

# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

Assessment of the reporting quality of randomized controlled trials for negative pressure wound therapy in diabetic foot ulcers, published up to 2019 using the CONSORT statement

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ



Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σχετικά με τη θεραπεία τραυμάτων με αρνητική πίεση σε έλκη διαβητικού ποδιού, που δημοσιεύθηκαν έως το 2019 χρησιμοποιώντας τη δήλωση CONSORT

#### Διπλωματική εργασία

**Σιδηροπούλου Κατερίνα**

#### Τριμελής επιτροπή

Κάρκος Χρήστος

Δοξάνη Χρυσούλα

Στεφανίδης Ιωάννης

#### Επιβλέπων Καθηγητής

Κάρκος Χρήστος

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2019

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>1-2</b>
<b>2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>3-7</b>
<b>3. ΜΕΘΟΔΟΙ.....</b>	<b>8-9</b>
<b>3.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ</b>	
<b>3.2 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ-ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ</b>	
<b>3.3 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ</b>	
<b>ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ CONSORT</b>	
<b>3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	
<b>4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>10-13</b>
<b>5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....</b>	<b>14</b>
<b>6. ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....</b>	<b>15-16</b>

## 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η εμφάνιση διαβητικών ελκών στο πόδι (DFU) αποτελεί μία συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη. Στις νέες στρατηγικές αντιμετώπισης των DFU ανήκει και η θεραπεία τραυμάτων με χρήση αρνητικής πίεσης (Negative pressure wound therapy-NPWT).

**Στόχοι:** Στόχος της παρούσας μελέτης αποτελεί η αξιολόγηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, σχετικά με τη χρήση της θεραπείας αρνητικής πίεσης στην αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών του ποδιού, με τη βοήθεια του CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 2010 statement.

**Μέθοδοι:** Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed, για τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί έως τον Ιούλιο του 2019. Κάθε ερώτηση του CONSORT βαθμολογήθηκε με 1 αν γινόταν καθαρή αναφορά σε αυτήν μέσα στο άρθρο και με 0 σε αντίθετη περίπτωση. Στη συνέχεια υπολογίστηκε ένα συνολικό σκορ για κάθε μελέτη, αλλά και για κάθε ερώτηση ξεχωριστά.

**Αποτελέσματα:** Το συνολικό CONSORT σκορ για τα 10 άρθρα που αξιολογήθηκαν κυμαινόταν από 13 έως 30, με τις μελέτες να απαντούν κατά μέσο όρο στο 60% του CONSORT. 6 ερωτήσεις απαντήθηκαν από όλες τις μελέτες (100%), ενώ 14 ερωτήσεις απάντηθηκαν σε ποσοστό  $\leq 50\%$ .

**Συμπέρασμα:** Οι RCTs δεν παρουσίασαν ικανοποιητικό ποσοστό εναρμόνισης με το CONSORT. Η διεξαγωγή περισσότερων μελετών και η εκπαίδευση των συγγραφέων, θα συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας τους.

### Συνοτομογραφίες:

NPWT: Negative pressure wound therapy, DFU: diabetic foot ulcer, RCT: randomized controlled trial, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

## 1. ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic foot ulcers (DFU) is a common complication of diabetes mellitus. New treatment strategies for DFU include the use of negative pressure wound therapy (NPWT).

**Objectives:** The purpose of this study is to assess the reporting quality of randomized controlled trials in the use of negative pressure wound therapy in diabetic foot ulcers, published up to 2019 using the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 2010 statement.

**Methods:** Pubmed online database was searched for randomized controlled trials published up to July 2019. Each item of the CONSORT 2010 checklist was scored with 1, if clearly reported, or 0 otherwise. An overall score was then calculated for each item of the CONSORT checklist, as well as for every RCT.

**Results:** The total CONSORT score for the 10 articles evaluated, ranged from 13 to 30, with the studies reporting in average 60% of the CONSORT items. 6 items were reported in 100% of the articles, while 14 items were reported in less than 50% of the articles.

**Conclusion:** The reporting quality of RCTs is not adequately in compliance with the CONSORT statement. Conducting more studies in the subject and training in report's writing will improve their quality.

### Abbreviations

NPWT: Negative pressure wound therapy, DFU: diabetic foot ulcer, RCT: randomized controlled trial, CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

## 2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια χρόνια πάθηση που οφείλεται σε διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος, που φυσιολογικά ρυθμίζεται από την ορμόνη ινσουλίνη. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 υπάρχει απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης, ενώ σε αυτούς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης σε συνδυασμό με σημαντική αντίσταση των ιστών στη δράση της.<sup>(1)</sup> Οι επιπλοκές του διαβήτη που επηρεάζουν τα κάτω άκρα είναι συχνές και πολύπλοκες, με σημαντικότερη την εμφάνιση διαβητικών ελκών στο πόδι (diabetic foot ulcers-DFU). Αξιοσημείωτο είναι ότι ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με διαβητικό έλκος στο πόδι είναι 2.5 φορές υψηλότερος συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν διαβητικό έλκος.<sup>(2)</sup> Παράλληλα πάνω από τα μισά DFU μολύνονται, με 20% αυτών να χρειάζονται ακρωτηριασμό.<sup>(3)</sup>

Για την ταξινόμηση της βαρύτητας των διαβητικών ελκών, υπάρχουν πολλά διαφορετικά συστήματα, με την ταξινόμηση κατά Wagner να είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη στην κλινική πρακτική. Αξιολογεί το βάθος του έλκους και την ύπαρξη οστεομυελίτιδας και κατατάσσει τα έλκη στις εξής κατηγορίες: grade 0 προ-ή μετα-ελκωτικές αλλοιώσεις, grade 1 μερικού ή ολικού πάχους έλκη, grade 2 βαθύ έλκος με τενόντια ή μυϊκή συμμετοχή, grade 3 βαθύ έλκος με συχνή συνύπαρξη οστεομυελίτιδας, grade 4 γάγγραινα εντοπισμένη σε ένα τμήμα του ποδιού και grade 5 εκτεταμένη γάγγραινα με συμμετοχή όλου του ποδιού.<sup>(2,4)</sup>

Οι σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης των διαβητικών ελκών στο πόδι στοχεύουν στην αποτελεσματική ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, σε συνδυασμό με την φροντίδα των ελκών και την αποκατάσταση της αιματικής ροής, που επιτυγχάνονται με τη χρήση ειδικών επιθεμάτων, υπερβαρικού οξυγόνου, καθώς και τη θεραπεία τραύματος με αρνητική πίεση (negative pressure wound therapy-NPWT).<sup>(5)</sup> Η NPWT περιλαμβάνει την παροχή ελεγχόμενης υποατμοσφαιρικής πίεσης στο τραύμα, μέσω μιας αντλίας αναρρόφησης συνδεδεμένης με ένα ειδικό επίθεμα για τη δημιουργία κλειστού περιβάλλοντος, συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία εξιδρώματος, στο σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού και τη μείωση του οιδήματος.<sup>(6)</sup> Ακόμη προωθεί την αγγειογένεση και συρρικνώνει μηχανικά τα χείλη του τραύματος<sup>(5)</sup>. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθόδου περιλαμβάνονται η αιμορραγία, η μόλυνση του τραύματος και η κατακράτηση του αφρού ή του εκάστοτε επιθέματος μέσα στο τραύμα.<sup>(7)</sup>

Τα τελευταία χρόνια η NPWT χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα για την αντιμετώπιση και την επούλωση των διαβητικών ελκών μετά τον χειρουργικό καθαρισμό τους, με διάφορες κλινικές δοκιμές να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά της σε σχέση με άλλες μεθόδους αντιμετώπισης των DFU.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) θεωρούνται το gold standard για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας νέων θεραπευτικών μεθόδων στη φροντίδα υγείας, μέσω της σύγκρισης με την τυπική θεραπεία ή το placebo, όταν αυτές είναι σωστά δομημένες και σχεδιασμένες<sup>(8)</sup>. Αντίθετα κλινικές δοκιμές με ανεπαρκή σχεδιασμό και μεθοδολογία, μπορούν να οδηγήσουν σε σφάλματα και υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων της μελέτης, παραπλανώντας τόσο τους επαγγελματίες υγείας όσο και τη διαμόρφωση εθνικών πολιτικών δημόσιας υγείας.<sup>(9)</sup>

Εντατικές προσπάθειες για τη βελτίωση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ξεκίνησαν το 1996, με τη δημιουργία του CONSORT statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)<sup>(8)</sup>. Το CONSORT statement (Σχήμα 1) περιλαμβάνει μια λίστα από βασικά στοιχεία, καθώς και ένα διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στην έρευνα, τα οποία θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη δημοσίευση μιας κλινικής τυχαιοποιημένης μελέτης. Έκτοτε έχει αναθεωρηθεί 2 φορές το 2001 και το 2010.<sup>(8,9)</sup>

Το CONSORT 2010 περιλαμβάνει μια λίστα από 25 στοιχεία, χωριζόμενα σε 6 κατηγορίες: Title and Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion, Other Information.

Αν και παρέχει καθοδήγηση για όλες τις RCT, εστιάζει κυρίως στις two-parallel arm RCTs. Το CONSORT statement έχει σημαντική απήχηση στην επιστημονική κοινότητα. Πάνω από 400 επιστημονικά περιοδικά παγκοσμίως αναφέρουν τη χρήση του ως προϋπόθεση για τη δημοσίευση των μελετών, ανάμεσά τους σημαντικά editorial groups (International Committee of Medical Journal Editors, the Council of Science Editors and the World Association of Medical Editors), ενώ ακόμη περισσότερα συστήνουν την εναρμόνιση των κλινικών μελετών με αυτό.<sup>(8)</sup>

Κρίθηκε λοιπόν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα στην παρούσα εργασία, η χρήση αυτού του ερωτηματολογίου για την αξιολόγηση της ποιότητας των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούσαν τη θεραπευτική χρήση της αρνητικής πίεσης (NPWT) στην αντιμετώπιση των διαβητικών ελκών στα πόδια (DFU).



## CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block	_____

		size)	<hr/>
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	<hr/>
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	<hr/>
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	<hr/>
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	<hr/>
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	<hr/>
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	<hr/>
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	<hr/>
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	<hr/>
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	<hr/>
	14b	Why the trial ended or was stopped	<hr/>
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	<hr/>
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	<hr/>
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	<hr/>



	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

Σχήμα 1. Ερωτηματολόγιο CONSORT.

### 3. ΜΕΘΟΔΟΙ

#### 3.1 Στρατηγική αναζήτησης

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων Pubmed για τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν έως και τον Ιούλιο του 2019, σχετικά με τη θεραπευτική χρήση της αρνητικής πίεσης στην επούλωση των διαβητικών ελκών στο πόδι. Χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο της σύνθετης αναζήτησης στην πλατφόρμα του Pubmed, ενώ οι όροι αναζήτησης ήταν 'diabetic foot ulcer', 'vac\*', 'negative pressure wound therapy'. Το screening των άρθρων έγινε χειροκίνητα, χωρίς την χρήση των φίλτρων της πλατφόρμας, μέσω των περιλήψεων και κατά περιπτώσεις μέσω ολόκληρων των άρθρων, για την αποφυγή αποκλεισμού κάποιων που μπορεί να πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη.

#### 3.2 Επιλογή μελετών-κριτήρια εισαγωγής

-Τύπος μελετών: Κατάλληλες κρίθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT). Για να θεωρηθεί μια μελέτη RCT θα έπρεπε οι συμμετέχοντες να έχουν τυχαιοποιηθεί σε τουλάχιστον 2 ομάδες, ενώ αποκλείστηκαν μελέτες αναδρομικές, προοπτικές case-control ή που σχετίζονταν με βιοχημικό υπόβαθρο.

-Τύπος συμμετεχόντων: Συμμετέχοντες που εμφάνισαν διαβητικά έλκη στα πόδια. Δεν υπήρχε περιορισμός ως προς το φύλο, την ηλικία, την εθνικότητα.

-Τύπος παρέμβασης: Εντάχθηκαν μελέτες οι οποίες συγκρίναν τη χρήση της θεραπείας τραυμάτων με αρνητική πίεση, με τους συμβατικούς τρόπους αντιμετώπισης των διαβητικών ελκών. Αποκλείστηκαν μελέτες οι οποίες εστίαζαν στη σύγκριση της ταυτόχρονης χρήσης της NPWT με άλλα θεραπευτικά μέσα, καθ'ότι δε θα διαφαινόταν καθαρά η επίδραση της NPWT στην επούλωση των ελκών.

-Τύπος δημοσίευσης: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ολόκληρα άρθρα, γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, που δημοσιεύθηκαν σε βιοϊατρικά περιοδικά έως και τον Ιούλιο του 2019. Περιλήψεις, editorials, σχόλια, letters, post-hoc αναλύσεις, reviews και άλλου τύπου δημοσιεύσεις αποκλείστηκαν από την παρούσα μελέτη.

### **3.3 Εξαγωγή δεδομένων και ποιοτική αξιολόγηση μελετών σύμφωνα με το CONSORT**

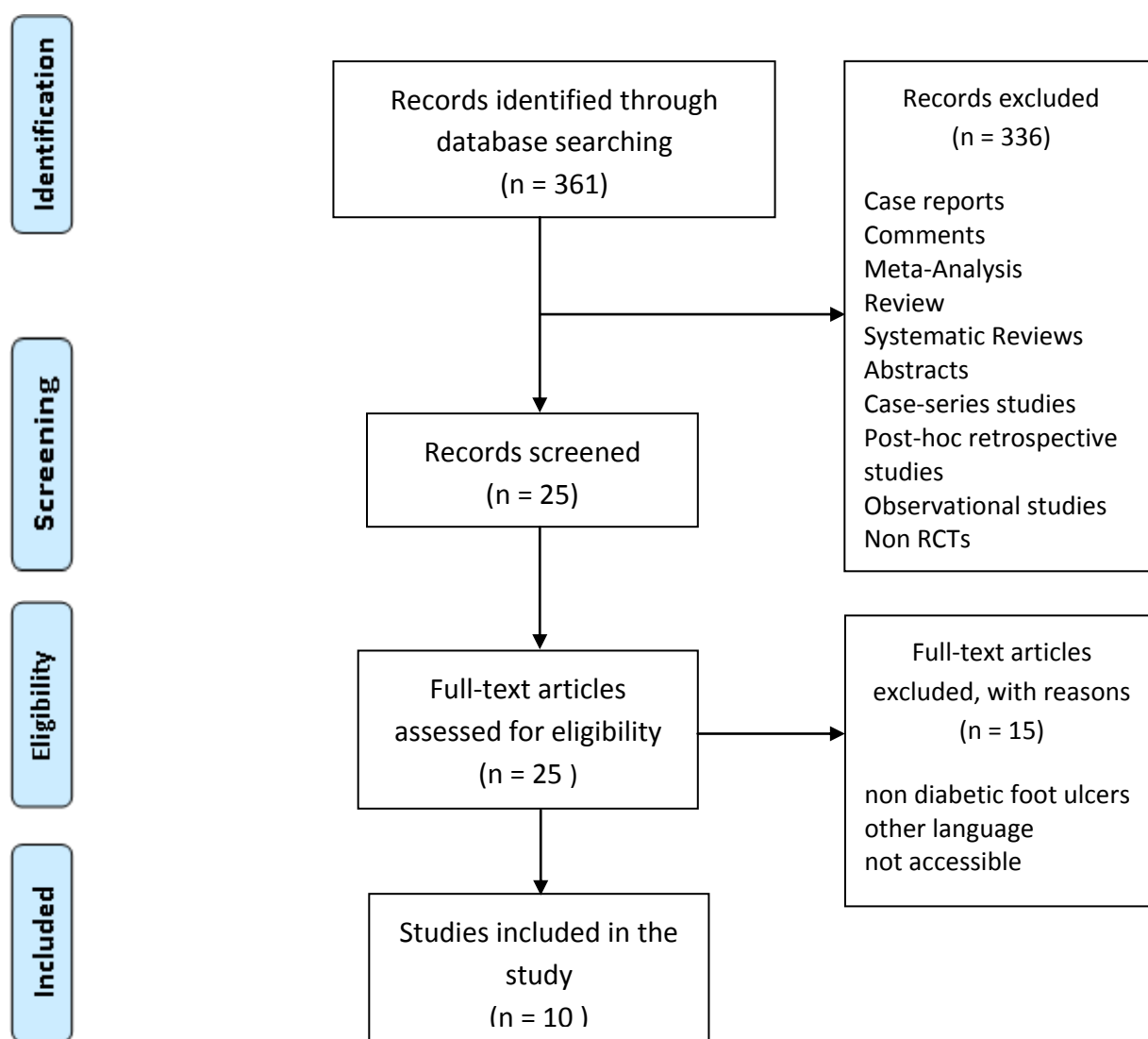
Η αναζήτηση και η εξαγωγή των δεδομένων έγινε από ένα άτομο, τον συγγραφέα της παρούσας μελέτης. Για την αξιολόγηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκε το CONSORT 2010 checklist, το οποίο αποτελείται από 37 υπο-ερωτήσεις, που εστιάζουν στην αναφορά στοιχείων εσωτερικής και εξωτερικής εγκυρότητας μιας RCT και όχι στην εφαρμογή τους. Κάθε ερώτηση βαθμολογήθηκε με 0 ή 1. Αν υπήρχε καθαρή αναφορά στο περιεχόμενο της ερώτησης βαθμολογούνταν με 1, ενώ αν υπήρχε άρνηση ή οποιαδήποτε άλλη απάντηση με 0. Έτσι το μέγιστο σκορ για κάθε άρθρο της μελέτης ήταν ίσο με 37.

### **3.4 Στατιστική ανάλυση**

Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS v25. Τα συνολικά σκορ των μελετών αξιολογήθηκαν με τη βοήθεια του descriptive statistics methods και τη χρήση της τυπικής απόκλισης και του αριθμητικού μέσου.

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την έρευνα που έγινε στο Pubmed βρέθηκαν N=361 μελέτες που θεωρητικά πληρούσαν τα κριτήρια αναζήτησης. Από αυτές 336 αφαιρέθηκαν γιατί δεν αποτελούσαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, ήταν περιλήψεις, σχόλια, πρωτόκολλα. 25 full-text άρθρα κρίθηκαν κατάλληλα για screening. Στη συνέχεια μετά από έλεγχο του τίτλου και των περιεχομένων, αφαιρέθηκαν άρθρα τα οποία δεν περιλαμβάναν μόνο διαβητικά έλκη, ήταν σε άλλη γλώσσα πλην της αγγλικής και αυτά στα οποία δεν υπήρχε πρόσβαση. Ακόμη κρίθηκε σκόπιμο να αφαιρεθούν τα άρθρα τα οποία συγκρίναν τη χρήση της NPWT σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους, καθότι θα ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί σωστά η αποτελεσματικότητα της NPWT. Τελικά 10 άρθρα έγιναν δεκτά και εντάχθηκαν στη παρούσα μελέτη (Σχήμα 2), τα οποία δημοσιεύθηκαν σε μια χρονική περίοδο από το 2003 έως και το 2019.



Σχήμα 2. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών.

Στη συνέχεια υπολογίστηκε το συνολικό σκορ συμμόρφωσης των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με το CONSORT (Πίνακας 1), καθώς και το σκορ των επιμέρους ερωτήσεων (Πίνακας 2). Ο αριθμός των ερωτήσεων του CONSORT που απαντήθηκαν από τις επιλεγμένες αυτές μελέτες κυμαινόταν από (min) 13 έως (max) 30, με μέση τιμή mean=22.2 και τυπική απόκλιση SD= 5.97.

<b>Μελέτη (Έτος δημοσίευσης)</b>	<b>Ερωτήσεις που απαντήθηκαν - Consort compliance (%)</b>
1. Eginton et al. (2003) <sup>(10)</sup>	19/37 (51.4%)
2. Armstrong et al. (2005) <sup>(11)</sup>	30/37 (81.1%)
3. Akbari et al. (2007) <sup>(12)</sup>	23/37 (62.2%)
4. Blume et al. (2008) <sup>(13)</sup>	30/37 (81.1%)
5. Sepulveda et al. (2009) <sup>(14)</sup>	27/37 (73%)
6. Nain et al. (2011) <sup>(15)</sup>	16/37 (43.2%)
7. Vaidhya et al. (2013) <sup>(16)</sup>	13/37 (35.1%)
8. Ravari et al. (2013) <sup>(17)</sup>	17/37 (45.9%)
9. Sajid et al. (2015) <sup>(18)</sup>	21/37 (56.8%)
10. James et al. (2019) <sup>(19)</sup>	26/37 (70.3%)

Πίνακας 1. Δημοσιεύσεις που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, έτος δημοσίευσης και ποσοστό εναρμόνισης με το CONSORT statement

Παρατηρήθηκε ότι 6 ερωτήσεις, οι οποίες αφορούσαν τα κριτήρια εισαγωγής ασθενών στη μελέτη (4a), τις παρεμβάσεις σε κάθε ομάδα (5), τον προσδιορισμό των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης (6a), τον αριθμό των συμμετεχόντων που ταξινομήθηκαν σε κάθε ομάδα (13a), τα αποτελέσματα για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση (17a) και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, απαντήθηκαν και από τις 10 κλινικές μελέτες. 5 ερωτήσεις σχετικά με το επιστημονικό υπόβαθρο (2a), το σχεδιασμό της κλινικής μελέτης (3a), την τοποθεσία διεξαγωγής της μελέτης (4b), τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν (12a) και τον αριθμό των συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση (16), απαντήθηκαν από σχεδόν όλες τις μελέτες (90%). Σε ικανοποιητικό ποσοστό επιπλέον 70-80% απαντήθηκαν οι ερωτήσεις για την περίληψη (1a), τους ειδικούς στόχους (2b), την μέθοδο τυχαιοποίησης (8a), τις απώλειες συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια των μελετών (13b), τις ημερομηνίες στρατολόγησης και follow-up των συμμετεχόντων (14a) και την γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων (21).

Αντίθετα χαμηλό ποσοστό απάντησης 30-60% σημειώθηκε σε 13 ερωτήσεις. Μόνο 6 άρθρα ανέφεραν στον τίτλο τους ότι είναι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (1a), παρουσίαζαν τα βασικά δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (15), τον μηχανισμό απόκρυψης διανομής (9), τα αποτελέσματα

από επιμέρους αναλύσεις (18), τους περιορισμούς της μελέτης (20) και τυχόν πηγές χρηματοδότησης (25). Ο τρόπος καθορισμού του δείγματος (7a), ο τύπος τυχαιοποίησης (8b), η εφαρμογή της τυχαιοποίησης (10) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες (19) απαντήθηκαν από τις μισές μελέτες, οι στατιστικές μέθοδοι επιπλέον αναλύσεων (12b) και η ύπαρξη τυφλοποίησης (11a) απαντήθηκαν από μόλις 4 μελέτες (40%) , ενώ η ερώτηση για τυχόν ομοιότητες σε κάποιες παρεμβάσεις (11b) από 3 άρθρα (30%).

Αξιοσημείωτα χαμηλά ποσοστά εμφάνισαν η παρουσίαση των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης διχότομων εκβάσεων (17b), ο αριθμός καταχώρησης (23) και το πρωτόκολλο της RCT (24) με 20% , καθώς και η εξήγηση ενδιάμεσων αναλύσεων (7b) με 10%. Τέλος σε καμία μελέτη δεν υπήρξε αλλαγή στις μεθόδους μετά την έναρξη (3b) και αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής (6b) ή πρόωρος τερματισμός της μελέτης (14b) (Πίνακας 2).

Item	RCT 1	RCT 2	RCT 3	RCT 4	RCT 5	RCT 6	RCT 7	RCT 8	RCT 9	RCT 10	Total (%)
1a Title	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	6 (60%)
1b Abstract	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	7 (70%)
2a Background	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9 (90%)
2b Objectives	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	8 (80%)
3a Trial design	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9 (90%)
3b Changes to methods	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4a Eligibility criteria	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10 (100%)
4b Settings	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9 (90%)
5 Interventions	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10 (100%)
6a Outcomes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10 (100%)
6b Changes to outcomes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7a Sample size	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	5 (50%)
7b Interim analysis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
8a Allocation sequence	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	7 (70%)
8b Type of randomisation	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	5 (50%)
9 Allocation concealment	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	6 (60%)
10 Implementation	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	5 (50%)
11a Blinding	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	4 (40%)
11b Similarity of Interventions	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3 (30%)

12a Statistical methods	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	9 (90%)
12b Additional analyses	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	4 (40%)
13a Participant flow	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10 (100%)
13b Losses and exclusions	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	7 (70%)
14a Recruitment	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	7 (70%)
14b Trial end	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 Baseline data	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	6 (60%)
16 Numbers analysed	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (90%)
17a Outcomes and estimations	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10 (100%)
17b Binary outcomes	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (20%)
18 Ancillary analyses	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	6 (60%)
19 Harms	0	1	0	1	1	0	1	0	0	1	5 (50%)
20 Limitations	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	6 (60%)
21 Generalisability	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	7 (70%)
22 Interpretation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10 (100%)
23 Registration	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (20%)
24 Protocol	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (20%)
25 Funding	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	6 (60%)
Total	19	30	23	30	27	16	13	17	21	26	

Πίνακας 2. Σκορ αναφοράς των επιλεγμένων RCTs με τη χρήση του CONSORT checklist.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρούσα μελέτη ασχολήθηκε με την ποιοτική αξιολόγηση 10 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο CONSORT, που αφορούσαν τη χρήση της αρνητικής πίεσης στην θεραπεία των διαβητικών ελκών στο πόδι. Το συνολικό ποσοστό συμμόρφωσης των άρθρων κατά μέσο όρο ήταν 60%. Ακόμη αρκετά υψηλό ποσοστό απαντήσεων συγκεντρώνουν ερωτήσεις που αφορούν τη βασική δομή και το στήσιμο μιας RCT, τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη, τους πρωταρχικούς στόχους, την παρουσίαση των αποτελεσμάτων και την ερμηνεία τους με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία και παρόμοιες κλινικές μελέτες.

Από την άλλη πλευρά για 3 ερωτήσεις (3b, 6b, 14b) δεν γίνεται αναφορά από καμία μελέτη, ενώ αυτές που σχετίζονται με την εφαρμογή της τυχαιοποίησης και τυφλοποίησης-στοιχεία ουσιώδη για μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη-αναφέρονται από λίγες μόνο εργασίες. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί πως λόγω της διαφορετικής φύσεως των παρεμβάσεων -επιθέματα συγκριτικά με σύστημα αρνητικής πίεσης-, η τυφλοποίηση υπήρξε αδύνατη τόσο για τους συμμετέχοντες όσο και για τους θεράποντες. Ακόμη λόγω των ελάχιστων ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας, καμία μελέτη δεν χρειάστηκε να σταματήσει και πιθανόν αυτός να ήταν και ο λόγος που δε χρειάστηκαν αλλαγές στις μεθόδους ή στους στόχους των κλινικών μελετών. Σημαντικό μειονέκτημα επίσης των μισών RCTs αποτελεί το γεγονός ότι δεν κάνουν καμία αναφορά σε παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γεγονός που δεν μας επιτρέπει να συγκρίνουμε την ασφάλεια σε συνδυασμό με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αποτελεί ο μικρός αριθμός των μελετών και το ότι η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε μόνο στη βάση δεδομένων Pubmed και στην αγγλική γλώσσα. Ακόμη δεν υπήρχε πρόσβαση σε 2 άρθρα τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη, ενώ η αναζήτηση και η αξιολόγηση των άρθρων έγινε από ένα μόνο συγγραφέα.

Καταλήγοντας θα μπορούσαμε να πούμε ότι παρά την ύπαρξη του CONSORT statement εδώ και περίπου 20 χρόνια, οι κλινικές μελέτες δεν παρουσίασαν αρκετά ικανοποιητικό επίπεδο συμμόρφωσης με αυτό. Αν και κάποιες ερωτήσεις αναφέρονται από την πλειοψηφία των μελετών, κάποιες άλλες κριτικής σημασίας για την αποφυγή σφάλματος δεν αναφέρονται επαρκώς, μειώνοντας έτσι την ισχύ και την αξία τους στην εξαγωγή τεκμηριωμένων ιατρικών συμπερασμάτων. Επομένως η ευρεία υιοθέτηση του ερωτηματολογίου CONSORT από τους ερευνητές και τα επιστημονικά περιοδικά, θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας των κλινικών μελετών.



## 6. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, Sweeting M, Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 17;10:CD010318. doi: 10.1002/14651858.CD010318.pub3.
2. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2367-2375. doi: 10.1056/NEJMra1615439.
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe: baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007;50:18-25
4. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981 Sep;2(2):64-122
5. Wynn M, Freeman S. The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematised review. *J Tissue Viability*. 2019 Aug;28(3):152-160. doi: 10.1016/j.jtv.2019.04.001. Epub 2019 Apr 10.
6. Davis KE, La Fontaine J, Farrar D, Oz OK, Crisologo PA, Berriman S, Lavery LA. Randomized clinical study to compare negative pressure wound therapy with simultaneous saline irrigation and traditional negative pressure wound therapy for complex foot infections. *Wound Repair Regen*. 2019 Jun 27. doi: 10.1111/wrr.12741.
7. Huang C, Leavitt T, Bayer LR, Orgill DP. Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg*. 2014 Jul;51(7):301-31. doi: 10.1067/j.cpsurg.2014.04.001.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
10. Eginton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA. A prospective randomized evaluation of negative-pressure wound dressings for diabetic foot wounds. *Ann Vasc Surg*. 2003 Nov;17(6):645-9.
11. Armstrong DG, Lavery LA; Diabetic Foot Study Consortium. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1704-10.
12. Akbari A, Moodi H, Ghiasi F, Sagheb HM, Rashidi H. Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial. *J Rehabil Res Dev*. 2007;44(5):631-6.

13. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):631-6.
14. Sepúlveda G, Espíndola M, Maureira M, Sepúlveda E, Ignacio Fernández J, Oliva C, Sanhueza A, Vial M, Manterola C. Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial. *Cir Esp*. 2009 Sep;86(3):171-7. doi: 10.1016/j.ciresp.2009.03.020.
15. Nain PS, Uppal SK, Garg R, Bajaj K, Garg S. Role of negative pressure wound therapy in healing of diabetic foot ulcers. *J Surg Tech Case Rep*. 2011 Jan;3(1):17-22. doi: 10.4103/2006-8808.78466.
16. Vaidhya N, Panchal A, Anchalia MM. A New Cost-effective Method of NPWT in Diabetic Foot Wound. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 2):525-9. doi: 10.1007/s12262-013-0907-3.
17. Ravari H, Modaghegh MH, Kazemzadeh GH, Johari HG, Vatanchi AM, Sangaki A, Shahrodi MV. Comparison of vacuum-assisted closure and moist wound dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013 Jan;6(1):17-20. doi: 10.4103/0974-2077.110091.
18. Sajid MT, Mustafa Qu, Shaheen N, Hussain SM, Shukr I, Ahmed M. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure with Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Nov;25(11):789-93. doi: 11.2015/JCPSP.789793.
19. James SMD, Sureshkumar S, Elamurugan TP, Debasis N, Vijayakumar C, Palanivel C. Comparison of Vacuum-Assisted Closure Therapy and Conventional Dressing on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcer: A Randomized Controlled Trial. *Niger J Surg*. 2019 Jan-Jun;25(1):14-20. doi: 10.4103/njs.NJS\_14\_18.