di facile applicazione e possa essere effettuato direttamente dal paziente senza la necessita di recarsi dal medico.

Riteniamo che una maggior effetto possa essere svolto da un prodotto che combini le proprietà di resistenza contro la trazione sulla cicatrice, l'azione occlusiva sulla cicatrice stessa e la proprietà

antibatterica. Abbiamo ritenuto che tali proprietà potessero essere presenti in un dermocosmetico a base di cianoacrilati, il Wipescar®.

Si vuole pertanto condurre uno studio prospettico pilota per valutare l'efficacia di tale prodotto dermocosmetico nel migliorare la qualità del processo di cicatrizzazione dei cheloidi dopo revisione chirurgica.

Scopo dello Studio, Risultati attesi:

Il presente studio ha come scopo quello di valutare l'efficacia un prodotto dermocosmetico, un adesivo tissutale a base di cianoacrilati (Wipescar®) nel migliorare la qualità del processo di cicatrizzazione, in particolare valutando la larghezza, l'ipertrofia, lo spessore, l'accostamento dei margini, il colore e il tempo di assestamento delle cicatrici dopo revisione chirurgica dei cheloidi. Tale effetto dovrebbe risultare dalle proprietà del prodotto, in particolare per ciò che riguarda la resistenza tensile, l'impermeabilità della cicatrice. La prima determina una resistenza allo slargamento della cicatrice, la seconda esercita un'occlusione che dovrebbe, con effetto simile al gel di silicone, ridurre l'ipertrofia del processo cicatriziale ed avere azione antibatterica.

La valutazione dei risultati ottenuti verrà effettuata a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'intervento ed avverrà mediante l'analisi dei caratteri clinici della cicatrice da parte di osservatori esterni non coinvolti nello studio. Inoltre verranno eseguite fotografie digitali, e prese le impronte siliconiche delle cicatrici, che verranno in seguito analizzate al microscopio elettronico a scansione. Mediante la tecnica della replica siliconica, la cui efficacia è ampiamente documentata in letteratura, sarà possibile ottenere dei parametri quantitativi, quali larghezza e spessore della cicatrice. La significatività statistica della modificazione di tali parametri potrà essere successivamente analizzata mediante appropriati test statistici.

Tale studio verrà condotto su 10 pazienti volontari, sottoposti ad un intervento di chirurgia plastica di revisione di cheloide sviluppatosi nelle varie serie corporee. L'escissione del cheloide sarà intralesionale. Nei pazienti verrà eseguita la sutura dei margini della ferita utilizzando le comuni tecniche e materiali di sutura (sutura sottocutanea ed epidermica). L'applicazione del prodotto avrà inizio tre giorni dopo la rimozione dei punti, a cicatrice consolidata; la colla verrà applicata in tre strati sottili sovrapposti soltanto su una delle due cicatrici simmetriche. Tale applicazione verrà ripetuta ogni 5/7 giorni per un periodo di 3 mesi dall'intervento.

- **Caratteristiche del prodotto**

L'adesivo tissutale Wipescar® per utilizzo medico a base di cianoacrilati è indicato per applicazioni topiche con il solo scopo di alleviare la tensione sui bordi di una cicatrice cutanea recente.

L'adesivo Wipescar® non deve essere utilizzato in sostituzione di suture cutanee e sottocutanee.

Applicato sulla cute, l'adesivo liquido risulta più viscoso dell'acqua e polimerizza in pochi minuti ed inoltre vari studi hanno dimostrato che l'applicazione degli adesivi tissutali a base di cianoacrilati fungono da barriera per impedire l'infiltrazione microbica durante la cicatrizzazione della ferita.

L'adesivo Wipescar® è un adesivo ad azione rapida, capace di aderire alla maggior parte dei tessuti umani e ad altri materiali, quali guanti di lattice ed acciaio inossidabile. La polimerizzazione dell'adesivo Wipescar® può essere accelerata con acqua e liquidi contenenti alcool, quindi va evitata l'applicazione su sedi bagnate. L'adesivo Wipescar® polimerizza mediante un'azione esotermica che libera un lieve calore. Utilizzando quindi la tecnica appropriata di applicazione dell'adesivo, in più strati sottili (3 strati) su una regione asciutta e attendendo il tempo necessario per la polimerizzazione fra le applicazioni, il calore viene liberato lentamente e la sensazione di bruciore o dolore avvertita dal paziente viene ridotta al minimo.

L'adesivo Wipescar® viene consegnato in confezioni multiuso. Si deve chiudere correttamente il flacone dopo l'uso. Il prodotto non è risterilizzabile.

Avvertenze d'uso del prodotto Wipescar®: Non usare su ustioni o su ferite con segni attivi di infezioni. Conservare fuori dalla portata dei bambini. Per uso esterno soltanto. Non usare dentro o vicino agli occhi. Non usare in caso di accertata allergia al cianoacrilato.

- **Obiettivi**

Valutazione dell'effetto modulatore del Wipescar® nel processo di cicatrizzazione come barriera meccanica esercitata nei confronti dei processi patologici cheloidi accertati dopo revisione chirurgica.

- **Descrizione del progetto**

Il rationale dell'utilizzo di un adesivo cutaneo a base di cianoacrilati si basa sulle evidenze cliniche presenti in letteratura riguardanti le terapie dimostrate fino ad ora efficaci nel modulare il processo di maturazione delle cicatrici e prevenire un processo di cicatrizzazione patologica. Le tecniche che vengono raccomandate dalla letteratura scientifica sono:

- Cerotto microporoso ipoallergenico con proprietà elastiche per minimizzare il rischio derivante dall'incisione. Si raccomanda di utilizzare un cerotto per alcune settimane dopo la

chirurgia. Nonostante non esistano studi prospettici controllati che ne documentino l'efficacia, gli Autori concordano sul fatto che questo intervento sia vantaggioso.

- Il silicone gel sheeting dovrebbe essere preso in considerazione come profilassi di prima scelta. L'applicazione del silicone gel sheeting dovrebbe iniziare subito dopo la chiusura della ferita chirurgica, quando sull'incisione si sia completata la riepitelizzazione, e continuare per almeno 1 mese. Il film gel al silicone dovrebbe essere mantenuto in sede per un minimo di 12 ore al giorno e, se possibile, per tutte le 24 ore della giornata con due lavaggi quotidiani.
- Iniezioni concomitanti di corticosteroidi intralesionali come intervento profilattico di seconda scelta nei casi più gravi.
- Infiltrazione di interferone o altri chemioterapici (imiquimod, vincristina, TNF)
- Radioterapia
- La revisione chirurgica intra- o extralesionale dei cheloidi associata o meno ad altri trattamenti.

Questo è uno studio pilota di fase I per la valutazione dell'uso del Wipescar® come modulatore nel processo di cicatrizzazione dopo revisione chirurgica intralesionale di cicatrici cheloidiche accertate. Il Wipescar® sarà utilizzato a ferita consolidata e verrà applicato ogni 5/7 giorni per 3 mesi sulla ferita chirurgica. Verrà effettuata una valutazione clinica e fotografica, ed inoltre verranno eseguite delle impronte siliconiche a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'intervento chirurgico.

- **Durata dello studio**

La durata dello studio sarà di 18 mesi.

- Durata della partecipazione del paziente
1 giorno di screening, 1 giorno per l'intervento, 4 giorni per il controllo a 1, 3, 6 e 12 mesi.

- **Dimensione campionaria**

Un campione 10 soggetti

- **Selezione del Paziente**

I pazienti reclutati verranno informati sulle caratteristiche della colla, sulla necessità di eseguire le applicazioni successive, sui possibili rischi ed effetti collaterali del trattamento. Qualora il paziente decida di sottoporsi allo studio dovrà firmare e datare un Consenso Informato approvato dal Comitato Etico prima di iniziare qualsiasi procedura di screening specifica dello studio. Se il

paziente può essere considerato arruolabile in base ai criteri di inclusione di seguito riportati gli verrà assegnato un numero.

Questo studio ha inizio con la firma del Consenso Informato.

- Criteri di Inclusione

- a) Pazienti tra i 18 e i 65 anni
- b) Pazienti in buone condizioni di salute
- c) Pazienti che non abbiano ricevuto trattamenti chirurgici precedenti
- d) Pazienti che presentano una cicatrice cheloidea accertata
- e) Pazienti che abbiano firmato e datato il consenso informato
- f) Interventi chirurgici elettivi

- Criteri di Esclusione

- a) Pazienti diabetici, fumatori, affetti da collagenopatie, stati carenziali
- b) Ferite infette
- c) Pazienti in trattamento farmacologico con farmaci modulanti il processo di cicatrizzazione (Corticosteroidi, Chemioterapici)
- d) Patologie dermatologiche croniche e acute
- e) Pazienti con difetti della coagulazione
- g) Donne in gravidanza

- **Trattamenti concomitanti**

Tutte le informazioni su trattamenti concomitanti farmacologici e non, medicazioni, applicazioni di steril strips verranno riportati sulla cartella clinica del paziente.

- **Caratteristiche chimiche del prodotto**

La composizione chimica del preparato è:

N-BUTYL CYANOACRYLATE CAS 6606-65-1 (quantità superiore al 60 %); USP SILICA, AMORPHOUS, FUMED, CRYSTALLINE-FREE CAS 112945-52-5 (quantità inferiore all'1%).

I cianoacrilati sono liquidi a viscosità relativamente bassa, basati su monomeri acrilici. Si induriscono molto rapidamente a contatto con tracce minute di umidità superficiale. Quando vengono applicati fra due superfici ben aderenti, alcuni adesivi si induriscono creando una giunzione molto forte in due o tre secondi. La forza massima si ottiene dopo 5-20 ore.

Dato l'indurimento rapido, i cianoacrilati possono essere usati unicamente per incollare superfici relativamente piccole. Producono legami con alta resistenza al taglio, ma, nella maggior parte dei

casi, non riescono a sostenere le forze di sfogliatura ed i carichi d'urto. Il range di temperatura di esercizio va da -50 a +100 °C.

- **Descrizione del trattamento**

Il paziente verrà ricoverato in regime ambulatoriale, day hospital o ricovero ordinario a seconda della necessità. Il paziente verrà sottoposto ad anestesia locale o generale con una degenza minima post-operatoria variabile a seconda delle necessità. L'applicazione dei prodotti inizierà, con evidenza di ferita consolidata, 3 giorni dopo la rimozione dei punti e comporterà l'applicazione della colla con cadenza periodica di 5/7 giorni per 3 mesi. Tutti i pazienti verranno selezionati e seguiti dalla stessa équipe medica.

- **Descrizione dello studio**

a) Test di Screening

Valutato il paziente secondo i criteri di inclusione ed esclusione precedentemente descritti e dopo l'adesione del paziente stesso a mezzo di firma del consenso informato, si procede alle seguenti valutazioni:

- Indagine anagrafica (data e luogo di nascita, sesso, razza)
- Anamnesi (prossima e remota con valutazione della eventuale terapia del paziente)
- Esame fisico con valutazione dei parametri vitali (PA, Fc, Temperatura ascellare)
- Esame della zona da trattare
- Valutazione dell'assenza di malattie dermatologiche croniche o acute
- Valutazione della presenza di infezione, edema, eritema, lesioni vascolari o traumatiche delle zone da trattare.
- Lunghezza e forma della cicatrice
- Zona della cicatrice

- **Ritiro dallo studio**

I pazienti saranno liberi di ritirarsi dallo studio, in qualunque momento, senza fornire spiegazioni. I pazienti potranno, in ogni modo, essere esclusi dallo studio a giudizio dello sperimentatore.

Ogni uscita verificatasi nel corso dello studio dovrà essere documentata. Lo sperimentatore registrerà sulla Scheda Raccolta Dati la data dell'esclusione, la motivazione della stessa ed i risultati delle valutazioni effettuate fino a quel momento.

- **Eventi Avversi**

Un evento avverso è qualsiasi evento clinico indesiderato ed inatteso sotto forma di un segno, sintomo, malattia o reperto di laboratorio che si presenti in un soggetto che partecipa allo studio clinico in oggetto che sia o meno correlato all'uso del materiale in studio.

A partire dal giorno della prima seduta di trattamento e per tutta la durata dello studio saranno riportati a cura dello Sperimentatore, nell'apposita sezione della Scheda di Raccolta Dati tutti gli effetti indesiderati (eventi avversi) siano essi riferibili o meno all'applicazione dei prodotti. Tali eventi saranno registrati sia se vengono riferiti dal soggetto, sia se vengano rilevati dall'Osservatore.

La registrazione dell'evento avverso nella cartella clinica includerà la gravità dell'evento stesso (lieve, moderato, grave), la data di comparsa, la relazione casuale con il dispositivo medico, le azioni intraprese (eventuali terapie) e la risoluzione o meno dell'evento.

- **Requisiti legali ed etici**

- Considerazioni Etiche

Lo studio sarà realizzato in accordo con le regolamentazioni locali, con le norme internazionali di "Good Clinical Practice" nella Comunità Europea e con i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Il protocollo verrà sottoposto ad una Commissione Consultiva o Comitato Etico. L'approvazione deve essere ottenuta prima di iniziare lo studio e deve essere data per iscritto.

- Consenso Informato

A ciascun paziente, prima dell'ingresso nello studio, sarà richiesto di firmare un Consenso Informato scritto.

Prima di sottoscrivere tale consenso il soggetto dovrà essere compiutamente informato sulla natura e sugli scopi dello studio, come pure sui rischi attesi e sui potenziali benefici. In particolare verrà evidenziato il diritto del paziente a ritirarsi dallo studio in qualunque fase, senza alcun pregiudizio per lui. Il consenso informato è riportato in appendice del presente protocollo.

Il presente studio potrà essere interrotto su richiesta dello Sperimentatore e/o del Comitato Etico qualora nel suo corso dovessero emergere dei dubbi relativi alla sicurezza d'uso del prodotto in studio.

- Copertura Assicurativa

Verrà stipulata una copertura assicurativa per gli eventuali danni causati nel corso del presente studio riconducibili all'uso del Wipescar®.

- Registrazione e raccolta dati

I dati relativi a ciascun paziente, i risultati delle valutazioni e gli eventuali eventi avversi riscontrati nel corso dello studio saranno riportati in un'apposita Scheda Raccolta Dati, a cura dello Sperimentatore.

Le schede verranno conservate dagli Sperimentatori e consegnate alla Sperimentatore principale insieme alla documentazione fotografica al termine dello studio.

- Verifiche ed Ispezioni

Le linee guida della Cee sulla Good Clinical Practice richiedono una verifica indipendente degli studi clinici. Controlli ed accertamenti sulla qualità potranno essere effettuati prima, durante e dopo lo studio da parte di personale autorizzato. Lo sperimentatore sarà debitamente informato di ogni eventuale verifica prevista da parte di un organismo regolatorio.

- Conservazione delle RegISTRAZIONI

Tutti i documenti verranno conservati in condizioni di sicurezza nella sede dello studio, nel periodo del suo svolgimento.

Al termine dello studio stesso, le registrazioni verranno conservate nella sede dello studio, per un periodo di almeno cinque anni.

- Confidenzialità

Le informazioni mediche ottenute per ciascun paziente come risultato del presente studio sono considerate confidenziali. La riservatezza dei pazienti verrà ulteriormente assicurata utilizzando numeri di codice d'identificazione dei pazienti stessi. Lo sperimentatore dovrà comunque mantenere una lista dei nomi dei pazienti e delle informazioni per l'identificazione. I dati prodotti come risultati del presente studio dovranno essere disponibili per l'ispezione, su richiesta, da parte di personale.

Indicazione del budget minimo previsto per la ricerca

Le spese necessarie per poter portare avanti lo studio ammontano a 5000 Euro. In tale budget rientrano le seguenti voci, necessarie ad espletare il progetto di ricerca:

- acquisto di computer per elaborazione ed archiviazione dati;
- acquisto di macchina fotografica per la documentazione iconografica del lavoro;

- consulenze esterne (tecnico informatico, statistico, tecnico per gestione macchinario per le onde d'urto, ecc.)
- spese relative per pubblicazione dei dati raccolti su riviste scientifiche;
- spese di viaggio ed iscrizione a congressi per presentare i risultati.