

ANALIZA KLINICZNA



GRANULOX® - HEMOGLOBINA W AEROZOLU DO STOSOWANIA MIEJSCOWEGO W TERAPII RAN PRZEWLEKŁYCH

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 10.11.2021 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, opis wyników, formułowanie treści analizy, wnioski końcowe, dyskusja

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, ekstrakcja badań nRCT, poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDACTED] kwalifikacja badań, ekstrakcja badań RCT, charakterystyka badań włączonych, opis i ocena przeglądów systematycznych

[REDACTED] kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Mölnlycke Health Care Polska Sp. z o.o.

ul. Okopowa 58/72
01-042 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy.....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	15
2.2.1. Kryteria włączenia.....	15
2.2.2. Kryteria wykluczenia	16
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	17
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	17
2.3.2. Przeszukanie elektroniczne bazy informacji medycznej.....	17
2.4. Selekcja badań klinicznych	18
2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	18
2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	20
2.7. Analiza statystyczna wyników.....	20
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	22
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	25
4.1. Charakterystyka badań RCT.....	25
4.2. Charakterystyka badań nRCT.....	30
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	35
5.1. Badania eksperymentalne RCT	35
5.1.1. Całkowite wygojenie rany.....	35
5.1.2. Zmiana wielkości rany.....	36
5.1.3. Jakość gojenia rany	41
5.1.4. Nasilenie bólu.....	41
5.1.5. Procedury związane z raną.....	42
5.1.6. Bezpieczeństwo	43
5.2. Badania nRCT.....	44
5.2.1. Całkowite wygojenie rany.....	44

5.2.2.	Zmiana wielkości rany	45
5.2.3.	Jakość gojenia	48
5.2.4.	Poziom wysięku	49
5.2.5.	Nasilenie bólu.....	50
5.2.6.	Procedury związane z raną.....	51
5.2.7.	Bezpieczeństwo	52
6.	WYNIKI ANALIZY EFEKTÓW POZAKLINICZNYCH.....	54
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	55
8.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	56
9.	WNIOSKI KOŃCOWE	63
9.1.	Ocena skuteczności klinicznej	63
9.2.	Analiza bezpieczeństwa.....	65
10.	OGRANICZENIA.....	66
11.	DYSKUSJA	69
12.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	73
13.	BIBLIOGRAFIA	74
14.	SPIS TABEL	76
15.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	78
ANEKS A.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI – DANE UZUPEŁNIAJĄCE	80
ANEKS B.	WYNIKI META-ANALIZY.....	89
ANEKS C.	WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	94
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH.....	95
D.1.	Badania RCT.....	95
D.2.	Badania nRCT.....	100
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH	105
E.1.	Badania RCT.....	105
E.2.	Badania nRCT.....	113
E.3.	Opracowania wtórne	114
ANEKS F.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	115
ANEKS G.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	117
ANEKS H.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ	118

ANEKS I.	FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....	125
I.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	125
I.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane).....	126
I.3.	Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS	129
I.4.	Formularz AMSTAR II	130
ANEKS J.	FORMULARZE DO EKSTRAKCJI DANYCH Z BADANIA.....	134

Indeks skrótów

ABI	Wskaźnik ciśnienia kostka-ramię (<i>Ankle-branchial index</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CT	Tomografia komputerowa (<i>Computer tomography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
LOCF	Imputacja danych z ostatniej dostępnej obserwacji (<i>Last observation carried forward</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MHRA	Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
NICE	The National Institute for Health and Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (<i>Interquartile range</i>)
NOS	Skala oceny jakości badań nierandomizowanych (<i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>)
nRCT	Badania eksperymentalne bez randomizacji (<i>Non-randomized clinical trial</i>)

PAD	Choroba tętnic obwodowych (<i>Peripheral arterial disease</i>)
PLC	Placebo
PK	Punkt końcowy
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<i>Risk of Bias version 2</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RWD	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
THS	Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (<i>Topical haemoglobin spray</i>)
TOT	Miejscowa tlenoterapia (<i>Topical Oxygen Therapy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
VAS	Skala wzrokowo-analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aerozolu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS, ang. *topical haemoglobin spray*) jako terapii uzupełniającej standardowe postępowanie (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu ran przewlekłych (w tym owrzodzeń żylnych, tętniczych i mieszanych kończyn dolnych, owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej, powikłanych ran pooperacyjnych, odleżyn, ran z martwicą rozplywną lub zakażonych po odpowiednim leczeniu).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8. stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- **Metodyka**

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, inne) w celu identyfikacji porównawczych badań eksperymentalnych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa THS stosowanego w połączeniu z SoC. W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych, a także porównawczych badań oceniających THS w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Wnioskowania dokonano w oparciu o wyniki uzyskane z poszczególnych badań oraz, tam gdzie istniała tak możliwość, wykorzystano również analizę ilościową (meta-analizę) danych dychotomicznych.

- **Charakterystyka badań klinicznych**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2441 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 6 badań pierwotnych:

- 3 badania randomizowane (RCT, ang. *Randomized controlled trial*)
 - Arenberger 2011,
 - Arenbergerova 2013,
 - HAWS 2021,

- 3 badania nierandomizowane (nRCT, ang. *Non-randomized controlled trial*)
 - Hunt 2016,
 - Hunt 2017,
 - Hunt 2017.

Dodatkowo zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych, z których najważniejsze wnioski zaprezentowano w analizie.

Badania randomizowane

Badanie Arenbergova 2013 miało na celu ocenę skuteczności THS (dodanego do SoC) w leczeniu owrzodzeń żylnych nóg w porównaniu z grupą kontrolną (placebo (PLC) + SoC). Kryteria kwalifikacji do badania spełniali pacjenci w wieku >18 lat, u których stwierdzono owrzodzenie żylnego nogi o średnicy $\geq 1,6$ cm i powierzchni ≤ 50 cm² utrzymujące się przez >8 tygodni. Randomizacji do grup badania poddano ostatecznie 72 pacjentów, u których kontynuowano terapię z zastosowaniem THS lub PLC stosowanymi codziennie bezpośrednio na oczyszczoną ranę przez okres 13 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu było zmniejszenie rozmiaru lub całkowite zamknięcie rany w 13. tyg.

Badanie Arenberger 2011 oceniało skuteczność THS (dodanego do SoC) względem postępowania bez THS w leczeniu przewlekłych ran goleni. Do badania kwalifikowani byli pacjenci >20 r.ż. z raną zlokalizowaną w dolnej części nogi (w okolicy kostki) utrzymującą się przez ≥ 8 tygodni pomimo terapii standardowej. Kryteria włączenia spełniały rany o powierzchni <35 cm², sięgające najdalej do tkanki podskórnej. Ostatecznie do grup badania przydzielono 28 pacjentów, których poddawano leczeniu z lub bez THS. Interwencję badaną aplikowano na oczyszczoną ranę codziennie z możliwością wydłużenia interwału pomiędzy podaniami wraz z postępowaniem leczenia. Ze względu na korzystne wyniki obserwowane w grupie badanej badanie przerwano po 26 tygodniach. Pacjenci z grupy kontrolnej, którzy nie uzyskali optymalnych efektów leczenia rozpoczęli terapię THS. Na tym etapie do leczenia włączano również pacjentów pierwotnie niespełniających kryteriów włączenia do badania porównawczego. Ostatecznie w ramach badania terapii z zastosowaniem THS poddano łącznie 42 pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas do całkowitego zamknięcia rany.

Badanie HAWS (2021) przeprowadzono w celu oceny skuteczności THS (dodanego do SoC) w leczeniu przewlekłych ran stopy (w tym owrzodzeń ZSC) względem postępowania bez THS. Kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci >18 r.ż., u których stwierdzono owrzodzenie stopy utrzymujące się pomimo standardowego postępowania przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania oraz 2 tygodnie fazy przesiewowej. Badanie miało charakter pragmatyczny – do populacji badanej włączani byli pacjenci niezależnie od stopnia zaawansowania rany (z wyłączeniem chorych z aktywną infekcją wymagającą opieki poza poradnią podologiczną oraz pacjentów z wskaźnikiem kostka-ramię <0,6). Do badania ostatecznie włączono 38 pacjentów, z czego 21 przydzielono do grupy badanej. THS aplikowano na oczyszczoną ranę 2 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była procentowa zmiana powierzchni rany. Ze względu na konieczność korzystania z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez autorów badania (w momencie przygotowywania analizy manuskrypt badania HAWS nie został jeszcze opublikowany) interpretacja jego wyników oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny być z ostrożnością.

Badania nierandomizowane

Zidentyfikowane badania nierandomizowane o charakterze interwencyjnym prowadzone były w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki grup badanych zestawiono z konsekwentnie dobraną, na podstawie tych

samych kryteriów włączenia, historyczną grupą kontrolną, w której stosowano standardowe postępowanie (bez THS). Jakość każdego z badań uznano za dobrą (7/9 pkt. w skali NOS).

Do badania Hunt 2016 włączano pacjentów wieku >18 lat ze stwierdzonym owrzodzeniem w ZSC (≤ 2 w skali SINBAD) nieodpowiadającym na standardowe leczenie. Pacjenci grupy badanej leczeni byli z zastosowaniem THS podawanym 2 razy w tygodniu przez 28 tyg. lub do całkowitego zamknięcia rany. Populację badania stanowiło łącznie 40 pacjentów (po 20 w grupie badanej i kontrolnej). Pierwszorzędnym punktem końcowym było wyleczenie rany w 28. tyg..

Populację badania Hunt 2017 stanowili pacjenci z ranami niegojącymi się przez okres ≥ 4 tygodni pomimo kontynuacji standardowej terapii niezależnie od ich etiologii. W grupie badanej poza SoC stosowano THS aplikowany 2 razy w tygodniu przez okres 26 tygodni. Populację badania stanowiło łącznie 100 pacjentów (po 50 w grupie badanej i kontrolnej). W badaniu oceniano między innymi odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowite zamknięcie rany oraz zmianę wielkości rany w poszczególnych punktach czasowych badania.

Badanie Hunt 2018 przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa THS (dodanego do SoC) w populacji pacjentów z ranami z martwicą rozplywną. Do badania kwalifikowano pacjentów z gojącymi lub nie gojącymi się ranami z $\geq 10\%$ zawartością tkanki martwiczej oraz bez stwierdzonej infekcji, niewymagającymi antybiotykoterapii. W grupie badanej aplikację THS przeprowadzano 2 razy w tygodniu przez okres 26 tyg. lub do całkowitego wyleczenia rany. Populację badania stanowiło łącznie 200 pacjentów (po 100 w grupie badanej i kontrolnej). Pierwszorzędnym punktem końcowym było całkowite zamknięcie rany w 26 tyg..

• Wyniki badań klinicznych

Analiza skuteczności

- W prowadzonym przez okres 28 tyg. badaniu RCT (Arenberger 2011) wykazano, że **stosowanie THS w połączeniu z SoC przez okres 6 miesięcy 13-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wygojenia się rany** (RR = 13,0 [1,96; 86,42]; NNT = 2 [1; 2]). W pozostałych badaniach RCT prowadzonych przez okres 12-13 tygodni nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.
- W badaniu Arenbergerova 2013 wykazano, iż **prawdopodobieństwo zmniejszenia powierzchni rany lub jej całkowitego zamknięcia jest ponad 2-krotnie wyższe w grupie przyjmującej THS w porównaniu do PLC** (RR = 2,15 [1,45; 3,18], NNT = 2 [2; 3]) **w 13 tyg. terapii. Redukcję średniej powierzchni rany w grupie badanej obserwowano przy tym już w 4. tygodniu leczenia.** Tendencja spadkowa utrzymywała się aż do 13 tyg. badania, kiedy to odnotowano średnio ponad 50-procentowe zmniejszenie powierzchni rany. W tym samym czasie (13. tydzień badania) w grupie kontrolnej stwierdzono istotny statystycznie wzrost powierzchni rany średnio o 21% (różnica pomiędzy grupami THS vs PLC: -74%, $p < 0,01$).
- W badaniu HAWS 2021 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami względem średniej zmiany powierzchni rany w czasie trwania badania. Prezentowane dane sugerują, iż korzystny efekt stosowania THS w porównaniu do braku THS może być ograniczony jedynie do pacjentów z raną utrzymującą się pomimo standardowego leczenia przez dłuższy okres czasu (>12 tyg.), jednak zbyt mała liczebność podgrup oraz ograniczenia badania uniemożliwiają jednoznaczne wnioskowanie.
- Skuteczność badanej interwencji potwierdzono w badaniach prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Zastosowanie THS jako terapii dodatkowej do SoC względem braku THS w postępowaniu terapeutycznym prowadzi do znacznego, znamienne statystycznego zmniejszenia powierzchni leczonej rany już w pierwszym tygodniu terapii, a trend ten utrzymuje się w czasie. **Zredukowanie powierzchni owrzodzenia o >40% już**

w czasie pierwszych 4 tygodni badania raportowano ponad 4 razy częściej w grupie THS względem ramienia kontrolnego (RR = 4,36 [2,38; 7,99]; NNT = 2 [2; 3]). Wykazano także, iż pacjenci przyjmujący przedmiotową interwencję przez okres ok. 6 miesięcy mają o **80% większe prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany** w porównaniu do grupy kontrolnej nie stosującej THS (metaanaliza: RR = 1,82 [1,29; 2,57]). Czas do całkowitego wygojenia rany po zastosowaniu THS względem kontroli uległ skróceniu średnio o 4,8 tyg. ($p = 0,01$).

- W badaniach RCT i nRCT wykazano także, że stosowanie THS w połączeniu z SoC wiąże się z poprawą jakości gojenia rany i stanem jej łożyska. W badaniu Arenbergerova w 13. tygodniu terapii w grupie stosujących THS raportowano **zmniejszenie powierzchni tkanki nekrotycznej oraz powłoki fibryny o około 30% względem PLC, a także wzrost udziału tkanki granulacyjnej (+57% względem PLC) oraz nabłonkowej (+71% względem PLC)** – sposób raportowania danych w badaniu uniemożliwił jednak przeprowadzenie dokładnych obliczeń oraz określenie poziomu istotności statystycznej dla efektu. W badaniach nRCT raportowano zmniejszenie pokrycia martwicą rozplywną. Obserwowane różnice, na korzyść zastosowania THS względem kontroli, były istotne statystycznie w każdym punkcie czasowym badania Hunt 2018 (populacja badana: pacjenci z $\geq 10\%$ pokrycia rany martwicą rozplywną w *baseline*) oraz w 4 tyg. obserwacji w pozostałych pracach. **W grupach THS obserwowano wyraźną (w wielu przypadkach całkowitą) redukcję w tym względzie do średniego poziomu 0-1% już po pierwszych 4 tygodniach terapii**, co świadczy o szybkim oczyszczeniu rany i akceleracji całego procesu gojenia po zastosowaniu THS.
- Stosowanie THS w połączeniu z SoC pozwala dodatkowo na **zmniejszenie poziomu wysięku z rany**. Prawdopodobieństwo braku wysięku lub jego niskiego poziomu było ponad 2-krotnie wyższe w grupie badanej w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej w 4 tyg. badania (metaanaliza: RR = 2,38 [1,97; 2,89], NNT = 2 [2; 3]) oraz o 20% wyższe w 26/28 tyg. badania (metaanaliza: RR = 1,20 [1,10; 1,30]).
- Wyniki badania Arenbergerova 2013 potwierdzają, iż THS dodany do SoC pozwala na **znaczną redukcję nasilenia bólu w skali VAS** (różnica pomiędzy grupami THS vs PLC: -2,7 pkt; $p =$ brak danych) w 13 tyg. badania. Prace nRCT także potwierdzają skuteczność THS w tym względzie. Interwencja pozwoliła na znamienne statystycznie redukcję nasilenia bólu w 4 tyg. (3 badania) oraz 12 tyg. (2 badania) terapii względem grupy kontrolnej, przy braku różnic na zakończenie okresu obserwacji. Świadczy to o tym, iż zastosowanie THS poprzez akcelerację procesu gojenia stosunkowo szybko przynosi pacjentom ulgę w dolegliwościach bólowych. Poziom bólu w grupach stosujących THS utrzymywał się na niskim poziomie (< 1 w skali VAS) do końca okresu obserwacji.
- Wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem THS częstość **amputacji była numerycznie niższa w porównaniu z grupami kontrolnymi (0% vs 12% w badaniu HAWS, 0% vs 5% w badaniu Hunt 2016)**. W badaniach nRCT **odnotowano dodatkowo niższą częstość infekcji wymagających systemowej antybiotykoterapii, a także nieplanowanych zabiegów operacyjnego oczyszczenia rany**. Istotne statystycznie różnice dla tego punktu końcowego obserwowano w przypadku pacjentów z ranami pokrytymi martwicą rozplywną (badanie Hunt 2018). Wśród 100 pacjentów leczonych z zastosowaniem THS przez okres 26 tyg. tylko u 1 wystąpiła konieczność nieplanowanego operacyjnego oczyszczenia rany, podczas gdy w grupie kontrolnej wykonania takiego zabiegu wymagało aż 14% pacjentów (RR = 0,07 [0,01; 0,53]).

Analiza bezpieczeństwa

- Zarówno w badaniach RCT jak i nRCT nie raportowano zdarzeń niepożądanych, które mogłyby być związane z interwencją. Nie zaobserwowano także podwyższenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niezwiązanych z terapią.

- **Wnioski końcowe**

Ranami przewlekłymi nazywamy ubytki skóry, które nie goją się pomimo wielotygodniowej kontynuacji terapii standardowej. Borykający się z nimi pacjenci to często osoby obciążone innymi ciężkimi chorobami przewlekłymi. Utrzymująca się przez dłuższy czas rana stanowi dla nich dodatkowe obciążenie ograniczające sprawność, powodujące ból, prowadzące do znacznego obniżenia nastroju i aktywności społecznej. Pielęgnacja rany jest czasochłonna, często bolesna i wymagająca zaangażowania osoby trzeciej (najczęściej pielęgniarki i/lub opiekuna), a w niektórych przypadkach może wiązać się z rozwojem powikłań (np. ciężkiego zakażenia) lub nawet koniecznością amputacji. W analizie wykazano, że THS (wyrób medyczny Granulox®) stosowany w połączeniu ze standardowym postępowaniem wpływa na przyspieszenie procesu gojenia się rany i poprawę jego jakości oraz związaną z tym redukcję odczuwanego przez pacjenta bólu. Należy spodziewać się, że skrócenie procesu gojenia rany i zwiększenie prawdopodobieństwa jej całkowitego zamknięcia, oprócz oczywistych korzyści zdrowotnych dla pacjenta, wpłynie także na zmniejszenie zużycia zasobów, w tym przede wszystkim materiałów opatrunkowych czy zmniejszy liczbę wizyt ambulatoryjnych.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa aerozolu z hemoglobina do stosowania miejscowego (THS, ang. *topical haemoglobin spray*) jako terapii uzupełniającej standardowe postępowanie (SoC, ang. *standard of care*) w leczeniu ran przewlekłych (w tym owrzodzeń żylnych, tętniczych i mieszanych kończyn dolnych, stopy cukrzycowej, odleżyn, powikłanych ran pooperacyjnych, ran zainfekowanych lub z martwicą rozplywną).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Opis
Populacja	Pacjenci z ranami przewlekłymi (w tym owrzodzeniami żylnymi, tętniczymi i mieszanymi kończyn dolnych, stopą cukrzycową, odleżynami, powikłanymi ranami pooperacyjnymi, ranami zainfekowanymi lub z martwicą rozplywną) niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej – zgodnie ze wskazaniami producenta
Interwencja	Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego (THS, ang. <i>topical haemoglobin spray</i> ; wyrób medyczny Granulox®) dodana do standardowego postępowania. Schemat podawania zgodny z zaleceniami producenta

Obszar	Opis
Komparator	Placebo (brak leczenia z użyciem hemoglobiny w aerozolu) jako interwencja dodana do standardowego postępowania (SoC, ang. <i>Standard of care</i>) realizowanego z wykorzystaniem materiałów opatrunkowych oraz świadczeń, które obecnie finansowane są w Polsce w leczeniu ran przewlekłych.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wielkości rany, • całkowite wygojenie rany, • czas do całkowitego wygojenia, • stan rany (tkanka martwicza, powłoka fibryny, tkanka granulacyjna), • poziom wysięku z rany, • nasilenie bólu, • procedury związane z raną: amputacje, infekcje wymagające antybiotykoterapii, nieplanowane operacje w celu oczyszczenia rany, • użyteczność (łatwość stosowania, doświadczenie pacjentów), • jakość życia <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AE, ang. <i>adverse events</i>) ogółem, • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse events</i>) ogółem, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • zgony, • szczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach <p>Efekty pozakliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zużycie opatrunków, • zaangażowanie personelu medycznego, • inne punkty końcowe oceniające efekty pozakliniczne raportowane w badaniach
Metodyka	<p>Badania porównawcze, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne • Nierandomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną <p>Przeglądy systematyczne</p> <p>Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim</p>

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- przedstawienie wyników oraz opracowanie wniosków końcowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia

2.2.1. Kryteria włączenia

Populacja

Pacjenci z ranami przewlekłymi (w tym owrzodzeniami żylnymi, tętniczymi i mieszanymi kończyn dolnych, owrzodzeniami w zespole stopy cukrzycowej, powikłanymi ranami pooperacyjnymi, odleżynami, ranami z martwicą rozplywną lub zakażonymi po odpowiednim leczeniu) niegojącymi się pomimo stosowania terapii standardowej.

Interwencja

- THS dodana do SoC - schemat podawania zgodny z zaleceniami producenta

Komparatory

- PLC (brak leczenia z użyciem THS) dodane do SoC.

Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- zmiana wielkości rany,
- całkowite wygojenie rany,
- czas do całkowitego wygojenia,
- stan rany (tkanka martwicza, powłoka fibryny, tkanka granulacyjna),
- poziom wysięku z rany,
- nasilenie bólu,
- procedury związane z raną: amputacje, infekcje wymagające antybiotykoterapii, nieplanowane operacje w celu oczyszczenia rany,
- użyteczność (łatwość stosowania, doświadczenie pacjentów),
- jakość życia.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*) ogółem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zgony,
- szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.

Efekty pozakliniczne:

- zużycie opatrunków,
- zaangażowanie personelu medycznego,
- inne punkty końcowe oceniające efekty pozakliniczne raportowane w badaniach.

Metodyka badań klinicznych

- Badania porównawcze, w tym:
 - Randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized clinical trial*)
 - Nierandomizowane badania eksperymentalne (nRCT, ang. *non-randomized clinical trial*)
 - Badania obserwacyjne z grupą kontrolną
- Przeglądy systematyczne

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

2.2.2. Kryteria wykluczenia

- Badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy

- Opisy i serie przypadków, badania bez grupy kontrolnej (np. typu pre/post), badania przedkliniczne

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz komparatora. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MS). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

2.3.2. Przeszukanie elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT [2], korzystając z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),

- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony wybranych agencji regulatorowych (EMA, FDA) oraz rządowych (NICE).

Dodatkowo dopuszczono możliwość podjęcia kontaktu z autorami badań w celu uzupełnienia krytycznych danych niedostępnych w opublikowanych materiałach.

Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Aneks A). Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 28 kwietnia 2021 r.. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 10 listopada 2021 r..

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków (EŻ/IJ, MS). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Weryfikacja doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (etap II) była dokonywana przez tych samych dwóch analityków (EŻ/I, MS). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (MM).

2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji

zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie I.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (EŻ, MS), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Formularze skali NOS przedstawiono w Aneksie (Aneks I.3)

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR II (formularz przedstawiono w Aneksie I.4) [5]

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie pierwotne scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, płeć, choroby współtowarzyszące, etiologia rany, czas utrzymywania się rany, rozmiar rany),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, okres leczenia, okres obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, sposób przeprowadzenia analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ badania).

2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (EŻ, IJ) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks J). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MS).

W razie rozbieżności danych między publikacją główną, a dodatkowymi źródłami danych (clinicaltrials.gov, abstrakty i prezentacje konferencyjne), prezentowano dane z publikacji głównej.

Ekstrahując wyniki w analizie skuteczności klinicznej uwzględniano wybrane punkty czasowe: pierwszy punkt czasowy, dla którego dostępny był wynik, 4 tyg. (± 2 tyg.), 12 tyg. (± 2 tyg.) oraz ostatni punkt czasowy, dla którego dostępny był wynik. W analizie oceny bezpieczeństwa uwzględniano najszerszy możliwy okres, dla którego dane były dostępne.

W celu ujednoczenia zapisu w przypadku odmiennego raportowania czasu dokonywano konwersji jednostek czasu na tygodnie biorąc pod uwagę, że tydzień stanowi 7-dniowy okres czasu, miesiąc stanowi 1/12 roku i zawiera średnio 30,436875 dni [6].

2.7. Analiza statystyczna wyników

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorem dla punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR, ang. *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Analizę ilościową (meta-analizę) danych dychotomicznych raportowanych jako liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy / liczba wszystkich analizowanych pacjentów przeprowadzono z zastosowaniem modelu stałego Mantel-Haenszel'a lub modelu losowego DerSimonian-Liard'a w przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności (test Chi^2 $p < 0,01$; $I^2 \geq 50\%$). Wykresy meta-analiz zaprezentowano w Aneks B.

W przypadku punktów końcowych ciągłych w pierwszej kolejności przedstawiano średnie wartości ocenianych parametrów (wraz z miarami rozrzutu) w poszczególnych punktach czasowych (wraz z wartością początkową, *baseline*) badania oraz średnią zmianę względem wartości wyjściowych. Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych, wyrażone w postaci wartości p.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do meta-analiz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- Program do odczytywania danych z wykresów (CurveSnap v. 1.1).

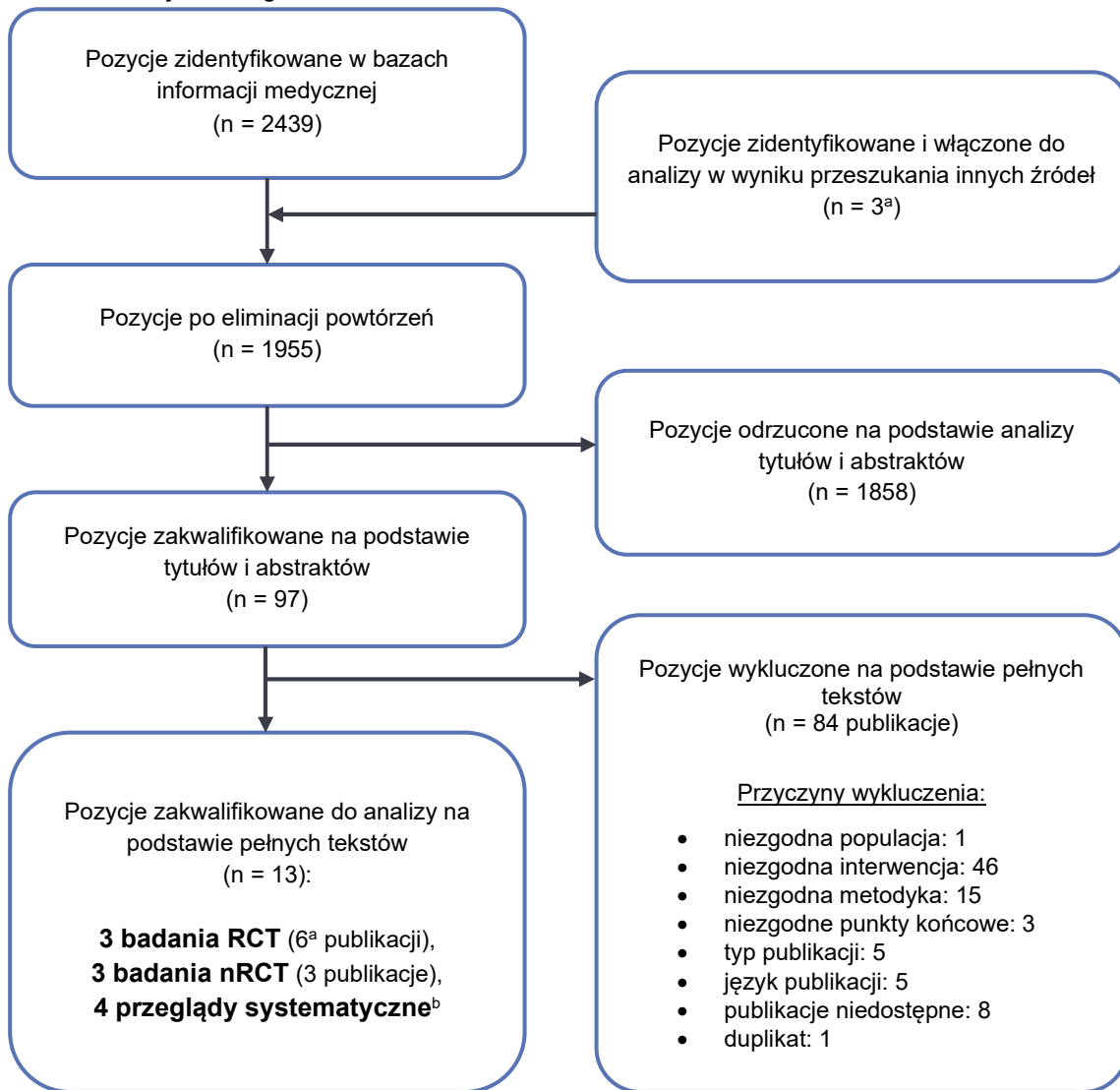
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku wyszukiwania baz informacji medycznej (kwiecień 2021) odnaleziono 2441 pozycji, z czego do dalszej analizy na podstawie tytułów i abstraktów zakwalifikowano 97 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniło ostatecznie 13 publikacji (3 badania RCT, 3 badania nRCT oraz 4 przeglądy systematyczne). Dodatkowo w analizie opracowań wtórnych przedstawiono wyniki 1 przeglądu niesystematycznego, który został uwzględniony ze względu na aktualność i obszerność zebranych danych pomimo niespełnienia kryteriów włączenia do analizy. Badania włączone do analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 2).

Schemat selekcji badań przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 1).

Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono 10 listopada 2021. Nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



a) w tym materiały dostarczone przez autorów badania HAWS (nieopublikowany manuskrypt)

b) dodatkowo w analizie opracowań wtórnych przedstawiono wyniki 1 przeglądu niesystematycznego, który został uwzględniony ze względu na aktualność i obszerność zebranych danych pomimo niespełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Tabela 2.
Badania uwzględnione w analizie

Badanie	Populacja	Publikacja	Opis	Ref.
Badania RCT				
Arenberger 2011	Owrzodzenia nóg	Arenberger 2011	Publikacja główna do badania Arenberger 2011	[7]
		Arenbergerova 2013	Publikacja główna do badania Arenbergerova 2013	[8]
Arenbergerova 2013	Owrzodzenia żylne nóg	Arenbergerova 2013a	Publikacja dodatkowa do badania Arenbergerova 2013	[9]
		Arenberger 2015	Publikacja dodatkowa do badania Arenbergerova 2013	[10]
HAWS	Owrzodzenia stóp	HAWS	Manuskrypt do badania HAWS	[11]
		ISRCTN32956345	Wpis do rejestru ISRCTN	[12]

Badanie	Populacja	Publikacja	Opis	Ref.
Badania nRCT				
Hunt 2016	Owrodzenia w ZSC	Hunt 2016	Publikacja główna do badania Hunt 2016	[13]
Hunt 2017	Trudno gojące się rany niezależnie od etiologii	Hunt 2017	Publikacja główna do badania Hunt 2017	[14]
Hunt 2018	Rany z obecnością martwicy rozplywnej niezależnie od etiologii	Hunt 2018	Publikacja główna do badania Hunt 2018	[15]
Opracowania wtórne				
Elg 2018	Rany przewlekłe, owrodzenia ZSC i rany z tkanką martwiczą	Elg 2018	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[16]
Loh 2020	Rany przewlekłe	Loh 2020	Przegląd systematyczny	[17]
Hu 2020	Rany	Hu 2020	Przegląd systematyczny	[18]
Kröger 2020	Rany przewlekłe	Kröger 2020	Przegląd systematyczny	[19]
Materiały dodatkowe				
Davies 2020	Rany	Davies 2020	Opracowanie niesystematyczne	[20]

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Charakterystyka badań RCT

Zidentyfikowano 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo THS w porównaniu do PLC (dodanych do SoC) w leczeniu ran przewlekłych:

- Arenbergova 2013 (populacja: pacjenci z owrzodzeniami żylnymi nóg),

oraz 2 badania RCT otwarte, w którym grupę kontrolną stanowili pacjenci stosujący SoC bez THS:

- Arenberger 2011 (populacja: pacjenci z owrzodzeniami goleni niezależnie od etiologii),
- HAWS 2021 (populacja: pacjenci z owrzodzeniami stopy niezależnie od etiologii).

Ocenę wiarygodności badań oraz skróconą charakterystykę przedstawiono poniżej (Tabela 3, Tabela 4). Szczegółowe informacje na temat badań (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności) przedstawiono w Aneksie (Aneks D, Aneks E).

Arenbergova 2013

Arenbergova 2013 [8] to prospektywne, randomizowane, pojedynczo zaślepienie, jednośrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności THS (dodanego do SoC) w leczeniu owrzodzeń żylnych nóg w porównaniu z grupą kontrolną (PLC + SoC). Do badania kwalifikowano pacjentów >18 roku życia, u których stwierdzono owrzodzenie żylnego nogi o średnicy $\geq 1,6$ cm i powierzchni ≤ 50 cm² utrzymujące się przez >8 tygodni. U pacjentów wykluczono tętniczą przyczynę powstania owrzodzenia (wskaźnik kostka-ramię; ABI >0,8).

Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grupy badanej (THS) i grupy kontrolnej (PLC) w stosunku 1:1. Zaślepieniu podlegali pacjenci oraz lekarz oceniający wyniki, natomiast pielęgniarka zaangażowana w opiekę nad raną nie podlegała zaślepieniu. Pacjenci w grupie badanej otrzymywali 10-proc. roztwór hemoglobiny w postaci aerozolu aplikowanego bezpośrednio na oczyszczoną ranę. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali 0,9-proc. roztwór NaCl (bez hemoglobiny). Po aplikacji ranę pokrywano opatrunkiem z nanowłókien oraz gazą. Roztwór aplikowany był codziennie podczas wymiany opatrunku przez pielęgniarkę początkowo w warunkach szpitalnych (pacjenci byli poddani hospitalizacji przez pierwsze 2 tyg. badania), a przez kolejne tygodnie badania w domu pacjenta. Dodatkowo, zgodnie z aktualnymi wytycznymi obowiązującymi w Czechach w ciągu dnia pacjenci stosowali bandaże uciskowy (kompresjoterapia).

Okres leczenia wynosił 13 tygodni. Po zakończeniu badania pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii, i jeśli rana nie została w pełni zamknięta.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było zmniejszenie rozmiaru lub całkowite zamknięcie rany w 13 tyg. Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu to zmiana rozmiaru rany w czasie, jakość gojenia rany (tkanka martwicza, powłoka fibryny, granulacja i nabłonkowanie), nasilenie bólu w skali VAS, bezpieczeństwo.

Do badania włączono łącznie 72 pacjentów. Średni wiek wynosił w grupie badanej 65 lat, w grupie kontrolnej 59 lat. W obu kohortach średni czas utrzymywania się rany przewlekłej wynosił 104 tygodnie (zakres: 13-113). Rany w grupie badanej charakteryzowały się nieznacznie większą powierzchnią w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej placebo – 18,7 cm² vs 17,5 cm².

W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania wraz z omówieniem przyczyn, przy czym rozkład ten jest nierównomierny. Z okresu obserwacji utracono 2 pacjentów grupy THS (przyjęcie do szpitala z powodu innej choroby (1); ciężka infekcja rany(1)) oraz 5 pacjentów grupy PLC (nieprzestrzeganie zaleceń (1), brak odpowiedzi na leczenie (4)). Dodatkowo, nie określono w jaki sposób analizowano dane utraconych pacjentów.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu zgodnie z kryteriami narzędzia Cochrane do oceny wiarygodności badań RCT oceniono jako wysokie. Należy jednak zaznaczyć, iż większość zastrzeżeń wynika z niepełnego opisu metodologii, w tym braku szczegółów na temat metody randomizacji i ukrycia kodu alokacji, przy czym brak jest przesłanek sugerujących nieprawidłowość przebiegu procesu. W publikacji podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach. Raportowano stosunkowo wysoką utratę z badania (10%), przy czym większość przypadków stanowili pacjenci grupy kontrolnej, którzy przegrali terapię w związku z brakiem jej skuteczności. Nie sprecyzowano metody analizy wyników oraz nie podano wystarczających informacji na temat założeń badania i planu analizy.

Arenberger 2011

Arenberger 2011 [7] to prospektywne, randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność THS (dodanego do SoC) względem postępowania bez THS w leczeniu przewlekłych ran goleni.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku >20 lat z raną zlokalizowaną w dolnej części nogi (w okolicy kostki) utrzymującą się przez ≥8 tygodni pomimo standardowej terapii prowadzonej zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Kryteria włączenia spełniały rany o powierzchni <35 cm², sięgające najdalej do tkanki podskórnej. Pacjenci musieli stosować adekwatną terapię choroby podstawowej będącej przyczyną powstania rany.

Pacjentów przydzielono losowo do grupy badanej (THS) oraz kontrolnej (brak THS) w stosunku 1:1. W grupie badanej stosowano ciekłą warstwę roztworu z hemoglobina, którą наносzono na oczyszczoną ranę podczas wymiany opatrunku. Ranę następnie przykrywano porowatym opatrunkiem. Roztwór nakładany był początkowo codziennie, wraz z postępowaniem leczenia możliwe było wydłużenie interwału pomiędzy podaniami (co 2/3 dni). W badaniu nie podano informacji na temat

warunków w jakich aplikacja była wykonywana (domowe/ambulatoryjne) oraz osób, które mogły ją wykonywać (pacjent/pielęgniarka). W grupie kontrolnej zastosowano terapię standardową obejmującą oczyszczanie rany poprzez pocieranie wacikami nasączonymi dwoma różnymi środkami antyseptycznymi (0,12% chlorkiem benzalkoniowym oraz 0,8% roztworem jodu), pokrycie rany cienką warstwą wazeliny i sterylnym bawełnianym opatrunkiem wykonywane co 2 dni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas do całkowitego zamknięcia rany. Dodatkowo w ramach badania ocenie poddano odsetek osób, u których doszło do wyleczenia rany oraz bezpieczeństwo terapii.

W części randomizowanej badania brało udział łącznie 28 pacjentów (po 14 w każdej z grup). W publikacji nie przedstawiono charakterystyki pacjentów w poszczególnych ramionach badania. Okres leczenia wynosił 26 tygodni. **Po tym czasie badanie przerwano ze względu na korzystne wyniki obserwowane w grupie badanej.** Pacjenci z grupy kontrolnej, którzy nie uzyskali optymalnych efektów leczenia w ciągu 6 miesięcy trwania badania rozpoczęli terapię THS. Na tym etapie do leczenia włączano również pacjentów pierwotnie niespełniających kryteriów włączenia do badania porównawczego. Ostatecznie w ramach badania terapii z zastosowaniem THS poddano łącznie 42 pacjentów. Średni wiek leczonych wynosił 64 lata. Przed włączeniem do badania rana utrzymywała się przez okres średnio 44,8 tygodni (zakres: 4-816).

Zidentyfikowano pewne zastrzeżenia, które mogą wpływać na ocenę ryzyka błędu systematycznego (zgodnie z oceną wg narzędzia Cochrane). Badanie prowadzone było bez zaślepienia. Dodatkowo, niewystarczający opis metodyki nie pozwala na pełną ocenę prawidłowości przebiegu procesu randomizacji czy analizy wyników, brak jest jednak przesłanek bezpośrednio wskazujących na prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości.

HAWS

W momencie przygotowywania analizy manuskrypt badania HAWS nie został jeszcze opublikowany w żadnym czasopiśmie i nie był dostępny w domenie publicznej. W analizie skorzystano więc z materiałów udostępnionych przez autorów badania, które stanowiły główne źródło informacji i danych do ekstrakcji [11].

Badanie HAWS (2021) [11] to prospektywne, randomizowane, jednośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność THS (dodanego do SoC) w leczeniu przewlekłych ran stopy (w tym owrzodzeń ZSC) względem postępowania bez THS.

Do wstępnej fazy badania (*screening*) kwalifikowano pacjentów w wieku >18 lat, u których stwierdzono owrzodzenie stopy utrzymujące się pomimo standardowego postępowania przez ≥ 2 tygodnie. Badanie miało charakter pragmatyczny – do populacji badanej włączani byli pacjenci niezależnie od stopnia zaawansowania rany (z wyłączeniem chorych z aktywną infekcją wymagającą opieki poza poradnia podologiczną oraz pacjentów z wskaźnikiem kostka-ramię <0,6, co świadczy o zaawansowanym niedokrwieniu kończyn). Osoby, u których w okresie *screeningu* (2 tygodnie) potwierdzono przewlekły

charakter rany, rozpoczynały udział w fazie eksperymentalnej badania (ranę kwalifikowano jeśli pomimo kontynuacji SoC w okresie tym nie stwierdzono zmniejszenia rany o $\geq 50\%$ ¹). Poddani oni zostali randomizacji do grupy badanej (THS) oraz kontrolnej (brak THS). W grupie THS interwencję (wyrób medyczny Granulox®) podawano podczas wizyty w klinice 2 razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, zgodnie z zaleceniami producenta bezpośrednio na oczyszczoną ranę, którą następnie pokrywano opatrunkiem. W grupie kontrolnej wizyty odbywały się raz w tygodniu. Pacjenci obu grup w czasie trwania badania kontynuowali standardową terapię, w tym zabiegi usunięcia tkanki martwiczej, antybiotykoterapię, odciążenie nogi jeżeli było wskazane.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była procentowa zmiana powierzchni rany w 12 tyg. w porównaniu z tygodniem 0 (rozpoczęcie fazy eksperymentalnej badania). Ponadto oceniano postęp leczenia w skali PUSH, odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowite zamknięcie rany oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Analizę skuteczności prowadzono zgodnie z intencją leczenia (*intention-to-treat*), a brakujące dane w określonych punktach czasowych imputowano poprzez ekstrapolację ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*). Metoda ta nie miała jednak zastosowania w przypadku pacjentów, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu lub zostali wykluczeni z jego udziału ze względów medycznych (np. z powodu amputacji stopy z poddawaną leczeniu raną), dla których nie imputowano utraconych danych. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast z uwzględnieniem wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do eksperymentalnej fazy badania.

Do badania wstępnie zakwalifikowano 79 pacjentów, z których ostatecznie 38 zostało włączonych do fazy eksperymentalnej i poddanych randomizacji do grupy THS (N = 21) lub brak THS (N = 17). Mediana wieku uczestników badania wyniosła 64 lata w obu grupach. Badane kohorty różniły się pomiędzy sobą względem parametrów wyjściowych – **pacjenci grupy badanej (THS) mieli rany utrzymujące się istotnie statystycznie dłużej w porównaniu do grupy kontrolnej** (mediana (IQR) 17 (96) vs 8 (17) tygodni). Różnice w pozostałych parametrach nie osiągnęły istotności statystycznej mimo często obserwowanych różnic numerycznych. Owrzodzenia poddawane leczeniu miały stosunkowo niewielkie rozmiary i były nieznacznie **większe w grupie badanej** (mediana (IQR) 0,9 (0,2) vs 0,7 (1,7) cm²; p=0,57).

Populacja badania obejmowała osoby z owrzodzeniami stopy niezależnie od etiologii, jednak duże rozpowszechnienie cukrzycy wśród uczestników badania (67% w grupie THS oraz 82% w grupie kontrolnej) wskazuje, iż większość ran mogło być związanych z występowaniem ZSC. U większości pacjentów poziom HbA1c nie osiągał docelowych wartości, co wskazuje na nieoptymalną terapię cukrzycy. Różnica pomiędzy grupami w tym względzie była nieistotna statystycznie jednak liczbowe wartości wskazują **na gorszą kontrolę glikemii w grupie THS** (HbA1c mediana (IQR) 65 (80) mmol/mol) w porównaniu do grupy kontrolnej (HbA1c mediana (IQR) 52 (35) mmol/mol).

¹ przez pierwszych 11 miesięcy rekrutacji punkt odcięcia wynosił 30%

Aż 29% pacjentów grupy THS oraz 17% pacjentów grupy kontrolnej zostało utraconych z badania i nie zostało uwzględnionych w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego. Wśród przyczyn przerwania udziału w badaniu najczęstszym było wycofanie zgody (THS n=5; brak THS n=1). Dodatkowo **dwóch pacjentów grupy kontrolnej poddanych musiało być amputacji** wobec czego nie mogli kontynuować udziału w badaniu, a 1 z pacjentów grupy THS zmarł z przyczyn niezwiązanych z raną lub interwencją.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano za wysokie. Badanie prowadzone było bez zaślepienia. Różnice w parametrach wyjściowych, w tym przede wszystkim statystycznie istotnie dłuższy czas utrzymywania się rany w *baseline* w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, wskazują na możliwość problemów z procesem randomizacji, co z kolei mogło mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki dotyczące skuteczności klinicznej interwencji – oceniane punkty końcowe (zmiana powierzchni rany, całkowite zamknięcie rany) są bezpośrednio związane ze wspomnianymi parametrami wyjściowymi. W celu zaadresowania różnic w tym względzie autorzy przeprowadzili analizę w warstwach ze względu na czas utrzymywania się rany (<12 tygodni vs ≥12 tygodni). Dodatkowo w badaniu wystąpiła utrata z okresu obserwacji znaczącego odsetka pacjentów, przy czym rozkład pomiędzy grupami był nierównomierny (29% vs 17%). Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo. W analizie skuteczności nie uwzględniono wyników pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu w związku z wycofaniem zgody lub zostali wykluczeni z jego udziału ze względów medycznych, w tym 2 pacjentów grupy kontrolnej, u których konieczna była amputacja kończyny (brak takich osób w grupie THS). Nieuwzględnienie w analizie pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia amputacji mogła wpłynąć na prezentowane wyniki, gdyż ten radykalny zabieg wykonywany jest u pacjentów, u których pomimo podjętego leczenia rana nie ulega wygojeniu i zagraża życiu i zdrowiu pacjenta – tym samym wyniki w grupie bez THS mogły zostać zawyżone.

Tabela 3.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badań eksperymentalnych

Cecha	Arenbergova 2013 [8]		Arenberger 2011 [7]	HAWS [11, 12]	
	THS	PLC	THS ^a	THS	brak THS
Populacja					
Liczebność grup	36	36	42	21	17
Wiek w latach: średnia (zakres)	65 (bd)	59 (bd)	63,7 (19-81)	64 (16) ^d	64 (22) ^d
%M	31%	42%	33%	48%	18%
Charakter rany	Owrzodzenie żylnie nóg: 100%		Owrzodzenie nogi: 100% ^b	Owrzodzenia stóp: 100% ^e	
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [tyg.]	104 (13-113)		44,8 (4-816)	17 (96) ^d	8 (17) ^d
Rozmiar rany: średnia (SD) [cm²]	18,7 (9,9)	17,5 (9,3)	bd	0,91 (1,21) ^d	0,69 (1,61) ^d

Cecha	Arenbergova 2013 [8]		Arenberger 2011 [7]	HAWS [11, 12]	
	THS	PLC	THS ^a	THS	brak THS
Metodyka					
Okres leczenia [tyg.]	13		26 ^c	12	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		IIA	IIA	
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1		TAK, w stosunku 1:1	TAK, w stosunku 1:1	
Zaślepienie	Pojedyncze (pacjent, lekarz oceniający wyniki)		NIE	NIE	
Utrata z badania	2/36 (6%)	5/36 (14%)	bd	6/21 (29)	3/17 (17)
Lokalizacja	Jednoośrodkowe; Praga, Czechy		Jednoośrodkowe; Ciudad Victoria, Meksyk	Jednoośrodkowe, Cumbria, Wielka Brytania	
Sponsor	Minister Zdrowia w Czechach		Minister zdrowia w prowincji Tamaulipas, Meksyk	Grant naukowy; Infirst Healthcare Limited ^f	

a) Przedstawiona charakterystyka obejmuje wszystkich pacjentów przyjmujących interwencje (n=42), w tym uczestnicy randomizowanej fazy badania (n=28); b) niewydolność żylną stwierdzono u 90% charakteryzowanych pacjentów, nie sprecyzowano jednak etiologii poddawanych leczeniu ran; c) faza randomizowana badania; d) Mediana (IQR); e) 67% pacjentów w grupie THS oraz 82% pacjentów w grupie kontrolnej miało współistniejącą cukrzycę; f) zgodnie z wpisem w raporcie ISRCTN Registry (Mólnyckie Health Care wg nieopublikowanego manuskryptu).

Tabela 4.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) [21]

Akronim badania	Ryzyko oceny badania					
	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
Arenbergerova 2013 [8]	PZ	PZ	W	N	PZ	W
Arenberger 2011 [7]	PZ	N	PZ	PZ	PZ	PZ
HAWS [11, 12]	PZ	PZ	W	N	PZ	W

Ryzyko błędu: W - wysokie; N - niskie; PZ - pewne zastrzeżenia, brak możliwości oceny; Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji; Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji; Domena 3: Kompletność danych; Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego; Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

4.2. Charakterystyka badań nRCT

Odnaleziono 3 badania nierandomizowane, w których stosowano THS jako terapię dodatkową do SoC w leczeniu ran przewlekłych:

- Hunt 2016 (populacja: pacjenci z owrzodzeniami w ZSC)
- Hunt 2017 (populacja: pacjenci z trudno gojącymi się ranami niezależnie od etiologii)
- Hunt 2018 (populacja: pacjenci z ranami z obecnością martwicy rozplywnej niezależnie od etiologii)

Badania, choć o charakterze eksperymentu klinicznego, zostały przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a wyniki obserwacji zestawiono z historyczną grupą kontrolną. We wszystkich badaniach kryteria włączenia dla grupy kontrolnej były identyczne jak dla grupy badanej. Grupę kontrolną wybierano spośród pacjentów poddawanych standardowej terapii (brak THS) w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.

Ocenę wiarygodności badania oraz skróconą charakterystykę pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 5). Szczegółowe informacje na temat badania (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności) przedstawiono w Aneksie (Aneks D, Aneks E).

Hunt 2016

Badanie Hunt 2016 [13, 22] to jednośrodkowe badanie eksperymentalne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo THS (dodanego do SoC) u pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem w ZSC w porównaniu z konsekwentnie dobraną historyczną grupą kontrolną. Do badania kwalifikowano pacjentów wieku >18 lat ze stwierdzonym owrzodzeniem w ZSC nieodpowiadającym na standardowe leczenie, co definiowano jako brak istotnej redukcji powierzchni owrzodzenia ($\geq 40\%$) w ciągu ostatnich 12 tygodni. Owrzodzenie spełniało kryteria kwalifikacji do badania jeśli zlokalizowane było poniżej kostki i uzyskało ocenę ≤ 2 w skali SINBAD. Pierwszorzędownym punktem końcowym było wyleczenie rany w 28. tyg. Dodatkowo oceniano zmianę wielkości rany, poziom wysięku, powierzchnię tkanki martwiczej, nasilenie bólu, profil bezpieczeństwa.

Pacjenci z grupy badanej leczeni byli z zastosowaniem THS (wyrób medyczny Granulox®) podawanym 2 razy tygodniu (przez pielęgniarkę) przez 28 tyg. badania lub do całkowitego zamknięcia rany. Pacjenci kontynuowali stosowane wcześniej metody terapii, w tym opatrunki oraz sprzęty odciążające, oczyszczanie rany w zależności od potrzeby. Grupę kontrolną stanowili pacjenci podawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.

Do badania włączono łącznie 40 pacjentów. Średni czas utrzymywania się rany przed rozpoczęciem badania wynosił 25 tyg. w grupie THS (zakres 13-78) i 23,5 tyg. w grupie kontrolnej (zakres 13-52). U pacjentów grupy SoC wyjściowa wielkość rany była większa w porównaniu do ran w grupie badanej ($6,6 \text{ cm}^2$ vs $5,1 \text{ cm}^2$).

Jakość badania uznano za dobrą (7/9 pkt. w skali NOS). Jedyne zastrzeżenia wynikają z faktu iż grupę kontrolną stanowiła historyczna kontrolna, a dobór jej przebiegał bez dopasowania ze względu na najważniejsze parametry rany.

Hunt 2017

Badanie Hunt 2017 [14] to prospektywne, jednośrodkowe badanie eksperymentalne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo THS (dodanego do SoC) u pacjentów z ranami przewlekłymi w porównaniu z konsekwentnie dobraną historyczną grupą kontrolną. Do badania kwalifikowano pacjentów z niegojącymi się ranami, u których nie raportowano $\geq 40\%$ redukcji powierzchni owrzodzenia w ciągu ostatnich 4 tyg. pomimo stosowania standardowych metod terapeutycznych. W badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których stwierdzono całkowite zamknięcie rany, zmianę wielkości rany, poziom wysięku, powierzchnię tkanki martwiczej, nasilenie bólu, profil bezpieczeństwa.

W grupie badanej pacjenci poza kontynuacją SoC otrzymywali THS (wyrób medyczny Granulox®) aplikowany 2 razy w tygodniu samodzielnie lub przez opiekuna przez okres 26 tyg. lub do całkowitego wyleczenia rany. Grupę kontrolną stanowili pacjenci podawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.

Włączono łącznie 100 pacjentów, w tym 50 do grupy THS (średni wiek: 51,9 lat) oraz 50 w ramach historycznej grupy kontrolnej (średni wiek: 49,7 lat). W grupie badanej większość ran miała charakter urazowy (44%) lub związana była z niewydolnością żylną (24%). W momencie włączenia do badania (*baseline*) rany utrzymywały się przez średnio 10 tyg. (zakres: 4-35) i zajmowały powierzchnię 31,6 cm² (mediana: 7,9; zakres 0,2-311). Również w historycznej grupie kontrolnej najczęstszą etiologią rany był uraz (38%) lub niewydolność żylna (18%). Średni czas utrzymywania się rany był istotnie dłuższy ($p=0,02$) w porównaniu do grupy badanej (14 tyg.; zakres: 4-43). Także średnia powierzchnia objęta raną była numerycznie większa (różnica nieistotna statystycznie) i wynosiła 98,4 cm² (mediana: 9,4; zakres: 0,6-1492). Należy jednak zaznaczyć, iż 2 u pacjentów grupy kontrolnej stwierdzono rany o bardzo dużej powierzchni >1000 cm² co w sposób znaczący wpłynęło na wartość średnią parametru. Dodatkowo, autorzy wskazują na różne wyjściowe nasilenie bólu w grupach badania ($p = 0,04$). Większe nasilenie bólu w punkcie początkowym raportowano u pacjentów grupy THS (średnia ocena w skali VAS: 4,6) w porównaniu z grupą kontrolną (średnia ocena w skali VAS: 3,2).

Jakość badania uznano za dobrą (7/9 pkt. w skali NOS). Jedyne zastrzeżenia wynikają z faktu iż grupę kontrolną stanowiła historyczna kontrolna, a dobór jej przebiegał bez dopasowania ze względu na najważniejsze parametry rany.

Hunt 2018

Badanie Hunt 2018 [15] to prospektywne, jednośrodkowe badanie eksperymentalne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo THS (dodanego do SoC) u pacjentów z ranami z martwicą rozplywną w porównaniu z konsekwentnie dobraną historyczną grupą kontrolną. Do badania kwalifikowano pacjentów z gojącymi lub nie gojącymi się ranami z $\geq 10\%$ zawartością tkanki martwiczej oraz bez stwierdzonej infekcji, niewymagającymi antybiotykoterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym było całkowite zamknięcie rany w 26 tyg. Dodatkowo oceniano wielkość rany, infekcje, poziom wysięku, procentową zawartość tkanki ziarninowej, nabłonkowej, martwiczej i nekrotycznej a także nasilenie bólu i profil bezpieczeństwa.

Pacjenci grupy badanej leczeni byli THS (wyrób medyczny Granulox®) rozpylanym (przez pacjenta) w odległości 5-10 cm od rany przez 1-2 sekund 2 razy tygodniu przez okres 26 tyg. lub do całkowitego wyleczenia rany. Grupę kontrolną stanowili pacjenci podawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.

Do badania włączono łącznie 200 pacjentów z ranami pokrytymi martwicą rozplywną. Średni czas utrzymywania się rany wynosił 6,5 tyg. (zakres: 2-65), w grupie THS oraz 7 tyg. w grupie kontrolnej (zakres: 3-78) co wskazuje na przewlekły charakter przynajmniej części uwzględnionych w badaniu ran. Wyjściowo rany zajmowały powierzchnię kolejno 17cm² (mediana: 8,1; zakres: 1-170) i 26,9 cm² (mediana: 7,1; zakres: 0,4-343,4) w grupie badanej i kontrolnej (różnica nieistotna statystycznie p = 0,08). Średnie nasilenie bólu, a także stopień pokrycia tkanką martwiczą w punkcie początkowym były wyższe w grupie THS w porównaniu do braku THS (p<0,001 dla obu parametrów).

Jakość badania uznano za dobrą (7/9 pkt. w skali NOS). Jedyne zastrzeżenia wynikają z faktu iż grupę kontrolną stanowiła historyczna kontrolna, a dobór jej przebiegał bez dopasowania ze względu na najważniejsze parametry rany.

Tabela 5.
Charakterystyka pacjentów włączonych do badań eksperymentalnych

Cecha	Hunt 2016 [13, 22]		Hunt 2017 [14]		Hunt 2018 [15]		
	THS	brak THS ^a	THS	brak THS ^a	THS	brak THS ^a	
Populacja							
Liczebność grup	20	20	50	50	100	100	
Wiek w latach: średnia (zakres)	55,0 (18-89)	54,4 (26-85)	51,9 (9-90)	49,7 (8-92)	42,5 (5-92)	39,3 (5-90)	
%M	50	55	44	46	48	49	
Charaktery rany	Owrzodzenie żyłne nogi	-	-	24%	18%	10%	11%
	Stopa cukrzycowa	100%	100%	6%	16%	9%	0%
	Urazowa	-	-	44%	38%	35%	43%
	Oparzenie	-	-	10%	12%	10%	9%
	Pooperacyjna	-	-	10%	10%	7%	5%
	Odleżyna	-	-	4%	4%	-	-
	Inne	-	-	2%	2%	29%	32%
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [tyg.]	25 (13-78)	23 (13-52)	10 (4-35)	14 (4-43)	6,5 (2-65)	7,0 (3-78)	
Rozmiar rany: średnia (zakres) [cm²]	5,1 (bd)	6,6 (bd)	31,6 (0,2-311)	98,4 (0,6-1492)	26,9 (0,4-353,3)	17,0 (0,8-169,6)	
Metodyka							
Okres leczenia [tyg.]	28		26		26		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID		IID		IID		
Kierunek badania	Prospektywny (retrospektywna grupa kontrolna)		Prospektywny (retrospektywna grupa kontrolna)		Prospektywny (retrospektywna grupa kontrolna)		
Utrata z badania	4/20 (20%)	1/20 (5%)	1/50 (2%)	10/50 (20%)	0/100 (0%)	5/100 (5%)	
Lokalizacja	Jednośrodkowe, Wielka Brytania		Jednośrodkowe, Wielka Brytania		Jednośrodkowe, Wielka Brytania		
Sponsor	Infirist Healthcare		Infirist Healthcare		Infirist Healthcare		

Cecha	Hunt 2016 [13, 22]		Hunt 2017 [14]		Hunt 2018 [15]	
	THS	brak THS ^a	THS	brak THS ^a	THS	brak THS ^a
Ocena wiarygodności w skali NOS	7/9		7/9		7/9	

a) Historyczna grupa kontrolna;

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Badania eksperymentalne RCT

5.1.1. Całkowite wygojenie rany

W jednym badaniu (Arenberger 2011) wystarczająco długi okres obserwacji pozwolił na zaobserwowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku pacjentów, u których potwierdzono całkowite wygojenie rany przewlekłej (Tabela 6). Osiągnięcie punktu końcowego po 6 miesiącach terapii raportowano u prawie wszystkich pacjentów (93%) grupy THS, w porównaniu do tylko 1 pacjenta (7%) grupy kontrolnej. **Stosowanie THS w połączeniu z SoC skutkowało więc 13-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa wygojenia rany w 6 miesiącu terapii (RR = 13,0 [1,96; 86,42]).**

Ze względu na zaobserwowane różnice w wynikach grupy badanej i kontrolnej oraz wysoką skuteczność ocenianej interwencji fazę randomizowaną badania zakończono po 6 miesiącach, a następnie kontynuowano terapię z zastosowaniem THS w ramach fazy otwartej badania. Wśród wszystkich pacjentów, u których zastosowano THS (N=42), u 39 (93%) stwierdzono całkowite zamknięcie rany (brak informacji na temat czasu trwania fazy otwartej badania; Tabela 7). Nawrót rany po wcześniejszym całkowitym jej wygojeniu raportowano tylko u 2 pacjentów (5%). Za przyczynę nawrotu uznano niewydolność żylną oraz zaniedbanie.

W prowadzonych przez krótszy okres (12-13 tyg.) badaniach Arenbergerova 2013 oraz HAWS 2021 nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla punktu końcowego „całkowite wygojenie rany”.

Tabela 6.
Całkowite wygojenie rany obserwowana w badaniach RCT

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	THS	PLC / brak THS	THS vs PLC / brak THS		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Całkowite wygojenie rany w 6. tyg. badania							
HAWS^a [11, 12]	Owrzodzenia stóp	6	3/21 (14%) ^b	4/17 (24%) ^b	0,61 [0,16; 2,35] ^b	-0,09 [-0,34; 0,16] ^b	bd
Całkowite wygojenie rany w 12.-13. tyg. badania							
Arenbergerova 2013 [8, 10]	Owrzodzenia żyłne nóg	13	1/36 (3%) ^c	0/36 (0%) ^c	3,00 [0,13; 71,28] ^c	0,03 [-0,05; 0,10] ^c	bd
HAWS^a [11, 12]	Owrzodzenia stóp	12	4/21 (19%) ^{de}	8/17 (47%) ^d	0,40 [0,15; 1,12] ^d	-0,28 [-0,57; 0,01] ^d	bd

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	THS	PLC / brak THS	THS vs PLC / brak THS		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Całkowite wygojenie rany w 26. tyg. badania							
Arenberger 2011 [7]	Przewlekłe rany łydki	26	13/14 (93%)	1/14 (7%)	13,00 [1,96; 86,42]	NNT = 2 [1; 2]	bd

Zaprezentowano wyniki dla pop. ITT przyjmując że brak wyniku to niepowodzenie terapii: a) ze wzgledu na zidentyfikowane ograniczenia badania, w tym brak publikacji pelno tekstowej (korzystano z materialow dostarczonych przez autora), interpretacja wynikow badania HAWS oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny byc z ostroznościa; b) wyniki z wykluczeniem pacjentow utraconych z okresu obserwacji: THS 3/16, brak THS 4/16; RR [95%CI] = 0,75 [0,20; 2,83]; RD [95%CI] = -0,06 [-0,35; 0,22]; c) wyniki z wykluczeniem pacjentow utraconych z okresu obserwacji: THS 1/34, PLC 0/31; RR [95%CI] = 2,74 [0,12; 64,94]; RD [95%CI] = 0,03 [-0,05; 0,11]; d) wyniki z wykluczeniem pacjentow utraconych z okresu obserwacji: THS 4/15, brak THS 8/14; RR [95%CI] = 0,47 [0,18; 1,21]; RD [95%CI] = -0,30 [-0,65; 0,04]; e) Raportowano takze jako: 3/13 vs 8/14 THS vs brak THS (p=0,12).

Tabela 7.
Całkowite wygojenie rany w obserwacyjnej fazie badania Arenberger 2011 [7]

Punkt koncowy	OI [tyg.]	n/N (%)
Całkowite wygojenie	bd	39/42 (93%) ^{abc}

a) N uwzględnia wszystkich pacjentów poddanych terapii THS, w tym 28 uczestników fazy randomizowanej; b) spośród 3 pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia rany, u 2 stwierdzono zapalenie naczyń, u 1 zapalenie kości i szpiku; c) u 2 pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu wyleczenia rany nastąpił nawrót zmian w tym samym regionie spowodowany niewydolnością żylną oraz zaniedbaniami.

W badaniu HAWS dodatkowo przeprowadzono analizę w warstwach w zależności od wyjściowego czasu utrzymywania się rany (w *baseline*). Wykazano, iż wszystkie raportowane wygojenia ran w grupie kontrolnej (brak THS) wystąpiły u pacjentów z ranami utrzymującymi się krócej (<12 tyg.), podczas gdy w grupie THS pacjenci, u których osiągnięto ten punkt końcowy należeli do obu subkategorii (Tabela 8). W populacji pacjentów z ranami przetrwałymi (>12 tyg.) większy odsetek pacjentów grupy THS osiągnęło całkowite wygojenie (25%) w porównaniu do grupy kontrolnej (0%).

Tabela 8.
Całkowite wygojenie rany w zależności od wyjściowego czasu utrzymywania się rany obserwowane w badaniu HAWS [11]

Populacja	OI [tyg.]	THS ^a	Brak THS ^b	THS vs brak THS		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Rany utrzymujące się <12 tyg.	12	1/3 (33%)	8/9 (89%)	0,38 [0,07; 1,89]	-0,56 [-1,13; 0,02]	bd
Rany utrzymujące się >12 tyg.	12	3/12 (25%)	0/5 (0%)	3,23 [0,20; 53,17]	0,25 [-0,13; 0,63]	bd

Ze wzgledu na zidentyfikowane ograniczenia badania, w tym brak publikacji pelno tekstowej (korzystano z materialow dostarczonych przez autora), interpretacja wynikow badania HAWS oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny byc z ostroznościa; porównanie podgrup: p = 0,302; a) z analizy wykluczono pacjentow utraconych z okresu obserwacji (wycofanie zgony n=5; zgon n=1); b) z analizy wykluczono pacjentow utraconych z okresu obserwacji (wycofanie zgony n=1; amputacja n=2);

5.1.2. Zmiana wielkości rany

Wśród pacjentów z owrzodzeniami żylnymi łydki (badanie Arenbergerova 2013), u których stosowano THS w połączeniu z SoC przez okres 13 tygodni, **u prawie wszystkich (97%) odnotowano zmniejszenie powierzchni rany lub jej całkowite zamknięcie** (Tabela 9). Jedynie u 1 pacjenta grupy badanej odnotowano wzrost powierzchni rany (o 10,4%). W grupie otrzymującej PLC wzrost powierzchni rany raportowano natomiast u ponad połowy pacjentów (54%). Jak wykazano

w badaniu, THS stosowany w połączeniu z SoC przez okres 13 tygodni 2-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia owrzodzenia żylnego nogi lub przynajmniej zmniejszenia jego powierzchni w porównaniu do PLC (RR = 2,15 [1,45; 3,18]) na koniec okresu obserwacji.

Tabela 9.
Zmiana wielkości rany względem wartości początkowych obserwowana w badaniu Arenbergerova 2013 [8, 10]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS	PLC	THS vs PLC		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zmniejszenie rany lub całkowite zamknięcie	4	bd (100%)	bd (48%)	bd	bd	bd
	13	33/34 (97%) ^a	14/31 (45%) ^{bc}	2,15 [1,45; 3,18]	NNT = 2 [2; 3]	bd
Zwiększenie rany	13	1/34 (3%) ^a	17/31 (54%) ^{bd}	0,05 [0,01; 0,38]	NNT = 2 [2; 3]	bd

a) Z analizy wykluczono 2 pacjentów utraconych z okresu obserwacji (1 pacjent przyjęty do szpitala z powodu choroby wątroby, 1 pacjent przerwał leczenie z powodu poważnej infekcji rany); b) Z analizy wykluczono pacjentów utraconych z okresu obserwacji (1 pacjent wykluczony z powodu niestosowania się do protokołu badania, 4 pacjentów poprosiło o wcześniejsze przerwanie terapii z powodu braku odpowiedzi); c) W publikacji Arenberger 2015 [10] autorzy raportują liczbę pacjentów, u których rana zmniejszyła się jako 11/31 (35%); d) W publikacji Arenberger 2015 [10] autorzy raportują liczbę pacjentów, u których rana zwiększyła się jako 20/31 (65%).

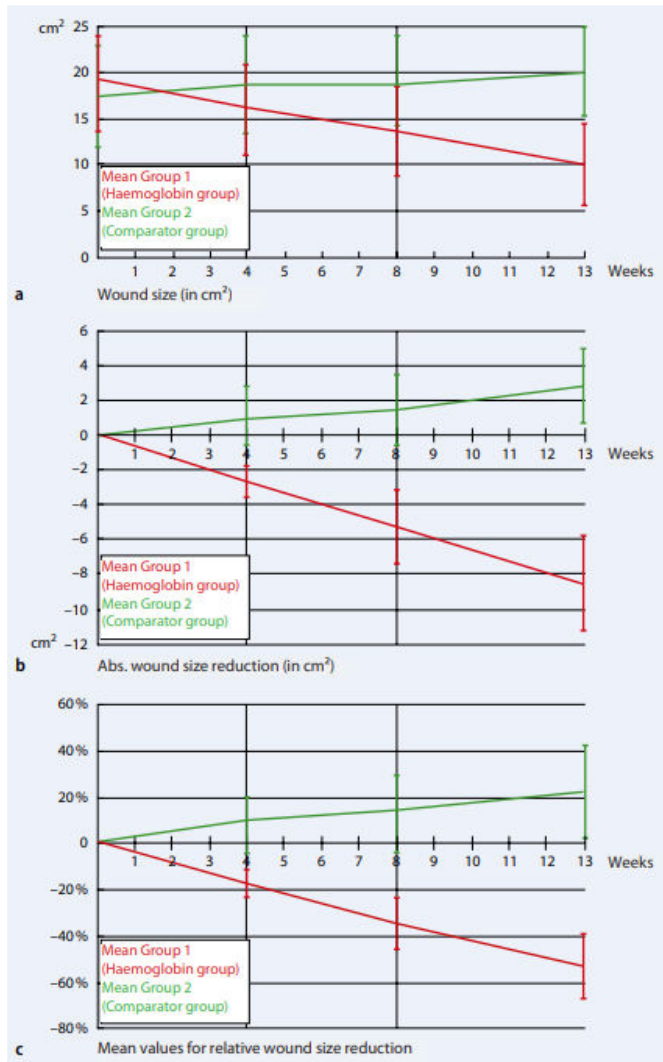
Szczegółowe dane wskazują, że już w 4. tygodniu obserwacji w grupie THS raportowano zmniejszenie powierzchni rany (średnio o 17%) względem wartości początkowych. Tendencja spadkowa utrzymywała się aż do 13 tyg. badania, kiedy to odnotowano średnio ponad 50-procentowe zmniejszenie powierzchni rany. W tym samym czasie w grupie kontrolnej stwierdzono wzrost powierzchni rany średnio o 10% i 21% (4 i 13 tydz. badania). Wielkość różnicy pomiędzy grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej na koniec okresu obserwacji (Tabela 10, Wykres 1).

Tabela 10.
Średnia zmiana powierzchni rany w badaniu Arenbergerova 2013 [8]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS		PLC		THS vs PLC	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Rozmiar rany [cm ²]	0	34	18,7 (9,9)	31	17,5 (9,3)	1,2 [-3,5; 5,7]	bd
	4	bd	16,3 (4,3)	bd	18,7 (5,1)	-2,40 [n/a]	bd
	13	bd	10,2 (4,5)	bd	20,2 (5,0)	-10,00 [n/a]	bd
Średnia względna zmiana powierzchni rany	4	bd	-17% (7)	bd	10% (10)	-27% [n/a]	bd
	13	bd	-53% (14)	bd	21% (21)	-74% [n/a]	<0,01
Średnia zmiana powierzchni rany [cm ²]	4	bd	-2,7 (1,0)	bd	0,8 (2,0)	-3,50 [n/a]	bd
	13	bd	-8,5 (2,7)	bd	2,8 (2,1)	-11,30 [n/a]	bd

Średnie wartości sczytane z wykresu.

Wykres 1.
Średnia zmiana wielkości rany w badaniu Arenbergerova 2013 [8]



Wykres a) Średnia powierzchnia rany [cm²]; Wykres b) Średnia bezwzględna redukcja powierzchni rany [cm²]; Wykres c) Średnia względna redukcja powierzchni rany; Grupa 1. – grupa interwencyjna (THS); Grupa 2. – grupa kontrolna (PLC).

W celu pogłębienia analizy przeprowadzono analizę wyników grupy badanej w warstwach ze względu na początkową powierzchnię rany (Wykres 18, Wykres 2). We wszystkich trzech grupach (rana o powierzchni 5-15 cm², 15-25 cm², >25 cm²) obserwowano ciągły i stabilny spadek powierzchni rany w czasie trwania badania, przy czym największą zmianę raportowano w ranach o powierzchni >25 cm².

Tabela 11.
Średnia zmiana powierzchni rany u pacjentów leczonych THS w badaniu Arenbergerova 2013 w zależności od wyjściowej powierzchni rany [8]

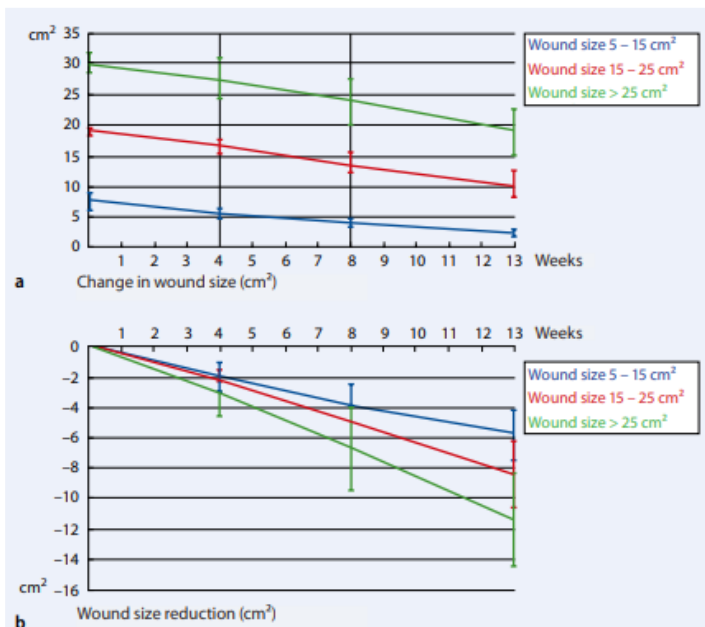
Wyjściowa powierzchnia rany	OI [dni]	Powierzchnia rany [cm ²] (SD)	Średnia zmiana [cm ²] (SD)	Średnia dzienna zmiana [mm ² /dzień] (SD)
5-15 cm ²	4	5,8 (0,7)	-2,0 (1,0)	bd
	13	2,8 (0,6)	-5,7 (1,5)	-6,3 (bd)
15-25 cm ²	4	16,9 (0,6)	-2,2 (0,7)	bd
	13	10 (2,6)	-8,5 (2,2)	-9,3 (bd)

Wyjściowa powierzchnia rany	OI [dni]	Powierzchnia rany [cm ²] (SD)	Średnia zmiana [cm ²] (SD)	Średnia dzienna zmiana [mm ² /dzień] (SD)
>25 cm ²	4	27,1 (3,5)	-3,0 (1,6)	bd
	13	19,1 (4,3)	-11,5 (3,1)	-12,6 (bd)

Średnie wartości szcztane z wykresu.

Wykres 2.

Zmiana powierzchni rany u pacjentów otrzymujących THS w zależności od początkowej powierzchni rany [8]



Wykres a) Średnia powierzchnia rany [cm²]; Wykres b) Średnia bezwzględna zmiana rozmiaru rany [cm²]; Podgrupy: rany o powierzchni 5-15 cm², rany o powierzchni 15-25 cm², rany o powierzchni >25 cm².

Postęp zmian powierzchni rany w czasie trwania badania raportowano także w badaniu HAWS uwzględniającym pacjentów z owrzodzeniami stóp (Tabela 12, Wykres 3, Wykres 4). W żadnym z punktów czasowych badania nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w przypadku zmiany powierzchni mierzonej przy pomocy siatki pomiarowej, jak i postępu gojenia rany ocenionego zgodnie ze skalą PUSH. Biorąc jednak pod uwagę różnice w charakterystykach wyjściowych grup badania, a także zidentyfikowane ograniczenia, w tym brak publikacji pełno tekstowej (wyniki dostępne jedynie w materiałach dostarczonych przez autorów), możliwość wnioskowania na podstawie wyników badania HAWS jest ograniczona.

Tabela 12.

Zmiana powierzchni rany (mediana) w badaniu HAWS [11]

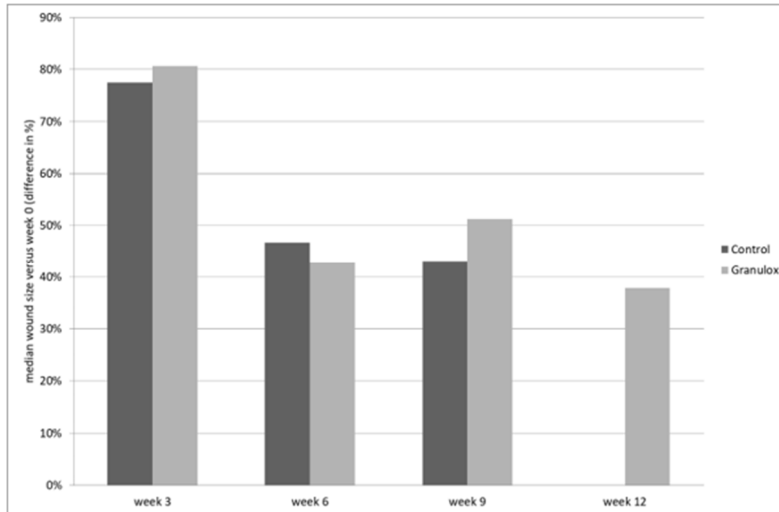
Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS		Brak THS		THS vs brak THS	p
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	MD [95% CI]	
Powierzchnia rany względem wartości początkowych ^a	3	19	81% (59%)	16	78% (78%)	n/a	0,87
	12	15	52% (70%)	14	0% (62%)	n/a	0,21

Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS		Brak THS		THS vs brak THS	p
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	MD [95% CI]	
Powierzchnia rany mierzona za pomocą wskaźnika PUSH względem wartości początkowych ^a	3	19	100% (44%)	16	82% (63%)	n/a	0,32
	12	15	100% (125%)	14	0% (84%)	n/a	0,14

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia badania, w tym brak publikacji pełno tekstowej (korzystano z materiałów dostarczonych przez autora), interpretacja wyników badania HAWS oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny być z ostrożnością; a) 0% oznacza wygojenie rany, <100% oznacza stopień wygojenia rany; 100% oznacza ranę o tym samym rozmiarze; >100% oznacza powiększenie rany.

Wykres 3.

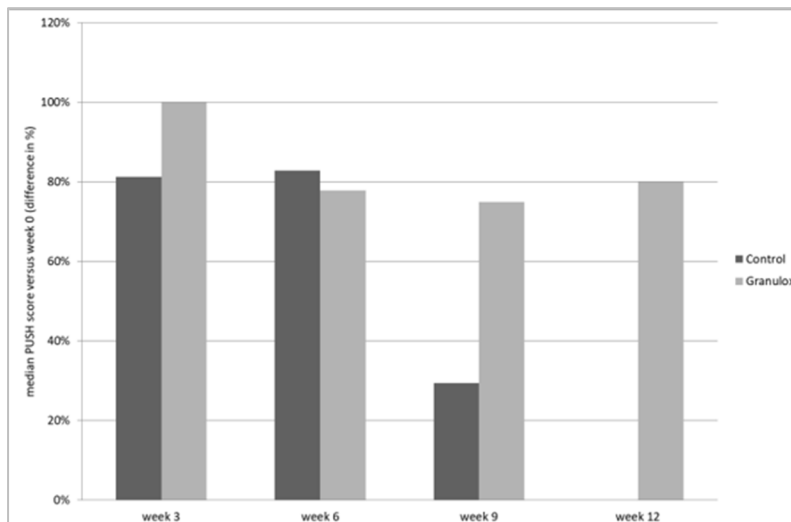
Mediana zmiany powierzchni rany względem wartości początkowych w badaniu HAWS [11]



Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia badania, w tym brak publikacji pełno tekstowej (korzystano z materiałów dostarczonych przez autora), interpretacja wyników badania HAWS oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny być z ostrożnością; zgodnie z tabelą 4. publikacji mediana (IQR) powierzchni rany względem wartości początkowych w 12. tyg. wynosiła 52% (70%) w grupie THS oraz 0 (62%) w grupie kontrolnej.

Wykres 4.

Status rany zgodnie z oceną w skali PUSH względem wartości początkowych w badaniu HAWS [11]



Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia badania, w tym brak publikacji pełno tekstowej (korzystano z materiałów dostarczonych przez autora), interpretacja wyników badania HAWS oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny być z ostrożnością; zgodnie z tabelą 4. publikacji mediana (IQR) oceny PUSH względem wartości początkowych w 12. tyg. wynosiła 100% (125%) w grupie THS oraz 0% (84%) w grupie kontrolnej.

5.1.3. Jakość gojenia rany

W jednym z badań RCT (Arenbergerova 2013) dodatkowo raportowano punkty końcowe związane z jakością gojenia rany – zmianę powierzchni rany objętej danym rodzajem tkanki (Tabela 13). W przypadku owrzodzeń leczonych THS w połączeniu z SoC **powierzchnia rany pokryta tkanką nekrotyczną zmniejszyła się o prawie połowę. Odnotowano także ponad 40-procentową redukcję powierzchni pokrytej fibryną. Jednocześnie znacząco zwiększył się udział tkanki granulacyjnej, a także powierzchnia pokryta nabłonkiem, co wskazuje na postępujący proces gojenia rany.** Natomiast u pacjentów przyjmujących PLC obserwowano jedynie niewielki spadek powierzchni rany pokrytej tkanką nekrotyczną lub fibryną oraz nieznaczny wzrost udziału tkanek wskazujących na trwający proces zamykania rany.

Sposób raportowania danych uniemożliwia przeprowadzenie dokładnych obliczeń oraz wnioskowanie o przewadze jednej metody nad drugą. Różnice procentowych wartości średnich zmian powierzchni objętych poszczególnymi tkankami sugerują jednak, iż u pacjentów przyjmujących THS w połączeniu z SoC proces gojenia rany zachodzi szybciej niż w grupie PLC.

Tabela 13.
Średnia względna zmiana powierzchni objętej danym rodzajem tkanki względem wartości początkowych w badaniu Arenbergerova 2013 [8]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS		PLC		THS vs PLC	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana powierzchni tkanki nekrotycznej	13	bd	-48% (bd)	bd	-17% (bd)	-31 [n/a]	bd
Zmiana powierzchni powłoki fibryny	13	bd	-42% (bd)	bd	-12% (bd)	-30 [n/a]	bd
Zmiana powierzchni tkanki granulacyjnej	13	bd	+75% (bd)	bd	+18% (bd)	57 [n/a]	bd
Nabłonkowanie	13	bd	+78% (bd)	bd	+7% (bd)	71 [n/a]	bd

5.1.4. Nasilenie bólu

Pacjenci z owrzodzeniami żylnymi nóg, którzy przyjmowali THS w ramach badania Arenbergerova 2013 w czasie trwania badania raportowali **istotną redukcję nasilenia bólu ocenianego w skali VAS** (5,8 (0,6) vs 2,1 (0,4); $p < 0,01$; Tabela 14, Wykres 21). W grupie kontrolnej, w której stosowano PLC nie raportowano istotnej zmiany nasilenia bólu (5,1 (0,5) vs 4,8 (0,4); $p > 0,05$). W 13. tygodniu badania zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych w grupie badanej była o 61% niższa w porównaniu do PLC (brak informacji na temat istotności statystycznej obserwowanej różnicy).

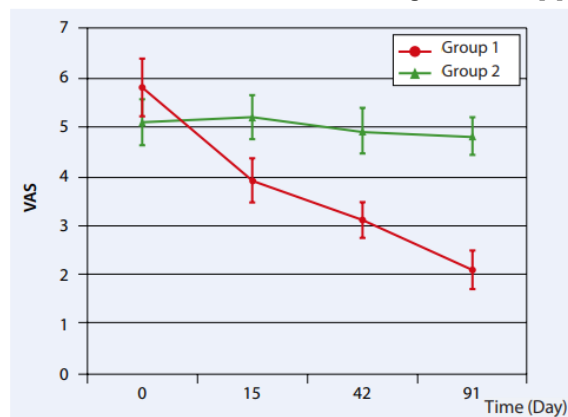
Sposób raportowania danych uniemożliwia przeprowadzenie dokładnych obliczeń oraz wnioskowanie o przewadze jednej metody nad drugą.

Tabela 14.
Zmiana nasilenia bólu w skali VAS w badaniu Arenbergerova 2013 [8]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS		PLC		THS vs PLC	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Średnie nasilenie bólu [pkt]	0	bd	5,8 (0,6)	bd	5,1 (0,5)	0,7 [n/a]	bd
	2	bd	3,9 (0,5)	bd	5,2 (0,5)	-1,30 [n/a]	bd
	13	bd	2,1 (0,4)	bd	4,8 (0,4)	-2,70 [n/a]	bd
Średnia względna zmiana nasilenia bólu	13	bd	-68% (bd)	bd	-7% (bd)	-61% [n/a]	bd

Wartości średnie szcztane z wykresu.

Tabela 15.
Ocena nasilenia bólu w badaniu Arenbergerova 2013 [8]



Grupa 1. – grupa interwencyjna (THS); Grupa 2. – grupa kontrolna (PLC).

5.1.5. Procedury związane z raną

W analizie skuteczności uwzględniono także istotne klinicznie punkty końcowe takie jak konieczność przeprowadzenia amputacji kończyny, infekcje wymagające antybiotykoterapii, nieplanowane operacje w celu oczyszczenia rany. Zdarzenia takie (amputacje) raportowane były tylko w 1 badaniu RCT (HAWS; Tabela 16). U dwóch pacjentów grupy PLC wystąpiła konieczność amputacji obszaru obejmującego ranę poddawaną terapii w ramach badania klinicznego. **W grupie pacjentów, którzy poza SoC przyjmowali THS zdarzenia takie nie wystąpiły.**

Tabela 16.
Procedury związane z raną w badaniu HAWS [11, 12]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS	PLC	THS vs PLC / brak THS		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Amputacja obszaru obejmującego ranę uwzględnioną w badaniu (<i>index wound site</i>)	12	0/21 (0%)	2/17 (12%)	0,16 [0,01; 3,20]	-0,12 [-0,30; 0,06]	bd

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia badania, w tym brak publikacji pełno tekstowej (korzystano z materiałów dostarczonych przez autora), interpretacja wyników badania HAWS oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny być z ostrożnością; punkt końcowy raportowany jako bezpieczeństwo (SAE).

5.1.6. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo THS stosowanego w połączeniu z SoC w porównaniu do grupy kontrolnej (PLC lub brak THS) oceniono w dwóch badaniach RCT (Arenbergerowa 2013, HAWS; Tabela 17). W czasie 12/13 tyg. trwania badań nie odnotowano żadnych AE związanych ze stosowaną terapią. Zdarzenia niezwiązane z terapią raportowane były jedynie u pojedynczych pacjentów i nie zaobserwowano, aby ich częstość była większa w grupach przyjmujących aktywną interwencję. W czasie trwania obserwacji odnotowano tylko 1 zgon (niezwiązany z interwencją) w grupie THS badania HAWS.

Tabela 17.
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem w badaniach RCT

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	THS	PLC / brak THS	THS vs PLC / brak THS		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE ogółem							
Arenbergerowa 2013 [8]	Owrzodzenia żyłne goleni	13	1/36 (3%) ^a	4/36 (11%) ^b	0,25 [0,03; 2,13]	-0,08 [-0,20; 0,03]	bd
HAWS [11]^{cd}	Owrzodzenia stopy	12	1 ^{ef} /21	2 ^{eg} /17	n/a	n/a	bd
SAE ogółem							
HAWS [11]^c	Owrzodzenia stopy	12	1 ^{eh} /21	2 ^{ei} /17	n/a	n/a	bd
AE związane z interwencją							
Arenbergerowa 2013 [8]	Owrzodzenia żyłne goleni	13	0/36 (0%)	0/36 (0%)	n/a	n/a	bd
HAWS [11]^c	Owrzodzenia stopy	12	0/21 (0%)	0/17 (0%)	n/a	n/a	bd
Zgon							
HAWS [11]	Owrzodzenia stopy	12	1 ^h /21 (5%)	0/17 (0%)	n/a	n/a	bd

a) Zdarzenie niezwiązane z interwencją (hospitalizacja związana z chorobą wątroby); b) Jeden pacjent zgłaszał odczucie pieczenia w ranie, 1 pacjent miał nieżyt nosa i 2 pacjentów zgłaszało łagodne bóle głowy; c) ze względu na zidentyfikowane ograniczenia badania, w tym brak publikacji pełno tekstowej (korzystano z materiałów dostarczonych przez autora), interpretacja wyników badania HAWS oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny być z ostrożnością; d) nie uwzględniono SAE; e) raportowano jako liczbę zdarzeń; f) Ostry ból brzucha niezwiązany z leczeniem; g) Amputacja palca nie leczonego w ramach badania oraz atak duszniczy bolesnej; h) Zgon z powodu przerzutów raka płuca; i) Amputacja stopy z owrzodzeniem.

W przypadku badania Arenberger 2011 nie prezentowano wyników w porównaniu do grupy kontrolnej. Odnotowano natomiast, iż AE nie wystąpiły u żadnego pacjenta leczonego THS w ramach badania (Tabela 18).

Tabela 18.
Zdarzenia niepożądane raportowane u wszystkich pacjentów przyjmujących THS w badaniu Arenberger 2011 [7]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	THS, n (%)
AE ogółem	bd	0/42 (0%) ^a

a) uwzględniono wszystkich pacjentów przyjmujących THS (n=42), w tym uczestników randomizowanej fazy badania (n=28);

5.2. Badania nRCT

5.2.1. Całkowite wygojenie rany

W badaniach interwencyjnych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej wykazano, iż pacjenci stosujący THS w połączeniu z SoC przez okres ok. 6 miesięcy mają o **80% większe prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany** w porównaniu do grupy kontrolnej bez dodatkowej interwencji (RR = 1,82 [1,29; 2,57]; Tabela 19). Istotną różnicę pomiędzy grupami obserwowano już po 12 tygodniach terapii, kiedy to **całkowite wygojenie rany raportowane było prawie 3-krotnie częściej w grupie badanej** niż w kontrolnej (RR = 2,72 [1,32; 5,62]).

Wśród pacjentów otrzymujących THS przez okres 26/28 miesięcy w ramach badań nRCT zdecydowana większość osiągnęła całkowite zamknięcie rany (75%-94%). Jedynie w pojedynczych przypadkach (6-25%) rana nie wygoiła się całkowicie w czasie trwania badania, przy czym najczęściej wynikało to z przedwczesnego przerwania terapii. W historycznych grupach kontrolnych po takim samym czasie terapii całkowite zamknięcie rany obserwowano u znacznie niższego odsetka pacjentów (38%-60%). Różnica pomiędzy grupami we wszystkich badaniach widoczna była już od pierwszych tygodni terapii, a istotność statystyczną osiągnęła już po 4 (badanie Hunt 2017, Aneks A: Wykres 11), 6 (badanie Hunt 2018, Aneks A: Wykres 11) lub 9 tygodniach (badanie Hunt 2016, Aneks A: Wykres 11).

Tabela 19.
Całkowite wygojenie rany w badaniach nRCT

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS		Brak THS ^a		THS vs brak THS		P
			n/N (%)	n/N	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Hunt 2016 [13]	Owrodzenia w ZSC	4	5/20 (25%) ^b	1/20 (5%) ^c	5,00 [0,64; 39,06]	0,20 [-0,01; 0,41]		bd	
		12	10/20 (50%)	2/20 (10%)	5,00 [1,25; 19,99]	NNT = 3 [2; 7]		bd	
		28	15/20 (75%) ^d	8/20 (40%) ^e	1,88 [1,04; 3,39]	NNT = 3 [2; 16]		0,04	
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	4	16/50 (32%)	6/50 (12%)	2,67 [1,14; 6,25]	NNT = 5 [3; 24]		<0,05	
		12	40/50 (80%)	11/50 (22%)	3,64 [2,12; 6,24]	NNT = 2 [2; 3]		bd	
		26	45/50 (90%) ^f	19/50 (38%)	2,37 [1,64; 3,41]	NNT = 2 [2; 3]		<0,001	
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	4	39/100 (39%)	33/100 (33%)	1,18 [0,82; 1,71]	0,06 [-0,07; 0,19]		bd	
		12	83/100 (83%)	49/100 (49%)	1,69 [1,36; 2,11]	NNT = 3 [3; 5]		<0,01	
		26	94/100 (94%)	63/100 (63%)	1,49 [1,27; 1,75]	NNT = 4 [3; 5]		<0,01	

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS	Brak THS ^a	THS vs brak THS		P
			n/N (%)	n/N	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Meta-analiza	Ogółem	4	60/170 (35%)	40/170 (24%)	1,85 [0,86; 4,01]	NNT = 8 [5; 28]	0,11
		Test heterogeniczności: I ² = 57%, p=0,10					
		12	133/170 (78%)	62/170 (36%)	2,72 [1,32; 5,62]	NNT = 4 [2; 4]	0,001
		Test heterogeniczności: I ² =79% , p<0,01					
		26-28	154/170 (91%)	90/170 (53%)	1,82 [1,29; 2,57]	NNT = 3 [2; 5]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² =67%, p=0,05							

a) Historyczna grupa kontrolna; b) u wszystkich pacjentów raportowano zmniejszenie rany (18-100%); c) zmniejszenie rany raportowano u 15 (75%) pacjentów (4-100%); d) wśród pacjentów, u których nie raportowano wygojenia: 1 pacjent zmarł z przyczyn nie związanych z raną, 3 pacjentów przerwało leczenie po osiągnięciu redukcji o 68%, 79% i 91%, 1 pacjent uzyskał 95% redukcję rany; e) wśród pacjentów, u których nie raportowano wygojenia: 1 pacjent zmarł z przyczyn nie związanych z raną; 1 pacjent został poddany amputacji, u 6 pacjentów rana znacznie zmniejszyła się (o 37%-98%), u 1 pacjenta nie obserwowano znacznej zmiany, u 3 pacjentów raportowano zwiększenie rozmiaru rany; f) wśród pacjentów, u których nie raportowano wygojenia: u 3 pacjentów odnotowano nieznaczne powiększenie rany po przedwczesnym zaprzestaniu terapii między 20 a 26 tygodniem leczenia, 2 pacjentów zaprzestano terapii THS tuż przed osiągnięciem pełnego zagojenia rany, nie odnotowano u nich nawrotu;

Jak wykazano w badaniu Hunt 2017, rany w przypadku których poza SoC stosuje się także THS, goją się znacznie szybciej w porównaniu do ran leczonych standardowo (Tabela 20) – średni czas do całkowitego wygojenia rany był istotnie statystycznie krótszy w grupie THS w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej o blisko 5 tyg. (p < 0,01). Średniego czasu do wygojenia rany nie raportowano w pozostałych badaniach.

Tabela 20.
Średni czas do całkowitego wygojenia rany [tyg.]

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS		Brak THS ^a		THS vs brak THS	p
			N	Średnia (zakres) [tyg.]	N	Średnia (zakres) [tyg.]	MD [95% CI]	
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	50	6,6 (3-22)	50	11,4 (3-25)	-4,8 [n/a]	0,01

a) Historyczna grupa kontrolna

5.2.2. Zmiana wielkości rany

W badaniach nRCT już w pierwszych tygodniach terapii raportowano istotnie statystycznie większą redukcję średniej powierzchni rany w grupie THS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (Tabela 21). Po 12 tygodniach terapii średnia powierzchnia rany w grupach badanych zmniejszyła się o ok. 90%, podczas gdy w grupie kontrolnej po tym samym czasie obserwowano redukcję średniej powierzchni na poziomie 37-57% (Aneks A: Wykres 13, Wykres 14, Wykres 15). W kolejnych tygodniach badań obserwowano dalsze zmniejszanie powierzchni rany w grupie THS aż do 89-98% w ostatnim pomiarze. W grupach kontrolnych natomiast raportowano redukcje na poziomie 63-75%.

Tabela 21.
Średnia zmiana powierzchni rany względem wartości początkowych w badaniach nRCT

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS		Brak THS ^a		THS vs brak THS	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Hunt 2016 [13]	Owrodzenia w ZSC	4	bd	-63% (bd)	bd	-26% (bd)	-37% [n/a]	0,03
		12	bd	-89% (bd)	bd	-37% (bd)	-52% [n/a]	bd
		28	bd	-95% (bd)	bd	-63% (bd)	-32% [n/a]	0,02
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	1	bd	-31% (bd)	bd	-5% (bd)	-26% [n/a]	<0,001
		4	bd	-73% (bd)	bd	-12% (bd)	-61% [n/a]	<0,001
		12	bd	-92% (bd)	bd	-41% (bd)	-51% [n/a]	<0,001
		26	bd	-89% (bd)	bd	-75% (bd)	-14% [n/a]	NS
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	1	bd	-52% (bd)	bd	-11% (bd)	-41% [n/a]	<0,001
		4	bd	-87% (bd)	bd	-27% (bd)	-60% [n/a]	<0,001
		12	bd	-96% (bd)	bd	-57% (bd)	-39% [n/a]	<0,001
		26	bd	-98% (bd)	bd	-74% (bd)	-24% [n/a]	0,002

a) Historyczna grupa kontrolna.

Analizę w warstwach ze względu na początkową powierzchnię rany przeprowadzono w dwóch badaniach (Tabela 22; Aneks A: Wykres 16, Wykres 17). W obu przypadkach niezależnie od wyjściowej wielkości rany, w każdym raportowanym punkcie czasowym, w grupie przyjmującej THS raportowano procentowo większą redukcję powierzchni rany w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (brak informacji na temat stopnia istotności różnicy).

Tabela 22.
Średnia względna zmiana wielkości rany w zależności od wyjściowej powierzchni rany w badaniach nRCT

Wyjściowa powierzchnia rany	Ob. [tyg.]	THS		Brak THS ^a		THS vs brak THS	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Hunt 2017, rany przewlekłe o różnej etiologii [14]							
0-10 cm ²	1	bd	-32% (bd)	bd	-4% (bd)	-28% [n/a]	bd
	4	bd	-73% (bd)	bd	-9% (bd)	-64% [n/a]	bd
	12	bd	-89% (bd)	bd	-31% (bd)	-58% [n/a]	bd
	26	bd	-82% (bd)	bd	-77% (bd)	-5% [n/a]	bd
10-100 cm ²	1	bd	-34% (bd)	bd	-9% (bd)	-25% [n/a]	bd
	4	bd	-77% (bd)	bd	-14% (bd)	-63% [n/a]	bd
	12	bd	-96% (bd)	bd	-49% (bd)	-47% [n/a]	bd
	26	bd	-98% (bd)	bd	-69% (bd)	-29% [n/a]	bd
>100 cm ²	1	bd	-16% (bd)	bd	-1% (bd)	-15% [n/a]	bd
	4	bd	-54% (bd)	bd	-16% (bd)	-38% [n/a]	bd

Wyjściowa powierzchnia rany	Ob. [tyg.]	THS		Brak THS ^a		THS vs brak THS	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
	12	bd	-99% (bd)	bd	-54% (bd)	-45% [n/a]	bd
	26	bd	-100% (bd)	bd	-82% (bd)	-18% [n/a]	bd
Hunt 2018, rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii [15]							
0-10 cm ²	1	bd	-59% (bd)	bd	-23% (bd)	-36% [n/a]	bd
	4	bd	-93% (bd)	bd	-43% (bd)	-50% [n/a]	bd
	12	bd	-97% (bd)	bd	-65% (bd)	-32% [n/a]	bd
	26	bd	-98% (bd)	bd	-77% (bd)	-21% [n/a]	bd
10-50 cm ²	1	bd	-39% (bd)	bd	1% (bd)	-40% [n/a]	bd
	4	bd	-80% (bd)	bd	-6% (bd)	-74% [n/a]	bd
	12	bd	-95% (bd)	bd	-43% (bd)	-52% [n/a]	bd
	26	bd	-98% (bd)	bd	-68% (bd)	-30% [n/a]	bd
>50 cm ²	1	bd	-38% (bd)	bd	12% (bd)	-50% [n/a]	bd
	4	bd	-70% (bd)	bd	-5% (bd)	-65% [n/a]	bd
	12	bd	-94% (bd)	bd	-50% (bd)	-44% [n/a]	bd
	26	bd	-97% (bd)	bd	-74% (bd)	-23% [n/a]	bd

Liczebność grup: 0-10 cm² THS: n=27, brak THS: n=26; >10-100 cm² THS: n=18, brak THS: n=16; >100 cm² THS: n=5, brak THS, n=8. Nie uwzględniono pacjentów utraconych z okresu obserwacji; a) historyczna grupa kontrolna.

Dodatkowo w badaniu Hunt 2017 raportowano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli redukcję powierzchni owrzodzenia o >40% w czasie pierwszych 4 tygodni badania (Tabela 23; Aneks A: Wykres 18), co świadczy, zgodnie z definicją przyjętą przez autorów badania, o utracie statusu rany przewlekłej. Prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego było istotnie wyższe w grupie przyjmującej THS w porównaniu z grupą kontrolną w przypadku ran o powierzchni do 100 cm². Wśród pacjentów przyjmujących aktywną interwencję (THS) aż u 78-83% odnotowano zmniejszenie wielkości rany na poziomie <40%, podczas gdy w grupie kontrolnej redukcję taką obserwowano jedynie u 13-25%.

Tabela 23.
Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję powierzchni rany o >40% w 4. tyg. badania Hunt 2017 [22]

Wyjściowa powierzchnia rany	Ob. [tyg.]	THS	Brak THS ^a	THS vs brak THS		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
0-10 cm ²	4	21/27 (78%)	5/25 (20%)	3,89 [1,73; 8,74]	NNT = 2 [2; 3]	bd
10-100 cm ²	4	15/18 (83%)	2/16 (13%)	6,67 [1,79; 24,78]	NNT = 2 [2; 3]	bd
>100 cm ²	4	4/5 (80%)	2/8 (25%)	3,20 [0,89; 11,48]	NNT = 2 [1; 12]	bd
Ogółem	4	40/50 (80%)	9/49 (18%)	4,36 [2,38; 7,99]	NNT = 2 [2; 3]	bd

a) Historyczna grupa kontrolna; nie uwzględniono 1 pacjenta (brak THS), który zmarł w 2. tyg. badania;

5.2.3. Jakość gojenia

W celu oceny postępu procesu gojenia się ran analizie poddano także zmianę stopnia pokrycia rany martwicą rozplywną w czasie (Tabela 24; Aneks A: Wykres 19, Wykres 20, Wykres 21). W grupach THS obserwowano wyraźną (w wielu przypadkach całkowitą) redukcję w tym względzie do średniego poziomu 0-1% już po pierwszych 4 tygodniach terapii. Niski, bliski zerowemu poziom pokrycia martwicą rozplywną utrzymywał się do końca okresu obserwacji. W pojedynczych przypadkach odnotowano ponowne pojawienie się martwicy w obrębie rany, co spowodowane było z przedwczesnym przerwaniem leczenia z zastosowaniem THS. Nie wpłynęło to jednak znacznie na średnią wartość dla całej grupy, która utrzymała się na poziomie 0-1% do końca trwania badań.

W grupach kontrolnych badań nRCT, w których pacjenci otrzymywali opiekę zgodnie z obowiązującymi standardami, także odnotowano redukcję procentowego pokrycia rany martwicą rozplywną. Zmiana względem wartości początkowych była jednak mniejsza w porównaniu z wartościami raportowanymi w grupie THS. Różnica pomiędzy grupami osiągała poziom istotności statystycznej przynajmniej w części punktów czasowych badań.

W przypadku badania Hunt 2018 o najbardziej licznej populacji, którą stanowili pacjenci z ranami z ≥ 10 -procentowym pokryciem martwicą rozplywną (w *baseline*), już w 1. tygodniu terapii zaobserwowano istotnie większą jego redukcję, a statystycznie istotna różnica pomiędzy grupami utrzymywała się aż do ostatniego pomiaru w 26. tygodniu.

Obserwowane różnice pomiędzy grupami badania świadczą, iż dodanie THS do SoC pozwala na znaczącą redukcję powierzchni martwicy rozplywnej, a co za tym idzie usprawnienie procesu gojenia się rany.

Tabela 24.
Procentowe pokrycie martwicą rozplywną rany w badaniach nRCT

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS		brak THS ^a		THS vs brak THS	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Hunt 2016 [13]	Owrodzenia w ZSC	0	bd	50% (bd)	bd	50% (bd)	0% [n/a]	0,99
		1	bd	48% (bd)	bd	13% (bd)	35% [n/a]	bd
		4	bd	0% (bd)	bd	40% (bd)	-40% [n/a]	<0,001
		12	bd	0% (bd)	bd	19% (bd)	-19% [n/a]	bd
		28	bd	1% ^b (bd)	bd	9% ^c (bd)	-8% [n/a]	bd
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	0	bd	47% (bd)	bd	38% (bd)	9% [n/a]	0,087
		4	bd	0% (bd)	bd	32% (bd)	-32% [n/a]	≤0,001
		12	bd	0% (bd)	bd	11% (bd)	-11% [n/a]	≤0,001
		26	bd	1% ^d (bd)	bd	4% (bd)	-3% [n/a]	0,309

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS		brak THS ^a		THS vs brak THS	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	0	bd	58% (bd)	bd	44% (bd)	14% [n/a]	<0,001
		4	bd	1% (bd)	bd	29% (bd)	-28% [n/a]	<0,001
		12	bd	0% (bd)	bd	8% (bd)	-8% [n/a]	<0,001
		26	bd	1% (bd)	bd	5% (bd)	-4% [n/a]	0,04

a) Historyczna grupa kontrolna; b) u 1 pacjenta pojawiła się ponownie tkanka martwicza po przedwczesnym zakończeniu leczenia preparatem Granulox; c) u 4 pacjentów występowała kanka martwicza, stanowiąc średnio 43% ran; d) u 3 pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali terapię preparatem Granulox

5.2.4. Poziom wysięku

W badaniach nRCT ocenie poddano także zmianę poziomu wysięku rany w czasie (Tabela 25, Aneks A: Tabela 36).

Meta-analiza wskazuje, iż THS stosowany przez okres 4 tygodni w połączeniu z SoC pozwala na prawie **3-krotne zwiększenie prawdopodobieństwa całkowitego ustąpienia wysięku** (RR = 2,86 [0,99; 8,25]). Po 26-28 tygodniach terapii u prawie wszystkich (93%) pacjentów grupy badanej odnotowano brak wysięku, podczas gdy w grupie kontrolnej miało to miejsce u 60% (RR = 1,62 [1,26; 2,10]). Wysoki lub umiarkowany stopień wysięku raportowano jedynie u pojedynczych pacjentów badania Hunt 2018, a we wszystkich przypadkach związane było to ze zbyt wczesnym przerwaniem terapii. Stosowanie THS w połączeniu z SoC zmniejsza ryzyko wystąpienia lub utrzymania się umiarkowanego do wysokiego poziomu wysięku o 88% po 4 tygodniach terapii (RR = 0,12 [0,04; 0,35]) oraz o 82% po 26/28 tygodniach (RR = 0,18 [0,08; 0,43]).

Tabela 25.
Poziom wysięku rany raportowany w badaniach nRCT – wyniki meta-analizy

Poziom wysięku	Ob. [tyg.]	THS	brak THS ^a	THS vs brak THS		p	I ² , p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]		
Meta-analiza z zachowaniem kategorii z badania^a							
Brak	4	94/170 (55%)	42/168 (25%)	2,86 [0,99; 8,25]	NNT= 4 [2; 31]	0,05	82%, p=0,003
	26-28	157/168 (93%)	92/153 (60%)	1,62 [1,26; 2,10]	NNT=3 [3; 5]	<0,001	53%, p=0,12
Wysoki	4	1/170 (<1%)	57/168 (34%)	0,03 [0,01; 0,14]	NNT = 3 [3; 4]	<0,001	0%, p=0,63
	26-28	1/168 (<1%)	6/153 (4%)	0,26 [0,06; 1,22]	-0,03 [-0,07; 0,004]	0,09	0%, p=0,93
Meta-analiza z zastosowaniem 2 kategorii poziomu wysięku: brak/niski, umiarkowany/wysoki							
Brak/ niski	4	159/170 (94%)	66/168 (39)	2,38 [1,97; 2,89]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	20% p=0,28
	26-28	162/168 (96%)	123/153 (80)	1,20 [1,10; 1,30]	NNT = 7 [5; 11]	<0,001	0%

Poziom wysięku	Ob. [tyg.]	THS	brak THS ^a	THS vs brak THS		p	I ² , p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]		
							p=0,69
Umiarkowany/ wysoki	4	11/170 (6%)	102/168 (61)	0,12 [0,04; 0,35]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001	66% p=0,05
	26-28	6/168 (4%)	30/153 (20)	0,18 [0,08; 0,43]	NNT = 7 [5; 11]	<0,001	0% p=0,65

Dane uwzględnione w meta-analizie (raportowane w poszczególnych badaniach) przedstawiono w Aneks A: Tabela 36; a) zaprezentowano wyniki meta-analizy dla kategorii jednoznacznie pozytywnych lub negatywnych.

5.2.5. Nasilenie bólu

Wyniki wszystkich badań nRCT potwierdzają, że **dodanie do standardowego postępowania THS pozwala na redukcję nasilenia bólu już po 1. tygodniu terapii** (o średnio 40-60%; Tabela 26, Tabela 27). Pacjenci grup badanych raportowali dalszą poprawę w tym względzie w kolejnych tygodniach terapii (ok. 90-procentowa redukcja względem *baseline* w 4 tygodniu badania). Poziom bólu utrzymywał się na niskim poziomie (<1 w skali VAS) do końca okresu obserwacji (Aneks A: Wykres 25, Wykres 26, Wykres 27).

W tym samym okresie pacjenci grup kontrolnych także raportowali stopniową redukcję nasilenia bólu w skali VAS. Następowła ona jednak znacznie wolniej. Średnie nasilenie bólu osiągnęło poziom <1 punktu w skali VAS dopiero w 12 tygodniu badania (Hunt 2018) lub później – w ostatnim punkcie czasowym badania (Hunt 2016, Hunt 2017).

Tabela 26.
Nasilenie bólu w skali VAS w badaniach nRCT

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS		brak THS ^a		THS vs brak THS	p
			N ^b	Średnia (SD)	N ^b	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Hunt 2016 [13]	Owrodzenia w ZSC	1	16	2,3 (bd)	14	4,6 (bd)	-2,3 [n/a]	bd
		4	16	0,3 (bd)	14	3,5 (bd)	-3,2 [n/a]	<0,001
		12	16	0 (bd)	14	1,6 (bd)	-1,6 [n/a]	bd
		28	16	0 (bd)	14	0,6 (bd)	-0,6 [n/a]	bd
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	4	38	0,7 (bd)	32	2,8 (bd)	-2,1 [n/a]	<0,001
		12	38	0,2 (bd)	32	1,3 (bd)	-1,1 [n/a]	0,007
		26	38	0,2 (bd)	32	0,3 (bd)	-0,1 [n/a]	0,851
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	4	59	0,56 (bd)	89	1,9 (bd)	-1,34 [n/a]	<0,001
		12	59	0,11 (bd)	89	0,41 (bd)	-0,3 [n/a]	0,02
		26	59	0,19 (bd)	89	0,14 (bd)	0,05 [n/a]	0,65

a) Historyczna grupa kontrolna; b) W analizie uwzględniono pacjentów zgłaszających ból w *baseline*.

Tabela 27.
Procentowa zmiana nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych w badaniach nRCT

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS		Brak THS ^a		THS vs brak THS	p
			N ^b	Średnia (SD)	N ^b	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Hunt 2016 [13]	Owrzodzenia w ZSC	1	16	-55% (bd) ^c	14	-10% (bd) ^c	-45% [n/a]	bd
		4	16	-94% (bd) ^c	14	-31% (bd) ^c	-63% [n/a]	bd
		12	16	-100% (bd) ^c	14	-69% (bd) ^c	-31% [n/a]	bd
		28	16	-100% (bd) ^c	14	-88 (bd) ^c	-12% [n/a]	bd
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	1	38	-40% (bd)	32	-13% (bd)	-27% [n/a]	bd
		4	38	-86% (bd)	32	-16% (bd)	-70% [n/a]	bd
		12	38	-96% (bd) ^c	32	-59% (bd) ^c	-37% [n/a]	bd
		26	38	-96% (bd) ^c	32	-91% (bd) ^c	-5% [n/a]	bd
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	1	89	-60% (bd)	59	-15% (bd)	-45% [n/a]	<0,001
		4	89	-93% (bd)	59	-49% (bd)	-44% [n/a]	<0,001
		12	89	-98% (bd) ^c	59	-88% (bd) ^c	-10% [n/a]	bd
		26	89	-97% (bd) ^c	59	-96% (bd) ^c	-1% [n/a]	bd

a) historyczna grupa kontrolna; b) w analizie uwzględniono pacjentów, zgłaszających ból na etapie *baseline*; c) obliczenia własne na podstawie wartości średnich

5.2.6. Procedury związane z raną

W badaniach nRCT w ramach analizy bezpieczeństwa sprawdzano częstość występowania zdarzeń związanych z raną tj. amputacje, infekcje wymagające systemowej antybiotykoterapii, nieplanowane operacyjne oczyszczania rany (Tabela 28). **Częstość występowania takich zdarzeń była wyższa w historycznej grupie kontrolnej w porównaniu do grupy badanej, w której terapię standardową uzupełniono o THS.** Sposób raportowania zdarzeń uniemożliwił przeprowadzenie meta-analizy.

Infekcje wymagające systemowej antybiotykoterapii w grupie THS raportowano jedynie u 1 pacjenta badania Hunt 2018. Zdarzenia takie w grupach kontrolnych analizowanych badań wystąpiły natomiast u 3-20% pacjentów.

Podobną sytuację obserwowano w przypadku konieczności nieplanowanego operacyjnego oczyszczania rany. W badaniu Hunt 2018 **w grupie przyjmującej THS obserwowano 14-krotnie niższe ryzyko** wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych dwóch badań przeprowadzenie analogicznych obliczeń nie było możliwe, jednak w obu konieczność nieplanowanego oczyszczania rany występowała liczbowo częściej u pacjentów przyjmujących standardową terapię (Hunt 2016: 3 zdarzenia, Hunt 2017: 8 zdarzeń) w porównaniu do grupy leczonej z zastosowaniem THS, w której takich zdarzeń nie raportowano.

Częstość zabiegów amputacji raportowano tylko w jednym badaniu (Hunt 2016) włączającym pacjentów z owrzodzeniami w ZSC (Tabela 28). Podczas 28 tygodni badania konieczność amputacji wystąpiła jedynie u jednego pacjenta przyjmującego standardową terapię w ramach grupy kontrolnej.

Tabela 28.
Punkty końcowe związane z raną w badaniach nRCT

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS	brak THS	THS vs brak THS		p
			n/N (%)	n/N	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	
Amputacja							
Hunt 2016 [13]	Owrzodzenia w ZSC	28	0/20 (0%)	1/20 (5%)	0,33 [0,01; 7,72]	-0,05 [-0,18; 0,08]	bd
Infekcja wymagająca systemowej antybiotykoterapii							
Hunt 2016 [13]	Owrzodzenia w ZSC	28	0/20 (0%)	4/20 (20%)	0,11 [0,01; 1,94]	NNT = 5 [3; 79]	bd
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	0/50 (0%)	8 ^a /50	n/a	n/a	bd
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	1/100 (1%)	3/100 (3%)	0,33 [0,04; 3,15]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
Nieplanowane operacyjne oczyszczenie rany							
Hunt 2016 [13]	Owrzodzenia w ZSC	28	0/20 (0%)	3 ^a /20 ^b	n/a	n/a	bd
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	0/50 (0%)	8 ^a /50	n/a	n/a	bd
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	1/100 (1%)	14/100 (14%)	0,07 [0,01; 0,53]	NNT = 8 [5; 17]	bd

Punkty końcowe raportowane w badaniach jako dotyczące bezpieczeństwa.

a) raportowano jako liczba zdarzeń; b) doda kowo 3 pacjentów z grupy kontrolnej wymagało oczyszczenia rany bez konieczności przeprowadzenia operacji.

5.2.7. Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniach nRCT raportowano częstość zdarzeń niepożądanych związanych z raną oraz częstość zgonów (Tabela 29).

Autorzy badań jako AE związane z raną klasyfikowali wystąpienie konieczności przeprowadzenia procedur (np. amputacje, chirurgiczne oczyszczenie) lub rozpoczęcia dodatkowego leczenia (antybiotykoterapii systemowej) w związku z raną. Punkty końcowe szczegółowo opisano w rozdziale 5.2.6. W czasie trwania badań wśród grup pacjentów przyjmujących THS raportowano mniej zdarzeń klasyfikowanych przez autorów jako AE (0-2 zdarzenia) w porównaniu do historycznych grup kontrolnych (9-17 zdarzeń).

Ryzyko zgonu w czasie 26/28 tygodni badania **było o 78% niższe** wśród pacjentów prospektywnej grupy badanej, w której stosowano THS w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej

(RR = 0,22 [0,06; 0,84]). W czasie okresów obserwacji badań nie odnotowano zgonów związanych bezpośrednio z raną lub interwencją.

Tabela 29.
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem w badaniach nRCT

Badanie	Populacja	Ob. [tyg.]	THS	brak THS	THS vs brak THS		p
			n/N (%)	n/N	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	
AE związane z raną							
Hunt 2016 [13]	Owrodzenia w ZSC	28	0 ^a /20	9 ^a /20	n/a	n/a	bd
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	0 ^a /50	16 ^a /50	n/a	n/a	bd
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	2 ^a /100	17 ^a /100	n/a	n/a	bd
Zgon							
Hunt 2016 [13]	Owrodzenia w ZSC	28	1/20 (5%) ^b	1/20 (5%) ^b	1,00 [0,07; 14,90]	0,00 [-0,14; 0,14]	bd
Hunt 2017 [14]	Rany przewlekłe o różnej etiologii	26	1/50 (2%) ^b	5/50 (10%) ^b	0,20 [0,02; 1,65]	-0,08 [-0,17; 0,01]	bd
Hunt 2018 [15]	Rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii	26	0/100 (0%)	5/100 (5%) ^b	0,09 [0,01; 1,62]	NNT = 20 [11; 272]	bd
Meta-analiza	Ogółem	26-28	2/170 (1%)	11/170 (6%)	0,22 [0,06; 0,84]	NNT = 19 [11; 89]	0,01
Test heterogeniczności: I ² =0%, p=0,45							

a) raportowano jako liczba zdarzeń; b) Zgony niezwiązane z raną/interwencją.

6. Wyniki analizy efektów pozaklinicznych

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej nie odnaleziono badań pierwotnych oceniających efekty pozakliniczne preparatu Granulox® stosowanego jako terapia dodatkowa do standardowego postępowania u pacjentów z ranami przewlekłymi.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Granulox® opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Granulox®.

8. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, w ramach których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii THS [16–18]. Dodatkowo zidentyfikowano 1 opracowanie o charakterze niesystematycznym [20], które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, jednak ze względu na jego obszerność i aktualność danych (przeszukanie w październiku 2020) zdecydowano się uwzględnić go jako publikację dodatkową. Charakterystykę i najważniejsze wnioski ze wszystkich odnalezionych opracowań wtórnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32). Dokonano również oceny jakości opisywanych przeglądów systematycznych przy użyciu skali AMSTAR II [23] (Tabela 50).

W jednym z opracowań (Elg 2018 [16]) zaprezentowano wyniki meta-analizy trzech badań porównawczych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej. W celu oszacowania efektów płynących z zastosowania THS w ranach o różnej etiologii (rany urazowe, pooperacyjne, stopa cukrzycowa, żylne owrzodzenia nóg, oparzenia, inne) przeprowadzono kumulację wyników odnoszących się do procesu gojenia ran w poszczególnych podgrupach (dane pierwotne nieopublikowane).

Meta-analiza wykazała, że dodanie THS do standardowego postępowania istotnie wpływa na proces gojenia się ran (Tabela 30, Wykres 5, Wykres 6). Pacjenci (populacja ogółem, rany o różnej etiologii) stosujący THS (przez okres 26 tyg.) mieli o 86% wyższe tygodniowe prawdopodobieństwo zagojenia rany w porównaniu do grupy kontrolnej ($\beta = 1,86$; $p < 0,001$). **Korzystny efekt obserwowano we wszystkich typach ran**, w tym największy w przypadku żylnego owrzodzenia nóg, gdzie pacjenci przyjmujący interwencję mieli **5-krotnie wyższą szansę (hazard) zagojenia w każdym tygodniu trwania terapii** ($\beta = 4,98$; $p = 0,04$). W przypadku owrzodzeń związanych z ZSC dodanie THS do standardowego postępowania pozwoliło na ponad 2-krotne zwiększenie szans (hazardu) na ich zagojenie ($\beta = 2,39$, $p < 0,001$) w trakcie 26 tyg. leczenia. Wyniki analizy uwzględniającej niedokrwienną etiologię ZSC jako zmiennej wskazuje dodatkowo na możliwy znacznie wyższy efekt THS w tej subpopulacji pacjentów. Korzystne wyniki obserwowano również w przypadku ran pourazowych ($\beta = 1,55$; $p < 0,001$), oparzeń ($\beta = 1,82$; $p = 0,02$) oraz ran pooperacyjnych ($\beta = 2,75$, $p = 0,001$).

Tabela 30.
Tygodniowe prawdopodobieństwo wygojenia rany w okresie 26 tyg. w zależności od typu rany [16]

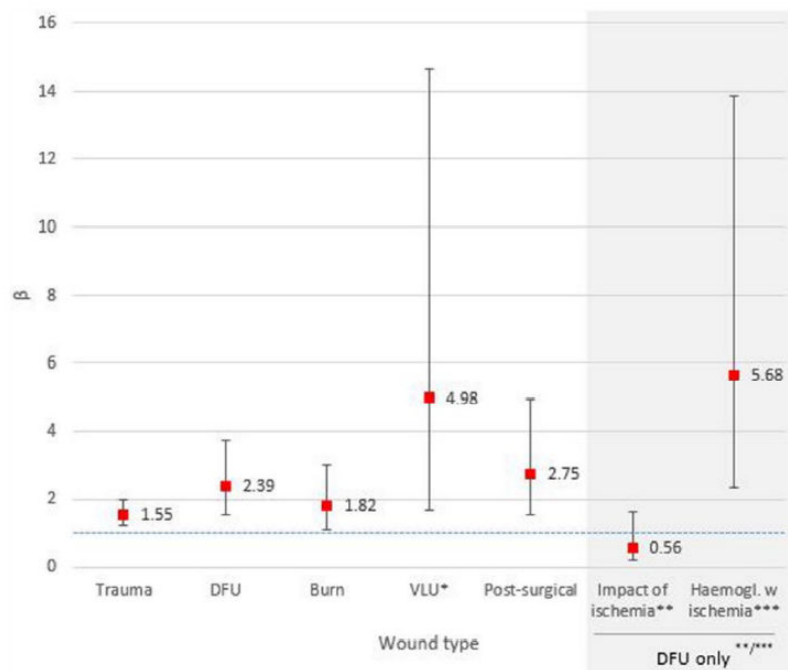
Rana	N pacjentów	β [95%CI] ^a	p
Ogółem	257	1,86 [1,58; 2,19]	<0,001
Stopa cukrzycowa ogółem	60	2,39 [1,52; 3,75]	<0,01
Stopa cukrzycowa niedokrwienna	29	5,68 [2,33; 13,86] ^b	<0,001

Rana	N pacjentów	β [95%CI] ^a	p
Rana urazowa	110	1,55 [1,23; 1,96]	<0,001
Oparzenie	30	1,82 [1,11; 2,99]	0,02
Rana pooperacyjna	24	2,75 [1,53; 4,96]	0,001
Żyłne owrzodzenia nóg	33	4,98 [1,69; 14,7] ^c	0,04 ^c

a) wynik analizy z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a z uwzględnieniem czynników zakłócających (wielkość rany, czas utrzymywania się rany, wiek); b) wynik modelu uwzględniającego „niedokrwienie” jako zmiennej c) wynik analizy wrażliwości, gdzie w grupie kontrolnej dodano zdarzenie „wygojenie rany” (brak możliwości obliczenia hazardu w modelu podstawowym ze względu na nieodnotowanie zdarzenia w grupie kontrolnej) – rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest wyższy.

Wykres 5.

Tygodniowe prawdopodobieństwo wygojenia rany w okresie 26 tyg. w zależności od typu rany [16]



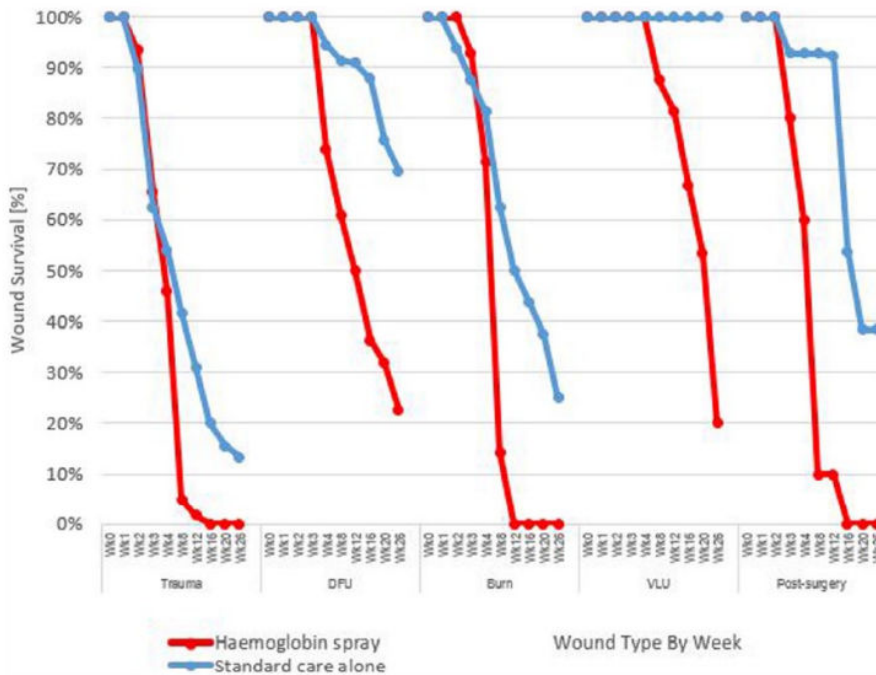
DFU – zespół stopy cukrzycowej (ang. *diabetic foot ulcer*); VLU – owrzodzenia żyłne nogi (ang. *venous leg ulcer*);

*Wynik analizy wrażliwości, gdzie w grupie kontrolnej dodano zdarzenie „wygojenie rany” (brak możliwości obliczenia hazardu w modelu podstawowym ze względu na nieodnotowanie zdarzenia w grupie kontrolnej);

**Wpływ niedokrwienia w grupie pacjentów ze stopą cukrzycową;

***Wpływ dodatkowego leczenia hemoglobina przy kontroli niedokrwienia. Wykresy z „wąsami” przedstawiają 95% przedział ufności.

Wykres 6.
Utrzymywanie się rany w czasie w zależności od typu rany [16]



DFU – zespół stopy cukrzycowej (ang. *diabetic foot ulcer*); VLU – owrzodzenia żyłne nogi (ang. *venous leg ulcer*); Uwzględniono rany z pełnym okresem obserwacji

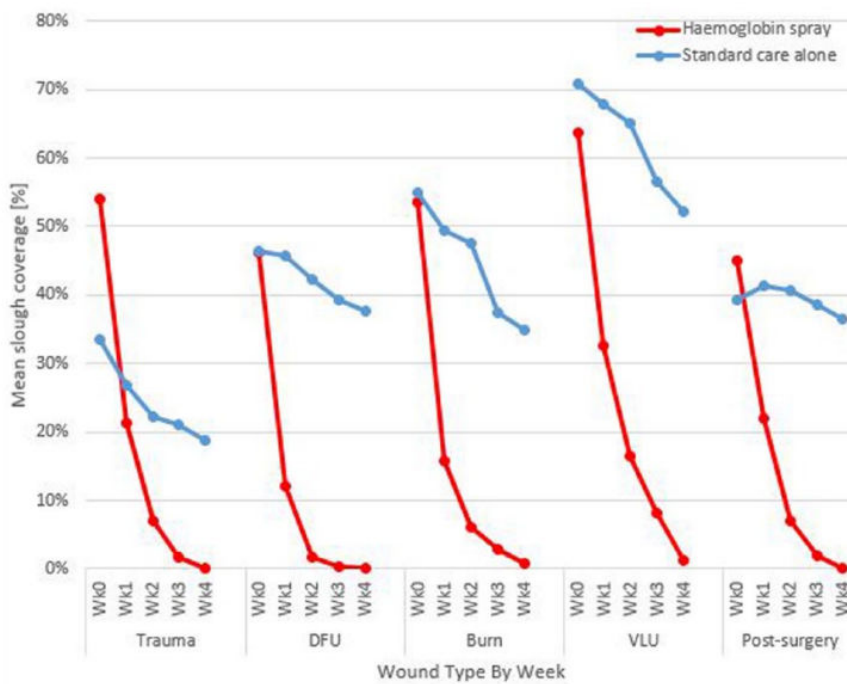
Już po 2 tyg. terapii u pacjentów przyjmujących THS (niezależnie od typu rany) odnotowano większą redukcję średniej powierzchni martwicy rozplywnej (o 53%-88%, $p < 0,001$) oraz nasilenia bólu (o 49%-78%, $p < 0,01$) w porównaniu do standardowej terapii (Tabela 31; Wykres 7). Synteza wyników wykazała dodatkowo istotnie większą redukcję (o 49%-102%, $p \leq 0,02$) wielkości rany w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej

Tabela 31.
Dodatkowe punkty końcowe raportowane w przeglądzie EIG 2018 [16] średnia zmiana względem wartości początkowych w grupie THS w porównaniu z grupą kontrolną

Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	Średnia różnica	p
Średnia zmiana powierzchni rany w porównaniu z grupą kontrolną	Stopa cukrzycowa	1	-34%	<0,001
		4	-49%	0,002
	Rana urazowa	1	-29%	0,02
		4	-55%	0,02
	Oparzenie	1	-47%	<0,01
		4	-52%	0,01
	Rana pooperacyjna	1	-45%	0,01
		4	-102%	<0,001
	Żyłne owrzodzenia nóg	1	-28%	<0,01
		4	-56%	<0,001

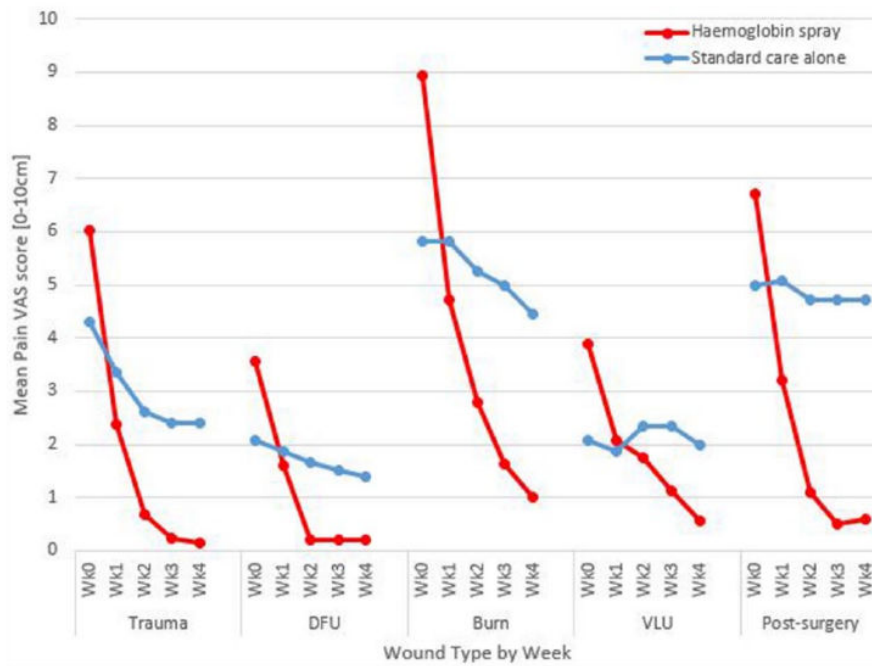
Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	Średnia różnica	p
Średnia zmiana nasilenia bólu w porównaniu z grupą kontrolną	Ogółem	2	-	<0,01
	Stopa cukrzycowa	2	-73%	<0,001
	Rana urazowa	2	-49%	<0,001
	Oparzenie	2	-59%	<0,001
	Rana pooperacyjna	2	-78%	<0,001
	Żyłne owrzodzenia nóg	2	-69%	<0,001
Średnia zmiana pokrycia martwicą rozplywną w porównaniu z grupą kontrolną	Ogółem	2	-	<0,001
	Stopa cukrzycowa	2	-87%	<0,001
	Rana urazowa	2	-53%	<0,001
	Oparzenie	2	-75%	<0,001
	Rana pooperacyjna	2	-88%	<0,001
	Żyłne owrzodzenia nóg	2	-66%	<0,001

Wykres 7.
Średnie procentowe pokrycie martwicą rozplywną w zależności od typu rany [16]



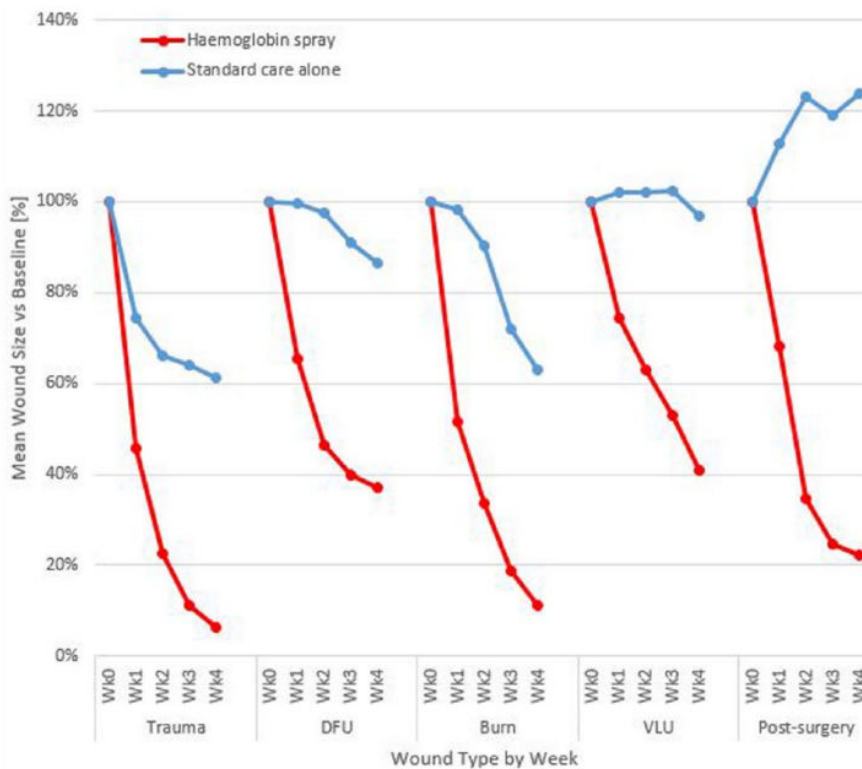
DFU – zespół stopy cukrzycowej (ang. *diabetic foot ulcer*); VLU – owrzodzenia żyłne nogi (ang. *venous leg ulcer*);

Wykres 8.
Średnie nasilenie bólu w skali VAS w zależności od typu rany [16]



DFU – zespół stopy cukrzycowej (ang. *diabetic foot ulcer*); VLU – owrzodzenia żyłne nogi (ang. *venous leg ulcer*);

Wykres 9.
Średnia wielkość rany względem wartości początkowych w zależności od typu rany [16]



DFU – zespół stopy cukrzycowej (ang. *diabetic foot ulcer*); VLU – owrzodzenia żyłne nogi (ang. *venous leg ulcer*);

Tabela 32.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych opracowań wtórnych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Davies 2020 ^a [20]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci z ranami</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE Cochrane Library, World Wide Wounds, materiały konferencyjne (styczeń 2010 – październik 2020)</p> <p>Metodyka badań włączonych do opracowania: przeglądy systematyczne, RCT, RWD, nRCT, badania przedkliniczne, opinie ekspertów, opisy przypadków, badania ekonomiczne w oparciu o dane kliniczne</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p>	THS (Granulox®) +/- SoC	47 / bd	<p>Punkty końcowe związane z procesem gojenia rany, w tym: zmniejszenie rozmiaru rany, gojenie rany, zamknięcie rany, koszty leczenia, utlenowanie tkanki, łatwość pacjenta w samoobsłudze, łatwość użycia produktu, zmniejszenie tkanki martwiczej</p>	<p>Dostępne dane literaturę na temat preparatu Granulox® wskazują, iż włączenie preparatu do standardowo stosowanego leczenia przewlekłych, trudno gojących się ran prowadzi do znaczącego zmniejszenia rozmiaru rany lub jej zamknięcia. Stosowanie preparatu jest bezpieczne, łatwe w użyciu i stanowi efektywną pod względem ekonomicznym, metodę dodatkowego leczenia ran przewlekłych.</p>
Hu 2020 [18]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci z ranami</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Scopus, CENTRAL, CINAHL, Web of science (do października 2019)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT, nRCT, oraz badania przedkliniczne w języku angielskim</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: niska</p>	THS +/- SoC	19 / 714	<p>Zagojenie rany, czas do zagojenia rany, rozmiar rany, stosowane opatrunki, sączenie rany, ból, zdarzenia niepożądane, doświadczenia pacjenta</p>	<p>Miejscowa terapia hemoglobina może w sposób bezpieczny i efektywny prowadzić do wyleczenia różnego rodzaju ran, szczególnie tych przewlekłych i trudno gojących się. Przedwczesne zaprzestanie leczenia może jednak prowadzić do pogorszenia gojenia. Terapia wykazuje szczególne korzyści w zakresie zmniejszenia martwicy tkanki i łagodzenia bólu. Ponadto łatwość i wygoda użycia produktu sprzyjają samodzielnemu leczeniu rany, przyczyniając się do obniżenia kosztów leczenia. Wszyscy stosujący wyrób pacjenci uważają go za łatwy w użyciu, opisując swoje doświadczenia z nim jako świetne lub dobre i wyrażają chęć kontynuowania terapii.</p>
Kröger 2020 [19]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci z przewlekłymi ranami</p> <p>Przeszukane bazy: Pubmed, Embase, NICE, Cochrane, Google, Google Scholar, materiały producenta</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania przedkliniczne, kliniczne, opisy przypadków</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska</p>	THS (Granulox®) +/- SoC	bd	<p>Punkty końcowe związane z akceptowalnością i łatwością użycia produktu.</p>	<p>Dostępne dane literaturowe na temat stosowania THS jako dodatkowej terapii w ranach różnego typu wskazują na użyteczność tej formy leczenia, zarówno w leczeniu rany jak i w kontekście wpływu na jakość życia pacjentów. Produkt znajduje zastosowanie w leczeniu żylnych owrzodzeń nóg, ZSC, a także w szerokim spektrum innych ran przewlekłych z towarzyszącym niedotlenieniem, takich jak odleżyny, rany pooperacyjne oraz oparzenia. Jest bezpieczny (nie raportowano do tej pory zdarzeń niepożądanych) oraz łatwy w użyciu. Należy jednak pamiętać, że przed zastosowaniem produktu powinny zostać wzięte pod uwagę czynniki takie jak: typ rany, doświadczenie lekarza, efektywność kosztów oraz możliwość jego akceptacji przez pacjenta.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wnioski
Loh 2020 [17]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci z przewlekłymi ranami</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed/Medline (styczeń 1990 – styczeń 2018)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: badania w j. angielskim</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska</p>	THS (Granulox®) +/- SoC	5 / 144	Skuteczność w leczeniu rany i łagodzenie objawów, w tym utlenowanie tkanek, wyleczenie rany, zmniejszenie rozmiaru rany, redukcja bólu, odnowienie rany, czas do zamknięcia rany	Granulox stanowi skuteczną i dogodną formę uzupełniającej terapii ran przewlekłych i może być stosowany w przypadku niegojących się ran, w których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna. Nie powinien być jednak stosowany jako samodzielna alternatywa ze względu na złożoną patofizjologię ran przewlekłych, która wymaga kompleksowego leczenia. Dodatkowo autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia większej ilości badań klinicznych w celu potwierdzenia zasadności stosowania wyrobu Granulox.
Elg 2018 [16]	<p>Populacja docelowa: Pacjenci z przewlekłymi ranami, owrzodzeniami w ZSC i ranami z tkanką martwiczą</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RWD</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR II: krytycznie niska</p>	THS +/- SoC vs brak THS	3 / 340	Punkty końcowe związane z procesem gojenia rany, w tym: rozmiar rany, gojenie rany, obecność tkanki martwiczej, wysięk, ból, satysfakcja pacjenta, łatwość użycia	Stosowanie aerozolu z hemoglobina jako terapia dodatkowa do standardowej opieki może przyczynić się do osiągnięcia znaczących korzyści zdrowotnych dla pacjentów szczególnie z owrzodzeniem w ZSC, żylnym owrzodzeniem nóg oraz ranami pooperacyjnymi. Znaczące korzyści obserwowane są już po pierwszym tygodniu stosowania preparatu. Szczegółowe wyniki opisano w głównym tekście analizy (powyżej).

a) Przegląd określony przez autorów jako niesystematyczny. Ze względu na obszerność i aktualność danych (październik 2020) zdecydowano się uwzględnić go w analizie jako publikację dodatkową, pomimo że nie spełnia kryteriów włączenia. Ze względu na niesystematyczny charakter opracowania, nie poddano go ocenie w skali AMSTAR II

9. Wnioski końcowe

9.1. Ocena skuteczności klinicznej

W analizie skuteczności klinicznej, wykazano że THS stosowany w połączeniu ze standardową terapią przyspiesza proces gojenia ran przewlekłych o różnej etiologii w porównaniu do postępowania standardowego.

Jak wskazują badania interwencyjne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie THS jako terapii dodatkowej do SoC prowadzi do znacznego zmniejszenia powierzchni leczonej rany już w pierwszym tygodniu terapii, a trend ten utrzymuje się w czasie. Tym samym, THS stosowany z SoC pozwala na redukcję powierzchni rany o >40% w 4 pierwszych tygodniach terapii (wyjście z fazy niegojącej) ponad 4 razy częściej niż stosowanie technik tradycyjnych. Idąc dalej, w okresie około 3 mies. stosowania prawie 3-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany w porównaniu z SoC bez THS. Stosowanie interwencji przez okres ok. 6 miesięcy pozwala natomiast na wygojenie ran przewlekłych u ponad 90% pacjentów (prawdopodobieństwo osiągnięcia celu terapeutycznego wyższe jest w tym punkcie czasowym o ponad 80% względem standardowego postępowania). Zastosowanie THS pozwala na skrócenie średniego czasu trwania terapii o blisko 5 tyg.

Skuteczność THS stosowanego w połączeniu z SoC udowodniono także w porównaniu do PLC/braku THS w ściśle określonych warunkach randomizowanych badań klinicznych w populacji pacjentów z owrzodzeniami goleni o etiologii żylniej lub innej. Już w pierwszych tygodniach terapii obserwuje się redukcję powierzchni rany, a trend spadkowy utrzymuje się przez cały okres terapii. Po 13 tygodniach postęp procesu gojenia rany (zmniejszenie powierzchni) lub nawet całkowite jej zamknięcie obserwuje się u prawie wszystkich poddawanych terapii osób (prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego wzrasta ponad 2-krotnie w populacji leczonej z użyciem THS względem standardowego postępowania). W tym samym okresie większość pacjentów przyjmujących jedynie standardowe postępowanie raportować będzie progresję i wzrost powierzchni rany, na co wskazują wyniki grupy PLC. Ponadto, kontynuowanie terapii z zastosowaniem THS przez okres 6 miesięcy aż 13-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego wygojenia rany.

Dane pochodzące z randomizowanego badania HAWS 2021 dla pacjentów z owrzodzeniami stopy sugerują, iż korzystny efekt stosowania THS w porównaniu do braku THS może być ograniczony jedynie do pacjentów z raną utrzymującą się pomimo standardowego leczenia przez dłuższy okres czasu (>12 tyg.), jednak zbyt mała liczebność podgrup oraz liczne ograniczenia badania uniemożliwiają jednoznaczne wnioskowanie.

THS stosowany w połączeniu z SoC, wykazuje także korzystny efekt na łóżysko i jakość gojenia ran o różnej etiologii – znacząco i w krótkim okresie czasu (już w 4 tyg. stosowania) zmniejsza

powierzchnię pokrycia martwicą rozplywną, tkanką nekrotyczną lub fibryną (elementy związane ze spowolnieniem procesu gojenia się ran [24]) oraz poziom wysięku, jednocześnie zwiększając udział tkanki granulacyjnej oraz nabłonka, co całościowo potwierdza akcelerację procesu gojenia. Pacjenci, którym zaproponowano terapię uzupełniającą z zastosowaniem THS, niezależnie od etiologii owrzodzenia, odczuwają także znaczne obniżenie nasilenia bólu, a w większości przypadków ustępuje on całkowicie już po 4 tygodniach.

Tym samym należy zauważyć, że wpływ THS na oceniane punkty końcowe jest spójny – THS dodany do SoC poprawia stan odżywienia i utlenowania łożyska rany co prowadzi do oczyszczenia łożyska rany z martwicy, przyspieszenia procesów naprawczych, jakościowej poprawy tkanek rany, ustąpienia dolegliwości bólowych, a w konsekwencji do szybszego wygojenia wcześniej niegojącego się owrzodzenia.

Dodatkowo istnieją przesłanki wskazujące na korzystny wpływ zastosowania THS na obniżenie ryzyka wystąpienia infekcji wymagającej antybiotykoterapii ogólnoustrojowej oraz konieczność nieplanowanego operacyjnego oczyszczania rany, czy amputacji, jednak sposób prezentacji danych w odnalezionych badaniach uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej, która pozwoliłaby na jednoznaczne wykazanie związku.

Tabela 33.
Kluczowe wyniki badań RWD i RCT uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	OI [tyg]	Badania RWD		Badania RCT	
		N badań	THS vs brak THS	N badań	THS vs brak THS (PLC)
Całkowite wygojenie rany	4	3 MA	NNT = 8 [5; 28]	-	bd
	12/13	3 MA	NNT = 4 [2; 4]	2 MA	RR = 0,54 [0,22; 1,36]
	26/28	3 MA	NNT = 3 [2; 5]	1	NNT = 2 [1; 2]
Średni czas do wygojenia rany	26	1	-4,8 tyg.	-	bd
Średnia zmiana wielkości rany	4	3	od 37% do 61% ↓	1	27% ↓ ^a
	12/13	3	od 39% do 51% ↓	1	74% ↓ ^a
	26/28	3	od 14% do 32% ↓	-	bd
Średnia zmiana nasilenia bólu	4	3	od 1,34 do 3,2 pkt ↓	-	bd
	12/13	3	od 0,3 do 1,6 pkt ↓	1	61% ↓
	26/28	3	od 0,05 ↑ do 0,6 ↓	-	bd
Konieczność amputacji	26/28	1	0% vs 5%	1	0% vs 12%
Infekcja wymagająca systemowej antybiotykoterapii	26/28	3	0-1% vs 3-20%	-	bd
Nieplanowane operacyjne oczyszczanie rany	26/28	3	0-1% vs 14%	-	bd

Gradacja koloru odpowiada poziomowi pewności wyniku w zależności od istotności statystycznej, możliwości przeprowadzenia meta-analizy, spójności pomiędzy badaniami i stanowi wynik subiektywnej oceny jakościowej; MA – wykonano metaanalizę
a) nie uwzględniono wyników badania HAWS – raportowano medianę powierzchni rany względem wartości początkowych wyrażonej w %. Dla OI 3 tyg. mediana (IQR) = 81% (59%) vs 78 (78%); dla OI 12 tyg. mediana (IQR) = 52% (70%) vs 0% (62%). Różnica nieistotna statystycznie.

9.2. Analiza bezpieczeństwa

Zebrane dowody naukowe wskazują, iż THS stosowany w ramach terapii uzupełniającej ran przewlekłych jest bezpieczny i dobrze tolerowany. U pacjentów, u których poza standardową opieką stosuje się także THS, nie raportuje się zdarzeń niepożądanych, które mogłyby być związane z interwencją. Nie obserwuje się także podwyższenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niezwiązanych z terapią.

Tabela 34.
Kluczowe wyniki badań RWD i RCT uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	OI [tyg]	Badania RWD		Badania RCT	
		N badań	THS vs brak THS (PLC)	N badań	THS vs brak THS (PLC)
AE ogółem	12/13	-	bd	1	3% vs 11%
SAE ogółem	12/13	-	bd	1	1 vs 2 ^a
AE związane z interwencją	12/13	-	bd	2	0% vs 0%
AE związane z raną^b	26/28	3	0-2 vs 9-17	-	bd
Zgon	12/13	3	NNT = 19 [11; 89]	1	5% ^c vs 0%

Gradacja koloru odpowiada poziomowi pewności wyniku w zależności od istotności statystycznej, możliwości przeprowadzenia meta-analizy, spójności pomiędzy badaniami i stanowi wynik subiektywnej oceny jakościowej;

a) punkt końcowy raportowano w 1 badaniu (HAWS) jako liczbę zdarzeń; b) jako AE uznawano konieczność przeprowadzenia procedury (amputacje, oczyszczanie chirurgiczne) lub włączenia leczenia (antybiotykoterapii) w związku z raną, raportowane jako liczba zdarzeń; c) n=1, zgon niezwiązany z interwencją

10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

- W analizie uwzględniono badania także o niższej wiarygodności metodologicznej.
 - Skuteczność oraz bezpieczeństwo THS stosowanego w połączeniu z SoC w terapii ran przewlekłych oceniona był w 3 badaniach randomizowanych oraz 3 porównawczych badaniach nRCT. W analizie uwzględniono wszystkie badania spełniające kryteria włączenia. Ich jakość metodologiczną poddano ocenie i odniesiono się do potencjalnego wpływu zastrzeżeń na uzyskane wyniki. Badania nRCT pomimo niższej wiarygodności stanowią ważny element analizy, zwłaszcza iż prowadzone były w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a więc wskazują na efekt THS, który można uzyskać u pacjentów jednocześnie poddawanych prawdziwie standardowemu postępowaniu zgodnie z lokalnymi zaleceniami. W przypadku jednostek chorobowych o tak indywidualnym przebiegu i wymaganiach dotyczących postępowania jak rana przewlekła możliwość oceny skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistych warunkach jest szczególnie istotna.
 - Zastosowany prospektywno-retrospektywny model badań nRCT wpływa na ograniczenie wiarygodności porównania z grupą kontrolną. Nie została ona wybrana z tej samej populacji co grupa badana (pacjenci leczeni w ośrodku na rok przed badaniem), nie zastosowano także dostosowania na etapie selekcji pacjentów lub analizy wyników. Należy jednak zaznaczyć, iż opis badania sugeruje, iż pacjenci byli rekrutowani w sposób konsekwentny, a ich charakterystyka została przez autorów dokładnie opisana, w tym odniesiono się do poziomu istotności różnic pomiędzy grupami dla najważniejszych parametrów.
- Kumulacja wyników nie była możliwa dla części punktów końcowych, nie przeprowadzono kumulacji wyników badań RCT.
 - Ponieważ raportowane punkty końcowe oraz sposób ich prezentacji (średnia lub mediana) różniły się pomiędzy badaniami RCT, kumulacja ich wyników nie była możliwa. Zaprezentowano wyniki każdego z badań oddzielnie oraz przeprowadzono analizę jakościową wyników. W przypadku badań nRCT przeprowadzono meta-analizę wszędzie tam gdzie była możliwość kumulacji przynajmniej dwóch zestawów danych. Zaadresowano heterogeniczność danych wyjściowych stosując model losowy zgodnie z przyjętą metodologią opracowania statystycznego. Dodatkowo zaprezentowano wyniki meta-analizy przeprowadzonej w ramach innego przeglądu systematycznego (Elg 2018) w celu uzupełnienia bazy dowodowej, biorąc pod uwagę, iż autorzy opracowania korzystali z danych niepublikowanych dla poszczególnych podgrup w zależności od etiologii ran.

- Populacja uwzględniona w niektórych badaniach częściowo odbiega od wnioskowanej.
 - W badaniu Hunt 2018 uwzględniano pacjentów z ranami z >10-procentowym pokryciem martwicą rozplywną. Uwzględniano zarówno gojące, jak i niegojące się rany, a więc populacja badania jest szersza niż wnioskowana. Należy jednocześnie zaznaczyć, iż średni czas utrzymywania się rany przed włączeniem do badania wynosił 6,5 (zakres: 2-65) tygodnia w grupie badanej oraz 7,0 (zakres: 3-78) tygodni w grupie kontrolnej, co wskazuje, iż znaczna część ran miała charakter przewlekły.
 - Populację badań HAWS oraz Hunt 2017 stanowili natomiast pacjenci z ranami, które w momencie kwalifikacji do fazy eksperymentalnej badań utrzymywały się pomimo przynajmniej 4-tygodniowej terapii standardowej (dopuszczalna redukcja o <50% w badaniu HAWS, <40% w badaniu Hunt 2017). Wobec tego istnieje ryzyko, iż przynajmniej część pacjentów tych badań miało ranę utrzymującą się krócej niż 6 tygodni, co stanowi wartość graniczną dla kwalifikacji pacjentów do terapii refundowanymi środkami we wskazaniu owrzodzenia przewlekłe [25].
 - Populację wnioskowaną stanowią pacjenci z ranami przewlekłymi utrzymującymi się pomimo standardowej terapii niezależnie od ich etiologii. Badania kliniczne prowadzone były natomiast w wybranych grupach pacjentów wobec czego nie udowodniono skuteczności interwencji we wszystkich rodzajach ran objętych wnioskowanym wskazaniem (owrzodzenia przewlekłe). Należy jednak zaznaczyć, iż wykonana na podstawie badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej meta-analiza potwierdziła, iż istotność efektu interwencji jest niezależna od etiologii leczonej rany. Pomimo, iż wspomniana analiza uwzględnia jedynie następujące kategorie ran: rany urazowe, ZSC, oparzenia, owrzodzenia żyłne, pooperacyjne, można przypuszczać, iż efekt interwencji jest podobny także w przypadku ran o odmiennej etiologii.
 - Kryteria włączenia niektórych badań ograniczały dodatkowo populację badaną do pacjentów w mniej zaawansowanym stanie klinicznym. W badaniu Hunt 2016 wykluczano na przykład pacjentów źle rokujących (wynik w skali SINBAD > 2), z kolei w randomizowanym badaniu Arenberger 2011 uwzględniano jedynie pacjentów z raną mniejszą niż 35 cm² sięgającą najdalej do tkanki podskórnej. Należy przy tym zaznaczyć, iż populacja wnioskowana nie jest ograniczona wynikami skali SINBAD, powierzchnią rany czy jej głębokością. Rany przewlekłe są jednostką chorobową z bardzo indywidualnym przebiegiem i wymaganiami, a o ewentualnej zasadności zastosowania interwencji u każdego pacjenta w rzeczywistej praktyce decydować powinien lekarz. Niemniej należy mieć na uwadze, że opisana w analizie skuteczność i bezpieczeństwo THS udowodnione zostały w populacji odbiegającej częściowo od wnioskowanej.
- W badaniach uwzględniano stosunkowo niewielką liczbę pacjentów.
 - W poszczególnych grupach uwzględnionych w analizie badań populację stanowiło 17-100 pacjentów. Stosunkowo niewielka liczba pacjentów ma szczególny wpływ na ograniczone możliwości wnioskowania na podstawie analiz w podgrupach (np. analiza ze względu na czas utrzymywania się rany w badaniu HAWS, w przypadku której analizowane podgrupy obejmowały jedynie 3-12 pacjentów).

- W części badań raportowano różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów grup badanych i kontrolnych.
 - Obserwowane różnice w charakterystykach wyjściowych grup badanych i kontrolnych, zwłaszcza dotyczących rany (wielkość, czas utrzymywania się, nasilenie bólu), mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki dotyczące skuteczności interwencji badanej. W przypadku badania HAWS istnieją przypuszczenia, iż liczne różnice pomiędzy grupami badania wynikają z zaburzonego procesu randomizacji pacjentów (przede wszystkim prawie dwukrotnie dłużej utrzymujące się rany w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej), a ich wpływ na obserwowane wyniki uznano za wysoce prawdopodobny.
- Schemat dawkowania interwencji różnił się pomiędzy badaniami.
 - Zgodnie z zaleceniami producenta THS (preparat Granulox®) stosowany powinien być przy okazji wymiany opatrunku, przynajmniej 1 raz na 3 dni. W uwzględnionych w analizie badaniach przyjęty schemat terapeutyczny był różny. W przypadku badań RCT (poza badaniem HAWS [11]) preparat stosowano codziennie. W jednym z nich (Arenberger 2011) dopuszczano możliwość wydłużenia interwału pomiędzy podaniami (raz na 2/3 dni) wraz z postępem leczenia, jednak nie podano informacji na temat rzeczywistego zużycia preparatu przez pacjentów. W badaniu HAWS natomiast interwencję stosowano 2 razy w tygodniu, tak jak w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie można wykluczyć, iż uzyskane wyniki mogą zależeć od przyjętego w badaniu schematu terapeutycznego i zastosowanej liczby aplikacji.
- Definicja standardowego postępowania stanowiącego kointerwencję oraz komparator dla ocenianej interwencji różniła się pomiędzy badaniami.
 - Badania RCT prowadzone są zgodnie z protokołem gdzie zazwyczaj ściśle określa się postępowanie stanowiące tło dla ocenianej interwencji oraz placebo (jeśli stosowane). Nie można jednoznacznie wykluczyć, że zastosowane leczenie mogło mieć wpływ na uzyskiwane efekty terapeutyczne. Należy jednak zaznaczyć, iż zasady postępowania zasadniczo nie różniły się pomiędzy grupami a ewentualna różnice wynikały z konieczności zastosowania opatrunków nieokluzyjnych w grupie THS, aby preparat mógł efektywnie działać. Należy jednocześnie pamiętać, że opatrunki nieokluzyjne są elementem standardowego postępowania i ich zastosowanie nie jest modyfikacją SoC.
 - Badania nRCT prowadzone były natomiast w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zarówno pacjenci grup badanych jak i kontrolnych w czasie okresu obserwacji kontynuowali terapię standardową uzależnioną od sytuacji klinicznej z zastosowaniem uznanych metod leczenia. Warunki badań nRCT odzwierciedlają więc realną sytuację pacjentów z ranami przewlekłymi, których opieka jest bardzo zindywidualizowana i uzależniona od postępującego procesu gojenia lub występowania powikłań.

11. Dyskusja

Rany określa się jako przewlekłe jeśli pomimo stosowania odpowiedniej terapii nie poddają się leczeniu w czasie potrzebnym do wygojenia innych ran (określany zazwyczaj jako przynajmniej 4-12 tygodni). Owrzodzenia takie bywają bardzo bolesne, ograniczają sprawność fizyczną, wymagają czasochłonnej i kosztochłonnej opieki, zazwyczaj angażującej osoby trzecie w tym opiekuna, pielęgniarkę, lekarza chirurga i innych specjalistów. Obraz kliniczny bywa różny i zależy od wielu czynników m.in. etiologii, obecności zakażenia czy stopnia zaawansowania. Często jednak rany takie obejmują duże powierzchnie, charakteryzują się obfitym wysiękiem i nieprzyjemnym zapachem, co dodatkowo wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów, potęguje uczucie wstydu, chęć izolacji. Stan taki utrzymywać może się przez wiele tygodni lub miesięcy nawet pomimo leczenia z zastosowaniem uznanych opcji terapeutycznych. Długotrwałe utrzymywanie się takiej rany, zwłaszcza przy nieprawidłowej opiece, może prowadzić do bardzo ciężkich powikłań, w tym przede wszystkim trudnych do wyleczenia infekcji i amputacji [26–29].

We wspomagającym leczeniu ran przewlekłych, które nie odpowiadają na standardowe postępowanie (SoC) zastosowanie znajduje podawany miejscowo aerozol z hemoglobina (THS, wyrób medyczny Granulox®), którego skuteczność i bezpieczeństwo poddano ocenie w ramach niniejszej analizy.

Hemoglobina aplikowana bezpośrednio na oczyszczoną ranę spełnia rolę nośnika tlenu – wiąże go z otoczenia, a następnie uwalnia do łożyska rany prowadząc do poprawy jego utlenowania [30]. To jak dużą rolę w procesie gojenia rany pełni tlen potwierdzono w wielu badaniach, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i klinicznych [31–34]. Świadczy o tym także fakt, iż ograniczenie ukrwienia rany, a co za tym idzie dostępu do składników odżywczych i tlenu stanowi jedną z częstszych przyczyn zaburzenia procesu gojenia [27]. Uzupełnienie SoC o aplikacje THS mogłoby więc wspomóc i przyspieszyć zamykanie trudno gojącej się rany, w przypadku której powszechnie uznane metody terapeutyczne są niewystarczające lub niewskazane.

Skuteczność interwencji i jej rzeczywisty wpływ na proces gojenia ran przewlekłych w porównaniu do placebo lub braku THS oceniono w 3 badaniach randomizowanych (RCT) oraz 3 badaniach interwencyjnych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Większość zebranych dowodów naukowych zdecydowanie potwierdza, iż dodanie THS do SoC nie tylko przyspiesza proces gojenia, ale wpływa także na obniżenie nasilenia bólu i poziomu wysięku oraz prowadzi do zmniejszenia udziału tkanki martwiczej [7, 8, 13–15]. Dodatkowo, choć dane kliniczne w tym względzie nie są jednoznaczne, istnieją przesłanki, iż dodanie do standardowego postępowania THS może pozwolić na zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji wymagających antybiotykoterapii ogólnoustrojowej czy konieczności wykonania amputacji [13–15]. Skuteczność terapii potwierdzono w populacji

z owrzodzeniami nóg ogółem [7], żyłnymi owrzodzeniami goleni [8], owrzodzeniami w ZSC [13, 16] oraz u pacjentów z ranami urazowymi i pooperacyjnymi a także oparzeniami [16].

Brak istotnej różnicy pomiędzy badaną interwencją a grupą kontrolną obserwowano tylko w jednym badaniu (HAWS 2021), którego populację stanowili pacjenci z owrzodzeniami stopy o różnej etiologii (w tym ZSC) [11]. Było to badanie randomizowane pragmatyczne – w celu jak najbliższego odzwierciedlenia rzeczywistych warunków zastosowano szerokie kryteria włączenia pacjentów (niezależnie od stopnia zaawansowania rany) oraz nie precyzowano standardu terapeutycznego, który pozostawał całkowicie zależny od decyzji lekarza. Badanie to mogłoby więc stanowić wartościowe źródło danych na temat prawdziwego efektu THS stosowanego w ranach stopy, zwłaszcza, iż podobna populacja (pacjenci z ZSC) oceniana była jedynie w ramach nierandomizowanego badania Hunt 2016, do którego nie włączano ze względu na ścisłe kryteria włączenia pacjentów źle rokujących (ocena w skali SINBAD >2), co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki [13]. Ze względu jednak na zidentyfikowane ograniczenia badania HAWS interpretacja jego wyników oraz wnioskowanie na ich podstawie prowadzone powinny być z ostrożnością.

W momencie przygotowywania analizy publikacja główna badania HAWS nie została jeszcze opublikowana w żadnym czasopiśmie i nie była dostępna w domenie publicznej. Badanie to zarejestrowane było w bazie *ISRCTN registry*, gdzie nie raportowano jednak wyników [10]. W analizie skorzystano więc z udostępnionego przez autorów badania manuskryptu, który stanowił główne źródło informacji i danych do ekstrakcji [9]. Różnice pomiędzy opisem metodologii w manuskrypcie oraz informacjami zawartymi w rejestrze ISRCTN, w tym szersza populacja badana niż pierwotnie zakładano czy ograniczenie punktów końcowych, wskazują na możliwe zmiany w protokole i planie badania w czasie jego trwania i/lub też niewyczerpujący opis i raportowanie w przynajmniej jednym ze źródeł.

Charakterystyka wyjściowa grup badania wskazuje na możliwe zakłócenia procesu randomizacji. Co najważniejsze, raportowano istotne statystycznie różnice w długości utrzymywania się rany przed klasyfikacją do badania. Wśród pacjentów grupy THS aż 80% miało rany niepoddające się leczeniu standardowymi metodami przez >12 tygodni, podczas gdy w grupie kontrolnej (brak THS) takich pacjentów było jedynie 36% (dane dla pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności). Należy jednocześnie zaznaczyć, iż czas utrzymywania się rany wymieniany jest jako jeden z ważniejszych czynników mający wpływ na pogorszenie rokowań jej wygojenia [35, 36], a więc istnieją podstawy aby stwierdzić, że pacjenci grupy badanej mieli mniejszą wyjściową szansę na osiągnięcie ocenianych punktów końcowych w czasie okresu obserwacji w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo na zakłócenie wyników badania wpływ mogła mieć duża utrata z badania oraz jej nierównomierne rozmieszczenie pomiędzy grupami. Szczególnie istotne w tym przypadku jest wykluczenie z analizy 2 pacjentów grupy kontrolnej, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia amputacji obszaru obejmującego ranę badaną. Wystąpienie konieczności amputacji może wskazywać na wysoki stopień zaawansowania ran oraz prawdopodobnie niewystarczającą skuteczność stosowanej terapii

standardowej, a więc nieuwzględnienie wspomnianych pacjentów w analizie mogło wpływać negatywnie na obserwowany efekt interwencji.

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż wyniki wspomnianego wcześniej badania Hunt 2016 [13] oraz meta-analiza uwzględniająca pacjentów leczonych w ramach pozostałych badań nRCT [16] w przeciwieństwie do badania HAWS potwierdzają skuteczność także w populacji pacjentów z owrzodzeniami stóp (ZSC). Korzystny efekt jaki przynosi stosowanie THS w podobnej populacji obserwowany był dodatkowo w badaniach bez grupy kontrolnej nieuwzględnionych w niniejszej analizie [37, 38]. Biorąc pod uwagę powyższe nie wydaje się, aby nieistotne statystycznie wyniki badania HAWS były wystarczające do podważenia skuteczności THS w terapii ran przewlekłych w obrębie stopy.

Jak wykazano w niniejszej analizie istnieją podstawy aby stwierdzić, iż THS stosowany w połączeniu ze standardową terapią skutecznie wspomaga i przyspiesza proces gojenia ran. Pomimo, iż nie zidentyfikowano takich danych w badaniach klinicznych, oczywistym jest, że skrócenie czasu potrzebnego do całkowitego zamknięcia rany będzie skutkowało zmniejszeniem zużycia zasobów takich jak opatrunki, środki czyszczenia ran i inne, a także zmniejszy sumaryczną liczbę wizyt u lekarza czy pielęgniarki, które pacjent będzie musiał odbyć w czasie procesu leczenia. Korzystne efekty interwencji obserwowano zarówno w badaniach, w których aplikację wykonywał każdorazowo pracownik ośrodka [11], pielęgniarka podczas wizyty w domu pacjenta [8, 13], ale także w badaniach, w których pacjent miał możliwość samodzielnej aplikacji wyrobu [14, 15]. Należy jednak podkreślić, iż skuteczność preparatu zależy od prawidłowego jego stosowania, a przedwczesne zakończenie terapii może skutkować nawrotem lub pogorszeniem stanu rany [15]. Wobec tego konieczne jest stosowanie wyrobu zgodnie ze schematem zalecanym przez ekspertów klinicznych obejmujące regularną kontrolę postępu leczenia (raz na 4 tygodnie) nawet w przypadku pacjentów, których stan kliniczny umożliwia samodzielną opiekę nad raną [39].

Dowody naukowe jednoznacznie wskazują, że wyrób medyczny Granulox® jest bezpieczny i dobrze tolerowany. W badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które mogłyby być związane z interwencją. Korzystny profil bezpieczeństwa wyrobu potwierdzono także w licznych niekontrolowanych badaniach, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy [18]. Wśród łącznie 14 publikacji, w których opisywano częstość występowania AE, tylko w 1 odnotowano takie zdarzenia (u 2 pacjentów; brak szczegółowych informacji na temat charakteru AE). Autorzy rzeczono badania (badanie obserwacyjne opisane w ramach publikacji Arenberger 2011 [7]) wskazali, przy tym iż raportowane zdarzenia nie obejmowały lokalnej reakcji zapalnej lub alergicznej, podrażnienia skóry, pieczenia, bólu czy maceracji. Wszyscy zapytani klinicyści, pacjenci oraz opiekunowie, którzy mieli okazję korzystać z wyrobu Granulox®, uważają ten produkt za łatwy w użyciu, a swoje doświadczenia opisują jako wspaniałe lub dobre. Wyrażają oni także chęć kontynuowania stosowania terapii z zastosowaniem preparatu [18].

Jak wykazano, aerozol z hemoglobina (wyrób medyczny Granulox®) może być bezpiecznie stosowany we wspomagającym leczeniu ran przewlekłych, które nie goją się pomimo stosowania

standardowych metod terapeutycznych. Jest to prosta i wygodna w użyciu metoda, która pozwala na skrócenie czasu do wygojenia i redukcję odczuwanego bólu. Stanowić on może dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy często przez wiele tygodni walczą z bolesną i postępującą raną, której obecność ogranicza sprawność oraz funkcjonowanie społeczne, a także wpływa negatywnie na stan psychiczny.

12. Zestawienie weryfikacyjne

Tabela 35.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks C	Str. 17 Str. 94
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
Opis problemu zdrowotnego	Dokument APD rozdz. 2	Dokument APD str. 9
Opis technologii opcjonalnych	Dokument APD rozdz. 2.8 Dokument APD rozdz. 4.1	Dokument APD str. 28 Dokument APD str. 47
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks C	Str. 22 Str. 94
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 15
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	Str. 56
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks D	Str. 15 Aneks D
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks D	Str. 15 Aneks D
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 15
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 22
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks C	Str. 94
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3	Str. 22
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 4	Str. 25
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5	Str. 35
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument APD rozdz. 5 Oraz dokument AK Rozdz. 7	Dokument APD str. 56 Dokument AK Str. 55
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

13. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (25.5.2021).
2. Wytyczne oceny wyrobów medycznych. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/wytyczne-oceny-wyrobow-medycznych/> (25.5.2021).
3. ██████████ (2021) Analiza problemu decyzyjnego. Granulox® - hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. HTA Consulting.
4. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews. Dostęp: <https://amstar.ca/docs/AMSTAR-2.pdf> (10.5.2021).
6. Konwerter jednostek czasu. Dostęp: <https://www.calculateme.com/time/> (14.7.2021).
7. Arenberger P, Engels P, Arenbergerova M. (2011) Clinical results of the application of a hemoglobin spray to promote healing of chronic wounds. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 6(1):1–9.
8. Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakitos S. (2013) Effect of topical haemoglobin on venous leg ulcer healing. *EWMA Journal* 13(2):25–30.
9. Arenbergerova M, Engels P, Gkalpakitos S. (2013) Effect of topical haemoglobin on healing in patients with venous leg ulcers. Translation of an article originally published in: *Der Hautarzt*, 03/2013, Springer-Verlag. *Der Hautarzt* 64(3):.
10. Arenberger P, Elg F, Petyt J. (2015) Expected outcomes from topical haemoglobin spray in non-healing and worsening venous leg ulcers. *Journal of Wound Care* 24(5):228–236.
11. Leon Jonker, Danielle Smith, Sarah Thornthwaite, Emma Mark, Carol Gunn, Stacey Fisher. A pragmatic, single-centre, prospective, randomised controlled trial of adjunct topical haemoglobin-mediated Granulox topical oxygen therapy twice weekly for foot ulcers – results of the HAWS study. *Manuskrypt pozyskany od autorów badania*.
12. ISRCTN - ISRCTN32956345: Haemoglobin application to wounds study: A research trial of Granulox haemoglobin spray in addition to standard treatment for healing of diabetic foot ulcers. Dostęp: <https://www.isrctn.com/ISRCTN32956345> (10.6.2021).
13. Hunt SD, Elg F. (2016) Clinical effectiveness of hemoglobin spray (Granulox®) as adjunctive therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Diabetic Foot & Ankle* 7(1):33101.
14. Hunt S, Elg F. (2017) The clinical effectiveness of haemoglobin spray as adjunctive therapy in the treatment of chronic wounds. *Journal of Wound Care* 26(9):558–568.
15. Hunt SD, Elg F, Percival SL. (2018) Assessment of clinical effectiveness of haemoglobin spray as adjunctive therapy in the treatment of sloughy wounds. *J Wound Care* 27(4):210–219.
16. Elg F, Hunt S. (2018) Hemoglobin spray as adjunct therapy in complex wounds: Meta-analysis versus standard care alone in pooled data by wound type across three retrospective cohort controlled evaluations. *SAGE Open Medicine* 6:205031211878431.
17. Loh C, Tan QY, Eng DLK, Walsh SR, Chong TT, Tang TY. (2020) Granulox—the use of topical hemoglobin to aid wound healing: a literature review and case series from Singapore. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 153473462091031.
18. Hu J, Guo S, Hu H, Sun J. (2020) Systematic review of the efficacy of topical haemoglobin therapy for wound healing. *Int Wound J* 17(5):1323–1330.
19. Kröger K, Gäbel G, Juntermanns B. (2020) Assessment of acceptability and ease of use of haemoglobin spray (Granulox®) in the management of chronic wounds. *CWCMR* Volume 7:1–10.
20. Davies P. (2020) Granulox® (topical haemoglobin spray): a review of the scientific and clinical data. Mölnlycke Health Care AB. Dostęp: <https://www.molnlycke.nl/SysSiteAssets/master-and-local-markets/documents/master/wound-care-documents/oxygen-therapy/granulox-clinical-evidence-summary-wc-d-567.pdf> (30.4.2021).
21. The Cochrane Collaboration. (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6, 2019. Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (30.4.2021).

22. Hunt S. (2017) Exploring the effectiveness of topical haemoglobin therapy in the acute care setting on diabetic foot ulceration. *The Diabetic Foot Journal* 20(3):173–83.
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
24. Percival SL, Suleman L. (2015) Slough and biofilm: removal of barriers to wound healing by desloughing. *J Wound Care* 24(11):498, 500–503, 506–510.
25. Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia. Zarządzenie Nr 213/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-2132020dsoz,7285.html>.
26. Simka M. (2021) Leczenie trudno gojących się ran. *Chirurgia po Dyplomie* 3:.
27. Krasowski G. Leczenie ran przewlekłych – cz. I: Definicja, etiologia, epidemiologia, fizjologia i patofizjologia gojenia się ran [materiał archiwalny]. Dostęp: https://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/artykuly_przegladowe/88117,leczenie-ran-przewleklych-cz-i-definicja-etologia-epidemiologia-fizjologia-i-patofizjologia-gojenia-sie-ran (20.5.2021).
28. Jakość życia a leczenie ran przewlekłych. Dostęp: <https://evereth.pl/jakosc-zycia-a-leczenie-ran-przewleklych/> (26.5.2021).
29. Best practice guidelines Wound management in diabetic foot ulcers - Wounds International. Dostęp: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/best-practice-guidelines-wound-management-diabetic-foot-ulcers> (26.5.2021).
30. Hemoglobina w aerozolu do stosowania miejscowego w terapii ran przewlekłych. Ulotka preparatu Granulox. Molnlycke Dostęp: <https://www.molnlycke.pl/contentassets/31645c8efdd54f01aac8b67d8d91c83f/ulotka-granulox.pdf>.
31. Sen CK. (2009) Wound healing essentials: let there be oxygen. *Wound Repair Regen* 17(1):1–18.
32. Lantis J. (2020) Oxygen therapy: evidence base. *J Wound Care* 29(Sup5b):S11–S22.
33. Nataraj M, Maiya AG, Karkada G, Hande M, Rodrigues GS, Shenoy R, Prasad SS. (2019) Application of Topical Oxygen Therapy in Healing Dynamics of Diabetic Foot Ulcers - A Systematic Review. *Rev Diabet Stud* 15:74–82.
34. Castilla DM, Liu Z-J, Velazquez OC. (2012) Oxygen: Implications for Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 1(6):225–230.
35. Jenkins DA, Mohamed S, Taylor JK, Peek N, Veer SN van der. (2019) Potential prognostic factors for delayed healing of common, non-traumatic skin ulcers: A scoping review. *International Wound Journal* 16(3):800–812.
36. White R. (2011) Hard-to-heal wounds: Results of an international survey. *Wounds UK* 7:22–32.
37. Haycocks S, McCardle J, Findlow AH, Guttormsen K. (2016) Evaluating the effect of a haemoglobin spray on size reduction in chronic DFUs. *Br J Nurs* 25(6 Suppl):S54-62.
38. Bateman SD. (2015) Topical haemoglobin spray for diabetic foot ulceration. *Br J Nurs* 24(12):S24-29.
39. Strohal R., Gerber V., Kroger K., Kurz P., Lauchli S., Protz K., Uttenweiler S., Dissemond J. Expertenkonsens zu praxisrelevanten Aspekten der Wundtherapie mit einem Hämoglobin-Spray. *Wundmanagement* 2016(10 (5)):276–284.
40. Newcastle - Ottawa quality assessment scale control studies. Dostęp: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (4.5.2021).
41. Gray D, White R, Cooper P, Kingsley A. (2010) Applied wound management and using the wound healing continuum in practice. Dostęp: https://www.woundsinternational.com/uploads/resources/content_9505.pdf.
42. Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search/> (25.5.2021).
43. Home - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/> (25.5.2021).
44. A Multicentre European Study to Evaluate Granulox® Used in the Treatment Pathway of Predominantly Chronic Venous Leg Ulcers (VLUs). (Granulox01). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181320> (30.4.2021).

14. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	13
Tabela 2.	Badania uwzględnione w analizie.....	23
Tabela 3.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badań eksperymentalnych	29
Tabela 4.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) [21]	30
Tabela 5.	Charakterystyka pacjentów włączonych do badań eksperymentalnych	33
Tabela 6.	Całkowite wygojenie rany obserwowana w badaniach RCT.....	35
Tabela 7.	Całkowite wygojenie rany w obserwacyjnej fazie badania Arenberger 2011 [7].....	36
Tabela 8.	Całkowite wygojenie rany w zależności od wyjściowego czasu utrzymywania się rany obserwowane w badaniu HAWS [11].....	36
Tabela 9.	Zmiana wielkości rany względem wartości początkowych obserwowana w badaniu Arenbergerova 2013 [8, 10].....	37
Tabela 10.	Średnia zmiana powierzchni rany w badaniu Arenbergerova 2013 [8].....	37
Tabela 11.	Średnia zmiana powierzchni rany u pacjentów leczonych THS w badaniu Arenbergerova 2013 w zależności od wyjściowej powierzchni rany [8]	38
Tabela 12.	Zmiana powierzchni rany (mediana) w badaniu HAWS [11].....	39
Tabela 13.	Średnia względna zmiana powierzchni objętej danym rodzajem tkanki względem wartości początkowych w badaniu Arenbergerova 2013 [8].....	41
Tabela 14.	Zmiana nasilenia bólu w skali VAS w badaniu Arenbergerova 2013 [8].....	42
Tabela 15.	Ocena nasilenia ból w badaniu Arenbergerova 2013 [8].....	42
Tabela 16.	Procedury związane z raną w badaniu HAWS [11, 12]	42
Tabela 17.	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem w badaniach RCT	43
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane raportowane u wszystkich pacjentów przyjmujących THS w badaniu Arenberger 2011 [7].....	43
Tabela 19.	Całkowite wygojenie rany w badaniach nRCT.....	44
Tabela 20.	Średni czas do całkowitego wygojenia rany [tyg.]	45
Tabela 21.	Średnia zmiana powierzchni rany względem wartości początkowych w badaniach nRCT.....	46
Tabela 22.	Średnia względna zmiana wielkości rany w zależności od wyjściowej powierzchni rany w badaniach nRCT	46
Tabela 23.	Odsetek pacjentów, u których raportowano redukcję powierzchni rany o >40% w 4. tyg. badania Hunt 2017 [22].....	47
Tabela 24.	Procentowe pokrycie martwicą rozplywną rany w badaniach nRCT	48
Tabela 25.	Poziom wysięku rany raportowany w badaniach nRCT – wyniki meta-analizy.....	49
Tabela 26.	Nasilenie bólu w skali VAS w badaniach nRCT.....	50
Tabela 27.	Procentowa zmiana nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych w badaniach nRCT	51
Tabela 28.	Punkty końcowe związane z raną w badaniach nRCT	52
Tabela 29.	Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem w badaniach nRCT	53
Tabela 30.	Tygodniowe prawdopodobieństwo wygojenia rany w okresie 26 tyg. w zależności od typu rany [16].....	56
Tabela 31.	Dodatkowe punkty końcowe raportowane w przeglądzie Elg 2018 [16] średnia zmiana względem wartości początkowych w grupie THS w porównaniu z grupą kontrolną	58
Tabela 32.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych opracowań wtórnych.....	61
Tabela 33.	Kluczowe wyniki badań RWD i RCT uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej.....	64
Tabela 34.	Kluczowe wyniki badań RWD i RCT uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej.....	65
Tabela 35.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej.....	73
Tabela 36.	Poziom wysięku rany raportowany w badaniach nRCT.....	80
Tabela 37.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	94

Tabela 38. Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	94
Tabela 39. Wyniki wyszukiwania w bazie COCHRANE	94
Tabela 40. Charakterystyka badania Arenbergerova 2013	95
Tabela 41. Charakterystyka badania Arenberger 2011	97
Tabela 42. Charakterystyka badania HAWS	98
Tabela 43. Charakterystyka badania Hunt 2016	100
Tabela 44. Charakterystyka badania Hunt 2017	102
Tabela 45. Charakterystyka badania Hunt 2018	103
Tabela 46. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Arenbergerowa 2013 [8]	105
Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Arenberger 2011 [7]	108
Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu HAWS [11]	111
Tabela 49. Ocena wiarygodności metodologicznej w skali NOS [40]	113
Tabela 50. Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych	114
Tabela 51. Definicja punktów końcowych	115
Tabela 52. Badania kliniczne w toku	117
Tabela 53. Badania wykluczone z analizy klinicznej	118
Tabela 54. Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	125
Tabela 55. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	126
Tabela 56. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	130
Tabela 57. Formularz do ekstrakcji charakterystyki badania eksperymentalnych	134
Tabela 58. Formularz do charakterystyki badań nierandomizowanych	135
Tabela 59. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	136
Tabela 60. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	137

15. Spis wykresów i rysunków

Spis wykresów

Wykres 1.	Średnia zmiana wielkości rany w badaniu Arenbergerova 2013 [8]	38
Wykres 2.	Zmiana powierzchni rany u pacjentów otrzymujących THS w zależności od początkowej powierzchni rany [8]	39
Wykres 3.	Mediana zmiany powierzchni rany względem wartości początkowych w badaniu HAWS [11]	40
Wykres 4.	Status rany zgodnie z oceną w skali PUSH względem wartości początkowych w badaniu HAWS [11]	40
Wykres 5.	Tygodniowe prawdopodobieństwo wygojenia rany w okresie 26 tyg. w zależności od typu rany [16]	57
Wykres 6.	Utrzymywanie się rany w czasie w zależności od typu rany [16]	58
Wykres 7.	Średnie procentowe pokrycie martwicą rozpuszczalną w zależności od typu rany [16]	59
Wykres 8.	Średnie nasilenie bólu w skali VAS w zależności od typu rany [16]	60
Wykres 9.	Średnia wielkość rany względem wartości początkowych w zależności od typu rany [16]	60
Wykres 10.	Liczba ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu w badaniu Hunt 2016 [13]	81
Wykres 11.	Liczba ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu w badaniu Hunt 2017 [14]	82
Wykres 12.	Liczba ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu w badaniu Hunt 2018 [15]	82
Wykres 13.	Średnia zmiana powierzchni rany w badaniu Hunt 2016 [13] względem wartości początkowych	83
Wykres 14.	Zmiana wielkości rany w badaniu Hunt 2017 względem wartości początkowych [14]	83
Wykres 15.	Redukcja wielkości rany w badaniu Hunt 2018 [15]	83
Wykres 16.	Średnia zmiana powierzchni rany w zależności od wyjściowej powierzchni rany w badaniu Hunt 2017 [14]	84
Wykres 17.	Redukcja powierzchni rany w zależności od jej wyjściowej wielkości w badaniu Hunt 2018 [15]	85
Wykres 18.	Odsetek pacjentów osiągających >40% redukcję w 4 tygodniu terapii w zależności od wyjściowej powierzchni rany w badaniu Hunt 2017 [14]	85
Wykres 19.	Procentowe pokrycie rany martwicą rozpuszczalną w badaniu Hunt 2016 [13]	86
Wykres 20.	Procentowe pokrycie rany martwicą rozpuszczalną w badaniu Hunt 2017 [14]	86
Wykres 21.	Procentowe pokrycie rany tkanką martwiczą w badaniu Hunt 2018 [15]	86
Wykres 22.	Poziom wysięku rany w badaniu Hunt 2016 [13]	87
Wykres 23.	Poziom wysięku rany w badaniu Hunt 2017 [14]	87
Wykres 24.	Poziom wysięku rany w badaniu Hunt 2018 [15]	87
Wykres 25.	Średnie nasilenie bólu w skali VAS w badaniu Hunt 2016 [13]	88
Wykres 26.	Średnie nasilenie bólu w skali VAS w badaniu Hunt 2017 [14]	88
Wykres 27.	Nasilenie bólu w badaniu Hunt 2018 [15]	88
Wykres 28.	Całkowite wygojenie rany w 4. tygodniu leczenia – meta-analiza badań nRCT	89
Wykres 29.	Całkowite wygojenie rany w 12. tygodniu leczenia – meta-analiza badań nRCT	89
Wykres 30.	Całkowite wygojenie rany w 26-28. tygodniu leczenia – meta-analiza badań nRCT	89
Wykres 31.	Odsetek pacjentów, u których nie raportowano wysięku w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	90
Wykres 32.	Odsetek pacjentów, u których nie raportowano wysięku w 26/28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	90
Wykres 33.	Odsetek pacjentów, u których raportowano wysięk o wysokim nasileniu w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	90
Wykres 34.	Odsetek pacjentów, u których raportowano wysięk o wysokim nasileniu w 26/28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	91

Wykres 35. Odsetek pacjentów, u których raportowano brak wysięku lub niski poziom wysięku w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	91
Wykres 36. Odsetek pacjentów, u których raportowano brak wysięku lub niski poziom wysięku w 26/28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	91
Wykres 37. Odsetek pacjentów, u których raportowano umiarkowany lub wysoki poziom wysięku w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	92
Wykres 38. Odsetek pacjentów, u których raportowano brak wysięku lub niski poziom wysięku w 26-28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT	92
Wykres 39. Ryzyko wystąpienia zgonu – meta-analiza badań nRCT	92
Wykres 40. Odsetek pacjentów wymagających operacyjnego oczyszczenia rany – metaanaliza badań nRCT	93
Wykres 41. Odsetek pacjentów, u których doszło do zainfekowania rany – metaanaliza badań nRCT	93

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	23
---	----

Aneks A. Analiza skuteczności – dane uzupełniające

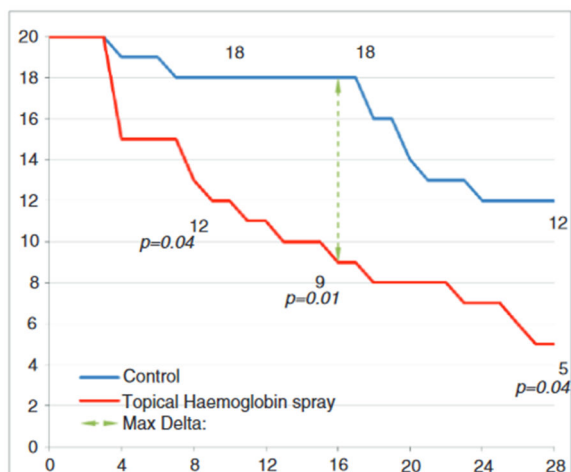
Tabela 36.
Poziom wysięgu rany raportowany w badaniach nRCT

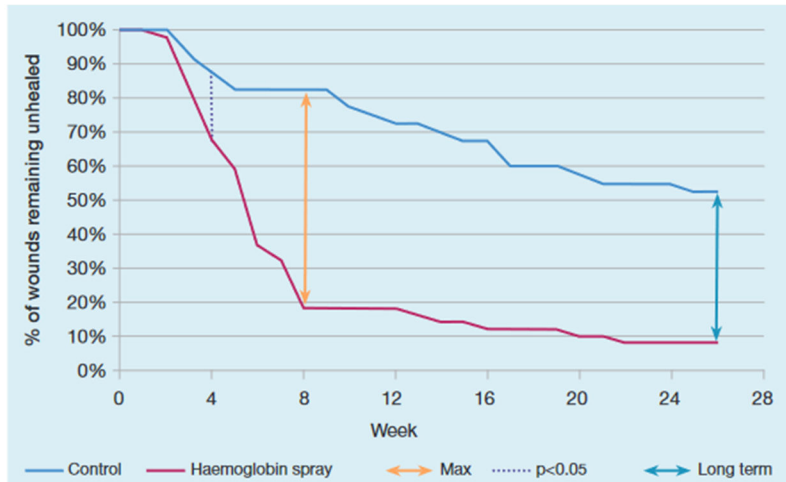
Poziom wysięgu	Ob. [tyg.]	THS	brak THS ^a	THS vs brak THS		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Hunt 2016 [13], owrzodzenia w ZSC						
Brak	0	0/20 (0%)	0/20 (0%)	n/a	n/a	bd
	4	6/20 (30%)	2/20 (10%)	3,00 [0,69; 13,12]	0,20 [-0,04; 0,44]	bd
	28	16/19 (8%)	8/18 (42%)	1,89 [1,09; 3,29]	NNT=3 [2; 9]	bd
Niski	0	0/20 (0%)	6/20 (30%)	n/a	n/a	bd
	4	10/20 (50%)	5/20 (25%)	2,00 [0,83; 4,81]	0,25 [-0,04; 0,54]	bd
	28	1/19 (5%)	4/18 (21%)	0,24 [0,03; 1,92]	-0,17 [-0,39; 0,05]	bd
Umiarkowany	0	8/20 (40%)	5/20 (25%)	n/a	n/a	bd
	4	4/20 (20%)	8/20 (40%)	0,50 [0,18; 1,40]	-0,20 [-0,48; 0,08]	bd
	28	2/19 (10%)	5/18 (26%)	0,38 [0,08; 1,71]	-0,17 [-0,42; 0,08]	bd
Wysoki	0	12/20 (60%)	9/20 (45%)	n/a	n/a	bd
	4	0/20 (0%)	5/20 (25%)	0,09 [0,01; 1,54]	NNT = 4 [3; 20]	bd
	28	0/19 (0%)	1/18 (5%)	0,32 [0,01; 7,30]	-0,06 [-0,20; 0,09]	bd
Hunt 2017 [14], rany przewlekłe o różnej etiologii						
Brak	0	1/50 (2%)	0/50 (0%)	n/a	n/a	bd
	4	36/50 (72%)	6/49 (12%)	5,88 [2,72; 12,69]	NNT=2 [2; 3]	bd
	26	47/49 (96%)	20/40 (50%)	1,92 [1,40; 2,63]	NNT = 3 [2; 4]	bd
Niski	0	6/50 (12%)	8/50 (16%)	n/a	n/a	bd
	4	12/50 (24%)	9/49 (18%)	1,31 [0,61; 2,82]	0,06 [-0,10; 0,22]	bd
	26	1/49 (2%)	12/40 (30%)	0,07 [0,01; 0,50]	NNT = 4 [3;8]	bd
Umiarkowany	0	17/50 (34%)	22/50 (44%)	n/a	n/a	bd
	4	2/50 (4%)	16/49 (33%)	0,12 [0,03; 0,50]	NNT = 4 [3; 7]	bd
	26	1/49 (2%)	6/40 (15%)	0,14 [0,02; 1,08]	NNT = 8 [5; 83]	bd
Wysoki	0	26/50 (52%)	20/50 (40%)	n/a	n/a	bd
	4	0/50 (0%)	18/49 (37%)	0,03 [0,00; 0,43]	NNT=3 [2; 5]	bd

Poziom wysięku	Ob. [tyg.]	THS		THS vs brak THS		p
		n/N (%)	brak THS ^a n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
	26	0/49 (0%)	2/40 (5%)	0,16 [0,01; 3,32]	-0,05 [-0,13; 0,03]	bd
Hunt 2018 [15], rany z martwicą rozplywną o różnej etiologii						
	0	0/100 (0)	1/100 (1%)	n/a	n/a	bd
Brak	4	52/100 (52)	34/99 (34%) ^b	1,51 [1,09; 2,11]	NNT = 6 [4; 25]	bd
	26	94/100 (94)	64/95 (67%) ^b	1,40 [1,20; 1,62]	NNT = 4 [3; 7]	bd
Niski	0	3/100 (3)	5/100 (5%)	n/a	n/a	bd
	4	43/100 (43)	10/99 (10%) ^b	4,26 [2,27; 7,99]	NNT= 4 [3; 5]	bd
	26	3/100 (3)	15/95 (16%) ^b	0,19 [0,06; 0,64]	NNT = 8 [5; 22]	bd
Umiarkowany	0	22/100 (22)	37/100 (37%)	n/a	n/a	bd
	4	4/100 (4)	21/99 (21%) ^b	0,19 [0,07; 0,53]	NNT=6 [4; 13]	bd
	26	2/100 (2) ^c	13/95 (14%) ^b	0,15 [0,03; 0,63]	NNT = 9 [6; 24]	bd
Wysoki	0	75/100 (75)	57/100 (57%)	n/a	n/a	bd
	4	1/100 (2)	34/99 (34%) ^b	0,03 [0,004; 0,21]	NNT = 3 [3; 5]	bd
	26	1/100 (2) ^c	3/95 (3%) ^b	0,32 [0,03; 2,99]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd

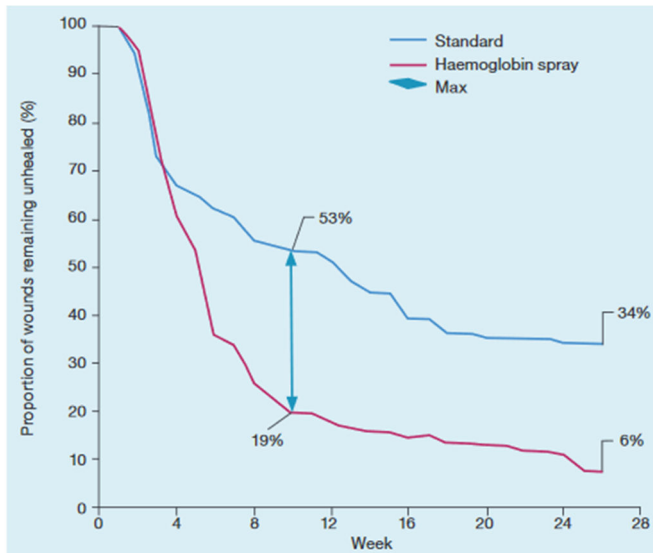
Wartości procentowe sczytane z wykresu; a) Historyczna grupa kontrolna; b) Uwzględniono wszystkich pacjentów do dnia wykluczenia z badania/zgonu. 1 pacjent, który zmarł miał niski poziom wysięku lub brak wysięku wyjściowo. 4 pacjentów, którzy zmarli mieli umiarkowany-wysokiego wyjściowy poziom wysięku. c) W przypadku utrzymywania się umiarkowanego lub wysokiego poziomu wysięku rany, leczenie THS było przedwcześnie przerwane.

Wykres 10.
Liczba ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu w badaniu Hunt 2016 [13]



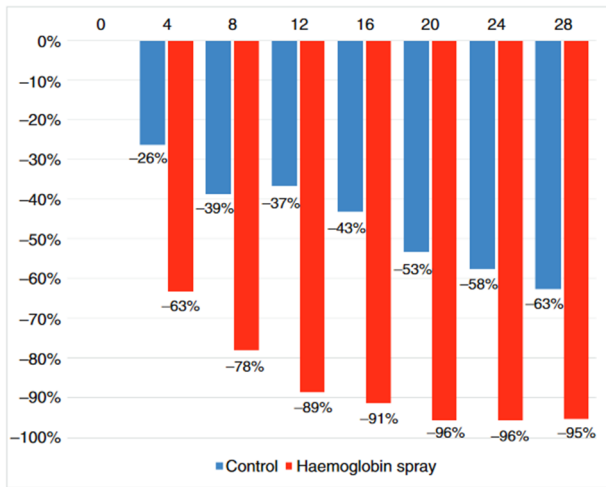
Wykres 11.**Liczba ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu w badaniu Hunt 2017 [14]**

Liczebność grup: THS n=49, brak THS n=40; Nie uwzględniono pacjentów utraconych z okresu obserwacji

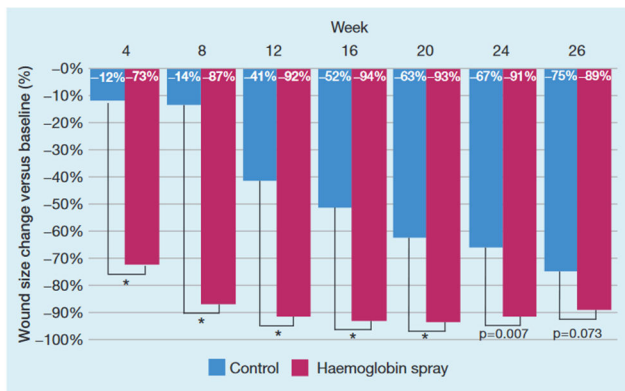
Wykres 12.**Liczba ran, które nie uległy całkowitemu wygojeniu w badaniu Hunt 2018 [15]**

Liczebność grup: THS: n=100, brak THS: n=95; p<0,01 od 6. tygodnia do końca okresu obserwacji. Nie uwzględniono pacjentów utraconych z okresu obserwacji

Wykres 13.
Średnia zmiana powierzchni rany w badaniu Hunt 2016 [13] względem wartości początkowych

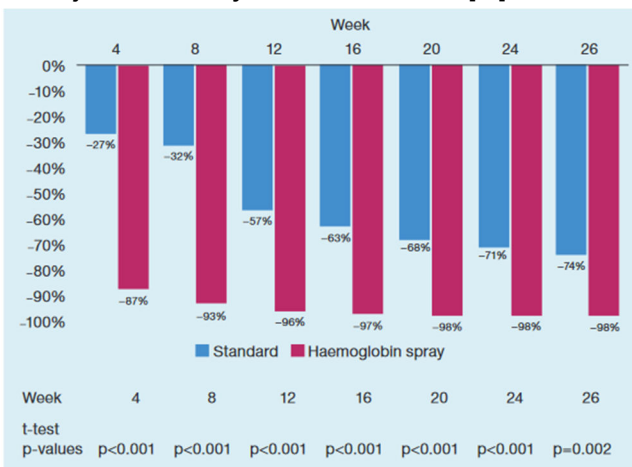


Wykres 14.
Zmiana wielkości rany w badaniu Hunt 2017 względem wartości początkowych [14]



*p<0,001

Wykres 15.
Redukcja wielkości rany w badaniu Hunt 2018 [15]



Uwzględniono wszystkie dane do momentu zgonu lub utraty z obserwacji

Wykres 16.

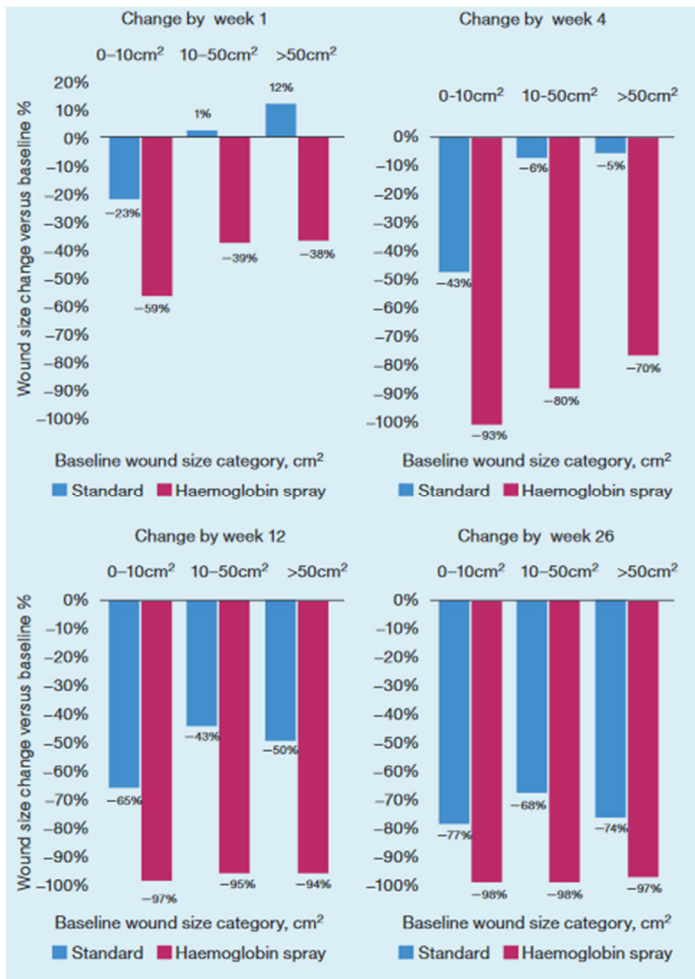
Średnia zmiana powierzchni rany w zależności od wyjściowej powierzchni rany w badaniu Hunt 2017 [14]



Wyjściowa liczebność grup: 0-10 cm² THS: n=27, brak THS: n=26; >10-100 cm² THS: n=18, brak THS: n=16; >100 cm² THS: n=5, brak THS, n=8. Nie uwzględniono pacjentów utraconych z okresu obserwacji

Wykres 17.

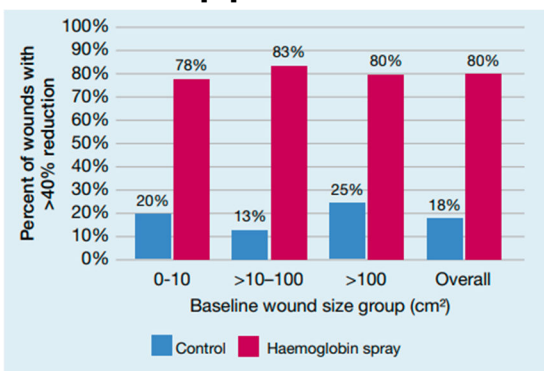
Redukcja powierzchni rany w zależności od jej wyjściowej wielkości w badaniu Hunt 2018 [15]



Liczebność grup: 0-10 cm² THS: n=65, brak THS: n=55; >10-50 cm² THS: n=25, brak THS: n=30; >50 cm² THS: n=10, brak THS, n=15. Nie uwzględniono pacjentów utraconych z okresu obserwacji

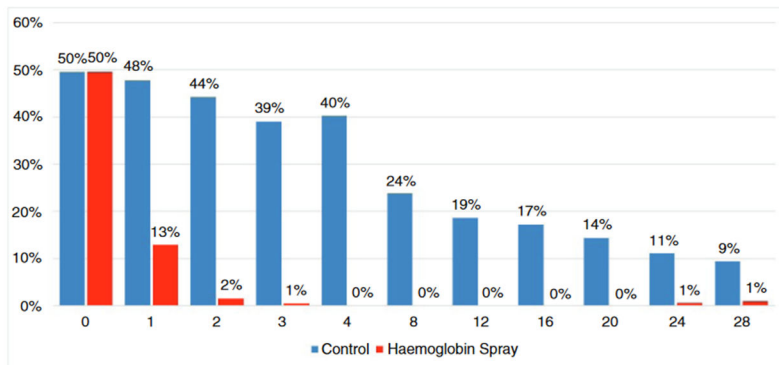
Wykres 18.

Odsetek pacjentów osiągających >40% redukcję w 4 tygodniu terapii w zależności od wyjściowej powierzchni rany w badaniu Hunt 2017 [14]

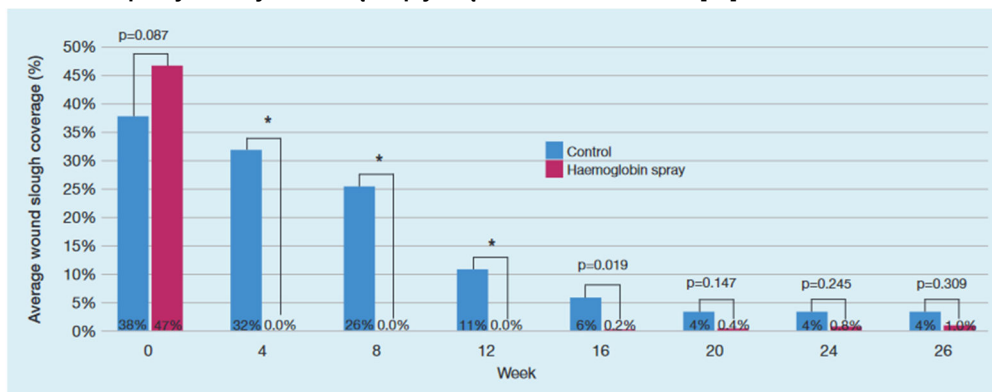


Wyjściowa liczebność grup : 0-10cm² THS n=27, brak THS n=26; >10-100cm² THS n=18, brak THS n=16; >100cm² THS n=5, brak THS n=8. Z analizy wykluczono 1 pacjenta z grupy kontrolnej, który zmarł w 2 tygodniu terapii.

Wykres 19.
Procentowe pokrycie rany martwicą rozplywną w badaniu Hunt 2016 [13]

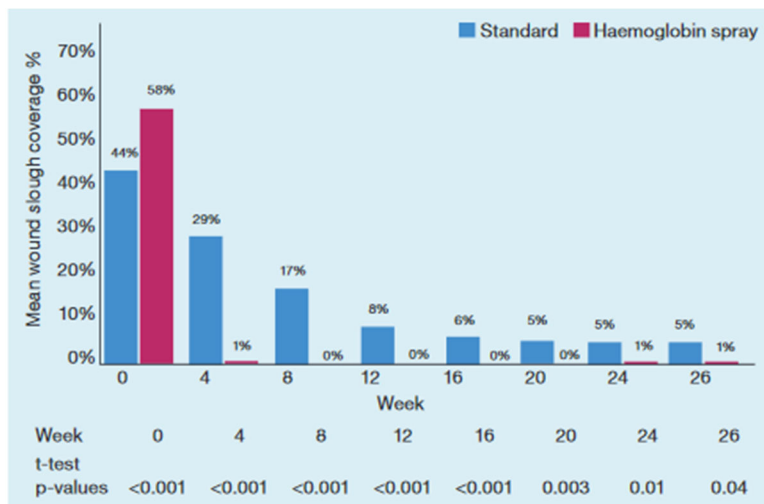


Wykres 20.
Procentowe pokrycie rany martwicą rozplywną w badaniu Hunt 2017 [14]



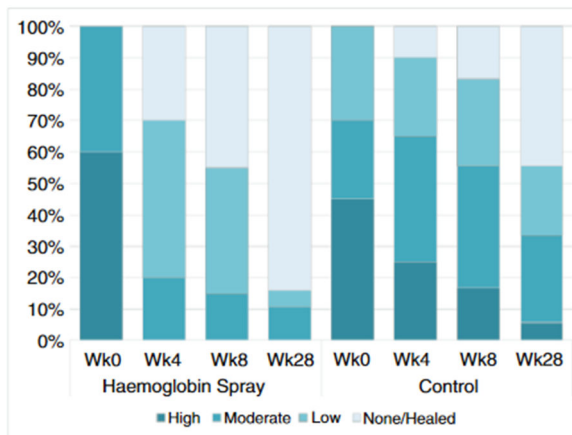
*p<0,001

Wykres 21.
Procentowe pokrycie rany tkanką martwiczą w badaniu Hunt 2018 [15]

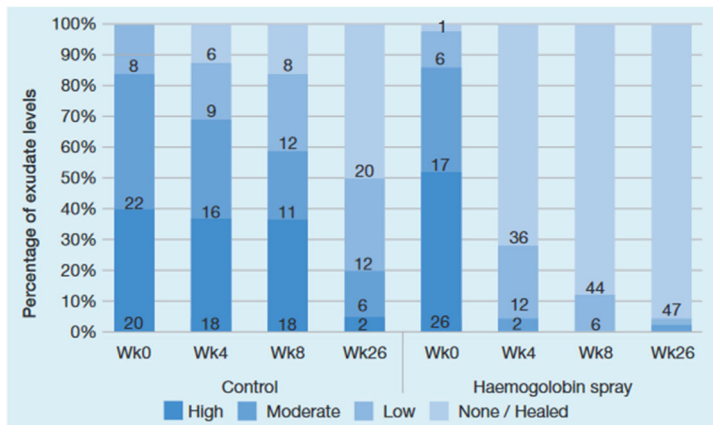


Rany wylczone zostały uznane za oline od tkanki martwiczej. Uwzględniono wszystkie dane do momentu utraty z obserwacji. Liczebność grup w 26. Tyg. THS n=100, brak THS n=95.

Wykres 22.
Poziom wysięku rany w badaniu Hunt 2016 [13]

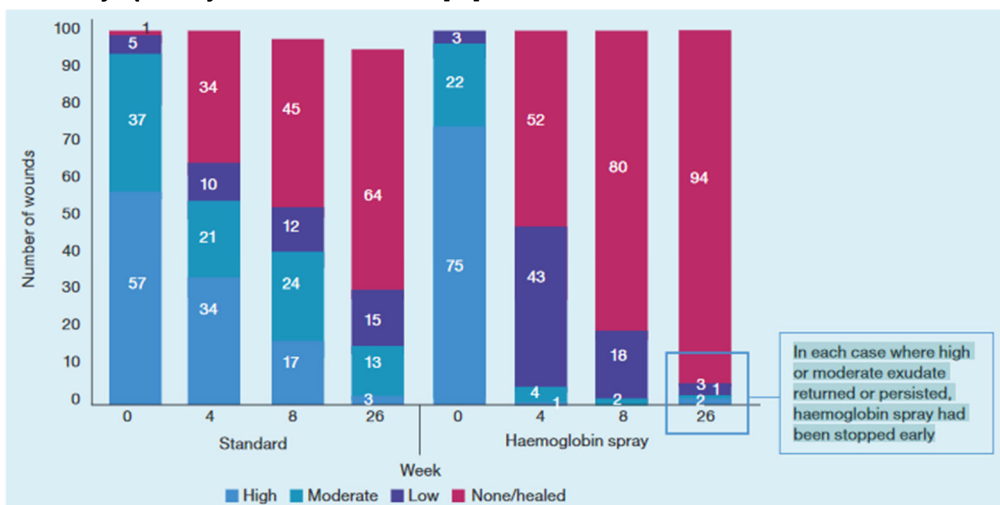


Wykres 23.
Poziom wysięku rany w badaniu Hunt 2017 [14]



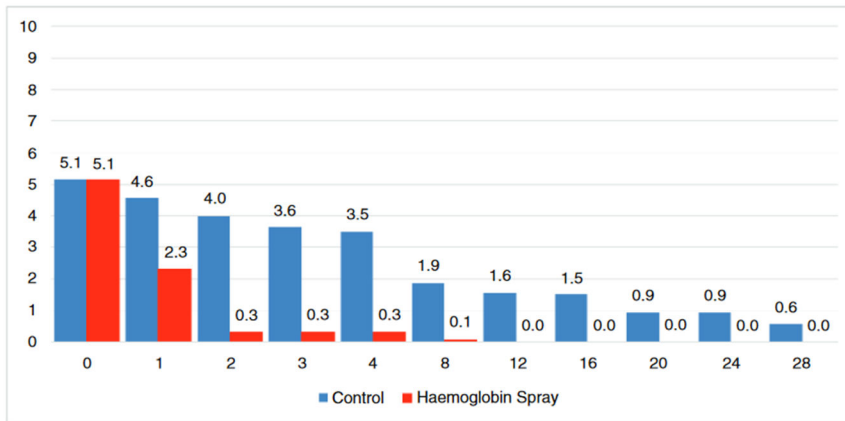
Wyniki z uwzględnieniem wszystkich ran do momentu utraty z okresu obserwacji;

Wykres 24.
Poziom wysięku rany w badaniu Hunt 2018 [15]

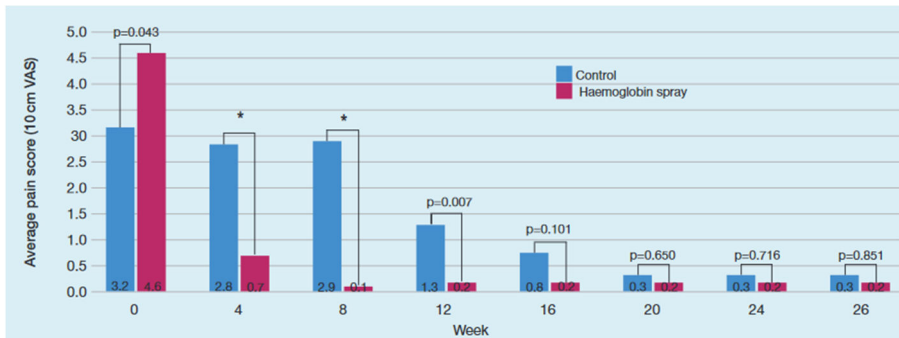


Wyniki z uwzględnieniem wszystkich ran do momentu utraty z okresu obserwacji. W grupie THS wysoki lub umiarkowany wysięk w tyg. 26. raportowano u pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali terapię THS

Wykres 25.
Średnie nasilenie bólu w skali VAS w badaniu Hunt 2016 [13]

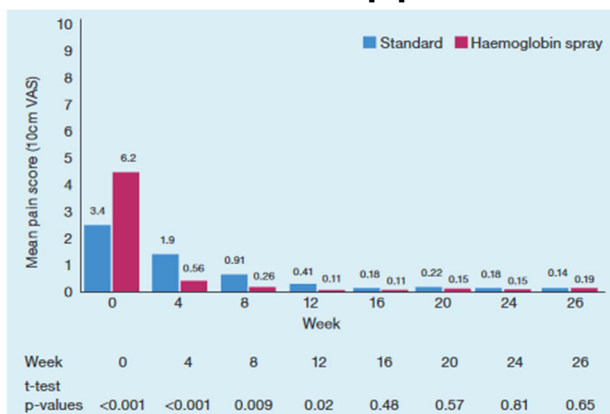


Wykres 26.
Średnie nasilenie bólu w skali VAS w badaniu Hunt 2017 [14]



*p<0,001; Wyleczone rany uznawano za bezbolesne, chyba że zgłoszono jako bolesne w trakcie gojenia się podczas okresu obserwacji (żadnych nie zgłoszono). Uwzględniono wszystkie rany do momentu śmierci pacjenta lub utraty z okresu obserwacji.

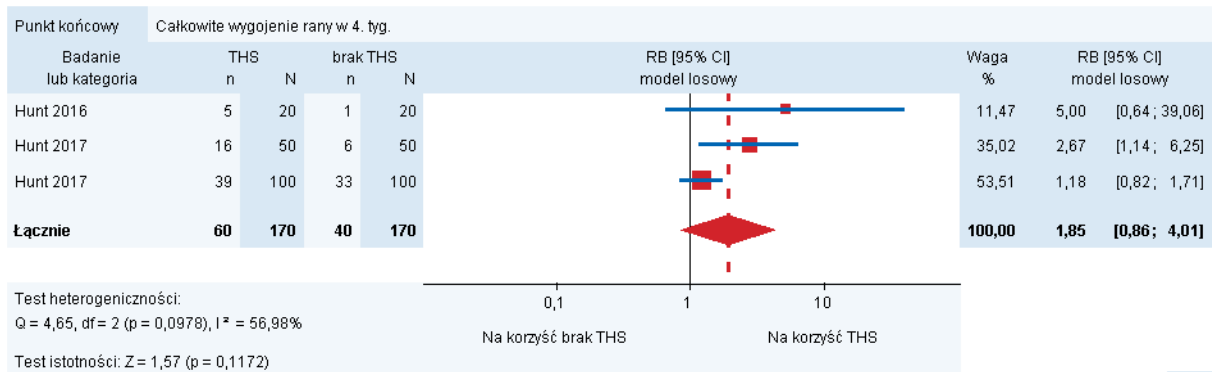
Wykres 27.
Nasilenie bólu w badaniu Hunt 2018 [15]



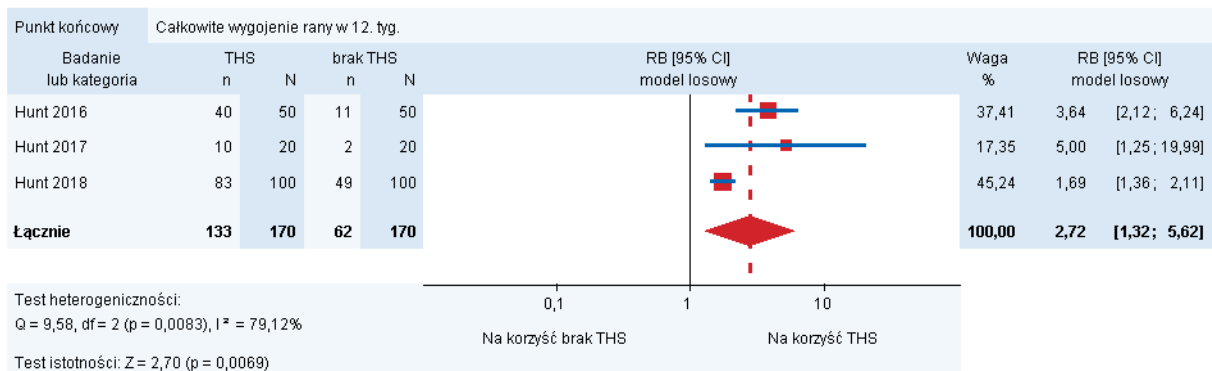
Wyleczone rany uznawano za bezbolesne, chyba że zgłoszono je jako bolesne w trakcie gojenia się podczas okresu obserwacji (żadnych nie zgłoszono). Uwzględniono wszystkie rany do momentu śmierci pacjenta lub utraty z okresu obserwacji. Czterech pacjentów w grupie TSH z utrzymującym się bólem rany przerwała przedwcześnie leczenie w tygodniu 9, 10, 16 i 21, a następnie zgłaszali odczuwanie zwiększonego bólu.

Aneks B. Wyniki meta-analizy

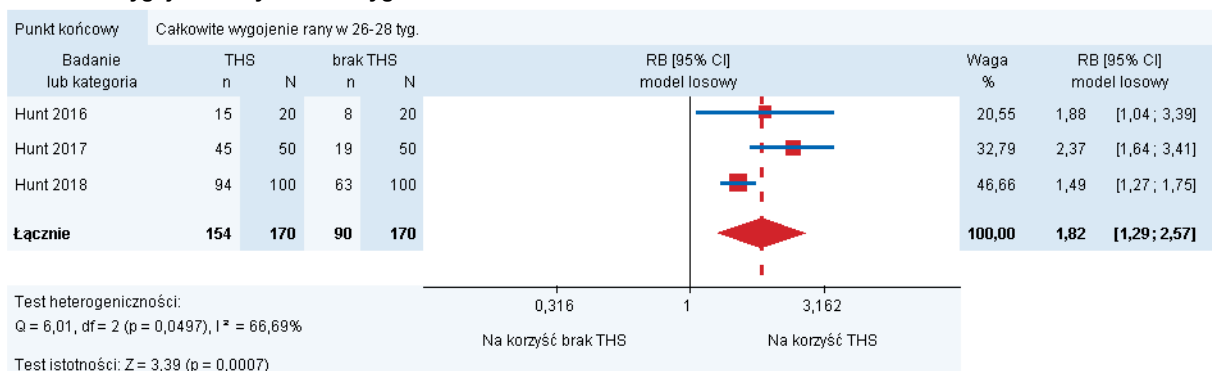
Wykres 28.
Całkowite wygojenie rany w 4. tygodniu leczenia – meta-analiza badań nRCT

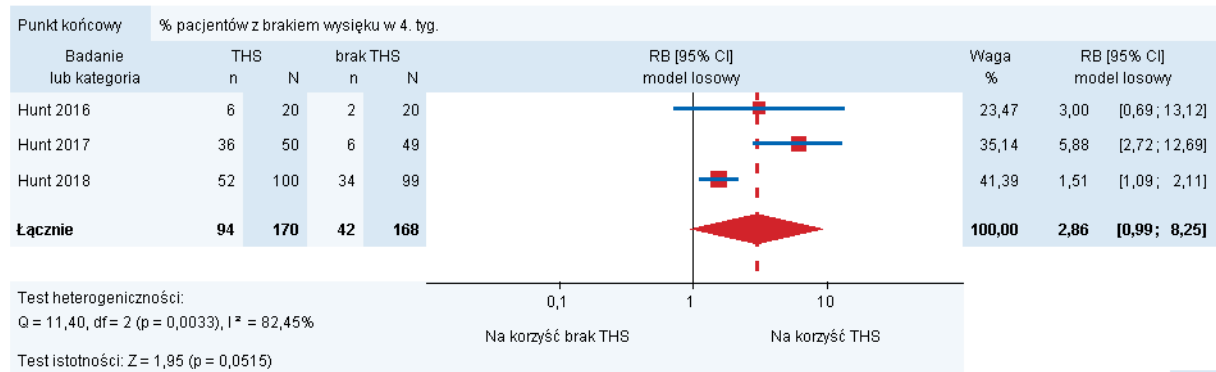
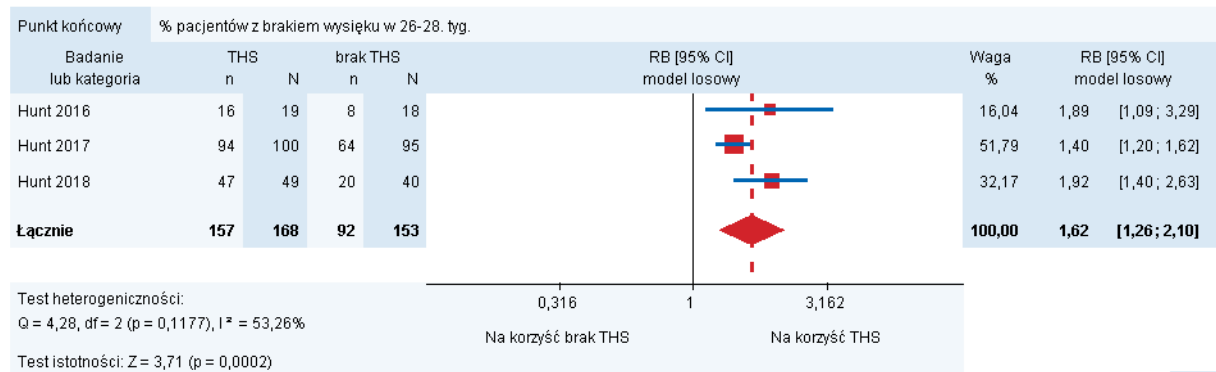
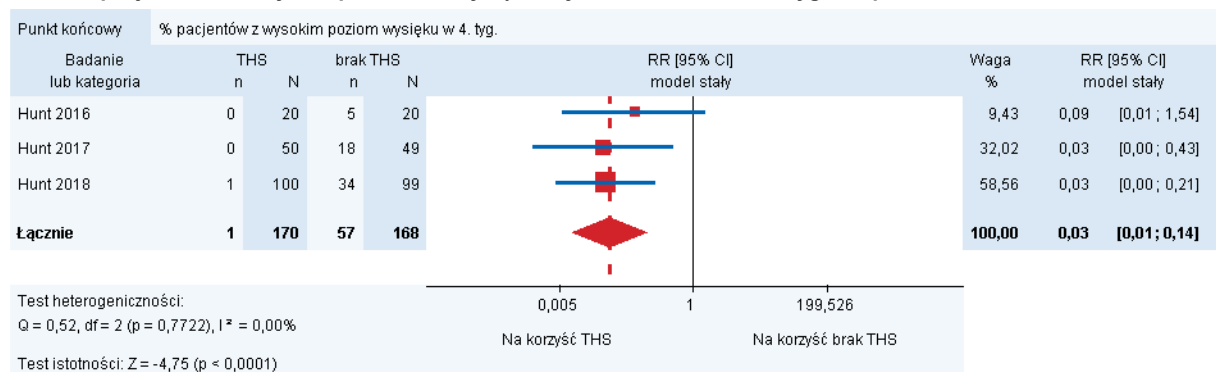


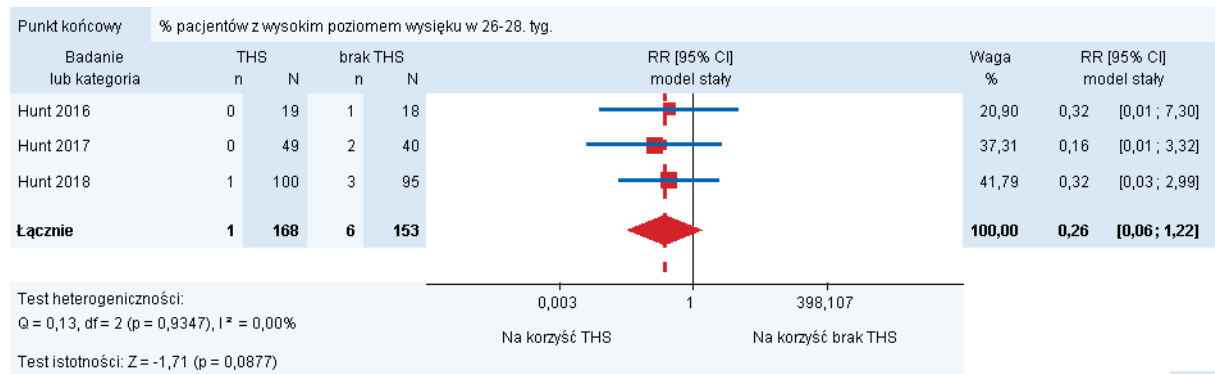
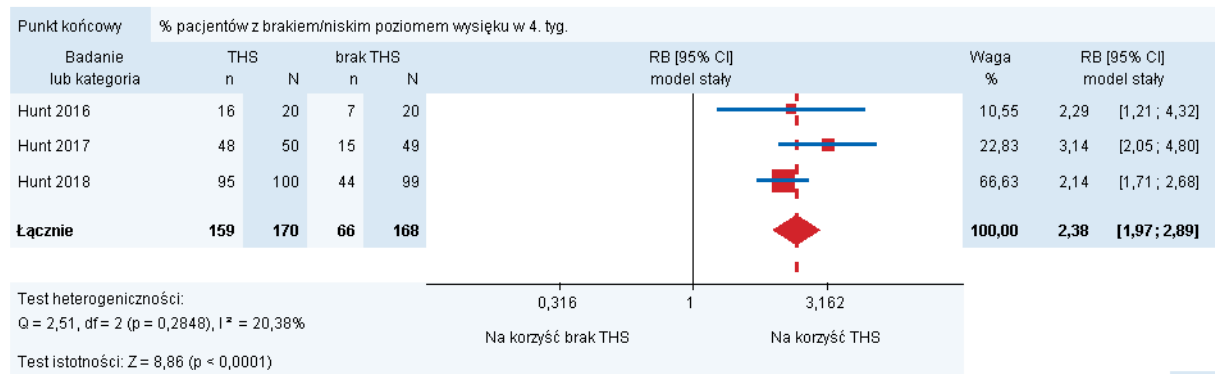
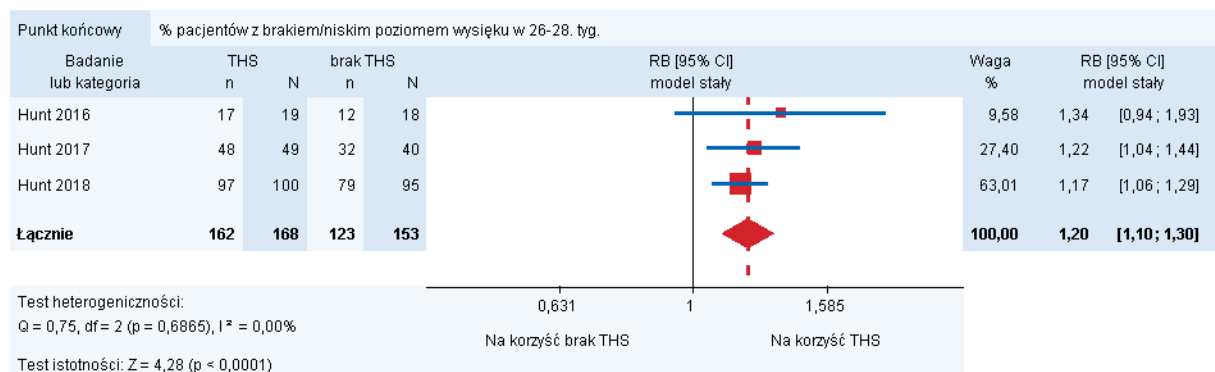
Wykres 29.
Całkowite wygojenie rany w 12. tygodniu leczenia – meta-analiza badań nRCT

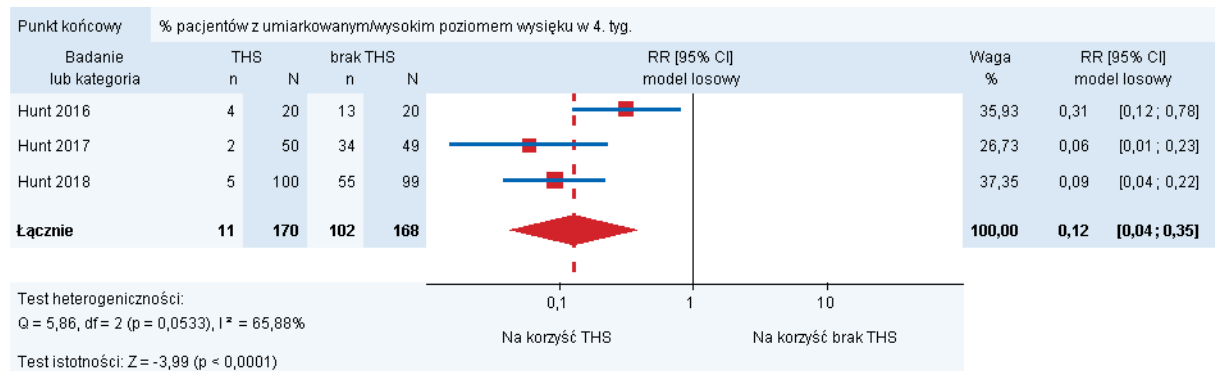
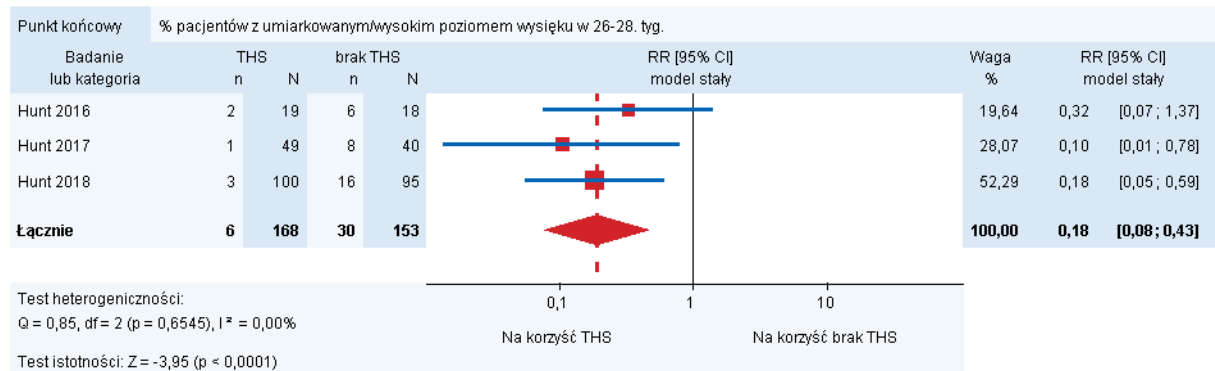
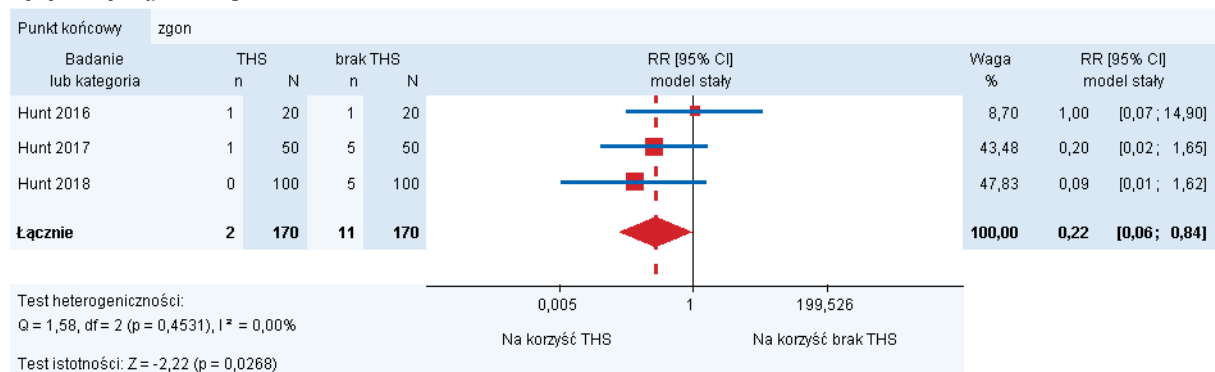


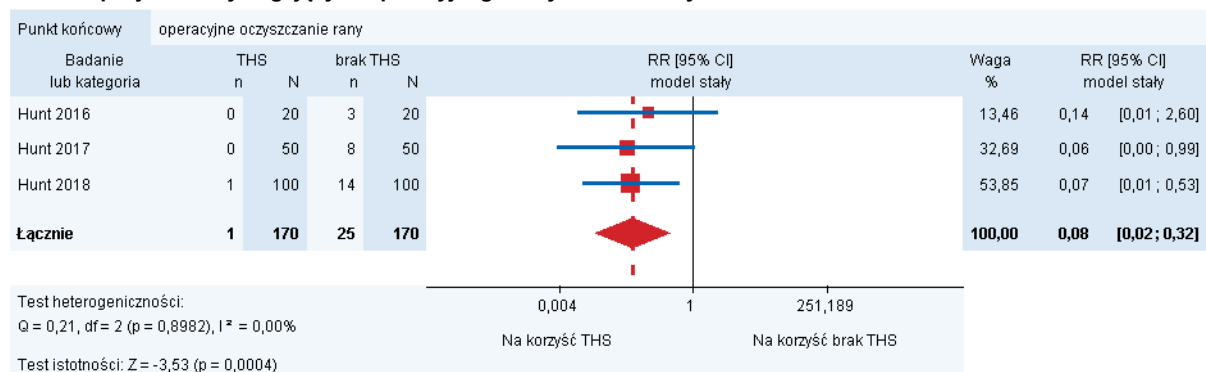
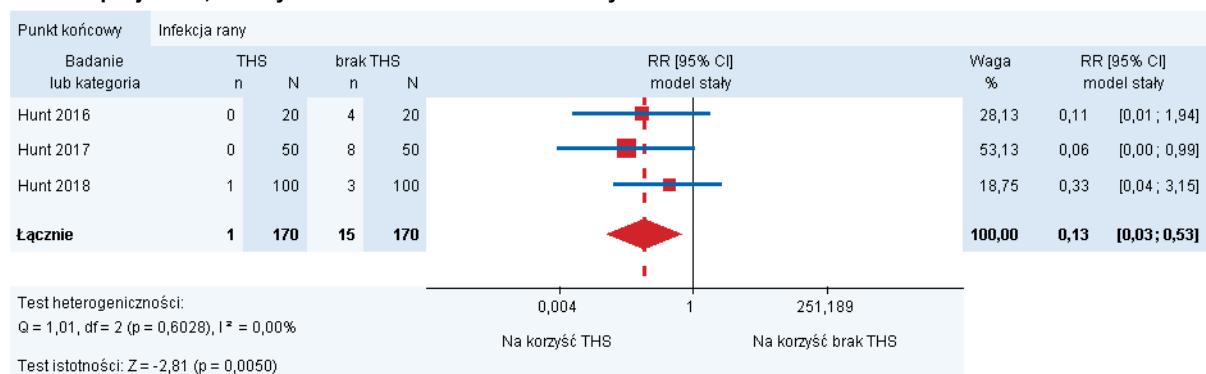
Wykres 30.
Całkowite wygojenie rany w 26-28. tygodniu leczenia – meta-analiza badań nRCT



Wykres 31.**Odsetek pacjentów, u których nie raportowano wysięku w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT****Wykres 32.****Odsetek pacjentów, u których nie raportowano wysięku w 26/28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT****Wykres 33.****Odsetek pacjentów, u których raportowano wysięk o wysokim nasileniu w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT**

Wykres 34.**Odsetek pacjentów, u których raportowano wysięk o wysokim nasileniu w 26/28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT****Wykres 35.****Odsetek pacjentów, u których raportowano brak wysięku lub niski poziom wysięku w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT****Wykres 36.****Odsetek pacjentów, u których raportowano brak wysięku lub niski poziom wysięku w 26/28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT**

Wykres 37.**Odsetek pacjentów, u których raportowano umiarkowany lub wysoki poziom wysięku w 4. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT****Wykres 38.****Odsetek pacjentów, u których raportowano brak wysięku lub niski poziom wysięku w 26-28. tyg. terapii – meta-analiza badań nRCT****Wykres 39.****Ryzyko wystąpienia zgonu – meta-analiza badań nRCT**

Wykres 40.**Odsetek pacjentów wymagających operacyjnego oczyszczenia rany – metaanaliza badań nRCT****Wykres 41.****Odsetek pacjentów, u których doszło do zainfekowania rany – metaanaliza badań nRCT**

Aneks C. Wyniki wyszukiwania

Tabela 37.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
1	Wound and injuries [MESH]	928 116
2	Wound* OR ulcer* OR diabetic foot OR skin barrier recovery OR healing	775 227
3	#1 OR #2	1 490 934
4	(topical hemoglobin) OR (topical haemoglobin) OR (topical oxygen therapy) OR Granulox OR (hemoglobin spray) OR (haemoglobin spray)	1740
5	#3 and #4	551
Data przeszukania: 28.04.2021		

Tabela 38.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
1	'wound'/exp	299 909
2	Wound* OR ulcer* OR (diabetic foot) OR (skin barrier recovery) OR healing	929 863
3	#1 OR #2	978 724
4	(topical hemoglobin) OR (topical haemoglobin) OR (topical oxygen therapy) OR Granulox OR (hemoglobin spray) OR (haemoglobin spray)	5754
5	#3 and #4	1596
Data przeszukania: 28.04.2021		

Tabela 39.
Wyniki wyszukiwania w bazie COCHRANE

Lp.	Zapytanie	Wynik
1	MeSH description: [Wounds and injuries] explode all trees	26 194
2	Wound* OR ulcer* OR diabetic foot OR skin barrier recovery OR healing	69 459
3	#1 OR #2	88 461
4	(topical hemoglobin) OR (topical haemoglobin) OR (topical oxygen therapy) OR Granulox OR (hemoglobin spray) OR (haemoglobin spray)	768
5	#3 and #4	292
Data przeszukania: 28.04.2021		

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych

D.1. Badania RCT

Tabela 40.
Charakterystyka badania Arenbergerova 2013

Arenbergerova 2013 [8]			
Prospektywne, randomizowane, pojedynczo zaślepione, jednośrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności aerozolu z hemoglobina (dodanego do standardowego postępowania) w leczeniu owrzodzeń żylnych nóg w porównaniu z grupą kontrolną.			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
1) Pacjenci >18 roku życia; 2) Owrzodzenie żyłne nogi o średnicy minimum 1,6 cm i maksymalnej powierzchni 50 cm ² utrzymujące się przez >8 tygodni; 3) Wskaźnik kostka-ramię (ABI) >0,8, w celu wykluczenia tętniczej przyczyny powstania owrzodzenia.	1) Zapalenie naczyń; 2) Owrzodzenie o innej etiologii niż żylna; 3) Leczenie antybiotykami ogólnoustrojowymi, kortykosteroidami lub innymi doustnymi lekami immunosupresyjnymi przed lub w trakcie badania; 4) Ciąża.		
Punkty końcowe			
I-rzędowy PK: zmniejszenie rozmiaru rany lub zamknięcia rany w 13 tyg.; Pozostałe PK: zmniejszenie rozmiaru rany w czasie, jakość gojenia rany (tkanka martwicza, powłoka fibryny, granulacja i nabłonkowanie), nasilenie bólu w skali VAS, bezpieczeństwo			
Charakterystyka populacji			
Cecha	THS	PLC	
Liczebność grup	36	36	
Wiek w latach: średnia (SD)	65 (bd)	59 (bd)	
Płeć (%)	Kobiety	69%	58%
	Mężczyźni	31%	42%
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca	bd	bd
	Nadciśnienie	bd	bd
	Niewydolność żył	bd	bd
	Miażdżyca	bd	bd
Charakter rany (%)	Owrzodzenie żyłne nogi	100%	100%
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [tyg.]		104 (13-113)	104 (13-113)
Rozmiar rany: średnia (SD) [cm²]		18,7 (9,9)	17,5 (9,3)
Ból w skali VAS: średnia		5,8 ^a	5,1 ^a
Interwencja			
Układ badania		Równoległy	

Arenbergerova 2013 [8]					
Interwencja	THS: 10% roztwór hemoglobiny w aerozolu наносzony na oczyszczoną ranę, pokryty opatrunkiem z nanowłókiem utwalonym gazą PLC: 0,9% NaCl наносzony na oczyszczoną ranę, pokryty opatrunkiem z nanowłókiem utwalonym gazą. Roztwory nakładano codziennie podczas wymiany opatrunku.				
Kointerwencje	Kompresjoterapia zgodnie z aktualnymi wytycznymi obowiązującymi w Czechach. Zainicjowana 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Opatrunek zakładany na dzień, zdejmowany na noc.				
Okres leczenia [tyg.]	13				
Okres obserwacji	bd				
Uwagi	Pacjenci podlegali hospitalizacji przez pierwsze 2 tyg. terapii; następnie kontynuowali terapię w domu z pomocą pielęgniarki. Po zakończeniu badania wizyty pacjentów u badacza odbywały się raz na tydzień. Pacjentom zaoferowano również kontynuację leczenia, jeśli rana nie została w pełni zamknięta. Z opcji tej skorzystało 11 pacjentów z grupy THS oraz 31 pacjentów z grupy PLC.				
Metodyka					
Kierunek obserwacji	Prospektywne				
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA				
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>				
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1				
Ukrycie kodu randomizacji	bd				
Zaślepienie	Pojedyncze (pacjent, lekarz oceniający wyniki)				
Metoda analizy wyników	bd				
Utrata z badania n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;">THS: 2/36 (6%)</td> <td style="text-align: center;">PLC: 5/36 (14%)</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjęcie do szpitala z powodu innej choroby, n=1 • Ciężka infekcja rany, n=1 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Nieprzestrzeganie zaleceń, n=1 • Brak odpowiedzi na leczenie, n=4 </td> </tr> </table>	THS: 2/36 (6%)	PLC: 5/36 (14%)	<ul style="list-style-type: none"> • Przyjęcie do szpitala z powodu innej choroby, n=1 • Ciężka infekcja rany, n=1 	<ul style="list-style-type: none"> • Nieprzestrzeganie zaleceń, n=1 • Brak odpowiedzi na leczenie, n=4
THS: 2/36 (6%)	PLC: 5/36 (14%)				
<ul style="list-style-type: none"> • Przyjęcie do szpitala z powodu innej choroby, n=1 • Ciężka infekcja rany, n=1 	<ul style="list-style-type: none"> • Nieprzestrzeganie zaleceń, n=1 • Brak odpowiedzi na leczenie, n=4 				
Metodyka implementacji danych utraconych	bd				
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Związek przyczynowo skutkowy działań niepożądanych definiowano jako: spowodowane leczeniem prawdopodobnie spowodowane leczeniem niezależne od stosowanego leczenia Wszystkie AE, które wystąpiły podczas badania zostały niezwłocznie zgłoszone i udokumentowane.				
Sponsor badania	Minister Zdrowia w Czechach				
Lokalizacja	Praga, Czechy				

a) Dane dla pacjentów zgłaszających ból na początku badania.

Tabela 41.
Charakterystyka badania Arenberger 2011

Arenberger 2011 [7]		
Prospektywne, randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność aerozolu z hemoglobina (dodanego do standardowego postępowania) w leczeniu przewlekłych ran w dolnej części nogi w porównaniu z grupą kontrolną		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Rany utrzymujące się przez ≥ 8 tygodni, leczone nieskutecznie popularnymi w regionie metodami terapeutycznymi; 2) Wiek >20 lat; 3) Rana zlokalizowana w dolnej części nogi (w okolicy kostki); 4) Pacjenci stosujący adekwatną terapię choroby podstawowej będącej przyczyną powstania rany; 5) Powierzchnia rany mniejsza niż 35 cm^2 sięgająca najdalej do tkanki podskórnej (stopień 2 lub 3 wg skali Daniela); 6) Wyłącznie lokalny stan zapalny.	1) Znana alergia na jakikolwiek ze składników preparatu; 2) Miejscowa niedrożność układu dużych naczyń krwionośnych nogi; 3) Ciężka lipodermatoskleroza; 4) Erozja granic rany; 5) Ciężka choroba ogólnoustrojowa; 6) Palenie ponad 20 papierosów dziennie; 7) Nadużywanie a alkoholu lub narkotyków; 8) Ciąża.	
Punkty końcowe		
I-rzędowy PK: Czas do całkowitego zamknięcia rany; Pozostałe PK: Odsetek osób, u których doszło do wyleczenia rany, bezpieczeństwo terapii.		
Charakterystyka populacji		
Cecha	THS ^a	
Liczebność grup	42	
Wiek w latach: średnia (zakres)	63,7 (19-81)	
Płeć (%)	Kobiety	67%
	Mężczyźni	33%
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca	69%
	Nadciśnienie	57%
	Niewydolność żył	90%
	Miażdżyca	86%
Charakter rany (%)	Owrzodzenie nogi ^b	100%
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [tyg.]		44,8 (4-816)
Rozmiar rany: średnia (SD) [cm ²]		bd
Ból w skali VAS: średnia		bd
Interwencja		
Układ badania	RCT: Równoległy	
Interwencja	<p>THS: Cienka warstwa roztworu z hemoglobina nanoszona na oczyszczoną ranę następnie pokrywaną porowatym opatrunkiem. Roztwór nakładany początkowo codziennie, wraz z postępem leczenia możliwe wydłużenie interwału pomiędzy podaniami (na dwa/trzy dni).</p> <p>brak THS: Leczenie antyseptyczne, oczyszczanie rany poprzez pocieranie wacikami nasączonymi dwoma różnymi środkami antyseptycznymi (0,12% chlorkiem benzalkoniowym oraz 0,8% roztworem jodu), pokrycie rany cienką warstwą wazeliny i sterylnym bawełnianym opatrunkiem co 2 dzień.</p>	
Kointerwencje	Brak danych	
Okres leczenia [tyg.]	RCT: 26	
Okres obserwacji	bd	

Arenberger 2011 [7]

Uwagi

Ze względu na korzystne wyniki obserwowane w grupie interwencyjnej badanie RCT przerwano po 6 miesiącach. Pacjenci grupy kontrolnej, którzy nie uzyskali optymalnych efektów leczenia w ciągu 6 miesięcy trwania badania, rozpoczęli terapię hemoglobina w aerozolu. Na tym etapie badania do leczenia włączano również pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania porównawczego.

Metodyka

Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Randomizacja	Tak, w stosunku 1:1
Ukrycie kodu randomizacji	bd
Zaślepienie	NIE
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania n/N (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Sponsor badania	Minister zdrowia w prowincji Tamaulipas, Meksyk
Lokalizacja	Ciudad Victoria, Meksyk

a) Przedstawiona charakterystyka obejmuje wszystkich pacjentów przyjmujących interwencje (n=42), w tym uczestnicy randomizowanej fazy badania (n=28); b) niewydolność żylną stwierdzono u 90% charakteryzowanych pacjentów, nie sprecyzowano jednak etiologii poddawanych leczeniu ran.

Tabela 42.
Charakterystyka badania HAWS

HAWS [11, 12]

Prospektywne, randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność aerozolu z hemoglobina (dodanego do standardowego postępowania) w leczeniu owrzodzeń stopy w porównaniu z grupą kontrolną.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Wiek >18 lat; 2) Owrzodzenie stopy utrzymujące się przez ≥ 2 tygodnie (po zakończeniu okresu screeningu okres utrzymywania się rany wynosił 4 tygodnie)</p> <p>Kryteria włączenia do fazy eksperymentalnej badania: 1) rana, w przypadku której w czasie okresu screeningu (2 tyg.) obserwowano <50% wygojenia (przez pierwszych 11 mies. badania punkt odcięcia wynosił 30%)</p>	<p>1) Choroba psychiczna lub inny stan medyczny, który wpływa na świadome wydanie zgody na udział w badaniu oraz stosowanie się do protokołu badania; 2) Osobiste uprzedzenia do stosowania wieprzowej hemoglobiny; 3) ABI <0,6; 4) Ciąża 5) Aktywna infekcja, która nie może być leczona w poradni podologicznej.</p>
Punkty końcowe	
<p>I-rzędowy PK: procentowa zmiana rozmiaru rany w 12 tyg. w porównaniu z tygodniem 0.; Pozostałe PK: wygojenie rany, zmiana statusu rany ocenianego z zastosowaniem indeksu PUSH; bezpieczeństwo</p> <p>ISRCTN registry^a: ocena stopnia owrzodzenia w skali Texas Univt, zamknięcie rany, mobilność pacjentów w skali LifeSpace, nasilenie bólu w skali VAS, jakość życia w skali EQ5D, status rany (wyleczona, nie wyleczona, nawrót)</p>	

HAWS [11, 12]		
Charakterystyka populacji		
Cecha	THS	SoC
Liczebność grup	21 ^b	17 ^c
Wiek w latach: mediana (IQR)	64 (16)	64 (22)
Płeć (%)	Kobiety	52%
	Mężczyźni	48%
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca	67%
	Nadciśnienie	bd
	Niewydolność żył	bd
	Miażdżyca	bd
Charakter rany (%)	Owrzodzenie stopy	100%
Czas utrzymywania się rany: mediana (IQR) [tyg.]		17 (96)
Rozmiar rany: mediana (IQR) [cm ²]		0,91 (1,21)
Ból w skali VAS: średnia		bd
Interwencja		
Układ badania	Równoległy	
Interwencja	<p>THS: 10% roztwór hemoglobiny w aerozolu (Granulox®) наносzony na oczyszczoną ranę z odległości 5-10 cm, aplikowany przez 1-2 sekundy do całkowitego pokrycia powierzchni rany, pokryty opatrunkiem. Roztwór nakładano dwa razy w tygodniu podczas wymiany opatrunku. W trakcie pierwszej wizyty w tygodniu stosowano standardowe przygotowanie rany w tym usuwano tkankę martwiczą przed aplikacją preparatu, w trakcie drugiej wizyty w tygodniu ranę przemywano jedynie roztworem soli fizjologicznej, a następnie aplikowano preparat.</p> <p>SoC: Terapia standardowa, wizyty odbywały się raz w tygodniu</p>	
Kointerwencje	<p>Pacjenci otrzymywali standardową terapię, w tym usunięcie tkanki martwiczej, antybiotykoterapię, odciążenie nogi jeżeli było wskazane. Wybór opatrunku zależał od wytycznych panujących w ośrodku</p>	
Okres leczenia [tyg.]	12	
Okres obserwacji	<p>Max. 20 tygodni: Faza screeningu: 2 tygodnie Faza leczenia: 12 tygodni Faza długoterminowej obserwacji: do 18 tygodnia</p>	
Uwagi	<p>Pacjenci leczeni preparatem Granulox odbywali wizyty dwa razy w tygodniu zaś pacjenci z grupy kontrolnej odbywali wizyty raz w tygodniu w 12-tygodniowym okresie leczenia. W 18 tygodniu lekarze dzwonili do pacjentów w celu sprawdzenia statusu rany oraz wystąpienia działań niepożądanych.</p>	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Prospektywne	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	

HAWS [11, 12]	
Randomizacja	TAK, w stosunku 1:1 Ze stratyfikacją ze względu na etiologię rany (owrzodzenie cukrzycowe lub owrzodzenie nie związane z cukrzycą) oraz ze względu na wielkość rany: wskaźnik PUSH <5 lub ≥5). Randomizację przeprowadzono z użyciem oprogramowania randomizer.org.
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe, korzystano z oprogramowania randomizer.org, kod alokacji przydzielany przez niezależnego administratora
Zaślepienie	Brak
Metoda analizy wyników	ITT dla punktów końcowych oceniających wielkość rany oraz wskaźnik PUSH; Wszyscy pacjenci którzy zostali włączeni do eksperymentalnej fazy badania zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa.
Utrata z badania n/N (%)	THS: 6/21 (29%) PLC: 3/17 (17%) • Zgony, n=1 • Wycofanie zgody na udział w badaniu, n=5 ^d • Wycofanie zgody na udział w badaniu, n=1 • Amputacja; n=2
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF, za wyjątkiem pacjentów, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu lub zostali wykluczeni z powodów medycznych (np. z powodu amputacji), w których przypadku nie implementowano danych utraconych od momentu wykluczenia z badania
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Działania niepożądane (AE) oraz ciężkie działania niepożądane (SAE) zostały predefiniowane w protokole badania
Sponsor badania	Grant naukowy: Mólnycke Health Care ^e
Lokalizacja	Cumbria, Wielka Brytania

a) Punkty końcowe wymienione w raporcie ISRCTN Registry, nieraportowane w publikacji; b) 5 pacjentów miało więcej niż 1 owrzodzenie; c) 7 pacjentów miało więcej niż 1 owrzodzenie; d) 4 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu: 1 ze względu na zbyt częste wizyty kontrolne, 1 ze względu na brak przekonania o skuteczności interwencji; u 1 pacjenta zaprzestano terapii z inicjatywy lekarza (próba opanowania infekcji przy minimalizacji wpływu innych czynników); e) zgodnie z wpisem w raporcie ISRCTN Registry: Infirst Healthcare Limited.

D.2. Badania nRCT

Tabela 43.
Charakterystyka badania Hunt 2016

Hunt 2016 [13, 22]	
Prospektywne, jednoośrodkowe badanie eksperymentalne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aerozolu z hemoglobina (dodanego do standardowego postępowania) u pacjentów z przewlekłym owrzodzeniem w ZSC w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Grupa badana: 1) Pacjenci w wieku >18 lat ze stwierdzoną stopą cukrzycową nieodpowiadającą na leczenie, tj. <40% redukcja owrzodzenia w ostatnich 12 tygodniach; 3) Owrzodzenie zlokalizowane poniżej kostki oraz wynik w skali SINBAD ≤2</p> <p>Historyczna grupa kontrolna: Kryteria włączenia jak dla grupy badanej. Pacjenci poddawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.</p>	<p>1) Zainfekowane owrzodzenie; 2) Leczenie ogólnoustrojową antybiotykoterapią lub kortykosteroidami; 3) Kobiety w ciąży i karmiące piersią; 4) Wskaźnik kostka-ramię <0,5, ciśnienie w palcu u nogi <70mmHg lub poziom hemoglobiny A1c >10% (13,3 mmol/l).</p>
Oceniane punkty końcowe	
<p>I-rzędowy PK: wyleczenie rany w 28. tyg.; Pozostałe PK: zmiana wielkości rany, poziom wysięku, powierzchnia tkanki martwiczej, ból, bezpieczeństwo</p>	

Hunt 2016 [13, 22]		
Charakterystyka populacji		
Cecha	THS	brak THS (historyczna grupa kontrolna)
Liczebność grup	20	20
Wiek w latach: średnia (zakres)	55,0 (18-89)	54,4 (26-85)
Płeć (%)	Mężczyźni	50%
	Kobiety	50%
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca	100%
	Nadciśnienie	bd
	Niewydolność żył	bd
	Miażdżyca	bd
Charakter rany (%)	ZSC	100%
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [tyg.]	25 (13-78)	23 (13-52)
Rozmiar rany: średnia (SD) [cm ²]	5,1 (bd)	6,6 (bd)
Ból w skali VAS: średnia	5,1	5,1
Interwencja		
Układ badania	Badanie jednoramienne z historyczną próbą kontrolną	
Interwencja	<p>THS: Roztwór hemoglobiny w aerozolu (Granulox®) podawany 2 razy tygodniu (przez pielęgniarkę) aż do całkowitego zamknięcia rany. Możliwe dodatkowe aplikacje i wymiany opatrunku jeśli konieczne do prawidłowej opieki nad raną.</p> <p>Historyczna grupa kontrolna: Terapia standardowa.</p>	
Kointerwencje	<p>W grupie badanej kontynuowano stosowane wcześniej metody terapii, w tym opatrunki oraz sprzęty odciążające. Środki odciążające (buty chirurgiczne, powietrzne, piankowe i opatrunki gipsowe) stosowało 55% pacjentów w każdej z grup. W obu grupach, w zależności od potrzeby przeprowadzano również proces oczyszczania rany.</p>	
Okres leczenia [tyg.]	28	
Okres obserwacji [tyg.]	28	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID	
Kierunek badania	Prospektywny (retrospektywna grupa kontrolna)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Utrata z badania, n (%)	<p>THS: 4/20 (20%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon, n=1 • przerwanie terapii, n=3. 	<p>Historyczna grupa kontrolna: 1/20 (5%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon, n=1.
Metody implementacji danych utraconych	bd	
Metoda analizy wyników	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wie ka Brytania	
Sponsor badania	Infirfirst Healthcare	

Tabela 44.
Charakterystyka badania Hunt 2017

Hunt 2017 [14]			
<p>Prospektywne, jednoośrodkowe badanie eksperymentalne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aerozolu z hemoglobina (dodanego do standardowego postępowania) u pacjentów z ranami przewlekłymi w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.</p>			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<p>Grupa badana: 1) Pacjenci z niegojącymi się ranami, tj. <40% redukcja owrzodzenia w ostatnich 4 tygodni pomimo stosowania terapii standardowej (zgodnej z obowiązującymi wytycznymi)</p> <p>Historyczna grupa kontrolna: Kryteria włączenia jak dla grupy badanej. Pacjenci poddawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.</p>	<p>1) Ostre niedokrwienie kończyn; 2) Infekcja rany; 3) Ciąża lub karmienie piersią.</p>		
Oceniane punkty końcowe			
wyleczenie rany, zmiana wie kości rany, poziom wysięku, powierzchnia tkanki martwiczej, ból, bezpieczeństwo			
Charakterystyka populacji			
Cecha	THS	brak THS (historyczna grupa kontrolna)	
Liczebność grup	50	50	
Wiek w latach: średnia (zakres)	51,9 (9-90)	49,7 (8-92)	
Płeć (%)	Mężczyźni	44%	46%
	Kobiety	56%	54%
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca	bd	bd
	Nadciśnienie	bd	bd
	Niewydolność żył	bd	bd
	Miażdżyca	bd	bd
Charakter rany (%)	Owrzodzenie żylnego	24%	18%
	ZSC	6%	16%
	Urazowa	44%	38%
	Oparzenie	10%	12%
	Pooperacyjna	10%	10%
	Odleżyna	4%	4%
	Inne	2%	2%
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [tyg.]	10 (4-35)	14 (4-43)	
Rozmiar rany: średnia (zakres) [cm ²]	31,6 (0,2-311)	98,4 (0,6-1492)	
Ból w skali VAS: średnia	4,6	3,2	
Interwencja			
Układ badania	Badanie jednoramienne z historyczną próbą kontrolną		
Interwencja	<p>THS: Roztwór hemoglobiny w aerozolu (Granulox®) podawany 2 razy tygodniu aż do wyleczenia rany (samodzielnie lub przez opiekuna).</p> <p>Historyczna grupa kontrolna: Terapii standardowa.</p>		

Hunt 2017 [14]	
Kointerwencje	W grupie badanej kontynuowano stosowane wcześniej metody terapii. Oczyszczanie rany przeprowadzano w obu grupach, w zależności od potrzeby.
Okres leczenia [tyg.]	26
Okres obserwacji [tyg.]	26
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID
Kierunek badania	Prospektywny (retrospektywna grupa kontrolna)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Utrata z badania, n (%)	THS: 1/50 (2%): • zgon, n=1 Historyczna grupa kontrolna: 10/50 (20%): • zgon, n=6; • inne, n=4.
Metody implementacji danych utraconych	bd
Metoda analizy wyników	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wie ka Brytania
Sponsor badania	Infirist Healthcare

Tabela 45.
Charakterystyka badania Hunt 2018

Hunt 2018 [15]		
Prospektywne, jednoosrodkowe badanie eksperymentalne prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aerozolu z hemoglobina (dodanego do standardowego postępowania) u pacjentów z ranami z martwicą w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Grupa badana: 1) Pacjenci z gojącymi się lub niegojącymi się ranami z $\geq 10\%$ pokryciem martwicą rozplywną; 2) Rana bez stwierdzonej infekcji wymagającej stosowania antybiotyków.	1) Cięża; 2) Rana zainfekowana.	
Historyczna grupa kontrolna: Kryteria włączenia jak dla grupy badanej. Pacjenci poddawani standardowej terapii w ośrodku na rok przed rozpoczęciem badania.		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: wyleczenie rany w 26. tyg.; Pozostałe PK: infekcje rany, wielkość rany, poziom wysięku, procentowa zawartość tkanki ziarninowej, nabłonkowej, martwiczej i nekrotycznej, widoczność kości i ścięgien, ból, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji		
Cecha	THS	brak THS (historyczna grupa kontrolna)
Liczebność grup	100	100
Wiek w latach: średnia (zakres)	42,5 (5-92)	39,3 (5-90)
Płeć (%)	Mężczyźni	48%
	Kobiety	52%
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca	bd

Hunt 2018 [15]			
	Nadciśnienie	bd	bd
	Niewydolność żył	bd	bd
	Miażdżyca	bd	bd
Charakter rany (%)	Owrzodzenie żyłne nogi	10%	11%
	ZSC	9%	0%
	Urazowa	35%	43%
	Oparzenie	10%	9%
	Pooperacyjna	7%	5%
	Inna	29%	32%
	Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [tyg.]	6,5 (2-65)	7,0 (3-78)
	Rozmiar rany: średnia (zakres) [cm ²]	26,9 (0,4-353,3)	17,0 (0,8-169,6)
Ból w skali VAS: średnia	6,2	3,4	
Interwencja			
Układ badania	Badanie jednoramienne z historyczną próbą kontrolną		
Interwencja	<p>THS: Roztwór hemoglobiny w aerozolu (Granulox®) rozpylany (przez pacjenta) 5-10 cm od rany przez 1-2 sekund 2 razy tygodniu aż do wyleczenia rany.</p> <p>Historyczna grupa kontrolna: Terapia standardowa.</p>		
Kointerwencje	W grupie badanej kontynuowano stosowane wcześniej metody terapii. Oczyszczanie rany przeprowadzono w obu grupach, w zależności od potrzeby.		
Okres leczenia [tyg]	26		
Okres obserwacji [tyg.]	26		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IID		
Kierunek badania	Prospektywny (retrospektywna grupa kontrolna)		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Utrata z badania, n (%)	THS: 0/100 (0%)	Historyczna grupa kontrolna: 5/100 (5%): • zgon, n=5.	
Metody implementacji danych utraconych	bd		
Metoda analizy wyników	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Lokalizacja badania	Wie ka Brytania		
Sponsor badania	Infirst Healthcare		

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności badań włączonych

E.1. Badania RCT

Tabela 46.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Arenbergerowa 2013 [8]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Arenbergerowa 2013	
Szczegóły badania	
Referencja	Arenbergerowa 2013
Projekt badania	
<input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	THS
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana rozmiaru owrzodzenia (13. tydzień)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	THS vs PLC -53% vs 21%
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane. Brak wystarczającego opisu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak przesłanek sugerujących problem z procesem randomizacji – charakterystyki grup badania były porównywalne.	<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie pojedynczo zaślepienie. Podkreślenie identycznej formulacji THS i placebo.	<u>N</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pielęgniarki sprawujące opiekę nad pacjentem w badaniu nie były zaślepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie poinformowano o żadnych odstępstwach od stosowania przypisanej interwencji.	<u>PN</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Brak informacji o rodzaju zastosowanej analizy.	<u>PN</u>
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Nie przedstawiono dowodów wskazujących na brak zaburzenia wyniku z powodu braku danych.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach. U 1 pacjenta wystąpiła ciężka infekcja rany – przyczyna bezpośrednio związana z poddawaną terapią raną. Brak wyniku mógł być zależny od jego prawdziwej wartości. Dodatkowo 4 pacjentów grupy kontrolnej przerwało udział w badaniu ze względu na brak skuteczności terapii.	<u>PT</u>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Istnieje prawdopodobieństwo, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości – odsetek pacjentów utraconych z okresu obserwacji jest stosunkowo wysoki (9%), 4 pacjentów grupy kontrolnej przerwało udział w badaniu ze względu na brak skuteczności terapii	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia, użyto odpowiednich narzędzi.	<u>N</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>N</u>
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie pojedynczo zaślepiione. Lekarze oceniający wyniki nie byli świadomi przydzielonej interwencji.	<u>N</u>
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	-	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiione dane?	Prawdopodobnie wszystkie punkty końcowe poddane zostały analizie zgodnie z pierwotnymi założeniami.	<u>PT</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak wystarczających informacji na temat założeń badania i planu analizy BI	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 47.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Arenberger 2011 [7]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Arenberger 2011		
Szczegóły badania		
Referencja	Arenberger 2011	
	Projekt badania	
	<input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
	Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	THS	Komparator: brak THS
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Czas do zamknięcia rany	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	-	
	Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
	<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
	Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
	<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
	Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
	<input type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie randomizowane. Brak wystarczającego opisu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie raportowano parametrów wyjściowych.	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<u>I</u>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie otwarte, brak zaślepienia.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie poinformowano o żadnych odstępstwach od stosowania przypisanej interwencji.	<u>PN</u>
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Brak opisu metody analizy. Wyniki wskazują na zastosowanie metody ITT	<u>PT</u>
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie raportowano wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do całkowitego zamknięcia rany)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak dowodów	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Istnieje możliwość, że brak wyniku zależał od prawdziwej wartości. Nie odniesiono się.	<u>I</u>
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Ponieważ raportowano informację na temat odsetka pacjentów, u których stwierdzono zamknięcie się rany po 6 miesiącach (dane dostępne dla wszystkich pacjentów fazy randomizowanej) nieprawdopodobnym jest, aby brak wyniku dla analizowanego punktu końcowego zależał od jego prawdziwej wartości	N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda pomiaru punktu końcowego była prawdopodobnie odpowiednia.	<u>PN</u>
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Prawdopodobnie zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	<u>PN</u>

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak zaślepienia, badanie otwarte.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ze względu na charakter punktu końcowego istnieje ryzyko, że na ocenę punktu końcowego mogła wpłynąć wiedza na temat interwencji.	PT
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Brak przesłanek wskazujących na możliwość wpływu wiedzy na temat interwencji na ocenę punktu końcowego	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaslepiene dane?	Brak informacji na temat pierwotnych założeń dot. analizy badania. Badanie otwarte bez zaślepienia.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak wystarczających informacji na temat założeń badania i planu analizy	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

Tabela 48.
Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu HAWS [11]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Arenbergerova 2013	
Szczegóły badania	
Referencja	HAWS
Projekt badania	
<input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	THS
Komparator:	brak THS
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Procentowa zmiana rozmiaru owrzodzenia (12. tydzień)
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	THS vs brak THS -52% vs 0%
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. Interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. Badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie randomizowane. Poprawny opis randomizacji oraz prawidłowe ukrycie kodu alokacji – wykorzystano z oprogramowania randomizer.org, kod alokacji przydzielany przez niezależnego administratora	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	ukrycie kodu alokacji – wykorzystano z oprogramowania randomizer.org, kod alokacji przydzielany przez niezależnego administratora	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Różnice pomiędzy parametrami wyjściowymi – czas utrzymywania się rany był dłuższy u pacjentów przypisanych do grupy THS.	PT

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie otwartej próby.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Pielęgniarki i lekarze sprawujące opiekę nad pacjentem w badaniu nie były zaślepione.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	U 1 pacjenta leczonego THS przerwano leczenie na 1 tydzień.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Przerwanie stosowania preparatu THS na 1 tydzień (pominięcie dwóch dawek) mogło wpłynąć na wynik leczenia rany.	PT
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Przerwanie leczenia wystąpiło jedynie w grupie THS.	N
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę ITT, a utracone dane implementowano metodą LOCF. Implementacji danych nie zastosowano dla pacjentów, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu, lub zostali wykluczeni ze względów medycznych.	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND
Ocena ryzyka błędu		Pewnie zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%. Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak dowodów	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Podano prawidłowy opis przyczyny utraty z badania w poszczególnych grupach. Z analizy wykluczono pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu amputacji (n=2 w grupie kontrolnej) co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki	I
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Istnieje prawdopodobieństwo, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości – odsetek pacjentów utraconych z okresu obserwacji jest stosunkowo duży (29% w grupie THS, 17% w grupie brak THS), z analizy wykluczono pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu amputacji	PT
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia, użyto odpowiednich narzędzi.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Zarówno w przypadku interwencji jak i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Tak, badanie otwartej próby.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Oceniano powierzchnię rany, jest to obiektywny punkt końcowy.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłepione dane?	Brak informacji na temat pierwotnych założeń dot. analizy badania. Badanie otwarte bez zasłepienia.	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak wystarczających informacji na temat założeń badania i planu analizy	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Wysokie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji Ocena w domenach 3., 4. Obejmuje ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach.

E.2. Badania nRCT

Tabela 49.
Ocena wiarygodności metodologicznej w skali NOS [40]

NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE										
Badanie	Selekcja pacjentów (maks. 4 pkt)				Porównywalność grup (maks. 2 pkt)		Wyniki (maks. 3 pkt)			Łącznie (maks. 9 pkt)
Hunt 2016 [13, 22]	1	0	1	1	1	0	1	1	1	7
Hunt 2017 [14]	1	0	1	1	1	0	1	1	1	7
Hunt 2018 [15]	1	0	1	1	1	0	1	1	1	7

E.3. Opracowania wtórne

Tabela 50.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16			
Hu 2020 [18]	N	C	N	C	T	T	N	C	T	T	N	BM	BM	BM	T	T	BM	N	niska
Loh 2020 [17]	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Elg 2018 [16]	T	N	T	N	N	N	N	C	BBR	T	N	BBR	T	N	N	N	N	N	krytycznie niska
Kröger 2020 [19]	N	N	N	C	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	N	T	krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBR – brak badań randomizowanych; BBN – brak badań nierandomizowanych;
Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 51.
Definicja punktów końcowych

Badanie	Definicja
Całkowite wygojenie rany	
Hunt 2016 [13, 22]	Osiągnięcie całkowitej epitelializacji rany.
Hunt 2017 [14]	Osiągnięcie całkowitej epitelializacji rany.
Hunt 2018 [15]	Osiągnięcie całkowitej epitelializacji rany.
Zmiana wielkości rany	
Arenbergerova 2013 [6]	Brzeży rany zaznaczono na trójwartwowej przezroczystej folii, zeskanowano elektronicznie i zmierzono powierzchnię w programie komputerowym. Pomiary były dokonywane po oczyszczeniu rany, w dniach 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, i 91.
HAWS [19]	Pomiaru dokonywano z użyciem siatki pomiarowej, pole powierzchni mierzono z zastosowaniem programu Acrobat Reader. Dokonano również ilościowej oceny stanu rany przy użyciu skali PUSH (ang. <i>Pressure Ulcer Scale for Healing</i>)
Hunt 2016 [9, 17]	Wielość rany była mierzona za pomocą jednorazowej linijki, będącej częścią zestawu do zmiany opatrunków, jednakowej dla każdego lekarza
Hunt 2017 [10]	Wielkość rany oceniano za pomocą jednorazowej papierowej linijki – mierzono maksymalną długość, którą mnożono przez maksymalną prostopadłą szerokość i $\pi/4$ (w ten sposób obliczano powierzchnie, zakładając, że każda rana ma owalny kształt).
Hunt 2018 [11]	Ocena rozmiaru rany obejmowała pomiar jej długości oraz szerokości
Inne parametry związane z gojeniem i stanem rany	
Arenbergerova 2013 [6]	Odsetek tkanki nekrotycznej, powłoki fibrynowej, stopnia granulacji i epitelializacji oceniany był w dniach 0, 15, 42, i 91. Wykonywano zdjęcia rany przed rozpoczęciem badania oraz w czasie jego trwania.
HAWS [19]	Dokonano ilościowej oceny stanu rany przy użyciu skali PUSH (ang. <i>Pressure Ulcer Scale for Healing</i>).
Hunt 2016 [9, 17]	Dane odnośnie ilości wysięku i tkanki martwiczej rozplywnej oceniane były przez lekarza przy każdej zmianie opatrunku z użyciem standardowego formularza. Poziom wysięku klasyfikowano jako niski/umiarkowany/wysoki.
Hunt 2017 [10]	Poziom wysięku i poziom tkanki martwiczej rozplywnej mierzono używając formularza <i>Wound Healing and Wound Exudate Continuum</i> [41]. Poziom wysięku klasyfikowano jako niski/umiarkowany/wysoki. Rany wygojone traktowano jako rany bez tkanki martwiczej rozplywnej.
Hunt 2018 [11]	Rany oceniano na każdej wizycie zgodnie z użyciem standardowego formularza. Powierzchnię tkanki nekrotycznej lub tkanki martwiczej rozplywnej mierzono za pomocą sterylnej linijki. Rany wygojone traktowano jako rany bez tkanki martwiczej rozplywnej. Poziom wysięku klasyfikowano jako: brak wysięku, niski poziom, umiarkowany poziom i wysoki poziom
Nasilenie bólu	
Arenbergerova 2013 [6]	Oceniano nasilenie bólu w skali VAS gdzie 0 oznacza brak bólu a 10 najwyższe możliwe nasilenie bólu.
Hunt 2016 [9, 17]	Ból oceniany był za pomocą wskaźnika McGill u wszystkich pacjentów raportujących ból w baseline z zastosowaniem 10-stopniowej wizualnej skali analogowej gdzie 0 oznacza brak bólu a 10 ból o największym możliwym nasileniu (skala VAS).
Hunt 2017 [10]	Oceniano używając za pomocą wskaźnika McGill z zastosowaniem 10-stopniowej wizualnej skali analogowej gdzie 0 oznacza brak bólu a 10 ból o największym możliwym nasileniu (skala VAS). Pomiary dokonywane były przed zmianą opatrunku. Rany wyleczone traktowano jak niebojące.

Badanie	Definicja
Hunt 2018 [11]	Oceniano nasilenie bólu przed zmianą opatrunku z zastosowaniem 10-centymetrowej skali VAS u wszystkich pacjentów, którzy zgłaszali ból na początku badania. Rany wyleczone traktowano jak nie bolące

W pozostałych przypadkach nie podano definicji punktu końcowego.

Aneks G. Badania kliniczne w toku

W celu identyfikacji badań w toku przeszukano rejestry badań klinicznych w tym ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register [42, 43]. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie w toku (NCT04181320), oceniające skuteczność preparatu Granulox w porównaniu do standardowej terapii u pacjentów z żyłnymi owrzodzeniami nóg. Planowana data zakończenia badania to 31.12.2022 r. [44].

Tabela 52.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT04181320 [3]	RCT (w trakcie rekrutacji)	Pacjenci z żyłnymi owrzodzeniami nóg	254	Granulox® vs brak THS	08.06.2020 / 31.12.2022 (Molnlycke Health Care AB)
EU Clinical Trial Register					
Nie zidentyfikowano badań w toku					
Data przeszukania: 30.04.2021r					

Aneks H. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 53.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
1.	Hunt 2016	Populacja	Rany ostre. Pacjenci z ranami na skutek samozranienia.	<i>Self-care in the self-harm population: Positive patient outcomes utilising innovative topical haemoglobin therapy</i>	Wounds UK. 2016;12:76-82
2.	NCT00871312 2009	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (TWO2)	<i>Evaluation of Topical Wound Oxygen (two2) Therapy</i>	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00871312 . 2009;:
3.	NCT02326337 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (TWO2)	<i>Efficacy, Safety and Economic Benefits of Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers</i>	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326337 . 2014;:
4.	NCT01913704 2013	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (Natrox™)	<i>Pilot Study Comparing Natrox™ Topical Oxygen Therapy to A Placebo in the Management of Non-Healing Leg Ulcers</i>	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913704 . 2013;:
5.	Frykberg R 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (TWO2)	<i>Multinational, multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen therapy (TWO2) in the treatment of chronic diabetic foot ulcers</i>	Diabetes. 2018;67:LB12-
6.	NCT02313428 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (komory do tlenoterapii)	<i>Topical Oxygen Therapy for Diabetic Wounds</i>	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02313428 . 2014;:
7.	Moore ZEH 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers</i>	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;:
8.	Norman G 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers</i>	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;:
9.	Westby MJ 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Dressings and topical agents for treating pressure ulcers</i>	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;:
10.	Broderick C 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Dressings and topical agents for arterial leg ulcers</i>	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;:

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
11.	Lipsky 2008	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections</i>	Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2008;24:S66-S71
12.	Tawfick 2009	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (TWO2)	<i>Does topical wound oxygen offer an improved outcome over conventional compression dressings in the management of refractory nonhealing venous ulcers?</i>	Vascular. 2009;17:S82-S83
13.	Game 2012	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes</i>	Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2012;28:119-141
14.	Mutluoglu 2013	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Topical Oxygen for Chronic Wounds: A PRO/CON Debate</i>	Journal of the American College of Clinical Wound Specialists. 2013;5:61-65
15.	Kent 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (emulsja Cutagenix)	<i>A split face evaluation of a novel topical oxygen emulsion on the healing process following photodynamic therapy: A pilot study</i>	Lasers in Surgery and Medicine. 2014;46:45
16.	Mulder 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	<i>Reduction of diabetic foot ulcer healing times through use of advanced treatment modalities</i>	International Journal of Lower Extremity Wounds. 2014;13:335-346
17.	Andrews 2015	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.	<i>Wound management of chronic diabetic foot ulcers: From the basics to regenerative medicine</i>	Prosthetics and Orthotics International. 2015;39:29-39
18.	Bloomgarden 2015	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>New approaches to wound healing for diabetes</i>	Journal of Diabetes. 2015;7:435-436
19.	Uçkay 2015	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Diabetic foot infections: What have we learned in the last 30 years?</i>	International Journal of Infectious Diseases. 2015;40:81-91
20.	Game 2016	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: A systematic review</i>	Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2016;32:154-168
21.	Busch 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Treatment of chronic ulcers: A critical short analysis</i>	Phlebologie. 2017;46:13-18
22.	Piantadosi 2003	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Topical oxygen is not hyperbaric oxygen (HBO2).</i>	Undersea Hyperb Med. 2003 Winter;30(4):267-9
23.	Ignacio 1985	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (tlenoterapia hiperbaryczna)	<i>Topical oxygen therapy treatment of extensive leg and foot ulcers.</i>	J Am Podiatr Med Assoc. 1985 Apr;75(4):196-9
24.	Cronjé Frans J 2005	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Oxygen therapy and wound healing--topical oxygen is not hyperbaric oxygen therapy.</i>	S Afr Med J. 2005 Nov;95(11):840

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
25.	Linden 2014	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Topical oxygen therapy is not hyperbaric therapy and the two treatments should not be confused.</i>	Int Wound J. 2014 Apr;11(2):230-1
26.	Gottrup 2012	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence.</i>	Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28 Suppl 1:64-71
27.	Hinchliffe 2008	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes.</i>	Diabetes Metab Res Rev. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S119-44
28.	Hunt 2009	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Diabetes: foot ulcers and amputations.</i>	BMJ Clin Evid. 2009 Jan 12;2009:0602.
29.	Brimson 2013	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>The role of oxygen-associated therapies for the healing of chronic wounds, particularly in patients with diabetes.</i>	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Apr;27(4):411-8
30.	Thanigaimani 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Topical oxygen therapy for diabetes-related foot ulcers: A systematic review and meta-analysis.</i>	Diabet Med. 2021 Apr 19:e14585
31.	Rodriguez 2008	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>The role of oxygen in wound healing: a review of the literature.</i>	Dermatol Surg. 2008 Sep;34(9):1159-69
32.	Hunt 2011	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Diabetes: foot ulcers and amputations.</i>	BMJ Clin Evid. 2011 Aug 26;2011:0602.
33.	Braun 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update.</i>	Am J Clin Dermatol. 2014 Jul;15(3):267-81
34.	Copeland 2017	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (urządzenie do tlenoterapii)	<i>A Retrospective Chart Review of Chronic Wound Patients Treated with Topical Oxygen Therapy.</i>	Adv Wound Care (New Rochelle). 2017 May 1;6(5):143-152
35.	Castilla 2012	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Oxygen: Implications for Wound Healing.</i>	Adv Wound Care (New Rochelle). 2012 Dec;1(6):225-230
36.	Kaufman 2018	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (Natrox)	<i>Topical oxygen therapy stimulates healing in difficult, chronic wounds: a tertiary centre experience.</i>	J Wound Care. 2018 Jul 2;27(7):426-433
37.	Rao 2016	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	<i>Effects of topical oxygen therapy on ischemic wound healing.</i>	J Phys Ther Sci. 2016 Jan;28(1):118-23
38.	Peters 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review.</i>	Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3282.
39.	Vas 2020	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review.</i>	Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar;36 Suppl 1:e3284

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
40.	de Smet 2017	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Oxygen therapies and their effects on wound healing.</i>	Wound Repair Regen. 2017 Aug;25(4):591-608
41.	Ubbink 2014	Interwencja	Przegląd systematyczny, brak ocenianej interwencji.	<i>Systemic wound care: a meta-review of cochrane systematic reviews.</i>	Surg Technol Int. 2014 Mar;24:99-111.
42.	ChiCTR1900022167 2019	Interwencja	Przenośne urządzenie do tlenoterapii	Topical continuous diffusion of oxygen combined with moist wound therapy for chronic wounds: a randomized controlled study	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022167.2019;
43.	ChiCTR1900022165 2019	Interwencja	Przenośne urządzenie do tlenoterapii	Topical continuous delivery of non-pressurised oxygen combined with negative pressure wound therapy for chronic wounds: a Randomized controlled trial	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022165.2019;
44.	IRCT138806111414N2 2010	Interwencja	Lek ziołowy w leczeniu DFU	Effects of ANGIPARS in Diabetic Foot Ulcers	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138806111414N2.2010;
45.	JPRN-UMIN000005672 2011	Interwencja	Brak ocenianej interwencji	Topical oxygen therapy for chronic ulcers and postoperative wounds	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000006700&type=summary&language=E
46.	IRCT20190708044148N1 2019	Interwencja	Tlenoterapia w warunkach szpitalnych, urządzenie	The Effect of Oxygen on Diabetic Foot Ulcer	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190708044148N1.2019;
47.	EUCTR2007-004831-47-IE 2007	Interwencja	Terapia ciekłym tlenem	Topical Wound Oxygen vs. Compression Therapy in the Management of Refractory, Non-Healing Venous Leg Ulcers; A prospective Randomised Controlled Trial	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004831-47-IE.2007;
48.	NCT04181320 2019	Punkty końcowe	Badanie w toku. Brak wyników.	<i>A Multicentre European Study to Evaluate Granulox® Used in the Treatment Pathway of Predominantly Chronic Venous Leg Ulcers (VLU)</i>	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181320.2019;
49.	Brüggenjürgen 2017	Punkty końcowe	Analiza kosztów w oparciu o wyniki kliniczne badania Hunt 2016. Brak dodatkowych punktów końcowych.	<i>Wound management in diabetic foot ulcer (DFU)-incremental cost-analysis of treating diabetic neuropathic foot lesions with adjunct hemoglobin contact spray in Germany</i>	Value in Health. 2017;20:A582
50.	Elg 2019	Punkty końcowe	Analiza kosztów w oparciu o wyniki kliniczne badania Hunt 2016. Brak dodatkowych punktów końcowych.	<i>Cost-effectiveness of adjunct haemoglobin spray in the treatment of hard-to-heal wounds in a UK NHS primary care setting.</i>	J Wound Care. 2019 Dec 2;28(12):844-849

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
51.	Chadwick 2014	Metodyka	Seria 4 przypadków	<i>Pilot study: Haemoglobin spray in the treatment of chronic diabetic foot ulcers</i>	Wounds UK. 2014;10:76-80
52.	Hunt 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Topical oxygen-haemoglobin use on sloughy wounds: Positive patient outcomes and the promotion of self-care</i>	Wounds UK. 2015;11:90-95
53.	Petri 2016	Metodyka	Badanie jednoramiennie. Abstrakt konferencyjny	<i>Real-time monitoring of oxygen saturation changes in chronic leg ulcers after topical application of hemoglobin spray using photoacoustic imaging: A pilot study</i>	Molecular Imaging and Biology. 2016;18:S527-S528
54.	Petri 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Photoacoustic imaging of real-time oxygen changes in chronic leg ulcers after topical application of a haemoglobin spray: a pilot study.</i>	J Wound Care. 2016 Feb;25(2):87, 89-91
55.	Norris 2014	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>A topical haemoglobin spray for oxygenating chronic venous leg ulcers: a pilot study.</i>	Br J Nurs. 2014 Nov;23 Suppl 20:S48-53
56.	NA 2015	Metodyka	Badanie jednoramiennie. Notka prasowa	<i>Spray-based oxygen therapy effective in diabetic foot ulcers.</i>	Nurs Stand. 2015 Aug 19;29(51):10
57.	Tickle 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Use of a topical haemoglobin spray for oxygenating pressure ulcers: healing outcomes.</i>	Br J Community Nurs. 2015 Dec;20 Suppl 12:S14-21
58.	Dawn Hunt 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Evaluating the effect of a haemoglobin spray on size reduction in chronic DFUs: clinical outcomes at 12 weeks.</i>	Br J Nurs. 2016 Jun 23;25(12):S59-64
59.	Bateman 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Use of topical haemoglobin on sloughy wounds in the community setting.</i>	Br J Community Nurs. 2015 Sep;Suppl Wound Care:S32, S34-9
60.	Petri 2018	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Oxygenation Status in Chronic Leg Ulcer After Topical Hemoglobin Application May Act as a Surrogate Marker to Find the Best Treatment Strategy and to Avoid Ineffective Conservative Long-term Therapy.</i>	Mol Imaging Biol. 2018 Feb;20(1):124-130
61.	Tickle 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>A topical haemoglobin spray for oxygenating pressure ulcers: a pilot study.</i>	Br J Community Nurs. 2015 Mar;Suppl Wound Care:S12, S14-8
62.	Bateman 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Topical haemoglobin spray for diabetic foot ulceration.</i>	Br J Nurs. 2015 Jun 25-Jul 8;24(12):S24-9
63.	Haycocks 2016	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Evaluating the effect of a haemoglobin spray on size reduction in chronic DFUs.</i>	Br J Nurs. 2016 Mar;25(6 Suppl):S54-62

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
64.	Winaikosol 2020	Metodyka	Opis przypadku oraz niesystematyczny przegląd literatury.	<i>Radiation ulcer treatment with hyperbaric oxygen therapy and haemoglobin spray: case report and literature review.</i>	J Wound Care. 2020 Aug 2;29(8):452-456
65.	Holzer 2019	Metodyka	Badanie jednoramienne	<i>Topical application of haemoglobin: a safety study.</i>	J Wound Care. 2019 Mar 3;28(3):148-153
66.	Khanna 2002	Typ publikacji	Raport z konferencji	<i>"Wound healing: Oxygen and emerging therapeutics" Columbus, Ohio, September 12-15, 2002</i>	Antioxidants and Redox Signaling. 2002;4:961-963
67.	NA 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>UHMS Position Statement: Topical Oxygen for Chronic Wounds.</i>	Undersea Hyperb Med. 2018 May-Jun;45(3):379-380
68.	Gottrup 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa (rekomendacje)	<i>Use of Oxygen Therapies in Wound Healing.</i>	J Wound Care. 2017 May 1;26(Sup5):S1-S43
69.	Dissemond 2015	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne.	<i>Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review.</i>	J Wound Care. 2015 Feb;24(2):53-4, 56-60, 62-3
70.	Everett 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Update on management of diabetic foot ulcers.</i>	Ann N Y Acad Sci. 2018 Jan;1411(1):153-165.
71.	Marinović 2016	Język	Publikacja w języku chorwackim	<i>Application of topical hemoglobin spray in infected posttraumatic and postoperative wounds</i>	Acta Medica Croatica. 2016;70:101-104
72.	Brüggenjürgen 2018	Język	Publikacja w języku niemieckim	<i>Wound management in diabetic foot ulcer (DFU) - Incremental cost-analysis of treating diabetic neuropathic foot lesions with adjunct hemoglobin contact spray* in Germany</i>	Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement. 2018;23:320-327
73.	Arenbergerova 2013	Język	Publikacja w języku niemieckim	<i>[Topical hemoglobin promotes wound healing of patients with venous leg ulcers].</i>	Hautarzt. 2013 Mar;64(3):180-6
74.	Marinović Marin Spanjol Josip Fumić Nera Bakota Bore Pin Maja Cukelj Fabijan 2014	Język	Publikacja w języku chorwackim	<i>[Use of new materials in the treatment of chronic post-traumatic wounds].</i>	Acta Med Croatica. 2014 Oct;68 Suppl 1:75-80.
75.	Brüggenjürgen B. Hunt S.D. Eberlein T. 2018	Język	Publikacja w języku niemieckim	<i>Erratum: Wound management in diabetic foot ulcer (DFU) - Incremental cost-analysis of treating diabetic neuropathic foot lesions with adjunct hemoglobin contact spray in Germany</i>	Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement. 2018;23:E1
76.	Marubivuc 2016	Inne	Duplikat	<i>[Application of topical hemoglobin spray in infected posttraumatic and postoperative wounds].</i>	Acta Med Croatica. 2016;70 Suppl 1:101-4.

L.p.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacje
77.	Blackman E 2010	Inne	Pozycja niedostępna	<i>A prospective controlled study: topical wound oxygen therapy* in the treatment of severe diabetic foot ulcers</i>	EWMA journal. 2010;10:29, Abstract 17
78.	Engels P 2013	Inne	Pozycja niedostępna	<i>Topical application of haemoglobin to promote the wound healing of patients with Ulcus cruris venosum in a prospective, single blinded randomized clinical study</i>	EWMA journal. 2013;13:26, Abstract no.14
79.	Frye C 2010	Inne	Pozycja niedostępna	<i>A prospective controlled study: topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of severe diabetic foot ulcers</i>	SAWC spring: the symposium on advanced wounds care and the wound healing society; 2010, april 17-20; orlando, florida. 2010;;S26, Abstract: CR-036
80.	McLain NEM 2021	Inne	Pozycja niedostępna	<i>Wound cleansing for treating venous leg ulcers</i>	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;:
81.	Barnikol 2005	Inne	Pozycja niedostępna	<i>A new topic treatment of chronic wounds with haemoglobin and oxygen: Procedure and first results</i>	Zeitschrift fur Wundheilung. 2005;10:98-108
82.	Dissemond 2005	Inne	Pozycja niedostępna	<i>The role of oxygen in the treatment of leg ulcers</i>	Zeitschrift fur Wundheilung. 2005;10:252-256
83.	Olejniczak 1976	Inne	Pozycja niedostępna	<i>Topical oxygen promotes healing of leg ulcers.</i>	Med Times. 1976 Dec;104(12):114-21.
84.	Ladizinsky 2010	Inne	Pozycja niedostępna	<i>New insights into oxygen therapy for wound healing.</i>	Wounds. 2010 Dec;22(12):294-300.

Aneks I. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

I.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 54.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

I.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 55.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	<input type="text"/>	
Projekt badania		
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	<input type="text"/>	Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania	
<input type="checkbox"/>	Protokół badania	
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań	
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem	
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		<u>T</u> / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / <u>PT</u> / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / PT / PN / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN/N / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / PN/N / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / PN/N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiione dane?	T / PT / PN/N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN/N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN/N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

I.3. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną w skali NOS

Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności,*
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności,*
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
 - d. nie określono metody doboru kohorty.
2. Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta,*
 - b. z innego środowiska (z innej populacji),
 - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia.
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego),*
 - b. ustrukturyzowany wywiad,*
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej,
 - d. nie określono.
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
 - a. tak,*
 - b. nie.

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),*
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika).*

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
 - a. niezależna ocena z zaślepieniem,*
 - b. odwołanie do dokumentacji,*
 - c. raportowane przez pacjenta,
 - d. nie określono.

7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego),*
 - nie.
8. Poprawność obserwacji kohort
- pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów*,
 - małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych*,
 - < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych,
 - nie określono.

I.4. Formularz AMSTAR II

Tabela 56.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, oraz <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI

Pytanie	Odpowiedź
<p>NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, oraz <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, oraz <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>1. NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o różnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)
 Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks J. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 57.
Formularz do ekstrakcji charakterystyki badania eksperymentalnych

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
Punkty końcowe			
I-rzędowy PK:			
Pozostałe PK:			
Charakterystyka populacji			
Cecha	THS	PLC	
Liczebność grup			
Wiek w latach: średnia (SD)			
Płeć (%)	Kobiety		
	Mężczyźni		
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca		
	Nadciśnienie		
	Niewydolność żył		
	Miażdżycy		
	Owrzodzenie żylny nogi		
	ZSC		
Charakter rany (%)	Urazowa		
	Oparzenie		
	Pooperacyjna		
	Odleżyna		
	Inne		
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [mies.]			
Rozmiar rany: średnia (SD) [cm²]			
Ból w skali VAS: średnia			
Interwencja			
Układ badania			
Interwencja			
Kointerwencje			
Okres leczenia [tyg.]			

Okres obserwacji
Uwagi
Metodyka
Kierunek obserwacji
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)
Testowana hipoteza wyjściowa
Randomizacja
Ukrycie kodu randomizacji
Zaślepienie
Metoda analizy wyników
Utrata z badania n/N (%) •
Metodyka implementacji danych utraconych
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa
Sponsor badania
Lokalizacja

Tabela 58.
Formularz do charakterystyki badań nierandomizowanych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Grupa badana:		
Historyczna grupa kontrolna:		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK:		
Pozostałe PK:		
Charakterystyka populacji		
Cecha	THS	brak THS (historyczna grupa kontrolna)
Liczebność grup		
Wiek w latach: średnia (zakres)		
Płeć (%)	Mężczyźni	
	Kobiety	
Choroby towarzyszące (%)	Cukrzyca	
	Nadciśnienie	
	Niewydolność żył	
	Miażdżyca	

Owrzodzenie żyłne nogi	
Charakter rany (%)	ZSC
	Urazowa
	Oparzenie
	Pooperacyjna
	Inna
Czas utrzymywania się rany: średnia (zakres) [mies.]	
Rozmiar rany: średnia (zakres) [cm²]	
Ból w skali VAS: średnia	
Interwencja	
Układ badania	
Interwencja	
Kointerwencje	
Okres leczenia [tyg]	
Okres obserwacji [tyg.]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Kierunek badania	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Utrata z badania, n (%)	•
Metody implementacji danych utraconych	
Metoda analizy wyników	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 59.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	THS	PLC / brak THS	THS vs PLC / brak THS		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	

Tabela 60.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Populacja	OI [tyg.]	THS		PLC		THS vs PLC	p
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
<hr/>								
<hr/>								