

TOP TRIALS REVIEW

**Xioglican® Crema
in pazienti italiani
con malattia venosa cronica:
uno studio post-marketing
che valuta gli effetti sui segni
clinici e cutanei e sui sintomi**

*Ida Maria Muratori
Francesco Contorno
Corrado Amato*



Xioglican® Crema in pazienti italiani con malattia venosa cronica: uno studio post-marketing che valuta gli effetti sui segni clinici e cutanei e sui sintomi

Ida Maria Muratori, Francesco Contorno, Corrado Amato

ISBN 978-88-6756-775-1

ISSN 2611-7495

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/adis-top-trials-review/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano
www.springerhealthcare.it

© 2023 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Top Trials Review. Registrazione del Tribunale di Milano n. 387 del 2 dicembre 2013.

Direttore responsabile: Alessandro Gallo.

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2023 da Lazzati Industria Grafica S.r.l. - 21011 Casorate Sempione (VA)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

Top Trials Review è indicizzata nella banca dati *Google Scholar*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o *Neopharmed Gentili*.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo educativo non condizionante di *Neopharmed Gentili*.

Xioglican® Crema in pazienti italiani con malattia venosa cronica: uno studio post-marketing che valuta gli effetti sui segni clinici e cutanei e sui sintomi^[1]

Ida Maria Muratori, Francesco Contorno, Corrado Amato

Introduzione

La malattia venosa cronica (MVC) è una patologia comune che determina, in particolare nelle manifestazioni cliniche più gravi, un considerevole impatto socioeconomico^[2-5]. Le conseguenze associate allo sviluppo di vene varicose, teleangectasie e vene reticolari influenzano negativamente la qualità di vita del paziente^[4-6]. **A livello globale, è ampiamente riconosciuto l'elevato numero di persone colpite da MVC e alcune stime indicano che il 60-70% di tutti gli adulti possa sperimentare qualche forma di malattia^[7,8]. Un'adeguata gestione della MVC è finalizzata ad alleviare i sintomi, ridurre i segni visibili della malattia, prevenire la progressione della stessa e migliorare la qualità di vita del paziente^[5].**

La gestione conservativa si basa in larga misura sulla terapia compressiva, che viene applicata in combinazione con cambiamenti dello stile di vita (ad es. perdita di peso, esercizio fisico, mobilità mirata all'arto inferiore, elevazione delle gambe a riposo), farmaci per migliorare la funzione venosa e agenti topici per intervenire sui cambiamenti della pelle e promuovere la guarigione delle ferite^[9,5,9-11]. Gli approcci chirurgici possono fornire un sollievo dai sintomi e migliorare la qualità di vita dei pazienti in modo più efficace rispetto al trattamento conservativo con calze a compressione e modifiche dello stile di vita, in particolare in pazienti con vene varicose non complicate^[12-14]. In aggiunta, alternative mini-invasive quali il *crio-stripping* e la laserterapia endovenosa si sono dimostrate sicure ed efficaci^[15].

Nel corso degli anni sono stati adottati anche vari approcci farmacologici, con una gamma di farmaci vasoattivi naturali e sintetici, somministrati per via orale o applicati localmente, volti a riparare l'endotelio, la cui disfunzione caratterizza l'eziologia della MVC. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per definire il profilo rischio/beneficio dell'utilizzo di tali agenti vasoattivi^[5,16]. I glicosaminoglicani (GAGs) o mucopolisaccaridi (MPS) sono polisaccaridi composti da lunghe catene di disaccaridi che si ripetono in ordine determinato e che, data la loro struttura chimica altamente polare, possiedono un'elevata capacità di idratazione^[17-19].

Xioglican® Crema favorisce la fisiologica idratazione della pelle ed è utile nella prevenzione e nel trattamento delle alterazioni cutanee (ad es. distrofie, discromie, xerosi, desquamazione e secchezza) associate a MVC (cioè vene varicose, flebite e tromboflebite superficiale).

La natura fortemente idrofila del preparato e le sue elevate proprietà idratanti e lenitive hanno portato Xioglican® Crema a diventare un trattamento topico ampiamente consolidato per le alterazioni cutanee correlate alla MVC^[1].

Disegno dello studio e obiettivi

È stato condotto uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, di post-marketing allo scopo di valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza di Xioglican® Crema nel ripristino fisiologico dei segni e dei sintomi cutanei in pazienti con MVC trattati nella pratica clinica di routine italiana^[1].

I centri coinvolti sono stati l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo e l'Ospedale "Riccardo Guzzardi" di Ragusa. **Lo studio è stato condotto su un campione di 30 pazienti italiani** (32 selezionati inizialmente, di

Xioglican® Crema è un dispositivo medico a uso topico composto principalmente dal GAG polisolfato di galattosaminoglicano (PSGAG) e dal sale sodico dell'acido ialuronico (HA). PSGAG è un agente idrofilo che non viene assorbito per via sistemica ed esercita la sua azione localmente^[1].

Figura 1. Classificazione CEAP (Clinica, Eziologia, Anatomia, Fisiopatologia) (mod. da^[20]).

- C0** Assenza di segni visibili o palpabili di malattia venosa
- C0s** Sintomatico
- C1** Presenza di teleangectasie o di vene reticolari
- C2** Presenza di vene varicose per un diametro ≥ 3 mm
- C2r** Presenza di vene varicose recidivanti
- C3** Presenza di edema
- C4** Alterazioni della pelle e sottocute di origine venosa
 - a.** pigmentazione e/o eczema
 - b.** lipodermatosclerosi e/o atrofia bianca
 - c.** corona flebectasica
- C5** Come classe 4 con ulcere cicatrizzate
- C6** Come classe 4 con ulcere in fase attiva
- C6r** Come classe 4 con ulcere attive recidivanti

cui 25 hanno completato l'osservazione), **di età compresa tra 18 e 75 anni e con diagnosi di MVC nello stadio da C2 a C4b secondo la classificazione CEAP revisionata nel 2020 (Figura 1)**^[1,20]. I criteri di esclusione dallo studio erano ipersensibilità o allergie potenziali o note a uno dei componenti della crema, insufficienza cardiaca scompensata, patologie arteriose periferiche, flebiti o trombosi acute, diabete insulino-dipendente, neuropatie, presenza di tumori, iper- o ipocalcemia e pregresso abuso di droghe o alcol^[1]. Il periodo dello studio è stato di complessivi 18 mesi, con un *follow up* di 4 visite per paziente, nell'arco totale di 12 settimane. **I pazienti hanno applicato la crema (2-4 cm) sulla zona interessata, due volte al giorno per un periodo di 12 settimane, e durante lo studio sono stati sottoposti a una serie di valutazioni* cliniche e cutanee per misurare l'efficacia e il profilo di sicurezza del trattamento:** tali valutazioni sono state effettuate al giorno 0 (Visita 1), dopo 10 giorni (Visita 2), dopo 6 settimane (Visita 3) e dopo 12 settimane (Visita 4). I pazienti hanno inoltre tenuto un diario dei sintomi per registrare eventuali cambiamenti nella loro condizione durante il periodo di trattamento^[1].

Misure di outcome

Gli **obiettivi primari** dello studio sono stati:

■ La valutazione dell'efficacia nel ripristino fisiologico dei segni (desquamazione, distrofie, discromie, xerosi e ipercheratosi) e dei sintomi cutanei (bruciore, prurito e dolore)

tramite l'analisi clinica dell'eventuale variazione, a ogni visita, della classe CEAP (con un miglioramento ≥ 1 classe a indicare un paziente *responder*), la variazione della severità della MVC con la scala VCSS nel tempo e in risposta al trattamento (0, assenza – 30, severa) e la valutazione dei sintomi dell'insufficienza venosa con la scala VAS (0, assenza – 10, massimo)^[1].

■ La valutazione del profilo di sicurezza

attraverso l'analisi degli eventi avversi con la scala IGAS (1, ottima – 4, scarsa sicurezza) all'ultima visita^[1].

■ Il grado di soddisfazione del paziente e la qualità di vita

attraverso la valutazione del questionario CIVIQ-20, relativo a dolore, stato fisico, psicologico e sociale (20, minimo – 100, massimo)^[1].

Gli **obiettivi secondari** dello studio sono stati:

■ La valutazione dell'efficacia nel miglioramento di edemi ed ematomi (se presenti)

attraverso la misurazione della variazione della circonferenza della gamba affetta (in cm) e del flusso di sangue nell'area affetta, al basale e alla settimana 12^[1].

■ La valutazione complessiva del dispositivo medico alla settimana 12^[1].

Risultati

I pazienti analizzati presentavano nel 50% dei casi uno stadio C2 CEAP (presenza di vene varicose > 3 mm) e nell'altra metà dei casi uno stadio C3 CEAP (edema)^[1].

* Per le valutazioni sono stati usati i seguenti score di misurazione: CEAP (Clinica, Eziologia, Anatomia, Fisiopatologia), VCSS (Venous Clinical Severity Score), VAS (Visual Analog Scale), IGAS (Investigator Global Assessment of Safety) e CIVIQ-20 (Chronic Venous Insufficiency Quality of Life) questionnaire^[1]

Al termine del periodo di osservazione si è rilevata una riduzione dei segni e dei sintomi e delle manifestazioni cutanee, con significatività statistica per la circonferenza delle gambe affette ($-3,21 \pm 3,39$ cm per le sinistre e $-2,92 \pm 2,70$ cm per le destre; $p < 0,0001$) e per gli edemi ($-5,52 \pm 7,94$ cm; $p = 0,0034$). Tuttavia in tutti i pazienti non si sono registrate variazioni ≥ 1 per la classe CEAP.

La scala VCSS risultava migliorata dopo l'utilizzo della crema (con una diminuzione media di $0,52 \pm 1,94$; $p = 0,1952$) dal basale all'ultima visita, con una riduzione del dolore, delle vene varicose e dell'edema venoso. Anche la sensazione di bruciore della pelle, così come quelle di stanchezza e dolore, erano diminuite significativamente ($p = 0,0043$; $p = 0,0039$ e $p = 0,0008$, rispettivamente). La qualità di vita era sensibilmente migliorata ($p = 0,0061$). Il gonfiore, lo sfaldamento cutaneo e il prurito erano diminuiti lievemente dal basale alla fine dell'osservazione, ma senza raggiungere livelli di significatività statistica. Inoltre nessun paziente presentava ipercheratosi o ispessimento della cute né al basale né al termine dello studio^[1].

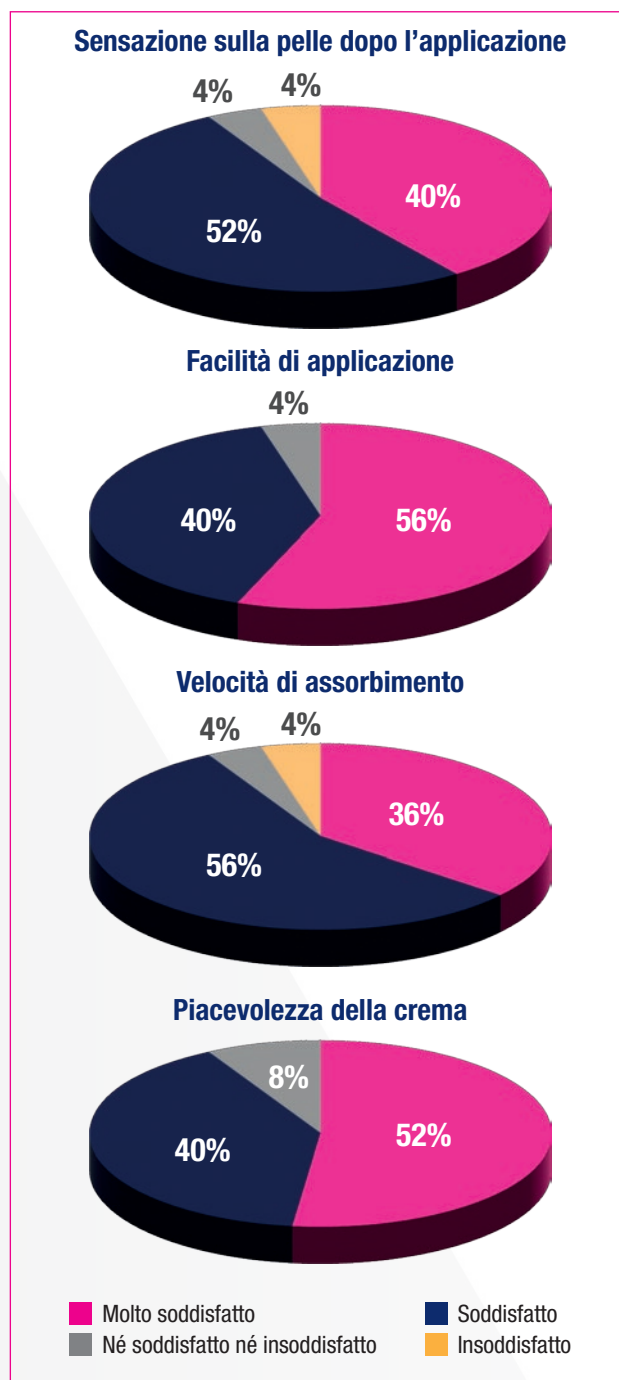
Durante lo studio sono stati segnalati due eventi avversi non gravi, dei quali solo uno (prurito di grado 3) correlato all'utilizzo del prodotto, mentre l'altro (sospetta flebite) non dipendente dall'uso della crema. Il profilo di sicurezza era definito, pertanto, "molto buono" per tutti i pazienti osservati^[1].

Principali evidenze emerse^[1]

- Riduzione dei segni e dei sintomi e delle manifestazioni cutanee.
- Riduzione del dolore, delle vene varicose e dell'edema venoso.
- Diminuzione della sensazione di bruciore della pelle, di stanchezza e dolore.
- Profilo di sicurezza definito "molto buono" per tutti i pazienti osservati.
- Qualità di vita sensibilmente migliorata.
- Soddisfazione del paziente.

A livello globale, quasi tutti i pazienti (23 su 25, 92,0%) erano "molto soddisfatti" o "soddisfatti" dell'uso del prodotto; il 92% si dichiarava "molto soddisfatto" o

Figura 2. Grado di soddisfazione con Xioglican® Crema al termine del trattamento (mod. da^[1]).



"soddisfatto" per la sensazione sulla pelle dopo l'applicazione, la velocità di assorbimento e la piacevolezza della crema (Figura 2)^[1].

Discussione e conclusioni

Alla fine del periodo di osservazione, il trattamento topico

con Xioglican® Crema è stato associato alla stabilizzazione o riduzione di alcuni segni cutanei e sintomi (edema, bruciore, prurito, dolore e gonfiore) correlati alla MVC, con miglioramento dei punteggi VCSS e di qualità di vita^[1].

Come previsto, tuttavia, non c'è stata alcuna modifica del punteggio CEAP che, seppur riconosciuto standard clinico di classificazione della malattia, risulta uno strumento più statico e meno adatto a valutare l'efficacia terapeutica: per tale motivo è stato integrato dalla valutazione con VCSS, più dinamica e con sensibilità aggiuntiva^[1].

Xioglican® Crema ha una forte proprietà idratante e lenitiva e ha un ruolo consolidato nel trattamento topico delle alterazioni e dei sintomi cutanei correlati alla MVC.

I GAGs che rappresentano i componenti principali del prodotto (PSGAG e HA), infatti, sono caratterizzati da una forte proprietà idrofila e un notevole potere idratante, dovuto alle loro elevate proprietà igroscopiche^[1].

La MVC è caratterizzata da anomalie funzionali, di lunga durata, del sistema venoso e si manifesta con un'ampia serie di segni e sintomi che possono limitare la qualità di vita di un paziente e giustificare indagini e trattamenti. Sebbene la maggior parte degli approcci farmacologici alla MVC miri a prevenire o risolvere le complicanze più gravi della malattia, i pazienti possono sperimentare un disagio quotidiano anche quando la malattia è in stadio iniziale, con un impatto negativo sulla loro qualità di vita. Per esempio patologie circolatorie possono compromettere la salute della pelle determinando uno stato di eccessiva secchezza che, se non trattato, porta allo sviluppo di una sintomatologia dolorosa e di lacerazioni cutanee. **Il mantenimento o il ripristino della salute della**

pelle attraverso agenti idratanti ed emollienti, quindi, è importante nella prevenzione delle complicanze cutanee, dalle infezioni alle ulcere, correlate alle malattie vascolari^[1].

In relazione a ciò, per il trattamento topico di tali alterazioni cutanee è consolidato l'utilizzo di Xioglican® Crema, le cui proprietà idratanti ed emollienti, sono legate alla sua composizione, principalmente rappresentata da GAGs che, come è noto, manifestano elevate proprietà igroscopiche^[1]. In aggiunta, è stato anche dimostrato che i GAGs esogeni aumentano l'idratazione stimolando la sintesi di ialuronato endogeno, incrementando così la capacità di legare l'acqua e la viscoelasticità della pelle, aumentando i livelli di RNA delle principali molecole della matrice extracellulare (compresi i GAGs endogeni e i proteoglicani), proteggendo le cellule dalla rottura della membrana, riducendo i livelli della citochina pro-infiammatoria TNF α e inibendo l'apoptosi attraverso un miglioramento della stabilità della membrana e la promozione della sopravvivenza cellulare^[1].

I risultati di questo studio confermano che Xioglican® Crema, dispositivo medico a uso topico, può essere adottato efficacemente e in modo sicuro nella cura routinaria dei pazienti con MVC. Le evidenze emerse da questo studio real life supportano le raccomandazioni delle Linee guida internazionali per la gestione della MVC, che riconoscono l'importanza per i pazienti di alleviare il dolore, la pesantezza, il disagio e il gonfiore correlati alla malattia, unitamente a un miglioramento delle alterazioni cutanee e della qualità di vita^[1].

BIBLIOGRAFIA

1. Muratori IM, Contorno F, Amato C. Xioglican® Cream in Italian patients with chronic venous disease: a post-marketing study investigating effects on clinical and cutaneous signs and symptoms. *Adv Ther* 2023;40:4972-86
2. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007;46(Suppl):54-67
3. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014;130:333-46
4. Kim Y, Png CYM, Sumpio BJ et al. Defining the human and health care costs of chronic venous insufficiency. *Semin Vasc Surg* 2021;34:59-64
5. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022;63:184-267
6. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci* 2018;19:1669
7. Carman TL, Al-Omari A. Evaluation and management of chronic venous disease using the foundation of CEAP. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:114
8. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J* 2021;42:4157-65
9. Aloï TL, Camporese G, Izzo M et al. Refining diagnosis and management of chronic venous disease: outcomes of a modified Delphi consensus process. *Eur J Intern Med* 2019;65:78-85
10. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. *J Wound Care* 2022;31:510-9
11. Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Adv Ther* 2019;36(Suppl 1):5-12
12. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53(5 Suppl):2S-48S
13. Michaels JA, Brazier JE, Campbell WB et al. Randomized clinical trial comparing surgery with conservative treatment for uncomplicated varicose veins. *Br J Surg* 2006;93:175-81
14. Matei SC, Dumitru CS, Radu D. Measuring the quality of life in patients with chronic venous disease before and short term after surgical treatment - a comparison between different open surgical procedures. *J Clin Med* 2022;11:7171
15. Matei SC, Matei M, Anghel FM et al. Cryostripping - a safe and efficient alternative procedure in chronic venous disease treatment. *J Clin Med* 2022;11:5028
16. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD003229
17. Salbach J, Rachner TD, Rauner M et al. Regenerative potential of glycosaminoglycans for skin and bone. *J Mol Med (Berl)* 2012;90:625-35
18. Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J* 2014;11:159-63
19. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999;7:79-89
20. Lurie F, Passman M, Meisner M et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:342-52