

Studio di valutazione del presidio Rigenoma con ozoile nel trattamento di lesioni cutanee croniche

Elia Ricci,¹ Monica Pittarello,¹ Francesco Giacinto²

¹Casa di Cura San Luca, Servizio Ferite Difficili, Pecetto Torinese (TO); ²ASP Cosenza, ambulatorio di Vulnologia, Cosenza, Italia

RIASSUNTO

L'ozono è utilizzato per fini medici sin dall'800 e da anni anche per il trattamento delle lesioni cutanee. Le proprietà di questa molecola sono molteplici, tra cui aumento della disponibilità di O₂, antinfiammatorie ed antisettiche. Abbiamo testato la performance di un presidio a base di Ozoile (Ozonidi stabili da olio di oliva biologico), nel trattamento di lesioni cutanee croniche. Sono stati reclutati 40 pazienti con lesioni di diversa etiologia e localizzazioni alla gamba o al piede. I parametri analizzati sono stati: area, infezione, dolore, WBP ed insorgenza di eventi avversi. Lo studio, osservazionale, prevedeva un run in di arruolamento ed osservazione di 2 settimane ed un periodo di trattamento con Ozoile di 6 settimane. I dati raccolti hanno evidenziato una ottima performance del presidio utilizzato su tutti i parametri. Gli stessi dati, analizzati con il test lineare di ANOVA, hanno evidenziato una significatività della p su area, dolore ed insorgenza di infezioni. Gli autori ritengono che detti risultati confermino le ipotesi, riportate in letteratura, sulle attività dell'ozono e dei suoi derivati.

Corrispondenza: Elia Ricci, Casa di cura San Luca, Servizio Ferite Difficili, Strada alla Vetta 3, Pecetto Torinese (TO), Italia.
Tel.: 011544747.
E-mail: ericcisegreteria@alice.it

Key words: Ozone; wound care; Ozoile; lesioni comiche.

Disponibilità di dati e materiali: Tutti i dati analizzati in questo studio sono disponibili nel presente articolo.

Approvazione etica e consenso alla partecipazione: Questo studio è conforme a quanto stabilito dalla dichiarazione di Helsinki del 1964, riveduta nel 2013. I pazienti coinvolti in questo studio hanno fornito il loro consenso alla partecipazione.

Consenso alla pubblicazione: I pazienti hanno fornito il loro consenso alla pubblicazione dei dati presenti in questo articolo.

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Ricevuto per la pubblicazione: 2 agosto 2022.
Revisione ricevuta: 15 novembre 2022.
Accettato per la pubblicazione: 21 novembre 2022.

Nota dell'Editore: Le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2022
Licensee PAGEPress, Italy
Italian Journal of Wound Care 2022; 6(3):90
doi:10.4081/ijwc.2022.90

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

INTRODUZIONE

L'ozono è un composto ossidante inorganico formato di tre atomi di ossigeno. L'ossigeno è un elemento fondamentale per la vita come la conosciamo, e il suo ruolo nella riparazione delle ferite, è facilmente intuibile in un processo ad alto consumo energetico quale la riparazione dei tessuti.^{1,2} È dato noto come, in carenza di ossigeno, le infezioni del letto di ferita siano più frequenti.³ Recentemente nuove vie di somministrazione dell'ossigeno per via topica sono state codificate in un documento proposto dallo EWMA, tra queste gli ozonidi sono stati valutati in grado di fornire ossigeno.^{4,5}

La sua prima applicazione medica conosciuta fu la purificazione del sangue in provetta nel 1870.⁶ L'ozono ha una storia antica di applicazione nel trattamento delle lesioni cutanee: la molecola di ozono O₃, con la sua capacità antisettica, antiossidante e di modulatore della flogosi, viene impiegata in numerose forme, dall'autoemotrasfusione alla somministrazione rettale, all'utilizzo topico. Nel corso degli anni, l'ozono è stato utilizzato come opzione di trattamento per diverse condizioni come le ulcere del piede diabetico, la malattia parodontale e l'infiammazione cronica, tra le altre.⁷ L'ozono, è stato utilizzato anche come disinfettante nel trattamento delle acque reflue e nella preparazione dell'acqua potabile grazie alla sua elevata attività antimicrobica.⁸ Diversi studi hanno dimostrato che, a causa della sua azione non specifica, l'ozono ha un effetto su batteri, virus, protozoi e funghi.⁹ In questo studio abbiamo impiegato un prodotto con Ozonidi stabili da olio di oliva biologico per il trattamento di lesioni non-hea-

ling. Questa tipologia di prodotto presenta ormai una importante letteratura a sostegno. Wen *et al.*, in una recente review della letteratura,¹⁰ riportano l'utilizzo di ozonidi topici nel trattamento di ulcere post attiniche, venose, ulcere digitali in sclerodermia, ulcere arteriose e piede diabetico; a fronte dell'assenza di evidenza nelle lesioni attiniche, in tutte le altre tipologie viene riportata una accelerazione della riparazione ma, i dati, non sarebbero significativi; l'autore sottolinea però un basso livello degli studi. Lim *et al.*, in un'altra review,¹¹ segnalano un effetto positivo sul wound healing legato all'attività battericida, antifungina ed antivirale degli oli ozonizzati. Anzolin *et al.*,¹² in una review del 2020, sottolinea una attività antibatterica ed una capacità di debridement delle lesioni in grado di modulare l'infiammazione, stimolare il metabolismo cellulare accelerando la riparazione tissutale. Silvia *et al.*¹³ hanno rilevato una attività sul bio-film sia in termini di killing batterico che di riduzione dell'adesione. Currò *et al.*¹⁴ hanno evidenziato l'azione antinfiammatoria e rigenerante tissutale di Ozoile. Russo *et al.*¹⁵ hanno dimostrato un'azione antinfiammatoria degli Ozonidi stabili paragonabile a quella del corticosteroide topico. Abbiamo voluto analizzare in questo studio la performance di Ozoile, in applicazione topica.

MATERIALI E METODI

Questo è stato uno studio osservazionale, in cui ogni paziente era caso controllo di se stesso. I pazienti venivano reclutati dopo un run in di 2 settimane con trattamento secondo i gold standard, seguito da un periodo di trattamento di 6 settimane mediante Ozoile in aggiunta al trattamento eseguito nella fase precedente. Sono stati arruolati 40 pazienti: 20 con lesioni dell'arto inferiore e 20 del piede presso due centri di vulnologia. Tutti i pazienti venivano informati del protocollo in oggetto e, previa firma su modulo di consenso informato, venivano inseriti. Criteri di inclusione: maggiorenni, pazienti con ulcera cutanea cronica da almeno 8 settimane in assenza di escara necrotica, autosufficienti, in grado di presentarsi ai con-

trolli, diagnosi etiologica definita, speranza di vita > 6 mesi, non assunzione di immunosoppressori e/chemioterapici, non in gravidanza, accettazione del consenso informato. Da un punto di vista locale, per due settimane veniva scelto un tipo di medicazione in conformità con le linee guida del TIME,¹⁶ mentre la patologia di base veniva trattata secondo i gold standard di letteratura. Dopo il periodo di run in, veniva inserito all'atto della medicazione il presidio in esame in forma di crema o spray. Il cambio di medicazione avveniva in base all'essudato, giornaliero in ferite essudanti e a giorni alterni con essudato controllato. I controlli avvenivano con cadenza a settimane alterne. Parametri analizzati sono stati area (mediante sistema Wound Viewer[®]),¹⁷ WBP (sec. Falanga score),¹⁸ dolore (mediante NRS score)¹⁹ e infezioni (mediante Cutting ed Harding score).²⁰ L'età media del gruppo totale è risultata 69,3 con un range 27 – 90, 70,9 nel gruppo gamba e 67,7 nel gruppo piede. Il rapporto maschi femmine è risultato 1 a 1, i due gruppi sono risultati omogenei. L'età media totale delle ulcere è risultata 10,5 mesi con un range 3-29. La Tabella 1 riporta le diverse etiologie suddivise per piede ed arto inferiore.

RISULTATI

Area

È il parametro da tutti riconosciuto come il più affidabile in termini di predittività di riparazione.^{21,22} La Tabella 2 riporta i risultati in termine di evoluzione dell'area, mentre la Figura 1 riporta l'evoluzione dei 2 gruppi in forma grafica. Si noti soprattutto nel gruppo dei trattamenti come vi sia una costanza nella progressione della linea. Abbiamo valutato l'evoluzione delle ferite in base all'area in senso globale, suddividendo i pazienti in 4 gruppi: risolte (totale cicatrizzazione) 2/40, migliorate (riduzione >40%) 29/40, invariate (riduzione < 40%) 8/40, peggiorate (aumento) 1/40. Questo porta ad un globale di risultati positivi, al termine delle 6 settimane di terapia, pari al 77,5%.

Tabella 1. Etiologia nei due gruppi.

Gruppo arto inferiore			Gruppo piede		
	Num	%		Num	%
Venosa	10	50	Venosa	-	-
Arteriosa	1	5	Arteriosa	1	5
Mista	7	35	Mista	-	-
Diabetica	-	-	Diabetica	16	80
Decubito	-	-	Decubito	2	10
Altro	2	10	Altro	1	5

Dolore

Il dato è stato valutato su 33 pazienti in quanto 7 pazienti del gruppo piede, diabetici, presentavano una neuropatia totalmente anestetica. Nel periodo di run in, la riduzione del dolore è risultata pari al 13,1%, mentre nel periodo di trattamento è stata del 35,4% a T14, del 66,2% a T28 e dell'86,6% a T42. Si noti come anche qui la progressione sia lineare.

Infezioni

I casi di infezione si sono ridotti da 21 a 16 durante il periodo di run in (-23,8%). Nel periodo di trattamento le infezioni si sono azzerate a 2 settimane, mentre si è ripresentato un caso a T28 che ha mantenuto lo stato di colonizzazione sino al controllo finale.

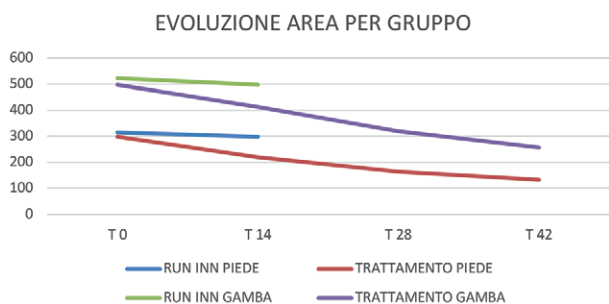


Figura 1. Evoluzione dell'area nei 2 gruppi di studio.

Tabella 2. Evoluzione dell'area.

	Run in		Trattamento			
	T0	T14	T0	T14	T28	T42
Arto inf	522	497	497	412	320	257
Variazione (%)		- 4,7		-17,1	- 35,6	48,2
Piede	314,8	298,3	298,3	218,8	164,8	132,9
Variazione (%)		- 5,2		- 26,6	- 44,7	- 55,4
Totale somma	836,8	795,3	795,3	630,8	484,8	389,9
Variazione (%)		- 4,9		- 20,6	- 39	- 50,9

Tabella 3. Risultati del test lineare Anova ANOVA con riportati i valori della p, significatività prefissata a < 0,5.

Dato	Periodo	T0-T14	T15-T28	T29-T42
Area totale	Run in	0.706153	-	-
	Trattamento	0.077591	0.001974	0.000034
Area piede	Run in	0.806219	-	-
	Trattamento	0.295636	0.097717	0.028034
Area gamba	Run in	0.747705	-	-
	Trattamento	0.237705	0.033281	0.001403
Dolore NRS	Run in	0.168253	-	-
	Trattamento	0.000121	<0.00001	<0.00001
Cutting e Harding	Run in	0.463387	-	-
	Trattamento	0.004387	<0.00001	<0.00001

WBP

Questo score non riporta un indicatore numerico: per i tessuti, viene valutato il livello di detersione suddiviso in 4 gruppi da A a D. Al termine dello studio, in 38 casi il letto di ferita si presentava migliorato rispetto alla partenza, 1 solo caso ha presentato un peggioramento, lo stesso che ha mantenuto in una situazione di colonizzazione critica. Per quanto riguarda l'essudato, è risultato al termine dello studio totalmente controllato, in 34 casi su 40 (90%), in 5 casi è risultato parzialmente controllato (12,5%) ed in un caso (2,5%) fuori controllo, ma si tratta dello stesso caso con colonizzazione critica.

Non si sono evidenziati eventi avversi. Unica segnalazione da parte dei pazienti un dolore urente all'applicazione che tendeva a scomparire nell'arco di 10-15 minuti e pare fosse collegato alla quantità di presidio applicato. Tale evento si è verificato in 3 pazienti (7,5%).

DISCUSSIONE

La performance del presidio è risultata piuttosto elevata sotto tutti i punti di analisi raccolti. I dati sono stati analizzati mediante il test lineare ANOVA con una significatività impostata a $p < 0,5$ (Tabella 3). Il limite della valutazione del p con ANOVA sul periodo di run in è dovuto alla brevità del tempo di osservazione.

L'area dimostra un livello di significatività statistica a 4 settimane sia globalmente che per entrambe le due lo-

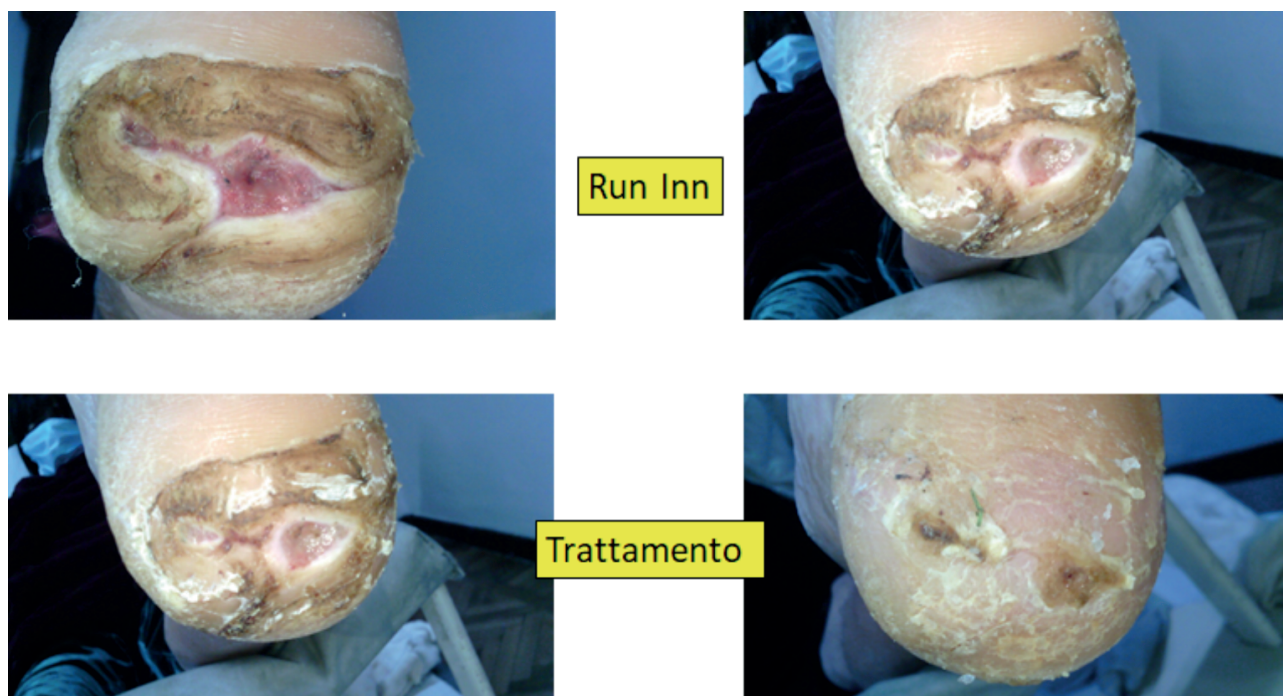


Figura 2. Piede neurologico, run in con area invariata, risoluzione a 4 settimane del periodo di trattamento.

calizzazioni. Per quanto riguarda il dolore la caduta dello stesso è risultata significativa sin dall'inizio del trattamento. Per le infezioni, basandoci sullo score proposto da Cutting e Harding, mantenendo una sommatoria dei punteggi ottenuti con valore 1 per ogni items si è evidenziata una significativa riduzione sin dal primo periodo di trattamento.

Per quanto riguarda la WBP non abbiamo, nella tipologia scelta, un valore numerico che permetta un'analisi statistica. Il risultato ottenuto è comunque di un miglioramento della situazione tissutale pari al 95%, ed un totale controllo dell'essudato nel 90% dei casi.

CONCLUSIONI

Questo studio, inteso a valutare l'efficacia di Ozoile in 4 parametri, depono per una valida performance del prodotto. I limiti di questo studio sono prevalentemente da imputare alla brevità del periodo di run in. Il presidio analizzato in assenza di eventi avversi depono per una notevole sicurezza del presidio. È stata inoltre ipotizzata la capacità di aumentare la disponibilità di ossigeno localmente, attraverso la divisione in O₂ ed ossigeno singolo. I dati da noi riportati sono verosimilmente correlabili a questi punti: la riepitelizzazione avviene in condizioni di sufficiente disponibilità di O₂, assenza di squilibrio del bioburden batterico e flogosi ben controllata; il dolore in ambito vulnologico è spesso correlato

ad un danno tissutale o a fenomeni infettivi, la caduta della positività sullo score C&H deriverebbe da questi 2 azioni. Lo stesso vale per il miglioramento del letto di ferita e controllo dell'essudato. Il basso numero di risoluzioni (Figura 2) è imputabile al breve periodo di osservazione di 6 settimane, a fronte di lesioni croniche con una età media vicina all'anno; la riduzione dell'area presenta comunque un buon livello di significatività pari a $p = 0.000034$.

BIBLIOGRAFIA

1. Castilla DM, Liu ZJ, Velazquez O. Oxygen: Implications for Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2012;1:225–30.
2. Younis I. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care* 2020;29:S4-S10.
3. Gottrup F. Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg* 2004;28:312-5.
4. Wounds UK Expert Panel Report. Consensus round table meeting: Clinical pathway for using topical oxygen therapy in practice. London: Wounds UK, 2017.
5. Gottrup F, Dissemond J, Baines C, et al. Use of oxygen therapies in wound healing. *J Wound Care* 2017;26:S1-S43.
6. Kumar T, Arora N, Puri G, et al. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2016;7:51–4.
7. Borges GÁ, Elias ST, da Silva SMM, et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *J. Cranio-Maxillofac Surg* 2017;45:364–70.

8. Zheng J, Su C, Zhou J, et al. Effects and mechanisms of ultraviolet, chlorination, and ozone disinfection on antibiotic resistance genes in secondary effluents of municipal wastewater treatment plants. *Chem Eng J* 2017;317:309–16.
9. Monzillo V, Lallitto F, Russo A, et al. Ozonized Gel Against Four Candida Species: A Pilot Study and clinical perspective. *Materials* 2020;13:1731.
10. Wen Q, Liu D, Wang X, et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. *Int Wound J* 2022;19:853-70.
11. Lim Y, Lee H, Woodby B, Valacchi G. Ozonated Oils and Cutaneous Wound Healing. *Curr Pharm Des* 2019;25:2264-78.
12. Anzolin AP, Lucca da Silveira-Kaross L, Dallazem Bertol D. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? *Med Gas Res* 2020;10:54-9.
13. Silvia V, Peirone C, Amaral JS, Capita R. High efficacy of ozonated oils on the removal of biofilms produced by methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) from infected diabetic foot ulcers. *Molecules* 2020;25:3601.
14. Currò M, Russo T, Ferlazzo N, et al. Anti-inflammatory and tissue regenerative effects of topical treatment with ozonated olive oil/vitamin e acetate in balanitis xerotica obliterans. *Molecules* 2018;23:645.
15. Russo T, Currò M, Ferlazzo N, et al. Stable ozonides with vitamin E acetate versus corticosteroid in the treatment of lichen sclerosus in foreskin: evaluation of effects on inflammation. *Urol Int* 2019;16.
16. Harries RL, Bosanquet DC, Harding KG. Wound bed preparation: TIME for an update. *Int Wound J* 2016;13:8–14.
17. Zoppo G, Marrone F, Pittarello M, et al. AI technology for remote clinical assessment and monitoring. *J Wound Care* 2020;29:692-706.
18. Falanga V. Classification for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000;8:347-52
19. Breivick H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *B J Anaesth* 2008;101:17-24.
20. Cutting KF, Harding KG. Criteria for identifying wound infection. *J Wound Care* 1994;3:198-201.
21. Flanagan M. Wound measurement: can it help us to monitor progression to healing?. *J Wound Care* 2003;12:189–94.
22. Kantor J, Margolis DJ. Efficacy and prognostic value of simple wound measurements. *Arch Dermatol* 1998;134:1571–4.