

## **V.A.C.<sup>®</sup> Therapy<sup>™</sup>, Sistema di terapia avanzato per la guarigione delle ferite**

### **V.A.C.<sup>®</sup> - Vacuum Assisted Closure therapy<sup>™</sup>, (Kinetic Concepts Inc.)**

**Classificazione nazionale:** Z12040205 (apparecchiature per medicazioni sottovuoto)

**Classe di rischio** (D.L.vo 46/97): IIb

#### **Certificazioni**

- **Marchio CE** 0473 – *Organismo notificato:* AMTAC CERTIFICATION SERVICES LTD Regus Bus. C. Threapwood Road M22 0RR Manchester (United Kingdom)

- **FDA approval date:** 1995

#### **Prezzi medi di vendita**

Il sistema può essere acquisito con:

- **noleggio giornaliero di terapia completa - full service** - che comprende l'unità motore e il materiale di consumo (medicazione e contenitore fluidi). Il costo giornaliero varia a seconda della misura della medicazione da 90 per la medicazione piccola a € 110 per quella grande (esclusa IVA 20%). Il noleggio giornaliero prevede il cambio della medicazione ogni 2 giorni, mentre quello del contenitore ogni 4 giorni.

- **noleggio annuale - Long Term Full Therapy, LTFT**- una terapia completa che include l'unità motore e tutto il materiale di consumo necessario. Il canone annuale per singola unità motore varia da € 20.000 a 22.000, e dipende dal numero di unità noleggiate.

- **acquisto** dell'unità motore (€ 32.000) con acquisto delle medicazioni al bisogno.

#### **Descrizione e funzionamento**

La Vacuum Assisted Closure (V.A.C.) è un trattamento avanzato e non invasivo per la gestione delle ferite, che consiste nell'applicazione controllata e localizzata di una pressione subatmosferica tramite una medicazione-inerte in materiale poroso e sterile in corrispondenza del sito della ferita. La pressione negativa, continua o intermittente, contribuisce a promuovere il processo di granulazione nei tessuti e a rimuovere materiali e/o altri liquidi infetti, a riavvicinare i bordi e a diminuire le dimensioni della ferita. Favorisce la perfusione e crea un ambiente umido ideale per la proliferazione cellulare e quindi per la guarigione della lesione. I valori di pressione negativa oscillano tra 50 e 200 mmHg.

Le apparecchiature VAC si distinguono nella versione fissa (VAC ATS), portatile (VAC FREEDOM) e nel sistema VAC Instill che consente di effettuare dei lavaggi a ciclo continuo sulla lesione, instillando soluzioni neutre, antisettiche o antibiotiche. Presentano funzioni diverse e sono complete di unità motore e di kit monouso delle medicazioni inerti e dei

contenitori per fluidi in eccesso. Le unità motore sono alimentate elettricamente e creano pressione negativa mediante il trasferimento continuo di molecole gassose dall'ingresso all'uscita del dispositivo stesso con una valvola rotante.

Il kit monouso si compone di una medicazione in schiuma, che può essere di poliuretano (PU) o in schiuma di alcol polivinilico (PVA); la pellicola adesiva da applicare sopra la medicazione e fissare sulla cute sana intorno ai margini della ferita; un disco adesivo (TRAC Pad) fissato ad un tubo di drenaggio che viene collocato sopra un piccolo foro praticato nella pellicola. L'estremità del tubo di drenaggio è collegata al raccoglitore dei fluidi e ad un dispositivo di aspirazione (pompa aspirante). Vi è poi un contenitore per la raccolta dei fluidi e dell'essudato, aspirato tramite pressione negativa.

Le medicazioni sono conformabili alla dimensione della lesione. La medicazione in PU presenta celle reticolate aperte ed è idrofoba; la medicazione in PVA con pori più fitti e ad elevata resistenza tensile è idrofila e preimbevuta con soluzione sterile. Per le sue proprietà antiaderenti non necessita di ulteriori medicazioni non aderenti. La scelta del tipo di schiuma dipende dalle caratteristiche della ferita e dagli obiettivi del trattamento.

Utilizzando dispositivi sia fissi che portatili, la terapia può essere attivata sia per pazienti domiciliari che ospedalizzati.

### **Indicazioni e controindicazioni all'uso**

Applicazione controllata e localizzata di pressione sub-atmosferica in corrispondenza di lesioni cutanee di eziologia diversa:

- ferite croniche, acute e traumatiche
- ferite sub-acute e deiscenti
- ustioni a spessore parziale
- ulcere croniche, diabetiche o da pressione
- lembi e innesti cutanei

La VAC è controindicata in caso di:

- tessuto necrotico/escara
- applicazione diretta delle medicazioni su strutture vitali esposte (es. tendini, legamenti, vasi sanguigni, siti anastomotici, organi e/o nervi)
- osteomielite non trattata
- fistole non enteriche o inesplorate
- lesioni di natura maligna.

Si raccomandano precauzioni in pazienti con emorragie, ridotta emostasi della lesione, terapie anticoagulanti in atto.

## **1. Inquadramento della patologia**

Per tutti i riferimenti che riguardano la ferita e la sua guarigione si rimanda al background della scheda di valutazione dell'**Aquacel Ag** nel bollettino UVEF n. 2 del luglio 2007

L'impiego della pressione negativa risale a migliaia di anni fa nella medicina cinese. Nei primi studi sperimentali di laboratorio si è visto come veniva promossa la granulazione e la

riparazione tissutale delle ferite con l'impiego di medicazioni in schiuma, a cui veniva applicata una pressione subatmosferica, creata con una semplice unità di aspirazione murale o con aspiratori portatili per chirurgia.

La medicazione in schiuma di poliuretano (PU), dotata di una struttura di fori di grande dimensione, consente una distribuzione uniforme e costante della pressione su tutta la superficie della ferita, indipendentemente dai movimenti e dalla posizione del paziente.

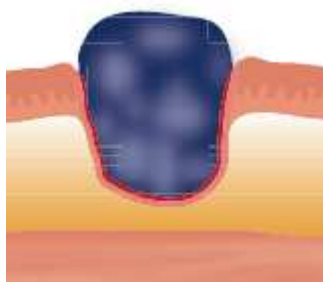
I possibili meccanismi d'azione del sistema VAC sono i seguenti:

- l'eliminazione dell'edema dai tessuti perilesionali e l'aumento dell'irrorazione sanguigna locale, che entrambi determinano una stimolazione dell'angiogenesi;
- la contrazione della schiuma riavvicina e stabilizza i margini della ferita, e fornisce un punto di ancoraggio per i muscoli e le strutture più profonde;

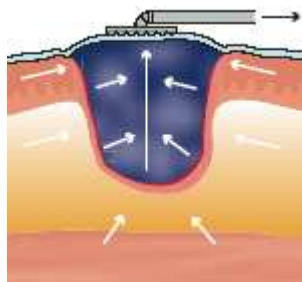
Inoltre l'applicazione delle medicazioni in PU crea un ambiente chiuso, umido che può agire come barriera ai batteri e ridurre il rischio di contaminazioni esterne.

Una delle principali cause della ritardata o mancata guarigione di ferite acute o croniche è l'ischemia della ferita. La terapia topica negativa (TNP) con il sistema VAC aumentando l'angiogenesi ed esercitando un effetto diretto sull'irrorazione microvascolare, può trovare indicazione nella gestione del piede diabetico e nei pazienti con innesto cutaneo.

**Fig. 1- la schiuma in PU viene collocata nella ferita**



**Fig. 2 – con l'applicazione della TNP la schiuma si contrae**



## 2. Trattamenti alternativi

Nell'ultima decade sono divenuti molto popolari i sistemi per il trattamento delle ferite che, in analogia alla VAC, applicano una pressione topica negativa ad una medicazione (tabella 1). Si tratta di sistemi costituiti essenzialmente da un'unità motore, da un raccogliatore fluidi e da un kit di drenaggio monouso completo di garza. Le principali differenze rispetto alla VAC riguardano i materiali che costituiscono la medicazione e il range di pressione del trattamento.

**Tabella 1. Sistemi di terapia avanzata a pressione negativa in commercio**

Nome commerciale	Medicazione	Pressione Range in mmHg	Produttore/ Distributore
<b>VAC THERAPY</b>	Schiuma in poliuretano	50 – 200	KCI Medical*
<b>VISTA</b>	Garza antimicrobica sterile impregnata di poliesametilene biguanide (PHMB)	60-80	Smith & Nephew*
<b>VENTURI</b>	Compresse di garza sterile da inumidire	10-120	Talley Medical/ Sanitaria Scaligera *

<b>GENADYNE A4</b>	Garza antimicrobica	50-250	Genadyne Biotechnologies
<b>EXSUDEX</b>	n.s.	50 – 200	Synergy Healthcare

\* In Commercio in Italia; n.s. non specificato

### **3. Linee guida di trattamento**

Dalle linee guida (LG) presenti in letteratura (tabella 2) risulta che nelle ulcere venose degli arti inferiori e del piede diabetico le evidenze sono limitate e non ancora in grado di supportare una più rapida guarigione con l'uso della TNP.

Tuttavia, un panel multidisciplinare di esperti sponsorizzato dalla KCI, raccomanda l'impiego della VAC nel trattamento delle ferite del piede diabetico, in particolare per ferite complesse che non incontrano la guarigione dopo 30 giorni di trattamento tradizionale (Andros G, 2006).

Le LG nazionali Clearinghouse prendono in considerazione la terapia topica negativa in vari ambiti di applicazione e, tra le terapie aggiuntive, raccomandano l'uso della TNP per favorire la guarigione delle ulcere da pressione allo stadio III e IV (livello A).

Suggeriscono inoltre con livello di evidenza B, la TNP tra le opzioni da impiegare nel trattamento delle ulcere venose che non rispondono alle terapie conservative dopo 30 giorni.

Il NICE, nell'ultima versione delle LG sul trattamento delle ulcere da pressione aggiornate al settembre 2005, ha analizzato 22 studi condotti con TNP tra il 1993 e il 2003 e tra questi ha selezionato un unico RCT (Joseph, 2000).

Sulla base dei risultati di questo RCT, di limitata metodologia e campione di pazienti (24 paz. e 36 ferite croniche), si raccomanda di impiegare la TNP con cautela, informando i pazienti sulle limitate evidenze disponibili e la conduzione di ulteriori studi per validare i risultati preliminari ottenuti.

Infine, secondo l'Agenzia Regionale del Friuli Venezia Giulia, l'impiego della VAC viene suggerito nel protocollo di trattamento delle lesioni infette.

<b>Tabella 2. Linee guida</b>			
<b>Ente</b>	<b>Ambito di applicazione</b>	<b>Livello di evidenza</b>	<b>Commento degli autori</b>
<b>The nursing management of patients with venous leg ulcers</b> - settembre 2006			
Royal College of Nursing, Istituto Superiore infermieristico inglese	ulcere venose arti inferiori	<b>III:</b> evidenze cliniche limitate o assenza di studi di buona qualità. Include l'opinione di esperti	Le evidenze disponibili non sono in grado di dimostrare l'efficacia della TNP nel garantire una più rapida guarigione delle ferite
<b>Programma di prevenzione e trattamento delle lesioni da decubito</b> - febbraio 2006			
Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia	lesioni da decubito	L'impiego della VAC viene raccomandato nel protocollo di trattamento delle <b>lesioni infette</b>	La VAC riduce la carica infettante di 1000 volte in 48-72 ore.
<b>The management of pressure ulcers in primary and secondary care</b> – settembre 2005			
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) e Royal College of Nursing	ulcere da pressione	<b>Livello 1 -*</b> : meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT, o RCT ad elevato rischio di bias	Sono necessari ulteriori RCT ben disegnati e adeguatamente potenti per valutare l'apporto delle terapie aggiuntive, tra cui anche la TNP, nella guarigione delle ulcere da pressione
<b>Assessment and Management of Foot Ulcers for People with Diabetes</b> - marzo 2005			
Infermieri RNAO (Registered Nurses Association of Ontario)	ulcere del piede diabetico	<b>I b:</b> almeno un trial randomizzato e controllato	Limitate evidenze disponibili
<b>Linee guida nazionali Clearinghouse</b> - 2003 e 2005			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	ulcere da pressione	<b>Livello A:</b> 2 o più RCT, meta-analisi di RCT o Revisioni Sistematiche Cochrane di RCT	La TNP viene suggerita tra le terapie aggiuntive per favorire la guarigione di ulcere da pressione stadio III e IV refrattarie ai trattamenti standard
	ulcere venose	<b>Livello B:</b> 2 o più RCT o da trial controllati non-randomizzati, oppure da 2 o più trial controllati su animali	La TNP viene suggerita in caso di ulcere che non si risolvono dopo 30 giorni di trattamenti conservativi

\* I livelli di evidenza NICE sono compresi tra **1++** (meta-analisi di buona qualità, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con rischio di bias molto basso) e **4** (opinioni di esperti, consensi formali)

#### **4. Sintesi di efficacia e sicurezza**

Nelle banche dati Medline ed Embase (appendice 1) risultano numerosi studi clinici relativi all'impiego della TNP in diversi ambiti, quali ferite acute e croniche, ustioni, ulcere da pressione, ferite sternali post-chirurgiche.

Sulla base della rilevanza clinica e della recente pubblicazione (anni 2007 e 2008) sono state individuate e selezionate una metanalisi e 4 revisioni sistematiche, che hanno considerato praticamente tutti i principali trial clinici pubblicati relativi ai trattamenti con TNP (appendice 2).

##### ➤ **Ferite acute e croniche**

La **revisione sistematica** pubblicata da **Ubbink nel marzo 2008** sul British Journal of Surgery, include ed esamina 15 RCT pubblicati tra il 2000 e il 2007 per un totale di 294 pazienti trattati con la VAC e 260 con medicazioni avanzate (idrocolloidi, alginati, acido

acetico, idrogeli, sodio ipoclorito, garza + soluzione salina o Ringer, bendaggi compressivi, ecc).

Le tipologie di lesioni trattate negli studi includevano ferite acute e croniche, diabetiche, ulcere da pressione ed innesti cutanei. La guarigione delle ferite è stata la principale misura di esito considerata; sono stati valutati altri parametri secondari, quali infezione, dolore, qualità di vita, edema, carica batterica, eventi avversi, durata della degenza.

Dall'analisi dei risultati gli autori concludono che non vi sono chiare e solide evidenze a supporto di una più rapida guarigione delle ferite con la TNP rispetto alle medicazioni avanzate.

Anche la **revisione sistematica di Gregor**, pubblicata **nel febbraio 2008**, commissionata dal German Federal Joint Committee, istituzione legislativa tedesca che supporta i decisori pubblici nella scelta dei rimborsi a carico del SSN, aveva l'obiettivo di stabilire efficacia clinica e sicurezza della TNP nelle ferite acute e croniche rispetto alla terapia convenzionale.

Nella review che includeva 17 studi clinici, di cui 7 RCT già considerati da Ubbink e 10 trial controllati non randomizzati, sono state valutate 667 ferite per un periodo di osservazione variabile tra 3 giorni e 1 anno; la principale misura di esito presa in considerazione è stata la guarigione delle ferite.

Solo 4 (2 RCT e 2 trial non randomizzati) dei 9 studi che hanno valutato l'incidenza della chiusura e i tempi di guarigione della ferita, hanno riportato un significativo vantaggio a favore della TNP.

Anche secondo Gregor, in linea con i risultati dalla revisione condotta da Ubbink, non è possibile dimostrare nelle ferite acute e croniche un beneficio clinico aggiuntivo della TNP rispetto alla terapia convenzionale.

### ➤ **Ulcere da pressione**

Sul trattamento delle ulcere da pressione, sempre nel **febbraio 2008**, veniva pubblicata da **Van den Boogaard** una **revisione sistematica** basata su 5 RCT, tutti e 5 già considerati da Ubbink e in parte da Gregor.

Oltre alla guarigione della ferita, già considerata dalle precedenti revisioni, sono state incluse tra le misure di esito la riduzione del volume o della superficie della ferita, lo stimolo alla formazione di tessuto di granulazione, il dolore e la carica batterica.

Il trattamento di controllo, come per Ubbink, consisteva in garze imbevute di soluzione salina o di Ringer lattato, sodio ipoclorito, acido acetico, idrocolloidi, alginati.

Anche nelle ulcere da pressione, sulla base dell'analisi condotta da Van den Boogaard, non è possibile dimostrare la superiorità della terapia VAC nei confronti dei trattamenti di controllo.

### ➤ **Ferite sternali post-chirurgiche**

Nell'**aprile 2007** è stata pubblicata da **Raja** una **metanalisi** che aveva l'obiettivo di valutare l'impiego routinario della VAC nel ferite sternali profonde infette in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Tra 198 lavori condotti sull'argomento, ne sono stati selezionati 13, per un totale di 520 pazienti. Gli outcome di tali studi, principalmente di coorte, retrospettivi e di limitata casistica, spesso senza un gruppo di controllo, erano la morbilità, la mortalità e la sopravvivenza a lungo termine.

Dall'analisi dei risultati, la VAC sembra essere una tecnica efficace quando impiegata quale terapia addizionale nel trattamento di ferite profonde post-chirurgiche in chirurgia cardiaca.

Pur concludendo che le evidenze disponibili non sono al momento in grado di supportare l'uso routinario della VAC nella gestione delle ferite sternali infette, gli Autori comunque ritengono che la VAC potrebbe rappresentare un'opzione " clinicamente interessante" come terapia di prima linea nelle osteomieliti sternali in pazienti ad elevato rischio.

Anche in tali casi, prima di suggerire la VAC quale terapia di prima linea, sarà necessario che i risultati di trial clinici randomizzati e controllati confermino efficacia, sicurezza, e costo-efficacia della VAC rispetto ai trattamenti tradizionali.

#### ➤ **Ustioni a spessore parziale**

Una revisione sistematica della Cochrane (**Wasiak, luglio 2007**) ha esaminato tutti i trial clinici controllati randomizzati e non randomizzati, condotti nel trattamento delle ustioni a spessore parziale. Un solo RCT, sebbene metodologicamente carente, ha incontrato i criteri di inclusione stabiliti dagli autori (Molnar JA, 2004). Lo studio con disegno cross over ha arruolato 20 pazienti (età media 46 anni; range 20-70) con ustioni comprese tra il 5 e il 40% della superficie corporea (media 16%), che sono stati randomizzati alla TNP (con pressione di 125mmHg per 48 ore) o al trattamento con sulfadiazina di argento.

La misura di esito principale è stata l'indice di guarigione a 30 giorni.

Anche nelle ustioni a spessore parziale gli Autori della revisione concludono che le evidenze disponibili sono insufficienti a dimostrare l'efficacia della TNP.

#### ➤ **Sindrome Compartmentale Addominale**

(vedi box 1)

**In sintesi** in tutti gli ambiti sopra indagati e dagli studi condotti, emerge che:

- non è ancora dimostrata la superiorità della VAC terapia rispetto ai trattamenti convenzionali e quindi andrebbe evitata come trattamento di 1° scelta;
- vanno condotti ulteriori studi clinici e di miglior metodologia, perché quelli ad oggi pubblicati presentano molti limiti, quali follow-up breve, casistiche limitate che non consentono di raggiungere la significatività dei risultati per l'eterogeneità degli end-point e dei trattamenti di controllo;
- anche nell'ambito cardiocirurgico, le evidenze disponibili non sono in grado di supportare un uso routinario della VAC nelle ferite sternali infette e l'impiego "in prima battuta" potrà trovare conferma solo dai risultati di trial clinici randomizzati e controllati.

### **Box 1. La sindrome del compartimento addominale (ACS)**

La sindrome del compartimento addominale( **ACS, abdominal compartment syndrome** ), anche se ancora poco riconosciuta in chirurgia addominale, rappresenta una entità patologica con la quale dobbiamo ormai sempre più confrontarci<sup>1</sup>.

Conosciuta da più di 100 anni, è caratterizzata dall'aumento persistente della pressione endoaddominale a valori superiori a 12 mmHg. Questo aumento riverbera sulle strutture endoaddominali più fragili, cioè le vene, che ne vengono compresse determinando una mancato ritorno di sangue **ai relativi** visceri e/o parenchimi<sup>1-3</sup>. Questa serie concatenata di eventi dannosi apre la strada se non interrotta allo scatenarsi di una sindrome da insufficienza multiorgano, che sfocia nella morte del paziente.

Al persistente aumento della pressione endoaddominale, per svariate cause, come versamenti, raccolte, sanguinamenti, ascessi, pancreatite grave, ma anche **traumi ed** interventi addominali maggiori e/o ripetuti, si instaura una compressione sulla cava e sulle **vene** renali che determina un' iniziale insufficienza renale, con continuo aumento della pressione endoaddominale che riverbera sulla diaframma con riduzione delle escursioni **respiratorie**, e conseguente insufficienza della funzione polmonare, seguita da quella cardiaca per riduzione del ritorno venoso, con progressivo interessamento della circolazione epatica e cerebrale.

**L'ipertensione intraddominale** (IAH) è definita come l'aumento persistente della pressione endoaddominale che da valori normali di 0- 5 mmHg si attesta sui 12 mmHg, ed oltre. I vari gradi dei valori determinano i vari stadi di gravità della sindrome. La determinazione della IAH viene ottenuta con un catetere urinario posizionato in vescica, e la determinazione ripetuta almeno tre volte a distanza di poche ore, e calcolata in mmHg.

Più utile appare il calcolo della pressione di perfusione che si ottiene sottraendo alla pressione arteriosa media il valore della pressione endoaddominale: si avrà un valore molto indicativo della pressione dei per fusione dei visceri addominali, che non dovrà mai essere inferiore ai 60 mmHg.

Le anse così saranno sempre perfuse evitando di attivare quei fenomeni di supermento della barriera intestinale che si esprimono nella traslocazione batterica, con attivazione di tutta quella ricca componente cellulare immunitaria che determina l'inizio della sindrome da infiammazione sistemica ( SIRS)<sup>2-3</sup>.

Nella **diagnostica** di IAH deve essere eseguita una tomografia computerizzata (CT)<sup>3-4</sup>, per una definizione di eventuali raccolte e/o sanguinamenti endoaddominali, di necrosi e/o raccolte pancreatiche, con una corretta diagnostica della ACS, ed una sua eventuale strategia terapeutica<sup>3</sup>.

La ACS secondo alcune serie è associata ad una mortalità che varia dal 25 al 100 % dei casi, e colpisce circa la metà dei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva di chirurgia addominale e traumatologica.

La **terapia** richiede una decompressione addominale inizialmente medica (**diuretici, paracentesi, evacuazione mirata di raccolte endoaddominali e/o retro peritoneali** ), in seconda battuta chirurgica, con una laparotomia d'emergenza senza chiusura dell'addome di prima intenzione.

Per il contenimento dei visceri e per evitarne danni traumatici, si possono usare svariati materiali, come drappi plastici, tipo Bogotà bag, oppure ricorrere all'uso di un sistema VAC, che comporta il recupero dei fluidi, senza determinare danni sulle anse intestinali, anche se alcune casistiche sottolineano il rischio di fistole enteriche causate dalla metodica<sup>5</sup>. Il metodo sembra comunque dare buoni risultati a scapito di un costo sociale molto più elevato di altri tipi di medicazione, ma che in alcune casistiche ha fornito buoni risultati in termini di riduzione della degenza **e dell' estetica**.

Risolta la ACS si può procedere alla chiusura dell'addome, ricordando che la rapidità di questa soluzione è a tutto vantaggio di una riduzione di complicanze settiche.

#### **Bibliografia**

- 1-Teicher EJ et Al. Op Tech Gen Surg 2008: 39-59.
- 2-De laet IE et Al. Lang Arch Surg 2008 s 00423-008-0437-x
- 3-Chen H et Al. World J Gastroenterology 2008, 14: 3541-3548
- 4-Barker DE et Al. J Am Coll Surg 2007, 204: 784-93
- 5-Rao M et Al. Colorectal Disease 2007 9: 766-68



## ***5. Report di Health Technology Assessment***

### ***- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé***

Per conto del Ministero della Salute Francese l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_398723/vac-therapy](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398723/vac-therapy)), produce raccomandazioni per la pratica clinica e consensus conference sui maggiori temi clinici, diagnostici e terapeutici.

Nel sito è scaricabile un documento del dicembre 2005 relativo alla VAC Therapy, elaborato in seguito alla domanda per la sua iscrizione nell'elenco dei prodotti e delle prestazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale francese per il trattamento domiciliare delle piaghe difficili e complicate con perdita di sostanza (escare al III e IV stadio, ulcere del piede diabetico, ulcere agli arti inferiori e piaghe cavitari).

La Commissione per la valutazione dei dispositivi e delle prestazioni ha ritenuto **insufficienti** le evidenze cliniche disponibili sulla VAC per poter valutarne efficacia e sicurezza dell'impiego: di conseguenza la VAC non viene rimborsata da parte del Servizio Sanitario Nazionale francese.

### ***- Cigna HealthCare***

Società americana di assicurazioni che, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e delle linee guida pubblica bollettini informativi di clinical policy dove vengono valutate le diverse procedure mediche e i casi in cui garantiscono una copertura assicurativa.

La società fornisce una copertura assicurativa della TNP ai pazienti che presentano almeno una delle seguenti situazioni:

- complicanze chirurgiche, quali deiscenze, post-sternotomie con esposizione dello sterno e/o mediastiniche, mancata chiusura post-chirurgica dell'addome;
- ferite traumatiche (lombi o graft pre-operatori, esposizioni di ossa o vasi) e per accelerare la formazione di tessuto di granulazione non ottenuto con altri trattamenti topici;
- ulcere croniche non risolvibili dopo 30 giorni di trattamenti standard.

La copertura assicurativa viene garantita, anche a domicilio, fino a 4 mesi dall'inizio della terapia. Trascorsi i 4 mesi, la copertura viene riconsiderata sulla base dell'evidenza di un chiaro beneficio clinico apportato dal sistema.

In presenza di altre situazioni cliniche, quali ad esempio ferite poco profonde (<1mm) o ferite infette, la TNP viene considerata "medicalmente non necessaria" e quindi non soggetta a copertura assicurativa.

## ***6. Studi clinici in corso***

Gli studi clinici attualmente in corso, disegnati allo scopo di valutare la TNP e registrati nel ***Clinivaltrials.gov*** del National Institutes of Health (NIH) americano, sono in totale 13 e sono riassunti nell'appendice 3.

## ***7. Sintesi dei costi e delle analisi relative***

Dalla ricerca effettuata nell'aprile 2008 nelle banche dati sono stati evidenziati 88 abstract e **sono risultati eleggibili 5 lavori** (appendice 4), **dei quali solo 1 era un'analisi**

**costo-efficacia, tutti gli altri sono risultati relativi ad analisi di tipo cost-to-cost**, e di questi riportiamo in dettaglio qui di seguito.

Relativamente agli esclusi: 48 non contengono effettivamente dati di costo; 16 sono review; 9 sono meta-analisi o studi di argomento clinico; 6 sono case-report; e 4 sono articoli in altre lingue.

### ***Analisi costo-efficacia***

Nello studio Olandese di *Braakenburg et al 2006*, 65 pazienti con ferite acute o croniche sono stati randomizzati al trattamento con terapia VAC (n=32) oppure al trattamento tradizionale (n=33). Nello studio l'end-point clinico è stato definito come "tempo alla guarigione" e di conseguenza, il valore di costo-efficacia è stato calcolato come costo/giorni a guarigione: da qui la conclusione degli autori che sottolineano come, a fronte di un costo maggiore per paziente (€353 con VAC vs. €273 con terapia convenzionale) il costo/giorno a guarigione risulta in realtà "meno negativo" nel gruppo VAC (€24 vs. €14), questo è dovuto sia al ridotto impegno degli infermieri con VAC sia alla più rapida guarigione nei pazienti VAC rispetto ai controlli (16 vs. 20gg). È importante sottolineare che il lavoro è gravato da un bias sostanziale per quanto riguarda l'analisi dei costi, ovvero, nel calcolo dei costi per braccio sono stati inclusi solo i pazienti che avevano effettivamente raggiunto l'end-point (rispettivamente 26 vs. 21): purtroppo non sono stati inseriti nell'analisi i costi dei 18 pazienti persi al follow-up (il 28% del totale campione), non permettendo quindi di ricavare una fotografia realistica e completa della costo-efficacia del dispositivo.

### ***Analisi cost-to-cost***

Un primo studio britannico Luckraz 2003 ha valutato, nelle ferite infette da chirurgia cardiaca, la sola VAC (14 pz.) oppure seguita da altre strategie chirurgiche, flap miocutaneo o chiusura primaria (13pz.) con una casistica retrospettiva di 13 pazienti trattati con la sola irrigazione chiusa. A fronte di un maggiore successo della terapia VAC (da sola o associata), con un 74% di cicatrizzazioni complete vs. il 69% dei controlli retrospettivi, gli autori hanno anche documentato un minore costo della VAC, pari a \$16.400 vs. \$20.000 (comprensivi di ospedalizzazione e trattamento). Naturalmente bisogna ricordare che sia la limitata numerosità dei pazienti, sia il confronto con un comparator retrospettivo lascia spazio a doverose perplessità sulla robustezza dei risultati.

Lo studio di Mouës et al 2005 ha confrontato i costi medici diretti della VAC (TNP) vs. terapia convenzionale (garze inumidite) nel trattamento delle lesioni a pieno spessore che richiedono sutura chirurgica. In questo studio clinico randomizzato condotto su 54 pazienti, l'analisi dei costi ha rilevato maggiori spese in termini di materiali per la TNP (€414±229) rispetto alla terapia convenzionale (€15±11), ma minor costi per il personale infermieristico (€33±31 vs. €83±58) e minori spese di ospedalizzazione (€1788±1060 vs. €2467±1336). Quindi il costo totale per paziente (€2235 per la VAC e €2565 per la terapia convenzionale) è stato giudicato dagli Autori come *comparabile* per le due alternative.

Anche il più recente studio di Vuerstaeck, pubblicato nel 2006 e realizzato in Olanda come già il precedente, ha riguardato il confronto della VAC con la terapia standard con medicazioni tradizionali, nell'ambito di un trial randomizzato su pazienti affetti da ulcere croniche agli arti inferiori. In totale sono stati randomizzati 60 pazienti ma in realtà 28 e 26 rispettivamente hanno ricevuto VAC o trattamento standard. Il tempo alla cicatrizzazione è stato significativamente inferiore nel gruppo VAC (29 vs. 45 giorni (p=.0001), e così pure il tempo necessario alla preparazione del letto della ferita (7 vs. 17 giorni, p=.005); inoltre il

costo medio per paziente è risultato inferiore per la VAC (\$3881 vs. \$5452, p=.001), principalmente a causa dei minori costi di personale e di bende e medicazioni (anche comprendendo il maggior costo della VAC stessa).

Per completezza, abbiamo incluso anche il recente lavoro di Lavery, nel quale gli autori hanno tentato una stima del costo di trattamento domiciliare a margine di una valutazione clinica che ha confrontato i dati di 1135 arruolati Medicare trattati con VAC (estratti dal database del produttore – KCI, San Antonio, Texas) con 586 soggetti che costituivano i controlli, estratti da una metanalisi pubblicata (Margolis et al., 2000) trattati con terapia tradizionale. Lasciando al giudizio dell'esperto clinico ogni considerazione riguardo alla robustezza dei dati di efficacia riportati nello studio, giova sottolineare che i costi calcolati su 20 settimane ed includenti il costo della medicazione, nonché le visite domiciliari di medici ed infermieri, devono essere giudicati con molta cautela. I valori riportati rispettivamente di \$16733 per VAC e \$15258-\$29691 per terapia convenzionale, sulle 20 settimane necessarie alla cicatrizzazione, sono infatti il risultato di una stima puramente teorica (stima di numero di applicazioni, di visite del medico e dell'infermiere presso il domicilio del paziente) e non certamente il risultato di un'analisi rigorosa, che tenga conto dell'effettivo consumo di risorse.

**In sintesi.** Concludiamo riportando quanto autorevolmente riassunto nell'ampia meta-analisi di Ubbink che verrà ulteriormente dettagliato in una Cochrane Review attualmente in pubblicazione. Dopo aver riportato i risultati dei 3 lavori economici già da noi illustrati (Moues, 2005; Vuerstaek, 2006; Braakenburg, 2006) ed a fronte di una dettagliata disamina degli aspetti clinici, gli Autori concludono che *"Attualmente non vi è evidenza sufficiente a supportare l'uso della VAC nel trattamento dei vari tipi di ferite. È necessaria una valutazione di gran lunga più rigorosa, che sia ampiamente basata su RCTs. In mancanza di questo l'uso della VAC non dovrebbe essere trasferito nella routine della pratica clinica, né dovrebbe essere rimborsato per il trattamento locale delle ferite."*

### **Rimborso extra-tariffa DRG presso le Regioni Italiane**

Nessuna Regione ha finora previsto rimborso extra-tariffa DRG per trattamenti con la VAC o con medical devices analoghi.

In alcune Regioni, invece, risultano deliberati finanziamenti ambulatoriali con nota.

In Lombardia sono state aggiornate le tariffe ambulatoriali specialistiche (D.G.R. n. VIII/5237 del 2.8.07) che prevedono anche la vacuum terapia tra le altre prestazioni rimborsate per medicazioni avanzate complicate per infezione, profondità e/o recalcitranti, con una tariffa di €122,43.

In Piemonte la VAC è stata inclusa nell'elenco del materiale di medicazione a carico del Fondo Sanitario Nazionale erogato, limitatamente ai pazienti in Assistenza domiciliare integrata (D.G.R. n. 135-721 del 31.7.2000). Mentre la prima prescrizione valida per il trattamento locale di durata non superiore a 6 mesi è di competenza del medico specialista in servizio presso le strutture sanitarie accreditate pubbliche o private, le prescrizioni successive possono essere compilate dal medico di base.

Risultano inoltre avviati specifici progetti di ricerca, ad. esempio il progetto "ferite difficili" nella Regione Lazio, finalizzati all'analisi dei risultati clinici e dei costi correlati all'impiego della VAC terapia.

### Analisi dei costi nell'Azienda Ospedaliera di Verona

Nell'Azienda Ospedaliera di Verona sono stati stimati i costi ospedalieri di un noleggio giornaliero del sistema VAC full-service in 4 diversi ambiti: ulcere da decubito, ustioni degli arti, ferite multiple e non specificate dell'arto inferiore con complicanze e ferita del piede.

Sulla base della procedura di intervento necessaria (gravità della lesione, profondità, estensione, condizione di politrauma,...) sono state formulate 4 ipotesi che prevedono la cura della ferita sola (procedura 935.9) o associata alla rimozione asportativa di ferita, infezione o ustione (86.22), con innesto cutaneo libero solo (86.60) o associato.

I DRG risultanti, correlati alle 4 ipotesi, prevedono rimborsi diversi che oscillano da un minimo di 656.88 ad un massimo di 5.490,32 euro .

Dall'analisi elaborata dall'Unità Controllo di Gestione, risulta un costo giornaliero per caso trattato, completo dell'unità motore e del materiale di consumo necessario, pari a euro 108, con cambi della medicazione ogni 2 giorni, e del contenitore fluidi ogni 4.

Considerando una degenza media di 15 giorni in Chirurgia Plastica, risulta un costo totale per caso trattato di 1.620 €.

Come si evince dalla tabella 3, i DRG maggiormente risultanti sono il 264 (€ 5.490), 266 (1.729,66) e 440 (2.880,50 €), in grado di compensare i costi correlati al trattamento di 15 giorni con il sistema VAC secondo la tipologia di acquisizione del noleggio giornaliero.

Relativamente alle altre tariffe DRG, anche il 271 (€ 4.655,10) e il 435 (€ 3.952,08) sono in grado di coprire le spese correlate al noleggio della terapia, mentre il 445 (€ 900,73) e il 281 (€ 656,88) determinano una perdita per l'azienda.

**Tabella 3 – Simulazioni DRG per Vacuum terapia nell'Azienda Ospedaliera di Verona**

PROCEDURE	DIAGNOSI PRINCIPALI			
	707.0 ulcere da decubito	906.7 postumi di ustioni degli arti	894.1 ferite multiple non specificate dell'arto inferiore con cc*	892.1 ferite del piede
<b>93.59</b> cura della ferita	<b>DRG 271</b> ulcere pelle <b>€ 4.655</b>	<b>DRG 281</b> traumi pelle, sottocute, mammella, età>17° senza cc <b>€ 657</b>	<b>DRG 445</b> traumatismi, età>17a senza cc <b>€ 900</b>	
<b>93.59 + 86.22</b> cura della ferita + rimozione, infezione o ustione	<b>DRG 264</b> trapianti pelle e/o sbrigliamento per ulcere della pelle, senza cc*	<b>DRG 266</b> trapianti pelle e/o sbrigliamento eccetto ulcere della pelle, senza cc*	<b>DRG 440</b> Sbrigliamento ferita per traumatismo <b>€ 2.880</b>	
<b>93.59 + 86.22 + 86.60</b> cura della ferita + rimozione, infezione o ustione + innesto cutaneo			<b>DRG 439:</b> trapianto di pelle per traumatismo <b>€ 3.952</b>	
<b>86.60</b> innesto cutaneo libero	<b>€ 5.490</b>	<b>€ 1.729</b>		

Cc: complicanze

## **7. Commento**

La VAC<sup>®</sup> (Vacuum Assisted Closure) terapia è un trattamento avanzato e non invasivo che consiste nell'applicazione controllata e localizzata di una pressione subatmosferica tramite una medicazione-inerte in materiale poroso e sterile, in corrispondenza del sito della ferita.

Viene utilizzato nella gestione di lesioni cutanee acute o croniche di varia eziologia, per la rimozione di fluidi interstiziali e di materiali infetti, la stimolazione della tessuto di granulazione e la creazione di un ambiente ideale per la proliferazione cellulare.

La maggior parte degli studi pubblicati e le evidenze cliniche esistenti riguardano principalmente il sistema VAC della KCI e molti di tali studi risultano sponsorizzati dalla Ditta stessa.

Dai risultati a cui giungono le revisioni e la recente metanalisi riportate nella presente scheda, si evince una forte criticità che deriva principalmente dalla scarsa metodologia dei trial clinici ad oggi condotti sull'argomento, soprattutto per la limitata casistica e l'assenza del gruppo di controllo.

Nella maggior parte dei lavori gli autori dichiarano che *"solo la conduzione di ulteriori studi clinici randomizzati e controllati di adeguata potenza e ben disegnati potrà dimostrare la superiorità clinica rispetto alle terapie convenzionali e confermare l'effettiva efficacia della VAC"*.

La consultazione del registro americano "U.S. National Institutes of Health" dei trials evidenzia 13 studi attualmente in corso con la VAC terapia, di cui 12 RCTs.

In attesa che vengano conclusi e resi noti i risultati di tali trials, le evidenze disponibili non sono sufficienti a supportare un impiego routinario della VAC nella pratica clinica, né per giustificare l'uso come terapia di prima scelta.

Peraltro, questo comportamento applicato a casi estremamente selezionati, limita la numerosità delle casistiche rendendole inattendibili.

Vista l'ampia diffusione della VAC terapia nelle numerose realtà ospedaliere del territorio nazionale, è spiacevole constatare l'assenza di una raccolta sistematica dei dati di efficacia che, pur non potendo sostituirsi ai risultati di trials clinici, rappresenta un valido strumento per clinici e decisori pubblici.

### **Key messages**

- La Vacuum Assisted Closure (VAC<sup>®</sup>) Therapy<sup>™</sup> è una marca commerciale di pressione negativa topica (TNP) ampiamente descritto in letteratura, che consiste in un sistema a pressione subatmosferica somministrata sulla ferita attraverso un piccolo foro di una medicazione in schiuma, coperta con una membrana trasparente;
- I trials clinici condotti sono complessivamente carenti dal punto di vista metodologico, per la limitata casistica e l'assenza di un gruppo di controllo;
- Sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati e controllati di adeguata potenza e ben disegnati per dimostrare efficacia, vantaggi e benefici clinici rispetto ai trattamenti convenzionali.
- L'impiego della TNP nella pratica clinica deve essere adeguatamente circoscritto a quei casi/tipologie di pazienti nei quali viene registrato un fallimento dei trattamenti tradizionali.

## Appendice 1 - Strategia di ricerca (15 maggio 2008)

Banche Dati	<i>n. pubblicazioni</i>	
	<i>Pubmed</i>	<i>Embase</i>
<b>1.</b> [negative pressure AND wound] OR [vacuum assisted closure] AND [humans] AND [2003-2008]	644	653
<b>2.</b> #1 AND Clinical trial*	48	44
<b>3.</b> #1 AND RCT	25	21
<b>4.</b> #1 AND Review <sup>§</sup>	123	13
<b>6.</b> #1 AND cost OR economic	57	59
<b>7.</b> (((([abdominal closure] OR [abdominal wounds]) OR [abdominal wound]) OR [abdominal compartment syndrome]) OR [open abdomen]) AND (([vacuum-assisted closure] OR [VAC]) OR [negative pressure]) AND [humans] AND [2003-2008]	131	83

\*In Pubmed la ricerca si limita agli studi clinici, in Embase agli studi clinici controllati

<sup>§</sup> In Pubmed la ricerca si limita alle revisioni, in Embase alle revisioni sistematiche.

## Appendice 2 – Revisioni sistematiche e metanalisi

Referenza / Disegno Studio	Ambito di applicazione	N. Studi inclusi/periodo pubblicazione	N. pazienti e trattamenti		Misure di esito	Conclusioni dello studio
			VAC	Controlli		
Ubbink DT, 2008 revisione sistematica	Ferite acute e croniche, ferite diabetiche, ulcere da pressione, innesti cutanei	15 RCT (2000 - 2007)	294	260 (idrocolloidi, alginati, acido acetico, idrogeli, sodio ipoclorito, garza + soluzione salina o Ringer, bendaggi compressivi, ecc.)	End-point I: guarigione della ferita End-point II: infezione, dolore, qualità di vita, edema, carica batterica, eventi avversi, degenza	Scarse evidenze a supporto dell'impiego della TNP nel trattamento delle ferite
Gregor S, 2008 revisione sistematica	Ferite acute e croniche	17: 7 RCT, 10 controllati non randomizzati (1998 – 2005)	n.s.	n.s. (trattamento convenzionale, non specificato)	Guarigione della ferita	Non è possibile dimostrare un beneficio clinico aggiuntivo della TNP rispetto alla terapia convenzionale.nelle ferite acute e croniche
Van den Boogaard, 2008 revisione sistematica	ulcere da pressione	5 RCT (2000 – 2007)	110	102 (garze imbevute di soluzione salina o di Ringer lattato, sodio ipoclorito, acido acetico, idrocolloidi, alginati)	Guarigione della ferita, riduzione del volume o della superficie della ferita, stimolo alla formazione di tessuto di granulazione, dolore e carica batterica	la revisione sistematica non è in grado di dimostrare la superiorità della terapia VAC nei confronti dei trattamenti di controllo
Raja SG, 2007 Metanalisi	ferite sternali post-chirurgiche	13, di cui 4 controllati (2001-2005)	520	113 (trattamento convenzionale non specificato)	morbilità, mortalità e sopravvivenza a lungo termine	Le evidenze disponibili non sono al momento in grado di supportare l'uso routinario della VAC nella gestione delle ferite sternali infette. La VAC potrebbe rappresentare un'opzione " clinicamente interessante" come terapia di prima linea nelle osteomieliti sternali in pazienti ad elevato rischio.
Wasiak J, 2007 revisione sistematica	ustioni a spessore parziale	1 RCT cross-over (2004)	20	20 (sulfadiazina di argento)	Guarigione della ferita	Evidenze disponibili non sufficienti a dimostrare l'efficacia della TNP nel trattamento delle ustioni a spessore parziale

### Appendice 3 – Trial clinici in corso (www.clinicaltrials.gov)

Titolo	Patologia trattata	Disegno	Misure di esito primarie	Trattamenti	
<i>VAWC (Vacuum assisted wound closure) and Mesh Mediated Fascial Traction - Prospective Study of a Novel Technique for Open Abdomen Closure<sup>1</sup></i>	Addome aperto	Multicentrico, non controllato, aperto, singolo braccio	Frequenza di chiusura di prima intenzione	VAC + trazione fasciale tramite rete	
<i>A 12-Week, Prospective, Open-Label, Randomized, Controlled Clinical Trial Comparing Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) to Standard Wound Care for the Treatment of Chronic Pressure Wounds of the Pelvic Region<sup>4</sup></i>	Ulcere cutanee e ulcere da pressione	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	% di riduzione dell'area superficiale della ferita a 12 settimane	VAC	Medicazioni standard
<i>KCI VAC Protocol VAC2001-08, "A Randomized, Controlled Multicenter Trial of Vacuum Assisted Closure Therapy™ in the Treatment and Blinded Evaluation of Diabetic Foot Ulcers"<sup>2</sup></i>	Ulcere del piede diabetico	randomizzato, controllato, multicentrico, aperto	Chiusura completa dell'ulcera	VAC	Terapia convenzionale
<i>A Randomized, Controlled Trial Examining Cellular Energetics and Oxygenation Levels Related To Various Wound Treatment Therapies<sup>4</sup></i>	Ulcere del piede diabetico	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	Attività cellulare	VAC	Terapia convenzionale
<i>Prevention of Abdominal Wound Complications After Cesarean Delivery in Obese Women Utilizing Negative Pressure Wound Therapy<sup>1</sup></i>	deiscenze chirurgiche; infezioni	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	Indice di complicanze	VAC	Trattamento standard
<i>A Prospective Study to Determine the Utility of Vacuum Assisted Closure (VAC) Compared to Conventional Saline Dressing Changes With Regards to Lower Extremity Fasciotomy Wound Healing, Complications, Cost and Patient and Nursing Satisfaction<sup>2</sup></i>	Ferite	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	Guarigione della ferita	VAC	Garze saline
<i>Negative Pressure Wound Therapy: Are All Systems Alike?<sup>1</sup></i>	Ferite	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	Guarigione della ferita	VAC	Versatile One
<i>Vacuum Assisted Closure as a Treatment For Draining Hematomas (Vacuum Assisted Closure in the Management of Traumatic Extremity Wounds)<sup>3</sup></i>	Ematoma drenante	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	Guarigione dell'ematoma	VAC	Medicazioni standard



<i>Vacuum Assisted Closure as a Treatment for Soft Tissue Injuries Sustained as a Result of Calcaneus, Tibial Plateau and Pilon Fractures<sup>2</sup></i>	Fratture del calcagno, o plateau tibiale	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	Guarigione delle ferite	VAC	Medicazioni standard
<i>Role of Vacuum Assisted Closure (VAC) Device in Postoperative Management of Pelvic and Acetabular Fractures<sup>1</sup></i>	Fratture pelviche ed acetabolari	Prospettico, randomizzato, aperto, comparativo	Infezione della lesione	VAC	Garze
<i>Vacuum Assisted Closure as a Treatment for Open Fractures<sup>2</sup></i>	Traumi ortopedici, fratture aperte	prospettico, randomizzato, comparativo, aperto	Guarigione delle fratture	VAC	Medicazioni standard
<i>Application of a Dermal Substitute and Topical Negative Pressure to Improve the Healing of Burn Wounds<sup>1</sup></i>	Ustioni	prospettico, randomizzato, comparativo, aperto	Parametri di elasticità cutanea	VAC	Sostituto dermico
<i>Instilled Lidocaine vs Placebo for Pain Management During Vacuum Assisted Closure (VAC) Dressing Changes<sup>1</sup></i>	Ustioni	Randomizzato, prospettico, singolo cieco	Dolore al cambio della medicazione	Lidocaina	Soluzione salina

1: recruiting; 2: ongoing but not recruiting; 3: suspended; 4: not yet open for participant recruitment

## Appendice 4 – Analisi economiche

Studio	Paese	Tipo analisi	Tipo di ferite	Campione	Device	Costo	Risultati
Braakenburg 2006	NL	CEA da RCT	acute +croniche	32+33	VAC vs. Conv	medicazione + T° inferm.	Costo/end-point clinico €24 vs. €14
Luckraz, 2003	UK	CTC da studio misto	post-chirurgia cardiaca	14+13 prospettici +13 retrospettivi	VAC vs. VAC+altra chirurgia vs. irrigazione chiusa	medicazione + ricovero	costo/paziente €16.000 vs. €20.000 con metodo tradizionale
Moues, 2005	NL	CTC da RCT	acute, da trauma, infette, tutto spessore	27+27	VAC vs. Conv	medicazione + T° inferm. + ricovero	> costo materiali < costo infermiere e ricovero, quindi costo totale comparabile (€2235 vs. €2565)
Vuerstaeck, 2006	NL	CTC da RCT	ulcere croniche alle gambe	28+26	VAC vs. Conv	medicazione + T° inferm.	costo totale inferiore per VAC (\$3881 vs. \$5452, p=0.001)
Lavery, 2007	US	CTC da studio misto	piede diabetico	1135 da database + 586 da metanalisi	VAC vs. Conv	medicazione + T° medico + T° inferm.	cfr. testo

**Legenda:** CTC= cost-to-cost analysis; CEA= cost-effectiveness analysis; RCT= randomised clinical trial; VAC=vacuum assisted closure;

## Bibliografia

- Andros G. et al. *Ostomy Wound Management* 2006 June; supplement (1-32)
- Braakenburg A. et al. *Plast.Reconstr.Surg.* 2006;118:390-397
- [http://www.rcn.org.uk/data/assets/pdf\\_file/0003/107940/003020.pdf](http://www.rcn.org.uk/data/assets/pdf_file/0003/107940/003020.pdf)
- <http://www.sanita.fvg.it/ars/specializza/progetti/allegati/LG%20prevenzione%20e%20trattamento%20LdD.pdf>
- [http://www.rnao.org/bestpractices/PDF/BPG\\_Assessment\\_Foot\\_Ulcer.pdf](http://www.rnao.org/bestpractices/PDF/BPG_Assessment_Foot_Ulcer.pdf)
- [http://www.cigna.com/customer\\_care/healthcare\\_professional/coverage\\_positions/medical/mm\\_0064\\_coveragepositioncriteria\\_negative\\_pressure\\_vac.pdf](http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0064_coveragepositioncriteria_negative_pressure_vac.pdf)
- <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=29885>
- <http://www.guideline.gov/>
- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- Gregor S. et al. *Arch Surg* 2008;143(2):189-196
- Lavery LA. et al. *Int.Wound.J* 2007;4:103-113
- Luckraz H. et al. *J Thorac. Cardiovasc.Surg.* 2003;125:301-305
- Moues CM. et al. *J Wound.Care* 2005; 14:224-227
- Raja SG, et al. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007;6:523-527
- van den Boogaard M. et al. *Eur J Plast Surg* 2008;31:1-7
- Vuerstaek JD. et al. *J Vasc.Surg.* 2006 ;44:1029-1037
- Ubbink DT. et al. *Br.J Surg.* 2008;95:685-692
- Wasiak J, Cleland H. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006215. DOI: 10.1002/14651858.CD006215.pub2