

Introduzione

Un'elevata attività di proteasi (EPA) può interferire con la guarigione delle ferite. Questa guida Made Easy descrive le tipologie di ferite che possono presentare EPA e illustra come identificare le ferite caratterizzate da EPA. Inoltre, discute i metodi utilizzabili per ridurre l'attività di proteasi fino a livelli che permettano alla guarigione di progredire.

Autori: Dissemond J, Dowsett C, Schultz G, Serena T. Tutti i dettagli degli autori sono riportati a pagina 5.

Che cosa sono le proteasi?

Le proteasi sono un gruppo di enzimi che agiscono sulle proteine. Generalmente, dividono una proteina in due o più sezioni, cambiandone di conseguenza la struttura. Nel caso di alcune proteine questo porta a una perdita della funzione, mentre per altre può esservi attivazione di una molecola che interagisce con molecole di altro tipo, ad esempio un altro enzima o un recettore. Le proteasi possono avere un substrato specifico, ossia possono agire su una singola proteina specifica, oppure su più proteine.

Alcune proteasi svolgono un ruolo nella guarigione delle ferite. Tuttavia, se presenti a livelli elevati, in alcuni casi sono state implicate nella guarigione tardiva delle ferite. I principali gruppi di proteasi coinvolti nella guarigione delle ferite sono le metalloproteasi della matrice e le proteasi a serina.

Le metalloproteasi della matrice

Tutte le metalloproteasi della matrice (MMP) contengono un atomo di zinco (da cui il prefisso metallo-). Di preferenza, disgregano le proteine che compongono la matrice extracellulare (ECM) e insieme possono agire su tutti i componenti dell'ECM, ad esempio collagene, elastina e glicoproteine. Finora sono state identificate 23 MMP umane, alcune delle quali - MMP-1, MMP-2, MMP-8 e MMP-9 - sono oggetto di attenti studi nel campo della ricerca sulle ferite¹.

Le proteasi a serina

Vi sono numerose proteasi a serina che contribuiscono al processo di guarigione delle ferite, soprattutto l'elastasi neutrofila umana (HNE)². Questo enzima esplica un'azione su varie proteine nell'ECM e inoltre sui mediatori dell'infiammazione³.

Quali ruoli svolgono le proteasi nella guarigione delle ferite?

Le proteasi hanno diverse funzioni nella fase infiammatoria, proliferativa e di rimodellamento del normale processo di guarigione delle ferite. In termini generali, nel normale risanamento esse disgregano l'ECM danneggiata e i materiali estranei, promuovendo la formazione di nuovo tessuto e una chiusura pulita della ferita. Tuttavia, è ampiamente noto che livelli eccessivi di proteasi possono avere un effetto deleterio sulla guarigione delle ferite.

Quali sono i fattori che influiscono sull'attività delle proteasi?

La produzione e la regolazione delle proteasi sono processi di natura complessa. Le MMP vengono prodotte dalle cellule dei tessuti che contribuiscono alla guarigione, come i neutrofili, i fibroblasti, le cellule endoteliali e le cellule epiteliali. Inoltre, sono prodotte dalle cellule immunitarie nel contesto del processo infiammatorio, o in risposta alle infezioni. Come suggerisce il nome, la HNE è prodotta dai neutrofili.

Quando vengono prodotte inizialmente, le MMP si trovano di solito nella forma inattiva (pro-MMP). Successivamente, vengono attivate da altre proteasi e da proteasi a serina come l'HNE.

Gli inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP), prodotti da numerose cellule dei tessuti, inibiscono l'attivazione delle pro-MMP e, inoltre, l'attività delle MMP attivate. Il principale inibitore dell'HNE è un α -1 inibitore delle proteasi (chiamato anche α -1 antitripsina), secreto dai macrofagi e dalle cellule epatiche⁴.

La presenza di batteri nelle ferite può accrescere l'attività delle proteasi. I batteri inducono una risposta infiammatoria che stimola la produzione delle proteasi. Inoltre, i batteri stessi potrebbero produrre le proteasi⁵.

Quali problemi possono esservi talvolta per la guarigione, a causa delle proteasi?

Le proteasi sono fondamentali per la normale guarigione. Tuttavia, è ampiamente riconosciuto che l'attività delle proteasi, comprese le MMP e l'HNE, è maggiore nelle ferite che non evidenziano progressi⁶⁻¹¹.

Normalmente, nel processo di guarigione si ha un rapido aumento iniziale dell'attività delle proteasi, che si riduce entro cinque giorni circa. Nelle ferite di difficile guarigione, tuttavia, l'attività delle proteasi tocca punte più alte e persiste più a lungo¹².

L'attività elevata delle proteasi può portare a una distruzione delle proteine essenziali per la guarigione, come i fattori della crescita, i recettori e l'ECM di nuova formazione. Questo potrebbe compromettere l'equilibrio fra la deposizione e la distruzione dell'ECM⁵.

Gli effetti deleteri delle proteasi potrebbero stimolare ulteriormente la risposta infiammatoria e il rilascio di specie reattive dell'ossigeno dannose. La risultante attività in eccesso delle proteasi fa sì che la ferita entri in un circolo vizioso (il circolo di Cullen), che in ultima analisi ritarda la guarigione (Figura 1, vedere pagina 2). L'elevata carica batterica può intensificare questo circolo, con la produzione di proteasi batteriche che stimolano ulteriormente la risposta infiammatoria.

Quali tipi di ferite risentono dell'elevata attività delle proteasi?

Alcuni studi hanno riscontrato alti livelli di attività delle proteasi

all'interno di ferite croniche eziologicamente eterogenee, per es. ulcere venose degli arti inferiori, ulcere del piede diabetico, ulcere da pressione e ulcere traumatiche^{11,13-15}. Ciò suggerisce che l'elevata attività delle proteasi sia correlata a un problema insito nel processo di guarigione, anziché all'eziologia della ferita.

Cosa si intende per attività eccessiva?

Affinché i clinici possano bersagliare in modo efficace i livelli innalzati delle proteasi, devono sapere quale sia il livello minimo di attività delle proteasi che dà probabilmente adito ad effetti dannosi, e inoltre poter identificare facilmente le ferite interessate.

Un recente studio ha esaminato la correlazione fra l'attività di HNE e di MMP e i tempi di guarigione in varie ferite croniche¹⁶. Le probabilità di guarigione sono state stabilite misurando le variazioni dell'area della ferita in un arco di tempo fra due e quattro settimane. Una riduzione del 50% o più per le ulcere del piede diabetico, o del 30% o più per le ulcere venose degli arti inferiori e le ulcere da pressione, è stata considerata indicativa di guarigione.

Dallo studio emergono probabilità del 90% che una ferita venga classificata come di difficile guarigione se l'attività dell'HNE è $\geq 25\text{mU}/110\mu\text{l}$ e/o l'attività totale delle MMP è $\geq 48\text{U}/110\mu\text{l}$ ¹⁶. Pertanto, un'attività delle proteasi pari o superiore a tali livelli è stata stabilita come indicativa di elevata attività di proteasi (EPA) e di probabilità del 90% di una difficile guarigione.

Quante ferite sono interessate da EPA?

Studi multicentrici negli Stati Uniti hanno rilevato una prevalenza di EPA nel 25-28% delle ferite di difficile guarigione^{15,16}. Le ferite incluse in tali studi sono state classificate come di difficile

guarigione in base a criteri chiari e correlati alle variazioni dell'area della ferita in un periodo fra due e quattro settimane. Includendo le ferite in fase di guarigione nell'analisi dal primo studio, la prevalenza di EPA è stata del 22%.

Inoltre, ferite di qualunque durata possono presentare EPA, e può esservi EPA in tutti i tipi comuni di ferite croniche, ossia ulcere degli arti inferiori, ulcere del piede diabetico, ulcere da pressione e ulcere traumatiche¹⁵.

Quali fattori possono influire sulla prevalenza di EPA?

La prevalenza di qualunque condizione è salvo variazioni fra gli studi, per via di diversi fattori quali le differenze nelle popolazioni studiate, i criteri di inclusione e le metodologie usate per le misurazioni. Pertanto, la prevalenza di EPA misurata in diversi contesti terapeutici può essere influenzata da numerosi fattori, come:

- **l'inclusione o meno delle ferite in fase di guarigione**
- **l'applicazione coerente dei criteri per la difficile guarigione**
- **il regime di trattamento usato prima dei test, per es. l'utilizzo o meno di medicazioni a matrice modulante di proteasi**
- **la corretta esecuzione delle procedure di ottenimento e analisi dei campioni.**

La verifica della presenza di EPA

Non tutte le ferite con guarigione tardiva presentano EPA. I clinici devono dunque poter identificare quali ferite evidenzino EPA, per poter usare con efficacia le strategie di modulazione delle proteasi. Tuttavia, non vi sono indicazioni visive specifiche per l'EPA, e i clinici non sono in grado di stabilire la presenza di EPA basandosi unicamente su un esame visivo^{18,19}.

La disponibilità di un test diagnostico utilizzabile dai clinici per rilevare in modo affidabile l'EPA e indicare la terapia corretta potrebbe avere significative potenzialità dal punto di vista degli esiti clinici ed economici²⁰⁻²². Fino a poco tempo fa, l'attività delle proteasi rappresentava una procedura di laboratorio utilizzata a scopi di ricerca. Tuttavia, ora è disponibile un test per l'EPA utilizzabile clinicamente al punto di cura: WOUNDCEK™ Protease Status (Systagenix).

Come usare WOUNDCEK™ Protease Status

WOUNDCEK™ Protease Status è un test al punto di cura che utilizza il fluido asportato mediante tampone dalle ferite croniche. Il test richiede 15 minuti circa.

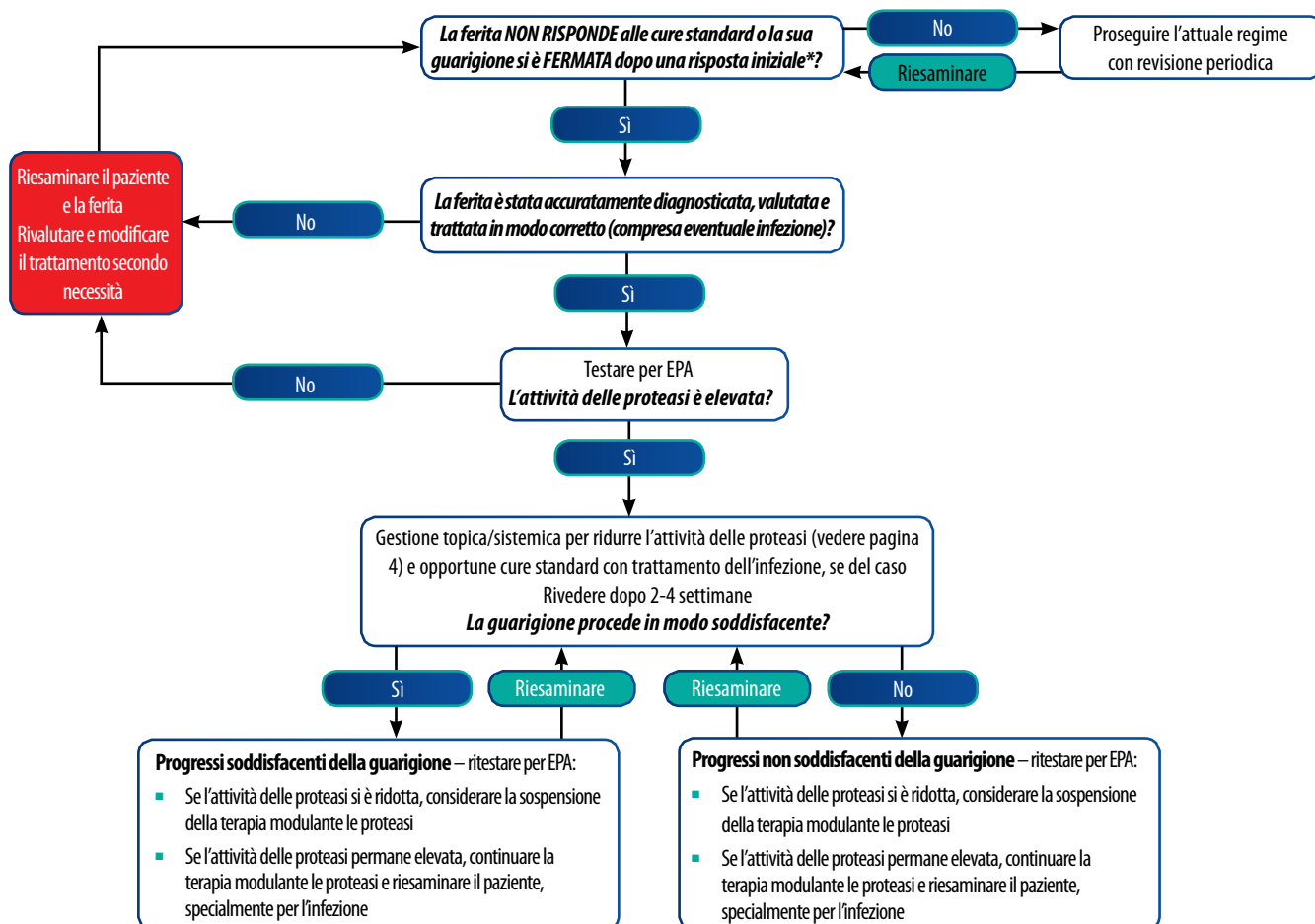
Protocollo per l'ottenimento dei campioni (The Serena Technique®)

- **Prima di applicare il tampone sulla ferita, detergerla con soluzione fisiologica sterile per asportare tutti i detriti sciolti, i**

Figura 1 Circolo di Cullen – il circolo vizioso della guarigione tardiva delle ferite¹⁷



Figura 2 Pathway per l'uso di un test per EPA (adattato da¹²)



*Lo stato di guarigione deve essere identificato con una valutazione precoce ed esauriente, che includa il rilevamento e la correzione della causa della ferita. Nei pazienti compromessi, o con comorbidità come diabete o neoplasie maligne, si hanno maggiori probabilità di problemi nella guarigione.

residui dei prodotti terapeutici (per es. sbrigliatori enzimatici, gel, medicazioni, ecc.) e il tessuto necrotico. Non eseguire uno sbrigliamento della ferita con strumenti taglienti prima del prelievo del campione.

- Accertare che vi sia completa emostasi prima di procedere al prelievo del campione.
- Applicare ulteriore soluzione fisiologica sull'area della ferita da tamponare, affinché sia visivamente umida. Fare attenzione a non inondare la ferita con quantità eccessive di soluzione fisiologica. Evitare che la soluzione fisiologica vada a depositarsi sulla ferita. Non usare prodotti diversi dalla soluzione fisiologica, che altrimenti potrebbero alterare gli esiti delle analisi.
- Evitare di passare il tampone su aree che contengono sangue, materiale necrotico, spessa patina o tessuto fibrinoso.
- Premere il tampone piatto sulla superficie della ferita e passarlo delicatamente in avanti e all'indietro varie volte,

esercitando pressione. Continuare a muovere in questo modo il tampone fino a quanto non si riveste completamente di fluido della ferita e cambia colore (marrone/giallo).

Quando eseguire il test per l'EPA?

Un consenso internazionale ha raccomandato che il test per l'EPA in ferite a guarigione tardiva sia utilizzato nel contesto di continue rivalutazioni e dell'ottimizzazione della cura, ai sensi dei protocolli locali per la gestione delle ferite (Figura 2)¹².

Come sapere quando una ferita non risponde, o la sua guarigione si è fermata?

Studi hanno indicato che la capacità di guarigione, ossia se la ferita risponde al trattamento o la sua guarigione si è fermata, è determinabile in base alla riduzione dell'area della ferita in un periodo da due a quattro settimane.

Nel caso delle ulcere venose degli arti inferiori e delle ulcere da pressione, una riduzione del 20-40% in un periodo da due a quattro settimane è risultata un predittore di guarigione²³⁻²⁶. Per le ulcere del piede diabetico, una riduzione di $\geq 50\%$ dell'area della ferita entro quattro settimane è un predittore di guarigione²⁷⁻³⁰.

Quando è possibile iniziare a testare per l'EPA?

La mancata risposta al trattamento può emergere entro due - quattro settimane, a seconda dell'eziologia della ferita. Pertanto, il test per l'EPA può dimostrarsi utile dopo due - quattro settimane di cura standard, nel contesto del processo di rivalutazione della ferita, del paziente e del trattamento.

Attualmente non sappiamo quando si ha esordio di EPA dopo lo sviluppo di una ferita, e quindi neppure quando può essere indicato testare per l'EPA. Tuttavia, da uno studio sulla prevalenza di EPA emerge che può esservi EPA in ferite di qualunque durata¹⁵.

Una volta attestata la presenza di EPA in una ferita, è possibile istituire un'opportuna strategia per ridurre l'attività delle proteasi. Tale strategia deve considerare il contesto terapeutico e le esigenze del paziente e della ferita, per es. se sia anche necessario un trattamento per l'infezione (Figura 2, vedere pagina 3).

Cosa si può fare per l'EPA?

Riconoscere la presenza di EPA in una ferita che stenta a guarire aiuterà il clinico ad identificare i trattamenti opportuni. Il trattamento per ridurre l'elevata attività delle proteasi deve avvenire nel contesto di una valutazione esauriente e di un idoneo protocollo locale per la cura delle ferite¹².

Inoltre, deve basarsi su una terapia per la causa di fondo della ferita e degli eventuali fattori o comorbidità che possano contribuire al persistere della ferita, oltre che sull'ottimizzazione del letto della ferita e del paziente.

Gli approcci per ridurre l'attività delle proteasi possono includere:

- **riduzione della produzione di proteasi** alleviando l'infiammazione, per es. ove indicato:
 - rimuovendo il tessuto necrotico dalla ferita (per es. con sbrigliamento)
 - riducendo la carica batterica della ferita (per es. con medicazioni antimicrobiche)
 - attenuando la risposta immunitaria (per es. con doxiciclina³¹ o steroidi orali/topici)
- **rimozione delle proteasi dal letto della ferita** eg cleansing, absorbent dressings and negative pressure wound therapy (NPWT)³²
- **riduzione dell'attività delle proteasi** per es. con medicazioni di collagene/cellulosa ossidata rigenerata (ORC) (le cui evidenze sono discusse di seguito).

Medicazioni a matrice modulante di proteasi

Vi sono numerose tipologie di medicazioni commercializzate come modulanti l'attività delle proteasi. Alcune riducono l'attività delle proteasi assorbendo l'essudato della ferita e, dunque, eliminando le proteasi e/o i mediatori dell'infiammazione dal letto della ferita, mentre altre agiscono anche in modo diretto, legando o inattivando le proteasi¹⁹.

Esistono vari livelli di evidenze cliniche per le medicazioni a matrice modulante di proteasi. L'azione di alcune medicazioni è corroborata unicamente da studi in vitro, mentre nel caso di altre medicazioni si dispone di ampie evidenze, compresi i risultati di studi clinici randomizzati controllati^{33,34}.

Al momento di scegliere quali medicazioni usare per modulare l'attività delle proteasi, i clinici devono optare per una formulazione, o una combinazione di medicazioni primarie e secondarie, che soddisfi anche le altre esigenze della ferita e del paziente. Per esempio, è necessario stabilire se la medicazione debba essere idonea per l'uso sotto compressione, se debba possedere attività antimicrobica poiché vi è infezione nella ferita, se il paziente abbia una cute fragile che richiede medicazioni a bassa adesività, o se la medicazione abbia la giusta assorbenza per il livello di produzione di essudato.

Un consenso internazionale ha raccomandato che le medicazioni modulanti le proteasi siano usate per brevi cicli di due - quattro settimane, seguiti da un'esauriente rivalutazione¹².

Medicazioni di collagene/ORC

Le medicazioni che contengono collagene/ORC si sono dimostrate in grado di ridurre l'attività delle MMP e delle proteasi a serina, e inoltre i livelli di citochine infiammatorie, all'interno di varie ferite croniche^{2,34-37}.

Uno studio in vitro dell'effetto di diverse medicazioni sull'attività delle MMP e dell'elastasi nel fluido di ferite croniche ottenuto da ferite con EPA ha riscontrato prestazioni notevolmente migliori con le medicazioni di collagene/ORC e collagene/ORC/argento, rispetto alle medicazioni di solo collagene o con fattore nano-oligosaccaride (NOSF)³⁸.

Da una recente analisi retrospettiva di ulcere venose degli arti inferiori, trattate con medicazioni di collagene/ORC +/- argento, emerge un tasso di risposta superiore al 22% a 4 settimane, per le ferite che presentavano EPA all'inizio del trattamento (il 77% delle ferite con EPA ha risposto alla terapia, contro il 63% di tutte le ferite all'interno dello studio)³⁹. Questo suggerisce la possibilità di migliorare i tassi di risposta alle medicazioni di collagene/ORC mirando il trattamento alle ferite che evidenziano EPA. Il caso clinico (presentato a pagina 5) è un esempio dell'uso del trattamento mirato per EPA con una medicazione di collagene/ORC, in un paziente con ulcera venosa degli arti inferiori.

La ripetizione del test per EPA

Un consenso internazionale ha suggerito che la ripetizione del test per l'EPA debba avvenire da due a quattro settimane dopo il rilevamento iniziale di EPA (Figura 2, vedere pagina 3). Se si ha persistenza di EPA, è necessario riesaminare il paziente e il regime terapeutico, avendo cura di stabilire l'eventuale presenza di infezione. Se l'EPA si è risolta e la guarigione è soddisfacente, non è tuttora chiaro a che punto si possa considerare la cessazione della terapia

modulante le proteasi. Se non si riscontra più la presenza di EPA ma la guarigione della ferita non prosegue, procedere ad un'esauriente revisione.

Cosa sappiamo dell'EPA e della carica batterica?

Sebbene la carica batterica della ferita possa accrescere l'attività delle proteasi, la diagnosi di infezione della ferita avviene clinicamente e il rilevamento di EPA (ossia l'attività delle proteasi infiammatorie umane) non può essere considerato una conferma di aumentata carica batterica o di infezione della ferita.

Sono necessarie altre ricerche per chiarire l'impatto dell'aumentata attività delle proteasi per via della carica batterica della ferita, e per stabilire se sia possibile e importante distinguere quest'attività dall'EPA dovuta alla guarigione tardiva della ferita.

Quali sono i vantaggi dei test per EPA e del trattamento mirato?

Le ferite con guarigione tardiva hanno costi ingenti per i sistemi sanitari e per i pazienti. Va da sé che un test per l'EPA in grado di guidare il clinico al corretto trattamento modulante le proteasi apporterà vantaggi di ordine finanziario e sociale e una migliore utilizzazione delle

risorse sanitarie, grazie a:

- **cambi di medicazioni meno frequenti**
- **riduzione del tempo infermieristico e meno visite in clinica**
- **prevenzione di interventi superflui**
- **prevenzione di test diagnostici più invasivi e costosi, per es. biopsia della ferita**
- **identificazione precoce e prevenzione delle complicanze**
- **durata complessivamente minore del trattamento**
- **migliore qualità della vita**
- **ripresa anticipata dell'attività lavorativa¹².**

Un modello economico basato sul sistema sanitario britannico, in cui 100 ferite croniche non sono state testate per EPA, ha stimato che l'EPA non diagnosticata può portare a sprechi di circa 126.000 sterline⁴⁰.

Il futuro dei test per EPA

Con i progressi della ricerca, anche il ruolo per un test per EPA nella pratica clinica si evolverà. Gli ulteriori aspetti da accertare includono i seguenti:

- **Perché, e a che punto sulla traiettoria di guarigione, l'equilibrio dell'attività delle proteasi può venire a mancare**
- **Se vi siano differenze nel profilo delle proteasi in ferite di diverse**

eziologie, e a varie fasi di guarigione delle ferite

- **Il rapporto fra EPA e carica batterica della ferita**
- **L'impatto dei test per l'EPA e della gestione delle proteasi sulla guarigione e sugli esiti economici**
- **Il rapporto fra la persistenza della ferita e l'EPA in diverse tipologie di ferite**
- **Se vi sia un ruolo per i test dell'EPA nelle ferite acute**
- **Come i fattori relativi ai pazienti, ad esempio età e comorbilità, influiscano sull'attività delle proteasi**
- **Perché alcune ferite in via di guarigione presentano EPA e quali sono le implicazioni per la loro gestione**
- **Quali siano i trattamenti più efficaci per l'EPA.**

Profilo degli Autori

Dissemond J¹, Dowsett C², Schultz G³, Serena T⁴.

1. Specialista in Dermatologia e Venereologia, Department of Dermatology, University Hospital of Essen, Germania
2. Consulente infermieristica in Vitalità Tissutale, Community Health Newham Directorate, East London NHS Foundation Trust/Tissue Viability Service, East Ham Care Centre, London, Regno Unito
3. Professore, Institute for Wound Research, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida, Gainesville, Florida, USA
4. Direttore Clinico, Pennsylvania North Centers for Advanced Wound Care, Pennsylvania, USA

CASO CLINICO: ULCERA VENOSA DEGLI ARTI INFERIORI DI DIFFICILE GUARIGIONE CON EPA

Cenni generali

Il Sig. F, 69 anni, evidenziava un'ulcera venosa di difficile guarigione sul malleolo mediale sinistro, che non aveva risposto al trattamento con terapia mediante compressione e medicazioni di vario tipo. Non vi erano evidenze di infezione nella ferita. Un test WOUNDCHEK™ Protease Status ha rivelato elevata attività delle proteasi (EPA).

Trattamento

La ferita è stata trattata con una medicazione modulante le proteasi di collagene/ORC (PROMOGRAN®) e con bendaggi compressivi multistrato.

Esito

Dopo due settimane di trattamento, le condizioni del letto della ferita erano migliorate e le dimensioni della ferita si erano ridotte. L'uso delle medicazioni modulanti le proteasi è stato sospeso e la ferita è guarita completamente sei settimane dopo l'inizio del trattamento.



Fig 1: Ulcera venosa degli arti inferiori al basale



Fig 2: Ulcera venosa degli arti inferiori dopo due settimane di trattamento con medicazioni modulanti le proteasi

Ringraziamenti: Dott.ssa Caroline Dowsett, Newham, Londra

Bibliografia

- Moali C, Hulmes DJS. Extracellular and cell surface proteases in wound healing: new players are still emerging. *Eur J Dermatol* 2009; 19(6): 552–64.
- Cullen B, Smith R, McCulloch E, et al. Mechanism of action of PROMOGRAN®, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 16–25.
- Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase. Physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 896–904.
- Rai RR, Phadke MS. Plasma antiprotease status in different respiratory disorders. *Internet J Pulmon Med* 2007; 7(1): DOI: 10.5580/1d0 Available from <http://tinyurl.com/9wvgeh3>
- McCarty SM, Cochrane CA, Clegg PD, Percival SL. The role of endogenous and exogenous enzymes in chronic wounds: a focus on the implications of aberrant levels of both host and bacterial proteases in wound healing. *Wound Repair Regen* 2012; 20(2): 125–36.
- Rao CN, Ladin DA, Liu YY, et al. Alpha 1-antitrypsin is degraded and non-functional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: the inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Invest Dermatol* 1995; 105(4): 572–78.
- Yager DR, Zhang LY, Liang HX. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743–48.
- Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26–37.
- Pirilä E, Korpi JT, Korhiamäki T, et al. Collagenase-2 (MMP-8) and matrilysin-2 (MMP-26) expression in human wounds of different etiologies. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 47–57.
- Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951–61.
- Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 117–19.
- International consensus. The role of proteases in wound diagnostics. An expert working group review. London: *Wounds International*, 2011.
- Trengove NJ, Stacey MC, Maccauley S, et al. Analysis of acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Rep Reg* 1999; 7: 442–52.
- Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642–48.
- Serena T, Harding K, Queen D, et al. Preliminary results: testing for elevated protease activity in clinical practice. Poster presented at: Wounds UK, Harrogate, 2012.
- Serena T, Cullen B, Bayliff S, et al. Protease activity levels associated with healing status of chronic wounds. Poster presented at: SAWC, Baltimore, 2012.
- Gibson D, Cullen B, Legerstee R, et al. MMPs Made Easy. *Wounds International* 2009; 1(1): Available from <http://www.woundsinternational.com>
- Snyder RJ, Cullen B, Nisbet LT. An audit to assess the perspectives of US wound care specialists regarding the importance of proteases in wound healing and wound assessment. *Int Wound J* 2012 Jul 29. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01040.x. [Epub ahead of print]
- Young T. Using a protease test to inform wound care treatments decisions. *Wounds UK* 2012; 8(4): 74–80.
- World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principles of best practice: Diagnostics and wounds. A consensus document. London: MEP Ltd, 2008.
- Snyder RJ, Driver V, Fife CE, et al. Using a diagnostic tool to identify elevated protease activity levels in chronic and stalled wounds: a consensus panel discussion. *Ostomy Wound Manage* 2011; 57(12): 36–46.
- Strohal R, Dissemond J, Hastermann K, et al. The role of a point-of-care protease test in wound diagnostics. *WundManagement* 2012; 6(Suppl): 1–12.
- Arnold T, Stanley JC, Fellowes EP, et al. Prospective, multicenter study of managing lower extremity venous ulcers. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 355–62.
- Tallman P, Muscare E, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. Initial rate of healing predicts complete healing of venous ulcers. *Arch Dermatol* 1997; 133(10): 1231–34.
- Günes UY. A prospective study evaluating the pressure ulcer scale for healing (PUSH tool) to assess stage II, stage III and stage IV pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2009; 55(5): 48–52.
- Gelfand JM, Holstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1420–25.
- Sheehan P, Jones P, Caselli D, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1879–82.
- Margolis DJ, Gelfand JM, Hoffstad O, Berlin JA. Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1696–700.
- Coerper S, Beckert S, Küper MA, Jekov M, Königsrainer A. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing – analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2009; 332: 49–53.
- Snyder RJ, Cardinal M, Dauphinée DM, Stavosky J. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(3): 44–50.
- Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. *Biol Res Nurs* 2010; 11(4): 336–44.
- Kirby M. Negative pressure wound therapy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007; 7: 230–34.
- Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Benoit-Montesinos JV, et al. [Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers]. *Cir Esp* 2007; 82(1): 27–31.
- Gottrup F, Cullen BM, Karlsmark T, et al. Randomized controlled trial on collagen/oxidized regenerated cellulose/silver treatment. *Wound Repair Regen* 2013; 21(2): 216–25.
- Smeets R, Ulrich D, Unglaub F, et al. Effect of oxidized regenerated cellulose/collagen matrix on proteases in wound exudate of patients with chronic venous ulceration. *Int Wound J* 2008; 5(2): 195–203.
- Cullen B, Kemp L, Essler L, et al. Rebalancing wound biochemistry improves healing: a clinical study examining effect of PROMOGRAN®. *Wound Repair Regen* 2004; 12(2): A4.
- Cullen B, Ivins N. PROMOGRAN® & PROMOGRAN Prisma® Made Easy. *Wounds International* 2010; 1(3): Available from <http://www.woundsinternational.com>
- Cullen B, Gibson M, Bartle C, et al. An *in vitro* model to evaluate the ability of collagen/ORC dressings to rebalance the non-healing wound environment. Poster presented at: SAWC, Baltimore 2012.
- Cullen B, Gibson M, Nesbit L. Targeted use of protease modulating dressings improves clinical outcomes. Presented at Wounds UK, Harrogate 2011.
- Dowsett C. The role of wound diagnostics in treating chronic wounds predictably and cost-effectively. In: *Evidence-based wound management in primary care*. Surrey: Global Business Media 2013:10-11. Available at: www.primarycarereports.co.uk

Finanziato da un Educational Grant elargito da Systagenix. Le opinioni espresse in questa guida “Made Easy” non rispecchiano necessariamente quelle di Systagenix.

Sommario

Ora è possibile identificare tempestivamente le ferite con elevata attività delle proteasi (EPA), e quindi a rischio di guarigione tardiva, utilizzando il test WOUNDCHek™ Protease Status al punto di cura. Le ferite in cui si attesta la presenza di EPA possono ricevere un trattamento mirato per modulare l'attività delle proteasi, con l'aspettativa di migliorare gli esiti sia clinici sia economici.

Per citare la presente pubblicazione

Dissemond J, Dowsett C, Schultz G, Serena T. EPA Made Easy. *Wounds International* 2013; 4(1): Disponibile su <http://www.woundsinternational.com>