



## Bioprocess® nella terapia dell'ulcera flebostatica

### Risultati di uno studio clinico controllato

G. M. ANDREOZZI<sup>2</sup>, F. ANNONI<sup>1</sup>, S. ATTARDO<sup>4</sup>, D. BERTINI<sup>3</sup>, R. BERTULLI<sup>6</sup>, U. BRACCIONI<sup>4</sup>, M. COSPITE<sup>3</sup>, A. DE STEFANO<sup>1</sup>, L. DI PINO<sup>2</sup>, C. GHIRINGHELLI<sup>1</sup>, L. GREGORATTI<sup>6</sup>, G. LA MARCA, F. MANGIAMELI, A. MARTINO<sup>7</sup>, L. METTINI<sup>6</sup> e R. PASQUALE<sup>2</sup>

**Bioprocess in the treatment of stasi ulcer. Results of a controlled clinical trial.**

The venous stasis ulcer is originated by a situation of chronic venous insufficiency and represents the most sound and important aspect of this vascular pathology. A study carried out on 140 patients affected by venous stasis ulcer allowed to define the characteristics, the efficacy and safety of a new product (Bioprocess, Farmitalia Carlo Erba) in comparison with a product commonly used in the topical therapy of this disease. "Bioprocess" is a film made of cellulose with a microfibrillar structure and high biocompatibility: allowing the visual control of the lesion it avoids the traumatism of several applications and it reduces the costs. Its partial permeability, in addition, permits the perspiration, reducing at the same time the risks of a contamination and the loss of proteins and electrolytes. In the present study the products showed the capability of accelerating the repair processes, reducing the healing time along with a rapid pain relief.

Key words: Stasi ulcer.

**B**ioprocess è una pellicola microfibrillare di cellulosa ottenuta con un processo biotecnologico. Questo prodotto presenta delle caratteristiche che lo rendono particolarmente idoneo, come sostituto temporaneo della cute, in tutte le situazioni cliniche in cui sia presente una soluzione di continuo a

Indirizzo per la richiesta di estratti: F. Annoni - Via Larmora, 16 - 20122 Milano.

Università degli Studi di Milano  
<sup>1</sup> Clinica Chirurgica 3<sup>a</sup> - Pad. Monteggia - Policlinico  
<sup>2</sup> Università degli Studi di Catania - Ospedale Garibaldi  
 Università degli Studi di Firenze  
<sup>3</sup> Cattedra di Chirurgia Vascolare  
<sup>4</sup> Divisione di Angiologia - Ospedale di Civitanova Marche  
<sup>5</sup> Università degli Studi di Palermo - Policlinico  
<sup>6</sup> Divisione di Chirurgia - Ospedale S. Giuseppe - Milano  
 Ospedale Civile - Palermo  
<sup>7</sup> Divisione di Chirurgia Vascolare

livello cutaneo come ad esempio, nelle ulcere degli arti inferiori, nelle ustioni, ecc.

Il prodotto possiede una permeabilità selettiva che consente gli scambi gassosi con l'esterno impedendo, nel contempo, il passaggio dei liquidi; questa sua peculiare caratteristica riveste una primaria importanza in funzione del suo utilizzo terapeutico in quanto, evitando il passaggio di microorganismi patogeni, isola la zona cutanea interessata da possibili contaminazioni esogene<sup>1-3</sup>.

Bioprocess aderisce spontaneamente alla cute lesa senza bisogno dell'aggiunta di alcuna sostanza collante.

La trasparenza del prodotto permette una completa visualizzazione della lesione cutanea, consentendo in tal modo di seguire l'evoluzione del processo di cicatrizzazione senza dover rimuovere la pellicola per le periodiche verifiche cliniche.

Una delle indicazioni per le quali Bioprocess

oni  
 a:  
 lica  
 '85



trova impiego è la terapia topica dell'ulcera da stasi venosa; in questo tipo di patologia la lesione cutanea rappresenta il risultato di un processo che trae origine dalla insufficienza venosa cronica, con ipertensione venosa in ortostatismo specie alla parte più declive dell'arto, e conseguente coinvolgimento della regione perimaleollare interna<sup>4-7</sup>.

Accanto alla fondamentale misura terapeutica generale (l'elastocompressione), in questo particolare tipo di pazienti si deve prontamente provvedere alla guarigione dell'ulcerazione cutanea divenuta, dal momento della sua comparsa, l'aspetto più concreto ed eclatante della malattia. Questi soggetti, per lo più anziani, data la conseguente limitazione funzionale che la lesione provoca, si trovano spesso costretti a dover modificare radicalmente le proprie abitudini di vita; pertanto, l'immediato intervento terapeutico deve essere rivolto a determinare in primo luogo una diminuzione di queste limitazioni, riducendo, per esempio, il dolore in modo da poter rendere la qualità della vita il più possibile vicina alla normalità.

Questo giovamento aiuta senza dubbio il paziente, dal punto di vista psicologico, ad affrontare la terapia con una maggiore compliance, assecondando l'intervento terapeutico compressivo e la mobilizzazione che deve portare ad una rapida cicatrizzazione dell'ulcera. Nel corso degli anni sono stati studiati diversi preparati, con risultati non sempre rispondenti alle aspettative: fra questi, vanno ricordate le garze medicate, le pellicole di silicone, risultanti da formulazioni speciali con poliuretano o associate a collagene o ad altre strutture, come agenti adesivi. Rispetto a Bioprocess questi prodotti presentano una scarsa aderenza alla superficie cutanea con conseguente necessità di frequenti cambi di medicazione, che incidono notevolmente sia sull'efficacia terapeutica che sul costo complessivo del trattamento. Con questo studio multicentrico controllato si intende valutare l'efficacia e la tollerabilità di Bioprocess nella terapia dell'ulcera da stasi venosa, in confronto con una medicazione del commercio a base di idrocolloidi.

## Materiali e metodi

La ricerca ha coinvolto complessivamente 7 centri ed ogni ricercatore doveva trattare 20 soggetti: 10 per ogni gruppo di trattamento. Lo studio è stato condotto secondo un disegno sperimentale a gruppi paralleli e l'assegnazione dei due trattamenti è stata randomizzata e bilanciata all'interno di ogni centro. Sono stati ammessi allo studio pazienti con età  $\geq 18$  anni, affetti da ulcera da stasi venosa. Venivano esclusi dalla sperimentazione i pazienti con infezione in atto clinicamente rilevabile (i soggetti con referto microbiologico positivo sono invece stati ammessi); venivano altresì esclusi i pazienti non collaborativi o portatori di ulcere non flebostatiche quali, ad esempio: ulcere arteriose, metaboliche o traumatiche.

Durante tutto il periodo dello studio non dovevano essere sottoposti ad altro tipo di trattamento specifico locale; erano invece consentite tutte quelle terapie ritenute necessarie per il trattamento delle eventuali patologie concomitanti.

Prima dell'applicazione dei due preparati, si è proceduto alla toeletta chirurgica dell'ulcera. Per l'applicazione di Bioprocess si è proceduto secondo le seguenti modalità:

- Bioprocess veniva posizionato sopra il letto dell'ulcera con un leggero massaggio delle dita.

- Il prodotto veniva fatto aderire utilizzando un tampone di garza imbevuto di soluzione fisiologica, eliminando anche le bolle d'aria esercitando una leggera pressione.

- L'eccesso di pellicola veniva ritagliata a circa 1 cm dal bordo, seguendo la forma dell'ulcera.

- Bioprocess doveva essere asciugato utilizzando per 10-20 minuti una fonte di calore (esempio: lampada) o applicando una compressa di garza sterile fissata con un bendaggio per circa 24 ore.

Dopo l'applicazione di Bioprocess, ai pazienti è stato chiesto di evitare, nei limiti del possibile, un prolungato contatto del prodotto con l'acqua, onde evitare un prematuro distacco della pellicola posizionata.



TABELLA I. — *Tempi di rilevamento delle variabili.*

Variabili	Basale	Tempi (settimane)					
		1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	Finale
Dimensioni dell'ulcera	*	*	*	*	*	*	*
Dolore (VAS)	*	*	*	*	*	*	*
Rilievi anamnestici	*						*
Fotografia dell'ulcera	*			*			*
Valutazione microbiologica	*			*			*
Evoluzione della cicatrizzazione					*		*
Eventi indesiderati		per tutta la durata dello studio					

Nel primo periodo di cura è possibile la formazione di essudato e/o secrezione in sede di lesione.

In caso di secrezione liquida è possibile forare con siringa ed ago sterili Bioprocess ed ad aspirare completamente il liquido; si richiederà quindi il foro con un'applicazione di Bioprocess di circa 1 centimetro quadrato. In caso di secrezione densa è possibile procedere umidificando una piccola regione periferica della medicazione, si creerà un passaggio tra cute e pellicola senza forarla, si farà defluire il secreto con leggera pressione utilizzando garza sterile asciutta, e quindi si comprimerà contro la cute la zona umidificata e si asciugherà.

L'attività terapeutica dei due prodotti è stata valutata mediante le seguenti variabili: numero dei giorni necessari per la cicatrizzazione del 50% della superficie dell'ulcera; tempo necessario per la cicatrizzazione completa; variazione dell'evoluzione del dolore locale quantizzato mediante un'apposita scala analogica visiva «VAS».

Per questa variabile, in sede di analisi dei risultati, il valore ottenuto misurando quanto riportato dal paziente sull'apposita scheda clinica è stato suddiviso come segue:

- da 0 a 2 cm = dolore assente;
- da 2,1 a 4 cm = dolore lieve;
- da 4,1 a 6 cm = dolore medio;
- da 6,1 a 8 cm = dolore intenso;
- da 8,1 a 10 cm = dolore insopportabile.

Sono stati inoltre richiesti: una documentazione fotografica, le dimensioni dell'ulcera,

TABELLA II. — *Caratteristiche del campione.*

	N. pazienti	Sesso		Età media (anni)
		Maschi	Femmine	
Bioprocess	70	36	34	59,6
Trattamento di confronto	65	31	34	58,6

l'esecuzione di un tampone per la valutazione microbiologica ed un esame Doppler. Le variabili di attività sono state rilevate in condizioni basali e settimanalmente fino alla 6<sup>a</sup> settimana (tab. I).

Per tutta la durata della ricerca sono stati inoltre registrati gli eventi indesiderati riferiti dal paziente e/o rilevati dal medico ricercatore.

### Risultati

I sette centri, ai quali era stata affidata la conduzione della ricerca, hanno arruolato complessivamente 135 pazienti: 70 nel gruppo Bioprocess e 65 in quello di confronto. Le principali caratteristiche della casistica quali età, sesso e storia della malattia, sono distribuite uniformemente e senza differenza nei due gruppi in trattamento (tab. II). L'età media nei due gruppi è stata rispettivamente di 59,6 e 58,6 anni.

La durata della malattia non è stata particolarmente lunga, infatti il primo episodio di ulcera era avvenuto, in media, da tre mesi.

Anche per quanto riguarda i vari dati anamnestici quali presenza di varici, trombosi venosa profonda, diabete e la completa valutazione qualitativa degli arti inferiori, non sono emerse differenze significative, fatta eccezione per la presenza di varici o linfangiti: le varici sono persenti nel 41% dei pazienti trattati con Bioprocess e nel 23% dei pazienti del gruppo di controllo; le linfangiti sono presenti nel 3% dei pazienti trattati con Bioprocess e nel 17% dei pazienti del gruppo di controllo.

Considerando il gruppo di pazienti trattati con Bioprocess, nell'85% dei casi le ulcere erano localizzate in regione perimalleolare.

ente  
ttare  
atta-  
ndo  
eli e  
ran-  
cen-  
ienti  
stasi  
nta-  
lica-  
icro-  
ssi);  
olla-  
tati-  
me-

non  
o di  
rece  
ces-  
ato-

rati,  
l'ul-  
pro-

ra il  
ggio

iliz-  
so-  
olle  
:  
ta a  
del-

uti-  
ore  
m-  
lag-

pa-  
del  
ro-  
ro-



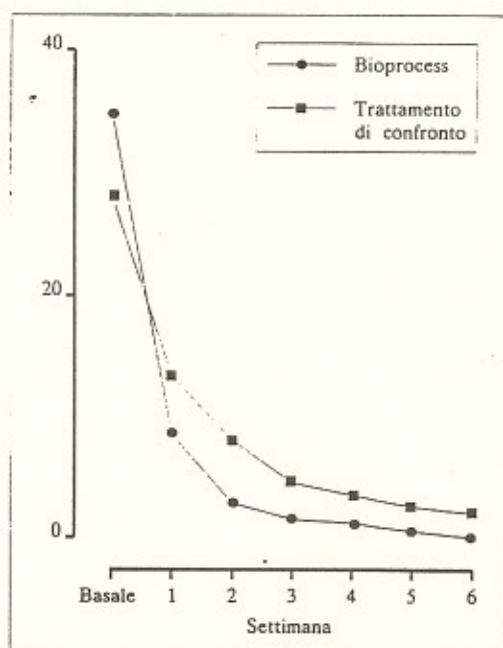


Fig. 1. — Evoluzione del dolore: percentuale di pazienti con sintomo intenso od insopportabile.

nel 10% dei casi in regione pretibiale e nel 5% dei casi a livello del piede e del tallone; considerando il gruppo di pazienti trattati con il preparato di confronto, nel 92% dei casi le ulcere erano localizzate in regione perimaleolare e nell'8% dei casi le ulcere erano localizzate in regione pretibiale.

La variabile soggettiva più significativa ai fini della valutazione era il dolore locale in sede di ulcera; questo dato è stato quantizzato, direttamente dal paziente, utilizzando la scala analogica visiva. Nella figura 1 viene riportata l'evoluzione di questo sintomo, considerando la percentuale di pazienti con dolore di grado intenso od insopportabile. Non si rileva differenza significativa fra i due gruppi, anche se si può notare come, nei soggetti trattati con Bioprocess, la riduzione della gravità di questa variabile nel tempo sia più marcata ed avvenga più rapidamente rispetto a quanto osservato nel gruppo di controllo. Questo risultato viene confermato dalla variabile di valutazione più importante: il tempo

TABELLA III. — Valutazione dei tempi di cicatrizzazione nei due trattamenti.

Variabile	Bioprocess (giorni)	Trattamento di confronto (giorni)
Cicatrizzazione al 50%:		
— media $\pm$ DS	20,5 $\pm$ 12,2	26,7 $\pm$ 13,2*
— range	7-60	7-70
Durata del periodo di cicatrizzazione:		
— media $\pm$ DS	43,4 $\pm$ 21,4	51,4 $\pm$ 21,5
— range	15-120	20-110

\*) Analisi della covarianza:  $p = 0,02$ .

TABELLA IV. — Distribuzione dei pazienti con sospensione del trattamento per inattività, suddivisi per tipo di trattamento.

	N. pazienti	Sospensione del trattamento per inattività	
		N.	%
Bioprocess	70	3	4,3
Trattamento di confronto	65	11	16,9

di cicatrizzazione della lesione, sia quello necessario per la riduzione del 50% della superficie dell'ulcera, sia per la sua completa guarigione. Il confronto fra i due trattamenti è stato eseguito mediante l'analisi della covarianza, postulando come covariata la superficie dell'ulcera. Tale analisi evidenzia sia questa dipendenza sia una differenza altamente significativa ( $p = 0,02$ ) a favore di Bioprocess per quanto riguarda la riduzione del 50% dell'ulcerazione ed inoltre dimostra un «trend» favorevole a Bioprocess per il tempo di guarigione totale (tab. III).

Una ulteriore dimostrazione dell'attività del prodotto in studio rispetto al controllo viene dalla differenza significativa fra i pazienti dei due gruppi che hanno dovuto sospendere il trattamento per inattività (tab. IV). Di alcuni casi viene anche riportata una documentazione fotografica (fig. 2). La tollerabilità è risultata buona per entrambi i gruppi: si è rilevato eritema periulceroso nel 6% dei pazienti trattati con Bioprocess e nel 3% nei pazienti trattati con il preparato di confronto.



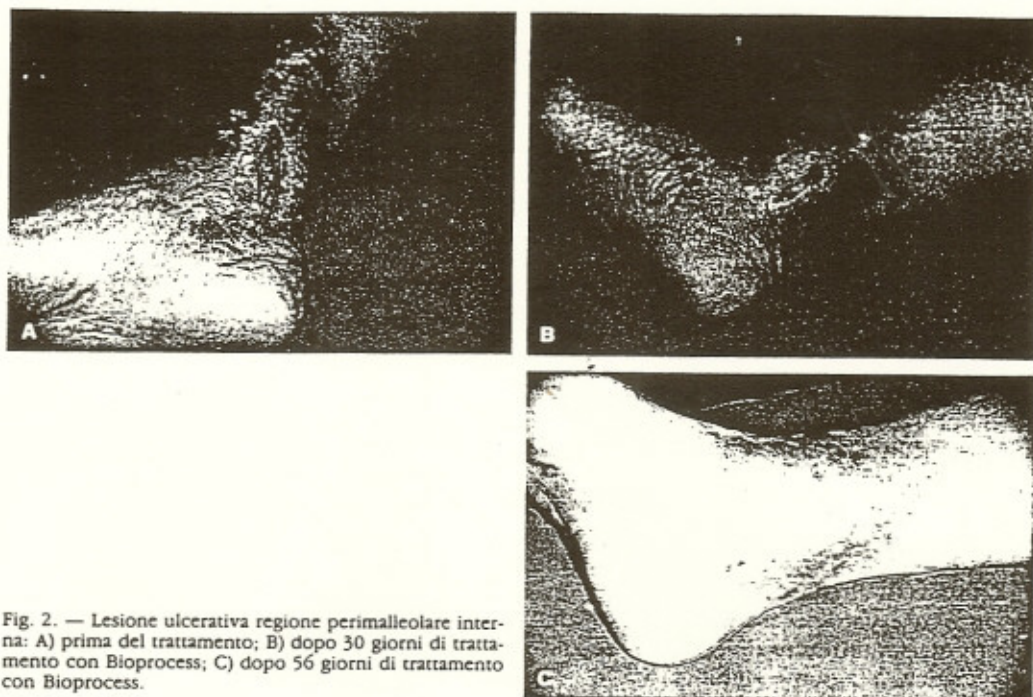


Fig. 2. — Lesione ulcerativa regione perimalleolare interna: A) prima del trattamento; B) dopo 30 giorni di trattamento con Bioprocess; C) dopo 56 giorni di trattamento con Bioprocess.

### Discussione e conclusioni

Nelle condizioni cliniche nelle quali viene lesa la continuità cutanea come, ad esempio, nel caso di ulcere flebostatiche, dermoabrasioni, ustioni, ecc., è estremamente importante che l'intervento terapeutico assicuri il totale isolamento dalla probabile contaminazione batterica, la stimolazione o comunque le migliori condizioni per la cicatrizzazione e la diminuzione del dolore che normalmente accompagna queste patologie.

Infatti, con il venir meno delle funzioni protettive fisiologicamente assicurate dalla cute integra, gli elementi che vengono più comunemente chiamati in causa quali responsabili dei ritardi di cicatrizzazione di un'ulcera da stasi venosa, oltre al deficit di vascolarizzazione, sono le contaminazioni microbiche con possibilità d'insorgenza di infezioni e le conseguenti modificazioni ambientali del letto della lesione stessa (apporto di ossigeno, temperatura, umidità) <sup>8</sup>.

I risultati sinora ottenuti con altri sostituti

temporanei della pelle, impiegati per queste patologie, sono stati contrastanti e non sempre positivi <sup>9 10</sup>.

Infatti, non è ancora stato individuato il «sostituto ideale» della cute umana; Bioprocess, oltre ad una innegabile somiglianza macroscopica, di per se priva di significato propriamente clinico-terapeutico, possiede anche le caratteristiche intrinseche di alcune delle funzioni svolte normalmente dalla cute: fra di esse la permeabilità selettiva gioca un ruolo fondamentale nell'agevolare il processo di cicatrizzazione e, nel contempo, agisce favorevolmente sugli aspetti clinici in precedenza discussi.

I ricercatori coinvolti nello studio confermano quanto emerso dalle prime osservazioni: il maggior pregio di Bioprocess risiede nella sua semplicità costitutiva che lo rende così simile alla cute umana, in grado quindi di sostituirla temporaneamente le funzioni. Il prodotto è risultato maneggevole e ben accettato dai pazienti, che hanno trovato il suo impiego molto semplice; la sua applicazione,



eseguita seguendo le istruzioni riportate nel protocollo, non ha creato difficoltà di sorta.

Anche la mancanza costitutiva di una componente adesiva poteva creare qualche dubbio iniziale sulle reali capacità di aderire alla lesione e rimanere in loco lungo tempo. Gli stessi pazienti hanno spesso riferito la rapida scomparsa del dolore locale dopo l'applicazione del prodotto, traendone un significativo miglioramento della qualità di vita: i risultati clinici ottenuti confermano quanto emerso in precedenti esperienze ed osservazioni.

Questo studio controllato mostra altresì che Bioprocess è in grado di accelerare il processo di cicatrizzazione, soprattutto nel periodo iniziale di trattamento, ritenuto il più importante ai fini del risultato complessivo; infatti, il tempo necessario per raggiungere la riduzione del 50% della superficie dell'ulcera è stato di circa una settimana inferiore a quanto osservato per il trattamento di confronto: questa differenza è risultata, all'analisi statistica, altamente significativa.

Per concludere, l'analisi dei risultati ottenuti in questa ricerca dimostra l'effetto favorevole che Bioprocess è in grado di produrre nell'evoluzione della guarigione delle ulcere da stasi venosa, accelerando i processi riparativi, riducendo in tal modo i tempi di guarigione ed alleviando rapidamente la sintomatologia dolorosa: tutto ciò conferma la validità terapeutica del prodotto.

#### Riassunto

L'ulcera da stasi venosa trae origine da uno stato di insufficienza venosa cronica e rappresenta l'aspetto più concreto ed eclatante di questa patologia vascolare.

Uno studio realizzato su 135 pazienti affetti da ulcera da stasi venosa, ha consentito di definire le caratteristiche, l'efficacia e la tollerabilità di un nuovo prodotto (Bioprocess - Farmitalia Carlo Erba) in confronto con una medicazione del commercio a base di idrocolloidi attualmente in uso nella terapia topica di questa patologia.

Bioprocess è una pellicola di cellulosa a struttura microfibrillare ad elevata biocompatibilità; permettendo il controllo visivo della lesione evita i traumi del cambio di medicazione e riduce i costi. La sua semipermeabilità consente inoltre la traspirazione, riducendo nel contempo i rischi della contaminazione e le perdite proteiche ed elettrolitiche.

Nello studio in esame il prodotto ha dimostrato la capacità di accelerare i processi riparativi, riducendo i tempi di guarigione ed alleviando rapidamente la sintomatologia dolorosa.

Parole chiave: Ulcera flebostatica.

#### Bibliografia

1. Farah LFX. «Biofill» uma descoberta da ciência medica paranaense. JAMP 1968; março/abril.
2. Rebello C, Almeida DA, Lima EM Jr, Dornelas MP. Biofill, um novo substituto de pele: nossa experiência. Rev Bras Cir 1987; 77(6):407-14.
3. Pitanguy I, Salgado F. Utilization of the cellulose pellicle as a biological dressing. Rev Bras Cir 1988; 78:317.
4. Haeger K. Prevention of venous leg ulcer recurrence by a simplified procedure of perforator ligation in ambulant practice. VASA 1984; 13:248.
5. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. Br Med J 1982; 285:1071.
6. Sethia KK, Darke SG. Long saphenous incompetence as a cause of venous ulceration. Br J Surg 1984; 71:754.
7. Goitia HF, Dipietro A, Gatta F. Chronic venous insufficiency: clinical and therapeutic approach. Angiology 1986; 4:8.
8. Hunt TH. Ferite cicatrizzanti e ferite infette. Ed Laviana, 1983.
9. Neal DE, Whalley PC, Flours MW. The effects of an adherent polyurethane film and conventional absorbent dressing in patients with small partial thickness burns. Br J Clin Pract 1981:254.
10. Tavis MJ. Current status of skin substitutes. Surg Clin North Am 1978; 59:1233.





**Bioprocess® Use in  
Phlebostatic Ulcer Treatment**  
Results of a Controlled Clinical Study

G.M. ANDREOZZI,<sup>2</sup> F. ANNONI,<sup>1</sup> S. ATTARDO,<sup>4</sup> D. BERTINI,<sup>3</sup>,  
R. BERTULLI,<sup>6</sup> U. BRACCIONI,<sup>4</sup> M. COSPITE,<sup>5</sup> A. DE STEFANO,<sup>1</sup>  
L. DI PINO,<sup>2</sup> C. GHIRINGHELLI,<sup>1</sup> L. GREGORATTI,<sup>6</sup> G. LA MARCA,  
F. MANGIAMELI, A. MARTINO,<sup>7</sup> L. METTINI,<sup>6</sup> and R. PASQUALE<sup>2</sup>

Bioprocess in the treatment of stasi ulcer.  
Results of a controlled clinical trial.

The venous stasis ulcer is originated by a situation of chronic venous insufficiency and represents the most sound and important aspect of this vascular pathology. A study carried out on 140 patients affected by venous stasis ulcer allowed to define the characteristics, the efficacy and safety of a new product (Bioprocess, Farmitalia Carlo Erba) in comparison with a product commonly used in the topical therapy of this disease. "Bioprocess" is a film made of cellulose with a microfibrillar structure and high biocompatibility: allowing the visual control of the lesion it avoids the traumatism of several applications and it reduces the costs. Its partial permeability, in addition, permits the perspiration, reducing at the same time the risks of a contamination and the loss of proteins and electrolytes. In the present study the products showed the capability of accelerating the repair processes, reducing the healing time along with a rapid pain relief.

Key words: Stasi ulcer.

---

Address reprint requests to: F. Annoni - Via Lamarmora, 16 - 20122 Milan

- <sup>1</sup> Milan University - 3rd Surgical Clinic - Pad. Monteggia - Polyclinic
- <sup>2</sup> Catania University - Garibaldi Hospital
- <sup>3</sup> Firenze University - Vascular Surgery Chair
- <sup>4</sup> Angiology Department - Civitanova Marche Hospital
- <sup>5</sup> Palermo University - Polyclinic
- <sup>6</sup> Surgery Department - S. Giuseppe Hospital - Milan
- <sup>7</sup> Palermo - Municipal Hospital - Vascular Surgery Department

Bioprocess is a microfibrillar cellulose film obtained by biotechnology. Its features render it ideal for use as a temporary skin substitute in clinical situations where the skin has been breached, such as in leg ulcerations, burns, etc.

The product shows selective permeability allowing gas exchange with the environment but preventing fluid passage; this unique characteristic is of utmost therapeutic importance as it prevents the passage of pathogens and protects the area of skin involved from exogenous contamination.<sup>1-3</sup>

Bioprocess adheres spontaneously to the damaged skin without the need for additional adhesive aids.

The product is clear, thereby allowing easy visualization of the lesion and monitoring of the healing process without the need to remove the film for periodic clinical examinations.

One of Bioprocess' indications involves local therapy of venous stasis ulcers. In this type of pathology, the skin lesion presents the results of a process arising from chronic venous failure and orthostatic venous hypertension, particularly in the distal portion of the leg, and subsequent involvement of the internal perimalleolar region.<sup>4-7</sup>

In addition to the basic general treatment measures (i.e., elastic compression), it is necessary to proceed without delay to promote healing of the skin ulcerations which, from their development, are the most concrete and conspicuous aspect of the disease in this particular type of patient. These patients, most of them elderly, are generally faced with radical changes in their life styles due to the functional limitations imposed by the lesion. Therefore, the initial therapeutic intervention should aim at reducing such limitations in the first place, for example by providing pain relief in order to restore as much as possible the patient's normal quality of life.

This achievement undoubtedly improves the psychological status of the patient resulting in better compliance and greater acceptance of therapy, as well as promoting mobility and, consequently, faster healing of the ulcer. Over the years, several skin substi-



tutes have been studied with variable results, such as medicated bandages, silicone films, special polyurethane formulations or associations with collagen and other agents used as adhesives. Compared to Bioprocess, these products showed scarce adherence to the skin surface requiring frequent changes in medications, and markedly affecting therapeutic efficacy as well as increasing the overall cost of therapy. This controlled multicentric study attempts to evaluate the efficacy and tolerance of Bioprocess in the treatment of venous stasis ulcers, compared to a marketed hydrocolloidal medication.

#### Materials and Methods

The study comprised seven (7) centers with each investigator treating 20 patients: 10 in each research arm. The study was conducted following a parallel groups experimental protocol with within-center random and balanced assignment of patients to each study agent. Inclusion criteria comprised patients  $\geq 18$  years of age with venous stasis ulcers. Patients were excluded from the study if they presented clinical evidence of active infections (however, those with positive microbiological findings were accepted); also excluded were uncooperative individuals and patients with non-phlebostatic ulcers, such as those of arterial, metabolic or traumatic origin.

Throughout the study, the use of any other specific local therapy was forbidden, but treatments considered necessary for concomitant pathologies were allowed.

Before applying either preparation the ulcer was surgically cleansed and disinfected. Bioprocess was applied as follows:

- Bioprocess was positioned on the ulcer bed using light massage.

- Adhesiveness of the product was promoted using a gauze pad immersed in saline solution and eliminating any air bubbles by means of slight pressure.

- Any excess film was cut away approximately 1 cm from the ulcer border, following the form of the ulcer.

- Bioprocess was dried up using a heat source (such as a lamp) for 10-20 minutes, or applying a sterile gauze pad and bandage for approximately 24 hours.

After applying Bioprocess, the patient was instructed to avoid as much as possible any prolonged contact of the product with water to prevent early detachment of the film.

During the initial period exudates and/or secretions may form at the lesion site.

Should liquid secretions develop, they may be aspirated using a sterile Bioprocess syringe and needle; the resulting perforation should be covered with a 1-square centimeter application of Bioprocess. Should thick secretions develop, a small region surrounding the medication may be humidified to create a passageway between the skin and the film, taking care not to perforate the latter, and the secretions may be expressed using slight pressure with a dry sterile gauze pad, followed by pressing the humid region against the skin and drying it.

The following parameters were evaluated to determine the therapeutic activity of both products: number of days required to achieve a 50% healing of the ulcer area; time required for total healing; changes in local pain as measured by visual analogue scale "VAS".

Regarding the latter variable, the values obtained on the basis of patient reports on the clinical scale were subdivided as follows during the analysis of results, :

- from 0 to 2 cm = no pain;
- from 2.1 to 4 cm = mild pain;



- from 4.1 to 6 cm = moderate pain;
- from 6.1 to 8 cm = severe pain;
- from 8.1 to 10 cm = unbearable pain.

In addition, documentary photographs, ulcer size, specimens for microbiological examination and Doppler exam were required. Activity parameters were recorded basally and at the end of the 6th week (Table I).

Throughout the study any adverse effects reported by the patient and/or discovered by the physician were recorded.

TABLE 1 - Parameter monitoring schedule

Parameter	Basal	Time (weeks)					
		1	2	3	4	6	End
Ulcer size	*	*	*	*	*	*	*
Pain (VAS)	*	*	*	*	*	*	*
Diagnostic exam	*						*
Photograph of ulcer	*				*		*
Microbiological evaluation	*				*		
Healing process status						*	*
Adverse effects		throughout the study					

### Results

A total of 135 patients participated in the study conducted at the seven centers: 70 were treated with Bioprocess and 65 with the comparative product. The main characteristics of the patients, namely age, sex and disease history, were uniformly distributed between the two groups (Table II). Mean ages for patients treated

with Bioprocess and the comparative agent were 59.6 and 58.6 years, respectively.

TABLE II - Patient distribution

	Number of Patients	Sex		Mean age (years)
		Males	Females	
Bioprocess	70	36	34	59.6
Comparative	65	31	34	58.6

The duration of the disease was not particularly long. In fact, the first episode of ulcers had occurred an average of 3 months previously.

In addition, no significant differences were noted regarding diagnostic data such as varicose veins, deep venous thrombosis, diabetes and complete qualitative evaluation of the legs, with the exception of the presence of varicose veins or lymphangitis: varicose veins were present in 41% of the Bioprocess-treated patients, and in 23% of the control group; lymphangitis was present in 3% of Bioprocess-treated patients and in 17% of the control group.

Among those treated with Bioprocess, the ulcers were located in the perimalleolar region in 85%, in the pretibial region in 10%, and at the level of the foot and the heel in 5% of the patients; among those treated with the comparative agent, the ulcers were located in the perimalleolar region in 92% and in the pretibial region in 8% of the patients.

The most significant subjective parameter at the end of the evaluation was local pain at the ulcer site; this variable was quantified by the patient using the visual analog scale. Figure 1 shows the course of the symptom as a percentage of patients with severe or unbearable pain. There are no significant differences



between the two groups although the Bioprocess-treated patients showed a more marked and faster reduction in severity with time than the control group. This result was confirmed by the most important parameter evaluated: time to lesion healing, both the time needed to achieve 50% healing of the ulcer and time to complete healing. The comparison between treatments was analyzed by covariance analysis, using the ulcer area as a covariate. This analysis shows this relationship as well as a highly significant difference ( $p = 0.02$ ) favoring Bioprocess regarding 50% healing of the lesion, and a "trend" favoring Bioprocess for complete healing (Table III).

TABLE III - Evaluation of healing times for both treatments

Parameter	Bioprocess (days)	Comparative (days)
50% healing		
- mean $\pm$ SD	20.5 $\pm$ 12.2	26.7 $\pm$ 13.2*
- range	7-60	7-70
Complete healing		
- mean $\pm$ SD	43.4 $\pm$ 21.4	51.4 $\pm$ 21.5
- range	15-120	20-110
*) Covariance analysis: $p = 0.02$		

TABLE IV - Patients discontinuing treatment due to lack of efficacy, by treatment

	No. of patients	Treatment discontinued for lack of efficacy	
		#	%
Bioprocess	70	3	4.3
Comparative	65	11	16.9

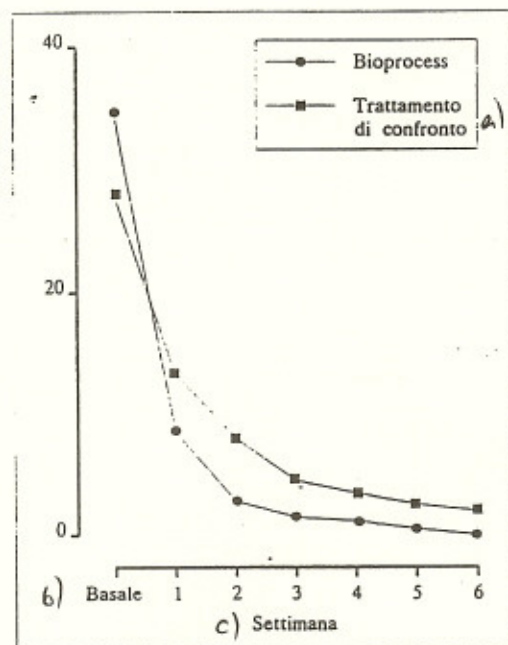


Figure 1 - Pain evolution: Percentage of patients with severe or unbearable pain

KEY: a) Comparative treatment; b) basal; c) week

Further evidence of the efficacy of the product compared to the control is the significant difference between the groups regarding discontinuances due to lack of efficacy (Table IV). Photographic documentation is provided for some patients (Figure 2). Tolerance was reported as good in both groups: erythema surrounding the lesion was reported for 6% of Bioprocess-treated patients and for 3% of those treated with the comparative agent.

#### Discussion and Conclusions

Among clinical conditions involving an interruption of skin continuity, such as phlebostatic ulcers, dermabrasions, burns, etc., therapeutic intervention is very important to assure the total isolation of the area from probable bacterial contamination,



the stimulation and even improvement of conditions favoring healing, and relief of the pain normally associated with this type of pathology.

In fact, upon disruption of the protective function provided by the intact skin, the most common elements responsible for delaying healing of venous stasis ulcers, other than a deficit in vascularization, comprise microbial contamination with the possibility of infection and subsequent changes in the environment of the lesion (oxygenation, temperature, humidity).<sup>8</sup>

The results obtained so far with other temporary skin substitutes used in these pathologies, have been contradictory and not always positive.<sup>9 10</sup>

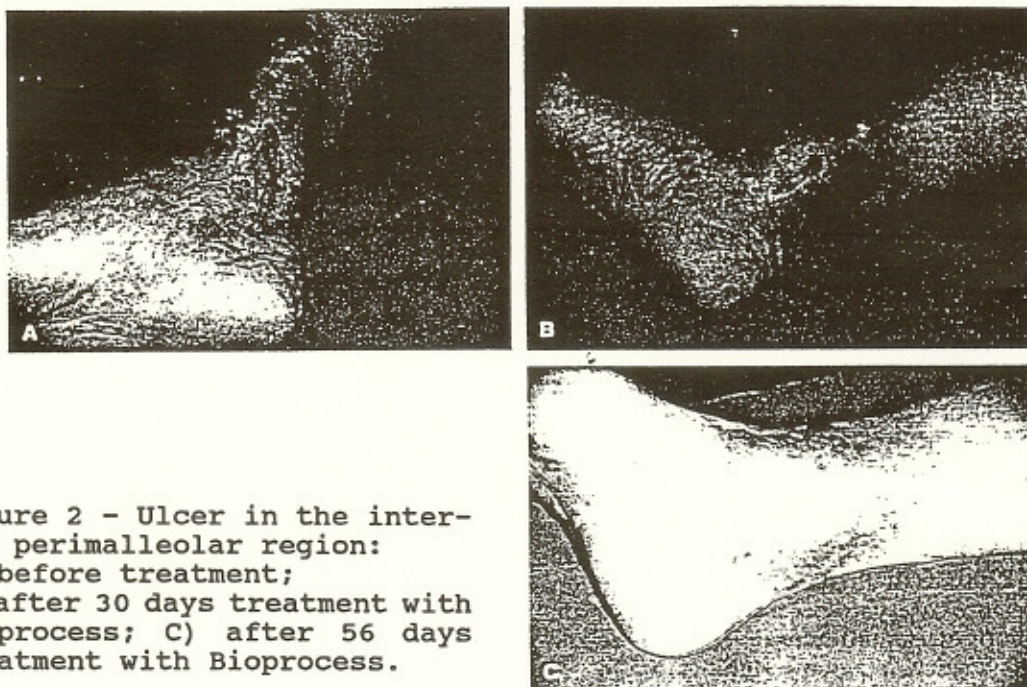


Figure 2 - Ulcer in the internal perimalleolar region:  
A) before treatment;  
B) after 30 days treatment with Bioprocess; C) after 56 days treatment with Bioprocess.

In fact, the "ideal skin substitute" for human subjects has yet to be discovered; Bioprocess, apart from an unquestionable macroscopic resemblance devoid of clinical significance per se, shows the intrinsic characteristics of some of the functions normally performed by the skin, such as selective permeability

which is a pivotal role in promoting the healing process and which favors the clinical aspects discussed previously.

The study investigators confirm the initial observations: the major feature of Bioprocess resides in its simple structure which is very similar to human skin, a fact that allows for temporary substitution of its functions. The product was easily handled and was readily accepted by the patients, who found it simple to use; no difficulties were encountered during its application following the protocol instructions.

In addition, the fact that no additional adhesive was necessary could have raised doubts initially as to its real capability to adhere to the lesion and to remain in place for long periods. The patients themselves have often reported rapid relief of local pain after application of the product, with significant improvement in their quality of life: the clinical results obtained confirmed the findings of prior experiences and observations.

This controlled study also shows that Bioprocess is capable of speeding up the healing process, particularly during the initial treatment period, a fact that is considered of the utmost importance for overall results; in fact, the time required to achieve a 50% reduction in the ulcer area was almost a week less than that observed with the comparative agent; the statistical analysis revealed that this difference was highly significant.

In conclusion, the analysis of the results of this investigation shows the favorable effects of Bioprocess on the healing course of venous stasis ulcers, accelerating the repair processes, shortening the healing time, and providing fast relief of the painful symptomatology, thus confirming the therapeutic value of the product.



## Bibliography

1. Farah LFX. •Biofill• uma descoberta da ciência medica paranaense. JAMP 1968; março/abril.
2. Rebello C, Almeida DA, Lima EM Jr, Dornelas MP. Biofill, um novo substituto de pele: nossa experiência. Rev Bras Cir 1987; 77(6):407-14.
3. Pitanguy I, Salgado F. Utilization of the cellulose pellicle as a biological dressing. Rev Bras Cir 1988; 78:317.
4. Haeger K. Prevention of venous leg ulcer recurrence by a simplified procedure of perforator ligation in ambulant practice. VASA 1984; 13:248.
5. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. Br Med J 1982; 285:1071.
6. Sethia KK, Darke SG. Long saphenous incompetence as a cause of venous ulceration. Br J Surg 1984; 71:754.
7. Goitia HF, Dipietro A, Gatta F. Chronic venous insufficiency: clinical and therapeutic approach. Angiology 1986; 4:8.
8. Hunt TH. Ferite cicatrizzanti e ferite infette. Ed Laviana, 1983.
9. Neal DE, Whalley PC, Flours MW. The effects of an adherent polyurethane film and conventional absorbent dressing in patients with small partial thickness burns. Br J Clin Pract 1981:254.
10. Tavis MJ. Current status of skin substitutes. Surg Clin North Am 1978; 59:1233.