



# NEMOCNICE!!!



**Hyperbarická oxygenoterapie u obtížně se hojících ulcerací:  
mechanizmy účinku, současná evropská doporučení a  
kazuistika**

***Hyperbaric Oxygenotherapy in Non-healing Ulcerations:  
Mechanisms of Action, Current European Recommendations and  
Case Report***

Michal Hájek, Jitka Klugarová, Dittmar Chmelař, Miloslav Klugar

**8.11.2019**

**Brno, Hotel Voroněž**

**IV. Symposium DEKUBITY – SDÍLENÍ ZKUŠENOSTÍ  
NA MEZINÁRODNÍ ÚROVNI**

Data podložené znalosti, dovednosti a doporučené postupy  
pro péči o dlouhodobě nemocné pacienty

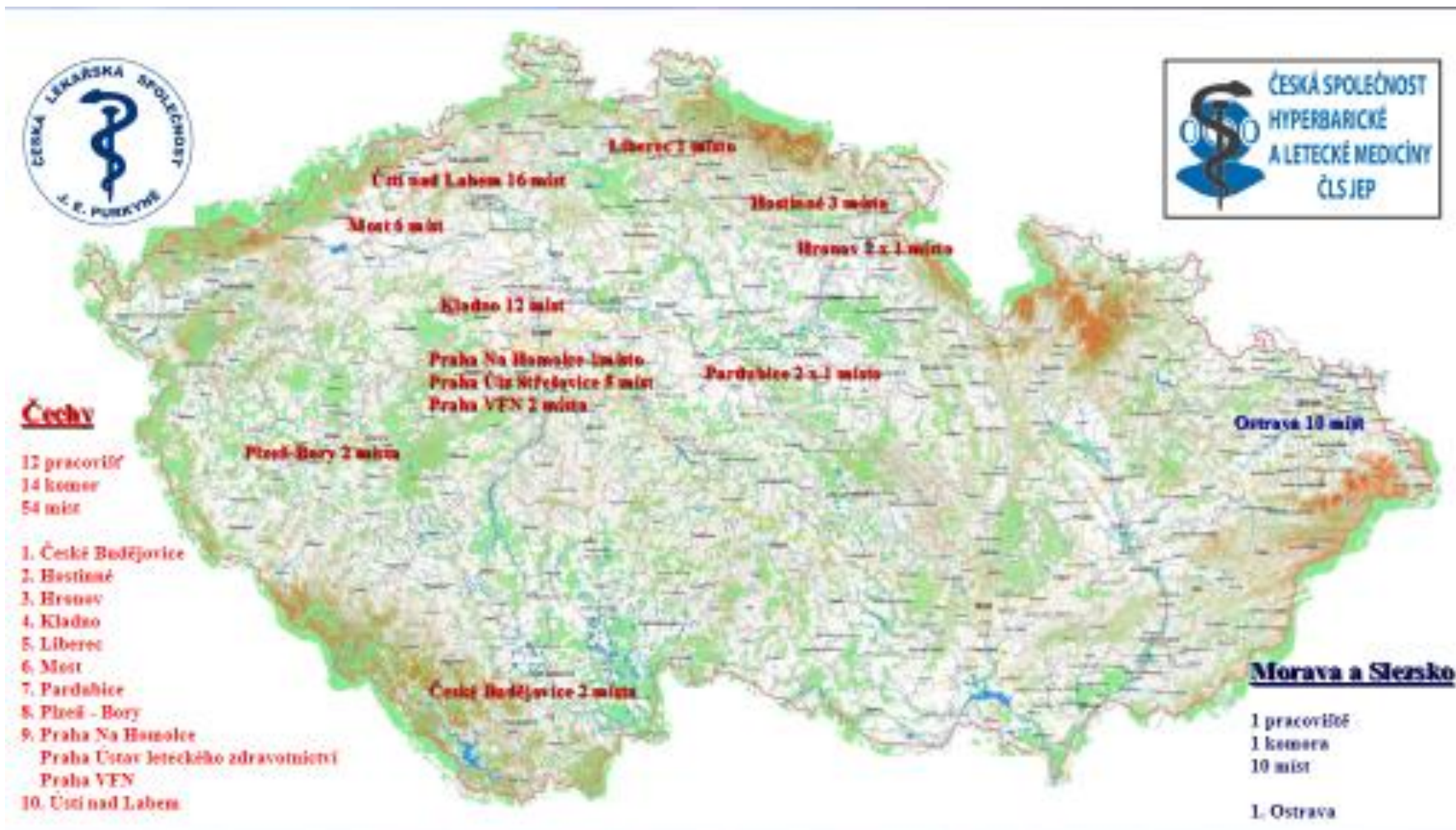
**IV. PRESSURE ULCERS – SHARING EXPERTISE  
INTERNATIONALLY**

Data-based knowledge, skills and guidelines  
for the care of long-term ill patients

# Definice HBO

- HBO je systémová léčebná metoda, spočívající v krátkodobém, intermitentním, inhalačním podání 100% kyslíku za podmínek tlaku vyššího, než je tlak atmosférický
- léčebný tlak je zpravidla 2.0 –2.8 ATA (200–280 kPa)
- obvyklá doba trvání cyklu činí 120 minut
- u některých stavů 300 a více minut
- 1-2x denně - chronická onemocnění
- 1-3x denně - akutní stavy
- celkové množství expozič závisí na stavu, indikaci a předepsaném léčebném programu

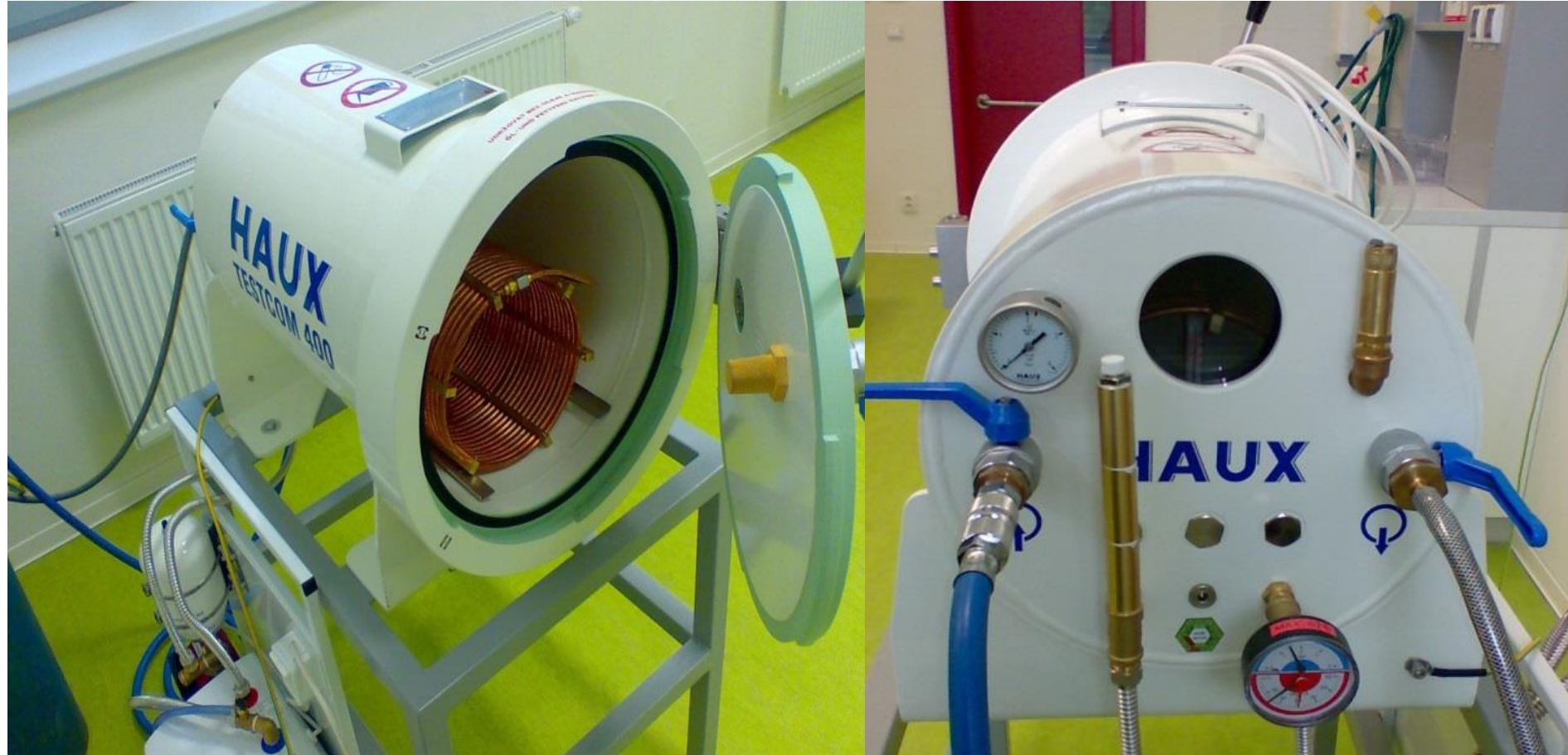
# Přehled léčebných center hyperbarické oxygenoterapie na území ČR



# Aktuální situace ČR

- v provozu 13 léčebných hyperbarických zařízení,
- 10 potápěčských dekompresních nebo výcvikových komor v režii záchranných složek armády, policie, hasičského sboru nebo báňské záchranné služby,
- minimálně 3 experimentální pracoviště na lékařských fakultách (Plzeň, Olomouc, Ostrava)

Experimentální hyperbarická komora Haux s vlastním přímým vodním ohřívacím systémem, Katedra biomedicínských oborů, Lékařská fakulta, OU v Ostravě



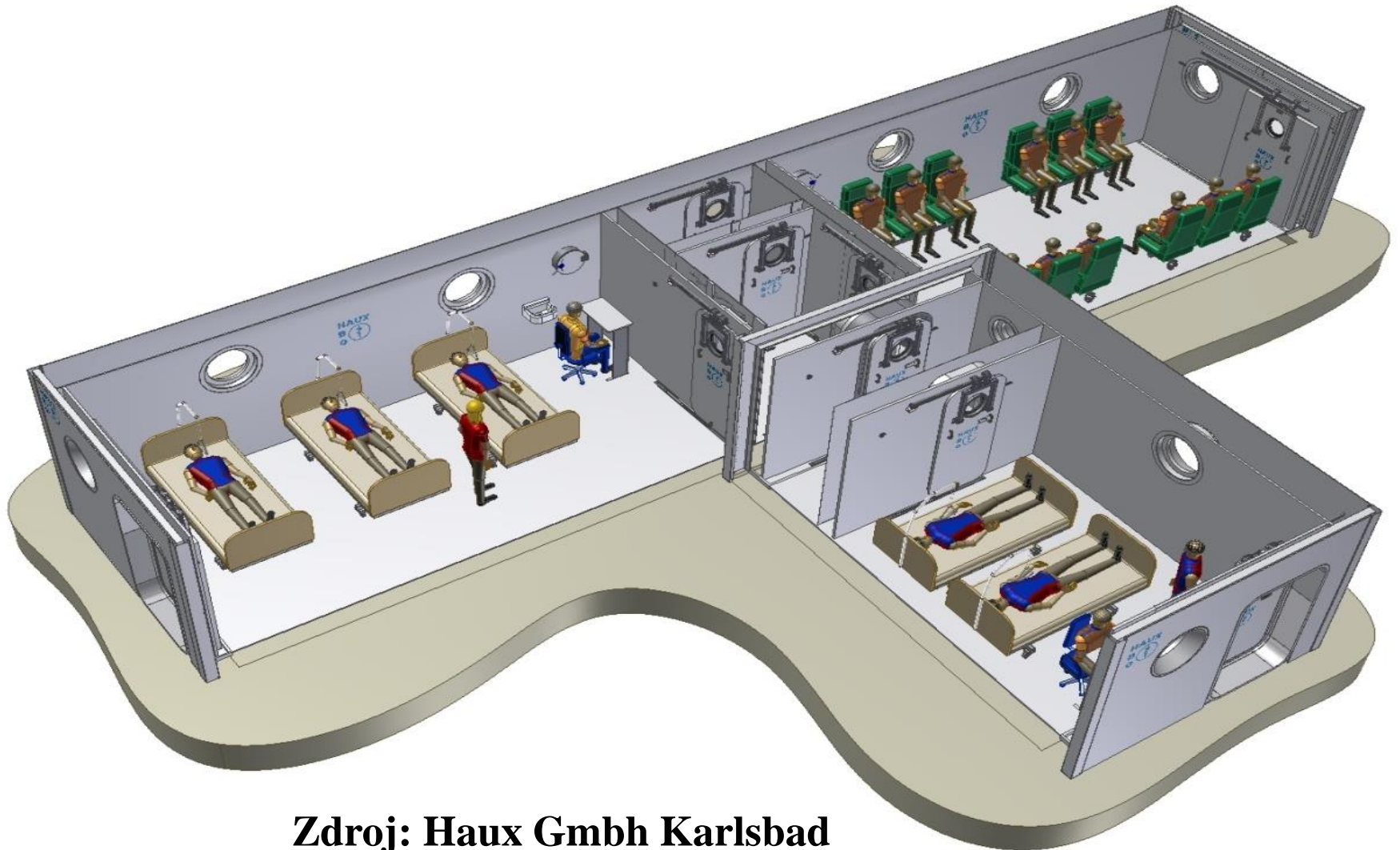
**Effect of hyperbaric air on endotoxin from *Bacteroides fragilis* strains.**  
**Chmelař, D., Kašíková, A., Martineková, P., Hájek, M., Rozložník, M., Brabec, J.,  
Janečková, J., Vobejdová, J., Čižnár, I.**  
**Folia Microbiol (2017). <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0564-1>**

**Plicní ventilátor,  
lineární  
dávkovač, 3x  
odsávačka,  
pacientský  
monitor**

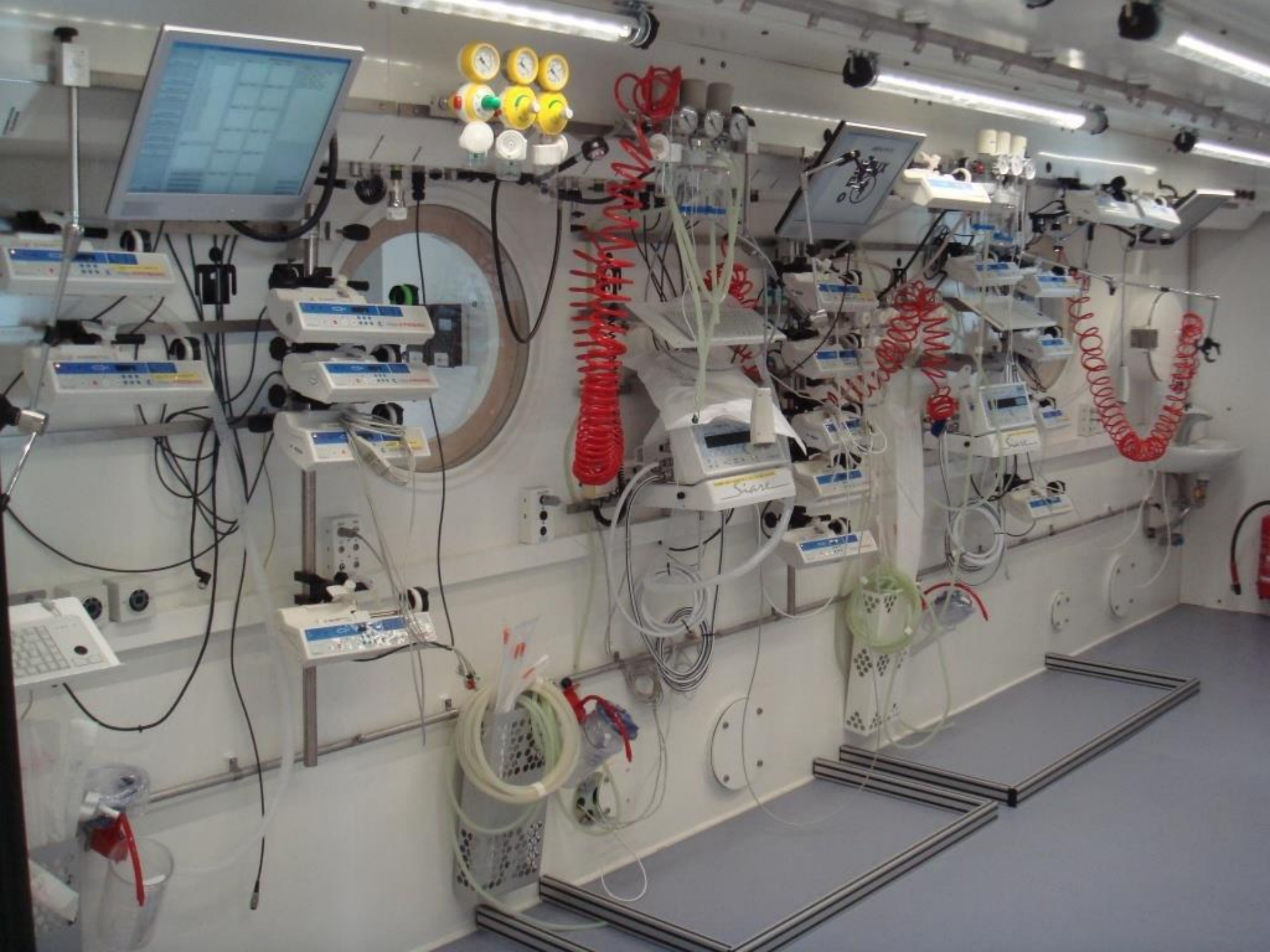


**Siaretron 1000 Iper  
5 generace**

# Největší léčebné hyperbarické zařízení na světě - Univerzitní nemocnice v Lille

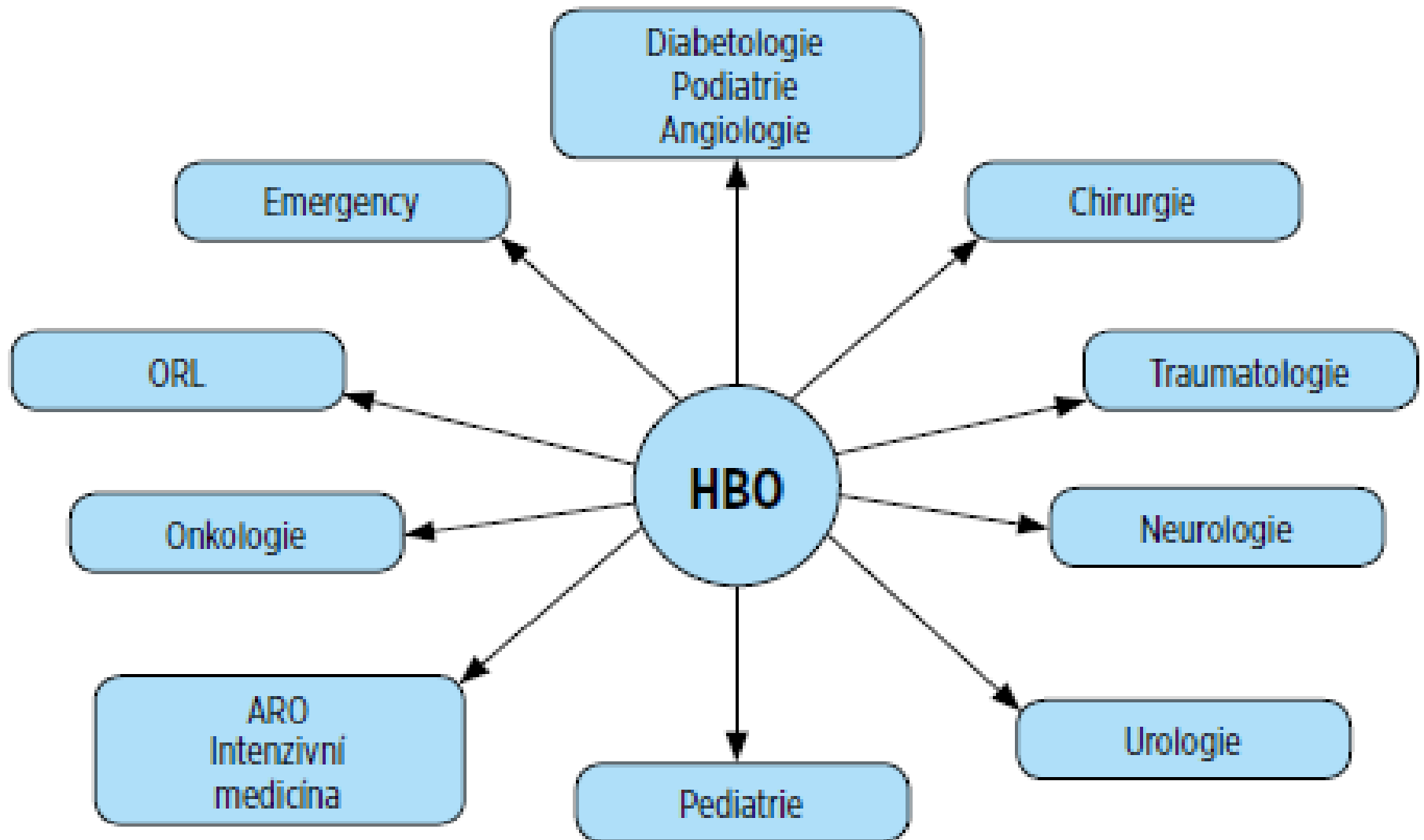


**Zdroj: Haux GmbH Karlsbad**





# Hyperbarická medicína- multidisciplinární spolupráce



# Doporučení podle 10. konsenzuální konference ECHM 2016



Indikace typu 1	Stupeň důkazů		
	A	B	C
Anaerobní nebo smíšená bakteriální infekce			x
Intoxikace oxidem uhelnatým		x	
Onemocnění z dekomprese			x
Plynová embolie			x
Otevřené fraktury s drtivým poraněním		x	
Osteoradionekróza (mandibula)		x	
Prevence osteoradionekrózy po extrakci zubu		x	
Radionekróza měkkých tkání (cystitida, proktitida)		x	
Náhlá percepční porucha sluchu		x	



Indikace typu 2	Stupeň důkazů		
	A	B	C
Popáleniny, 2. stupeň, více než 20% tělesného povrchu			x
Uzávěr centrální sítnicové tepny			x
Kompromitované kožní štěpy a svalově-kožní laloky			x
Drtivá poranění bez fraktury			x
Diabetické ulcerace		x	
Avaskulární nekróza hlavice femuru		x	
Ischemické ulcerace			x
Neuroblastom, 4. stupeň			x
Osteoradionekróza (ostatní kosti kromě mandibuly)			x
Pneumatisis cystoides intestinalis			x
Radionekróza měkkých tkání (ostatní tkáně kromě cystitidy a proktitidy)			x
Refrakterní chronická osteomyelitida			x
Chirurgický zákrok a implantace na ozářených tkáních (preventivní léčba)			x

# Doporučení podle 10. konsenzuální konference ECHM 2016

Indikace typu 3	Stupeň důkazů		
	A	B	C
Poranění mozku u vysoce selektovaných případů (akutní a chronická fáze traumatického poranění mozku, chronická fáze iktu, postanoxická encefalopatie)			X
Intersticiální cystitida			X
Replantace končetin			X
Reperfuze syndrom po revaskularizačním cévním zákroku			X
Radiační poškození hrtanu			X
Radiační poškození CNS			X
Vybrané nehojící se ulcerace u systémových onemocnění			X
Srpkovitá anémie			X

Indikace typu 1, nedoporučované k léčbě HBO	Stupeň důkazů		
	A	B	C
Autismus		X	
Dětská mozková obrna		X	
Roztroušená skleróza		X	
Placentární insuficience			X
Iktus - akutní fáze			X
Tinitus		X	

# Komplexní přehled mechanismů hyperbarické hyperoxie

- ❑ Antibakteriální efekt
- ❑ Synergický efekt s ATB
- ❑ Zlepšení funkce leu ovlivněním fagocytózy a oxidačního procesu
- ❑ Tlumení produkce toxinů anaerobů
- ❑ Regrese otoku
- ❑ Urychlení demarkace mezi nekrotickou a zdravou tkání
- ❑ Angiogeneze, vaskulogeneze, proliferace, epitelizace, syntéza kolagenu
- ❑ Zlepšení deformability ery do 2ATA
- ❑ Zvýšení aktivity osteoklastů
- ❑ Snížení lipidové peroxidace a zmírnění průběhu I-R fenomenu
- ❑ snížení interakce PMN/ endotel inhibicí CD 11b/18 a endotel. adhezivních molekul ICAM-1, E-Selektin
- ❑ Zvyšuje hladinu enzymatických antioxidantních mechanismů
- ❑ Downregulace TNF alfa, cytokinů, upregulace VEGF
- ❑ Utlumení časného stadia apoptózy
- ❑ Proliferace a diferenciace kmenových buněk...
- ❑ Signální transducer- regulace procesů-enzymy, geny

# Definice chronické kritické ischemie

- Přetrvávající klidové ischemické bolesti s nutností medikovat analgetika po dobu delší než 14 dnů
- Ulcerace nebo gangréna na noze
- kotníkový systolický TK < 60 mm Hg, palcový TK < 40 mm Hg
- T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub> pod 30 mm Hg



# Léčba kritické ischemie

- Konzervativní léčba nerevaskularizovatelné kritické ischemie dolních končetin spočívá v podávání vasodilatační infusní terapie (prostavasin) a v léčbě lokálních komplikací,
- je dlouhodobě neuspokojivá a otevírá úvahy o možnostech léčby ischemické choroby dolních končetin využitím cílené vaskulogeneze.
- HBO,
- Autologní kmenové buňky, event. kombinace

# Vliv HBO na hojení obtížně se hojících ulcerací

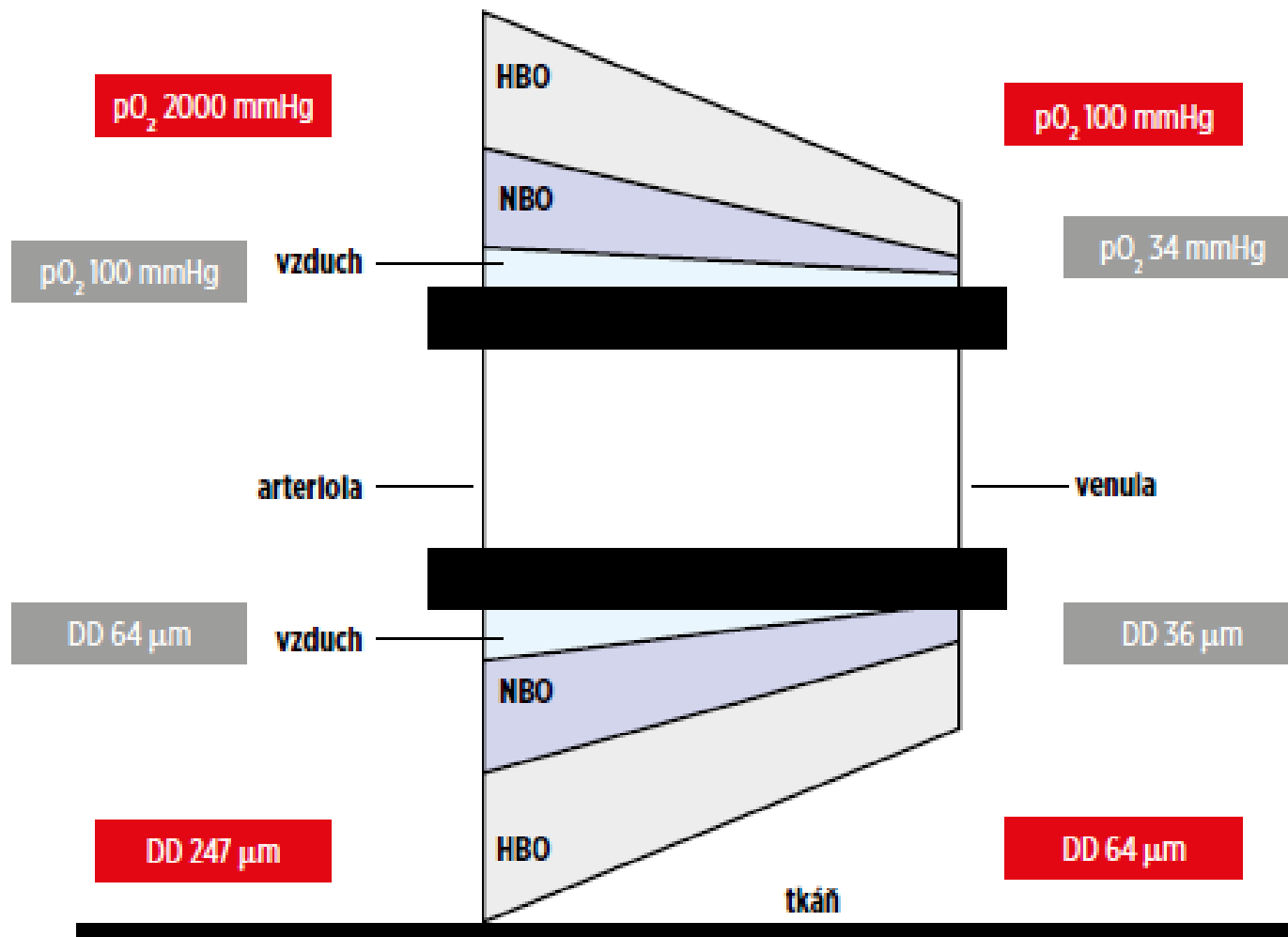
- Chronické ulcerace- hypoxie-nedostatečná perfúze, spotřeba O<sub>2</sub>- kolonizace mikroorganismy- infekce-hypoxie-circulus vitiosus-sepse
- **ulcerace hypoxické se buď nehojí vůbec, nebo pomalu**
- Složky tkáňové reparace - hydroxylace prokolagenu (aktivita enzymu roste lineárně s pO<sub>2</sub> do 200 torr), deposice fibroblastů, zabíječská funkce makrofágů, epitelizace, angiogeneze - **O<sub>2</sub> dependentní**
- **2 predominantní mechanismy zesilují hojení ulcerací během HBO: hyperoxie a zvýšená produkce NO-** signální molekula, regulátor mikrocirkulace a endoteliálních bb., regulátor opravy tkáňové matrix a mediátor angiogeneze (VEGF)

# Efekty HBO u obtížně se hojících ulcerací

- HBO přináší mnoho pozitivních efektů v hojení ran a ulcerací
- hyperoxygenace, mobilizace vaskulogenních a endoteliálních progenitorových buněk,
- antiedematózní, antiischemický, antibakteriální, protizánětlivý efekt,
- potlačení reperfuze perivaskulárního tkáňového poranění
- urychlení demarkace a odloučení nekrózy, zklidnění a vyčištění rány, podpora tvorby granulační tkáně
- snížení bolestivosti, podpora epitelizace, což vede k postupnému zmenšování velikosti až úplnému zhojení rány.



# Kroghův cylindrický model průřezu kapiláry- mnohonásobné zvýšení difuzního gradientu a difuzní vzdálenosti O<sub>2</sub>



**10 násobné zvýšení difuzního objemu O<sub>2</sub>, Krogh A. J Physiol 1919; 52:409-15 ,**

## Zvýšení difuzního gradientu a prodloužení difuzní vzdálenosti O<sub>2</sub>

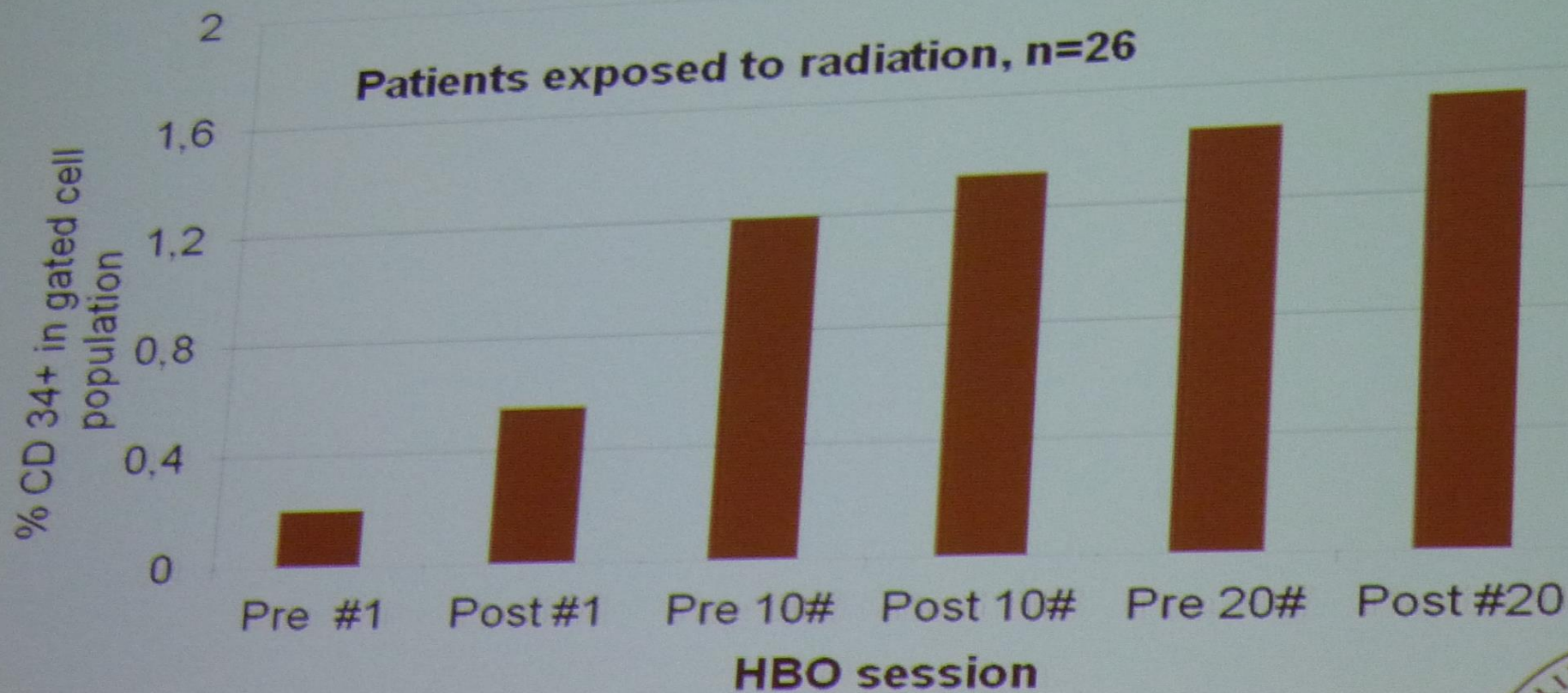
- Intermittentní korekce hypoxie může přes všechny překážky, vytvořené otokem a špatným prokrvením, podporovat základní metabolické požadavky a pomoci udržet buněčnou integritu a funkci.
- To může vést k záchraně končetiny a okrajově prokrvených tkání.
- Taktéž může být oxygenován bakteriální hypoxický nebo anoxický biofilm.

# Mobilizace progenitorových kmenových buněk z kostní dřeně, usazení v místě rány a diferenciaci ve vaskulární buňky

- HBO zvyšuje 8-násobně hladinu autologních vaskulogenních kmenových buněk v krvi zvýšením hladiny NO v kostní dřeni(eNOS efekt)
- HBO stimuluje růst a diferenciaci kmenových bb.(HIF-1, HIF-2) tzv. homing

- Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H1378–H1386, 2006.
- Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM, Bauer RJ, Baireddy V, Liu ZJ, Buerk DG, Thom SR, Velazquez OC. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide. *Stem Cells* 24: 2309–2318, 2006.
- Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, Velazquez OC, Thom SR. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol* 106: 000–000, 2009. First published November 20, 2008;
- Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: Increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy, Stephen R. Thom et al, *Wound Repair and Regeneration* Volume 19, Issue 2, pages 149–161, March/April 2011

# Mobilizace kmenových buněk po HBO u nediabetiků (radiační poranění měkkých tkání)

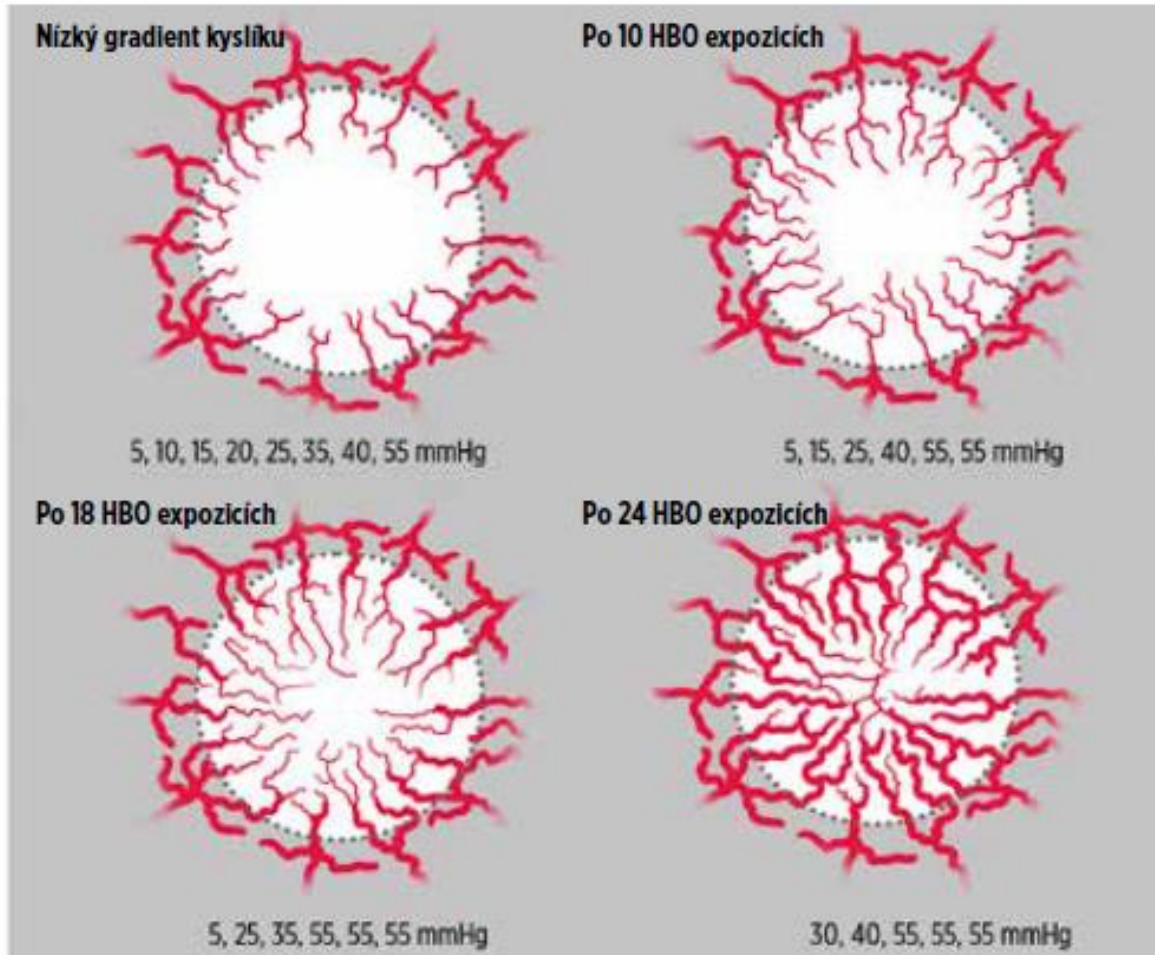


Thom S. et al. Wound Repair and Regeneration 2011

Thom et al. Wound Repair and Regeneration. In press.

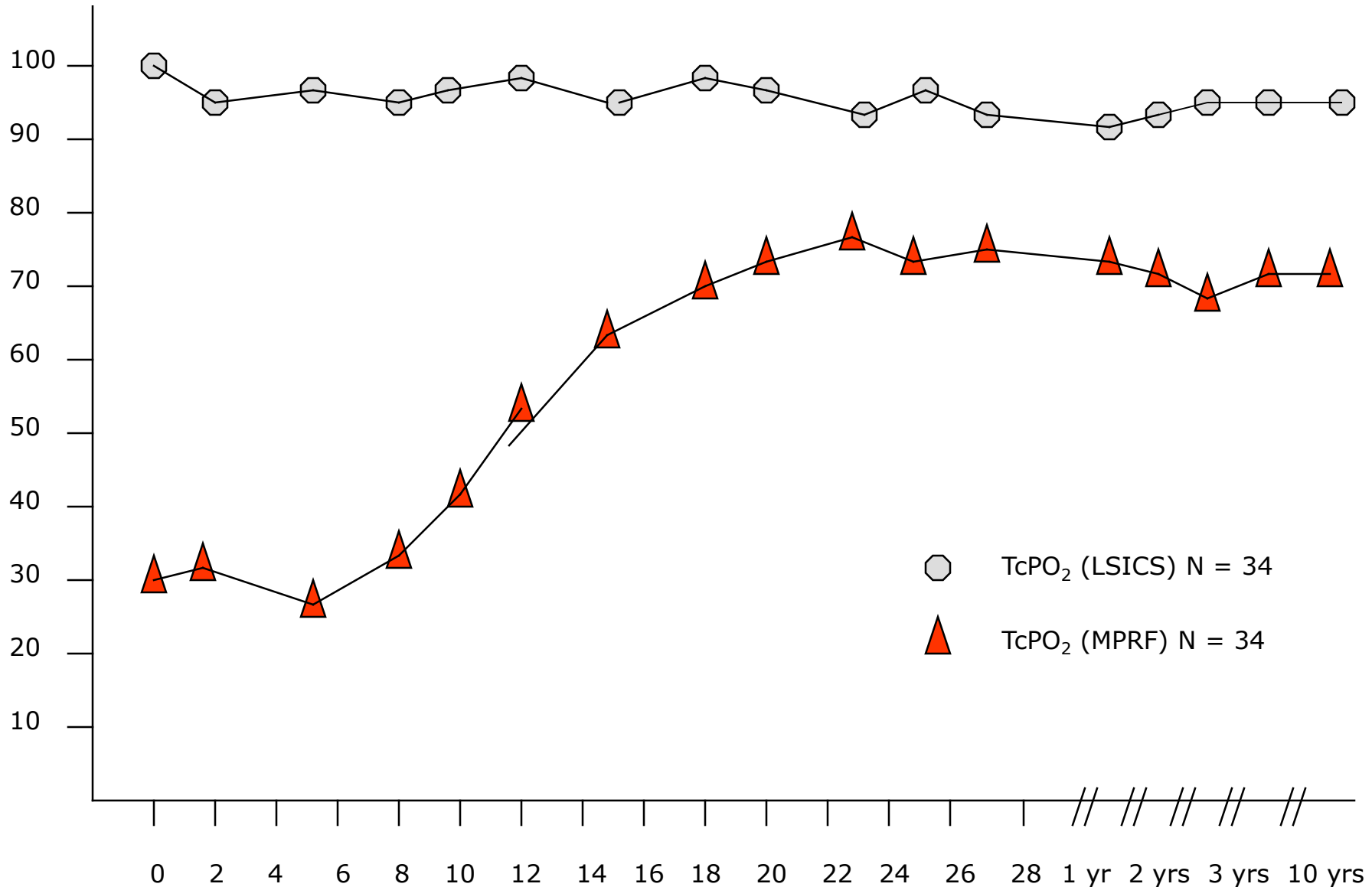


# Růst kapilár v závislosti na počtu expozič HBO na modelu tkáně s radiačním poraněním



Upraveno podle: Marx R: Radiation injury to tissue. In: Kindwal EP, Whelan HT (ed.): Hyperbaric Medicine Practice. Second Edition Revised. Best Publishing Company, Flagstaff 2002, 661–723)

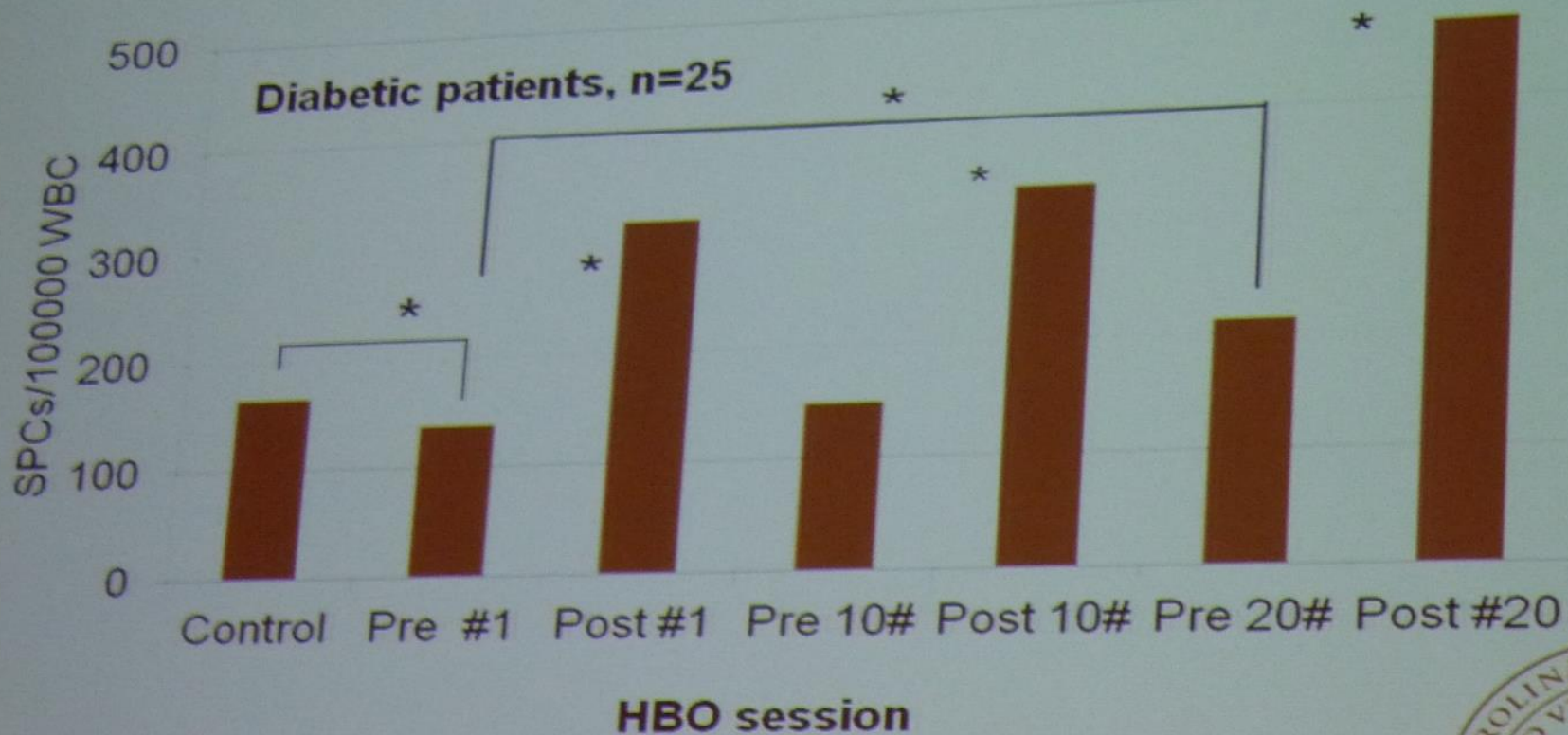
# HBO JAKO LÉČIVO- ANGIOGENEZE



**Marx R.E. Hyperbaric oxygen in oral and maxillofacial surgery.  
Problem wounds and hyperbaric oxygen, 1991.**

# Mobilizace kmenových buněk po HBO u diabetiků

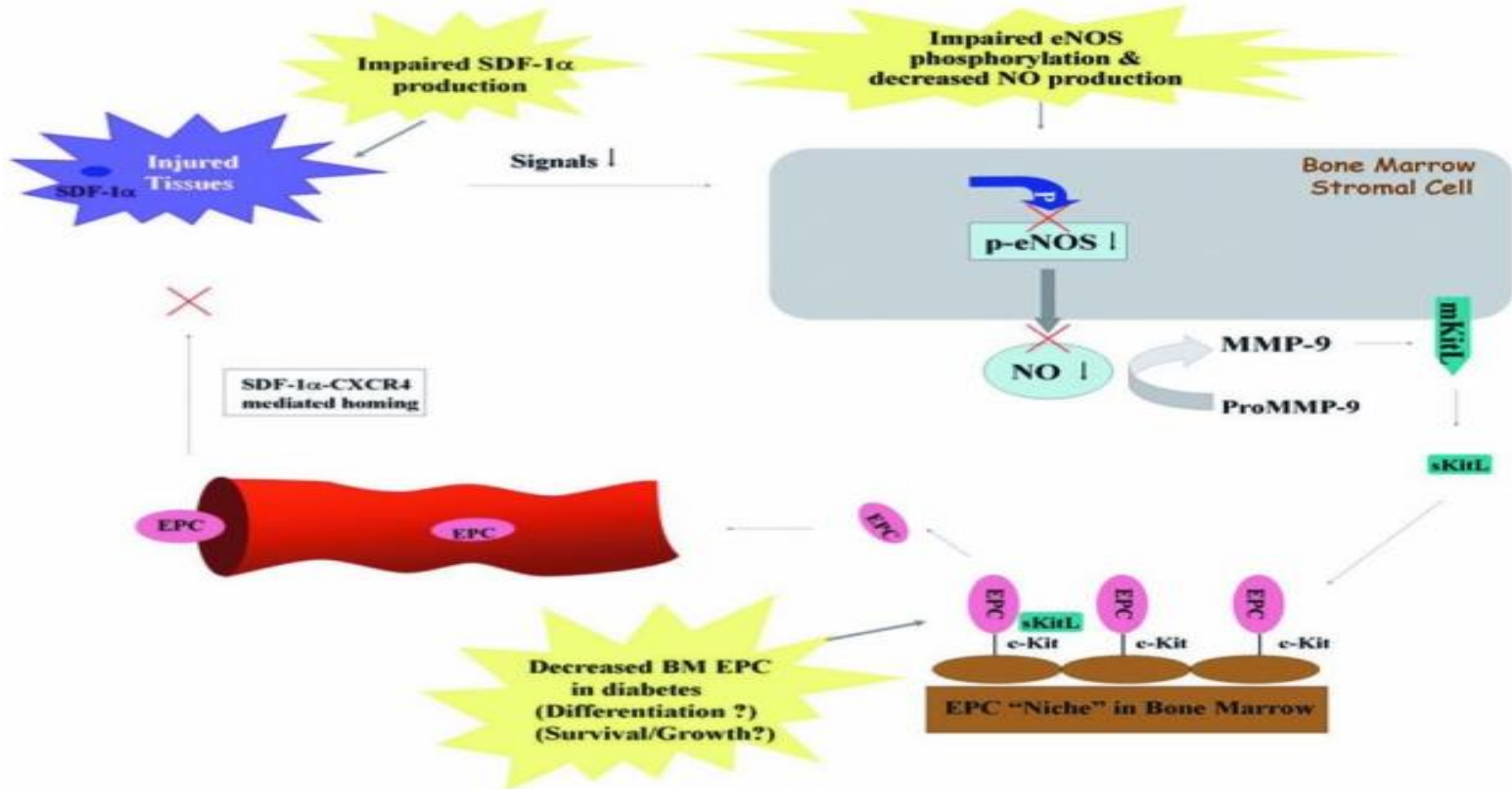
## Human stemcell mobilization by HBO



Thom S. et al. Wound Repair and Regeneration 2011

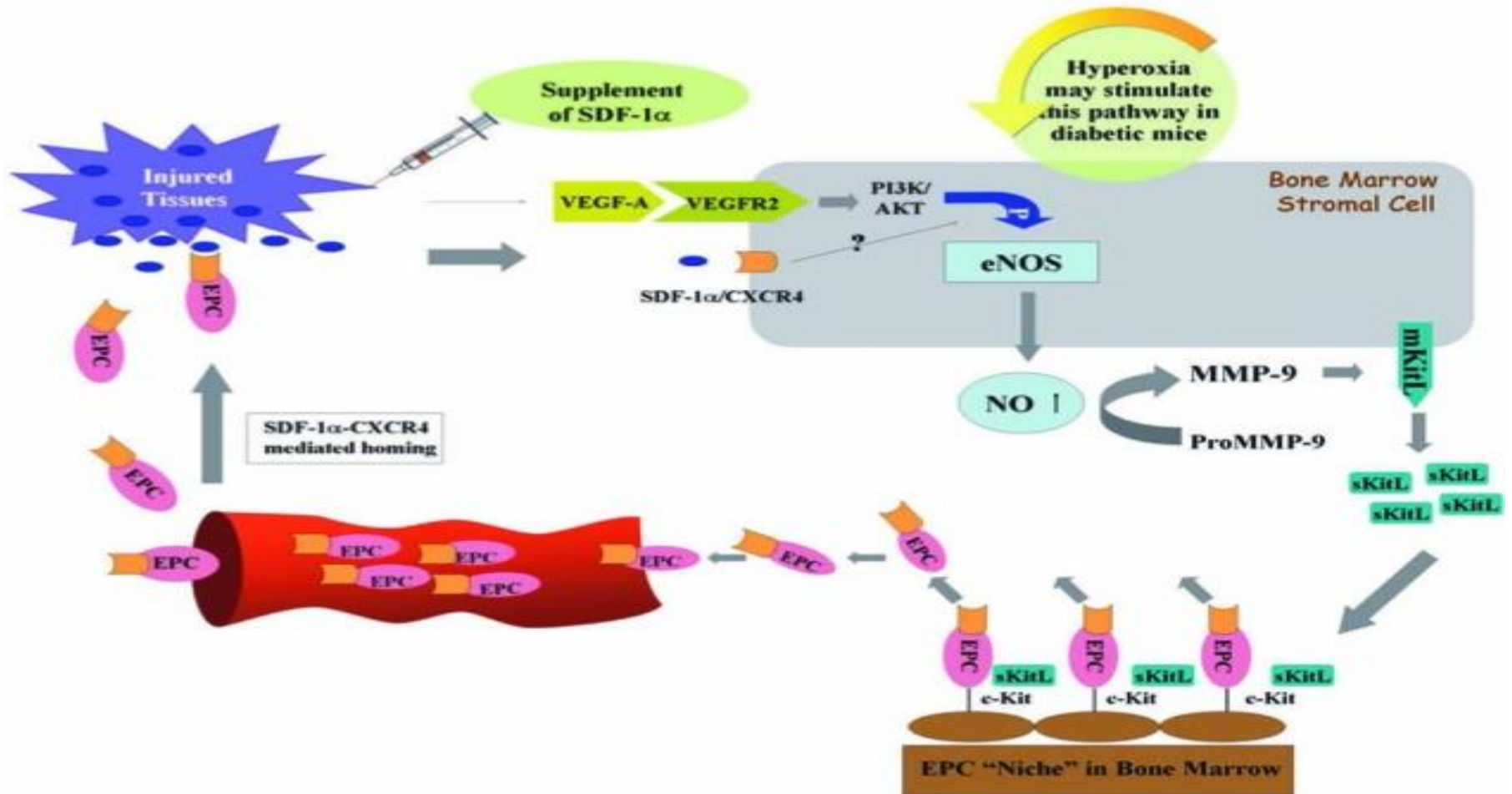


Impaired eNOS–NO cascade in the bone marrow and downregulated SDF-1 $\alpha$  production at the injured tissues in diabetic mouse. Impaired eNOS phosphorylation results in decreased production of NO in bone marrow, which affects downstream pathway leading to EPC mobilization. In the injured tissues, production of SDF-1 $\alpha$  is downregulated, resulting in decreased recruitment/homing of circulating EPCs. The EPC number in diabetic BM is diminished because of unknown mechanisms. These factors contribute to the impaired neovascularization and delayed or nonhealing wounds in diabetes.





Synergistic effects of hyperoxia and exogenous SDF-1 $\alpha$  on regulating EPC mobilization and homing. Hyperoxia (HBO) increases NO levels, likely through stimulating the NOS/NO pathway, in bone marrow to promote EPC mobilization. EPCs express CXCR4 on the cell surface. Local supplement of SDF-1 $\alpha$  enhances EPC homing to the wound tissues via SDF-1 $\alpha$ /CXCR4-mediated interaction. SDF-1 $\alpha$  might also function as a signal to stimulate bone marrow EPC mobilization.

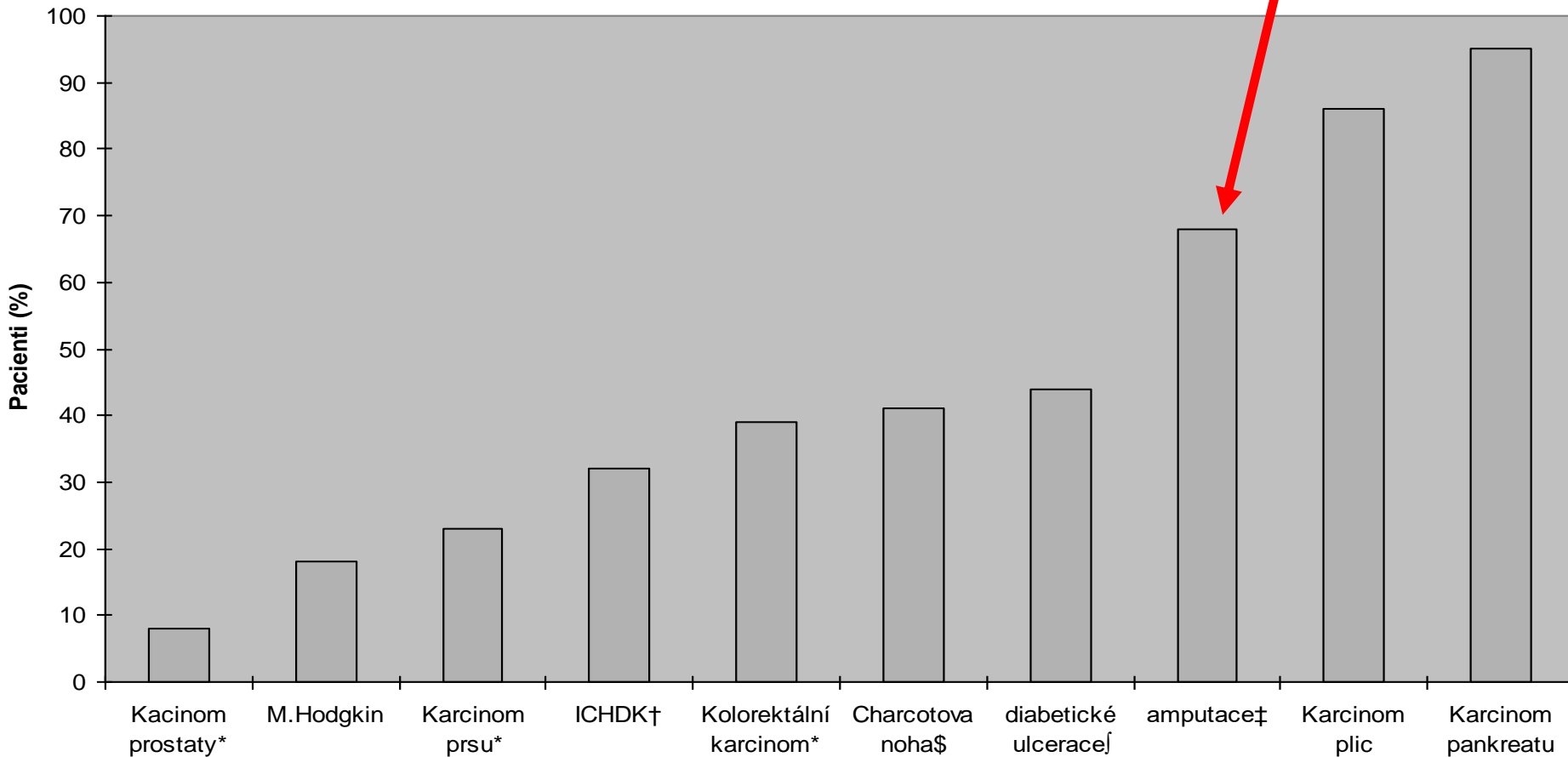


# Diabetická noha- SDN- definice, epidemiologie

- SDN je podle WHO definován jako ulcerace nebo destrukce tkáně na nohou u diabetiků spojený s neuropatií, různým stupněm ischemické choroby dolních končetin a často i s infekcí.
- **Defekt či ulcerace v rámci syndromu diabetické nohy postihuje v ČR každoročně 5,5-7 % diabetické populace.**
- **Více než 40 000 osob z celkového počtu pacientů s diabetem**
- **K amputaci dochází asi ve 20 % případů DN-cca 8000/rok,**

# Relativní počty 5-leté mortality

\*American Cancer Society 2000, van Baal et al. 2010







0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

MÖLNLYCKE HEALTH CARE

Datum: 20.4.2011 Patient: S.P.

Yx HBO

SafetaC TECHNOLOGY

# Studie - syndrom diabetické nohy

Autor	Publik.	Random.	Zaslepení	Počet pac.
Baroni et al	1987	Ne	Ne	18/16
Oriani et al.	1990	Ne	Ne	62/18
Wattel et al.	1990	Ne	Ne	59/0
Doctor et al.	1992	<b>Ano</b>	Ne	15/15
Faglia et al.	1996	<b>Ano</b>	Ne	35/33
Mathieu et al.	1997	Ne	Ne	29/0
Zamboni et al	1997	Ne	Ne	5/5
Kalani et al	2002	Ne	Ne	15/15
Kessler et al	2003	<b>Ano</b>	Ne	15/13
Abidia et al	2003	<b>Ano</b>	<b>Ano</b>	8/8
Duzgun et al	2008	<b>Ano</b>	Ne	50/50
Londhal et al	2010	<b>Ano</b>	<b>Ano</b>	49/45

Baroni G, Porro T, Faglia E, et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. Diabetes Care. 1987;10:81-86.337/diacare.10.1.

Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. J Postgrad Med 1992; 38:112-4.81 Diabetes Care January 1987 vol. 10 no. 1 81-86

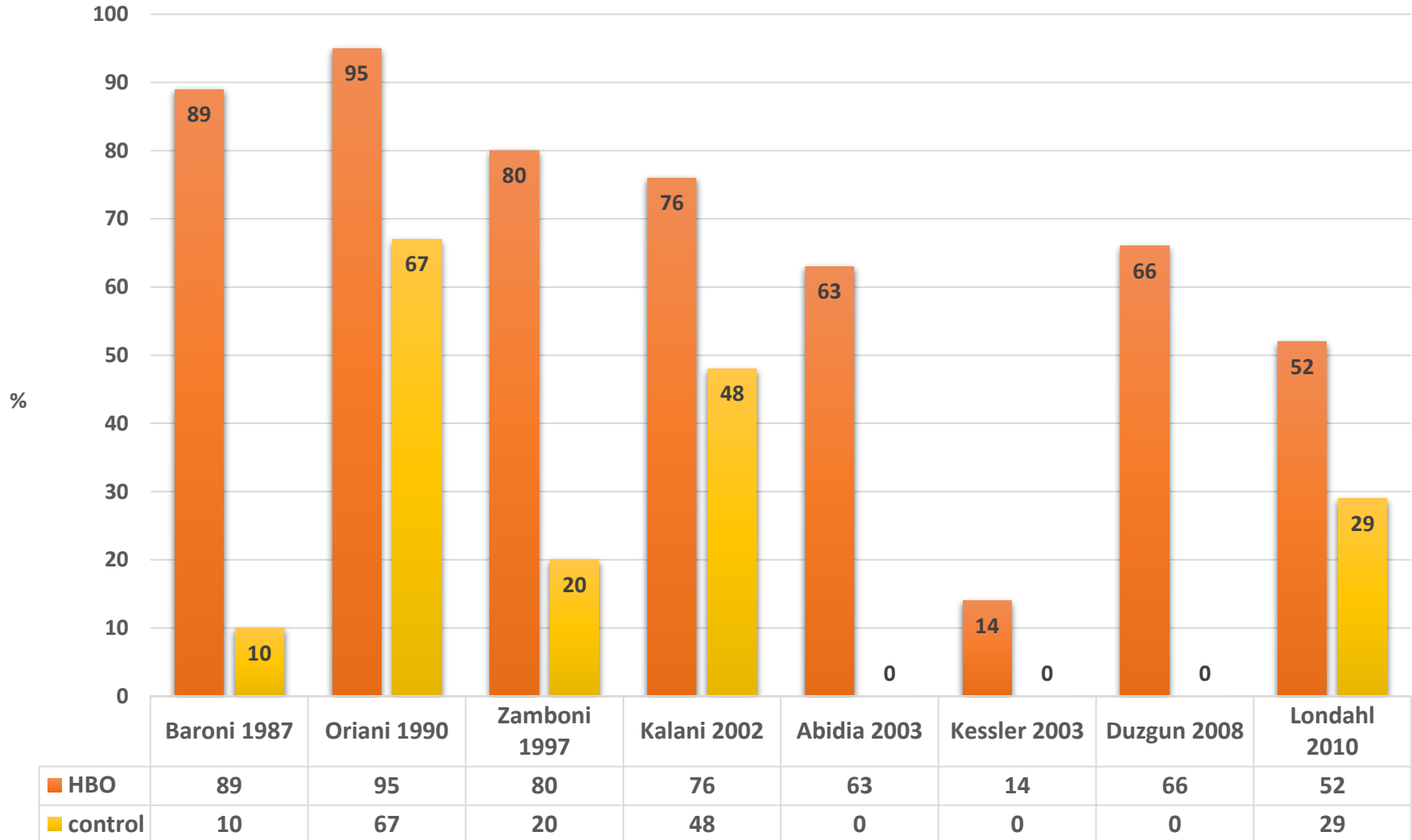
Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care 1996; 19:1338-43.

Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long term follow-up. J Diabetes Complications 2002; 16:153-8.

Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2003; 26:2378-82.

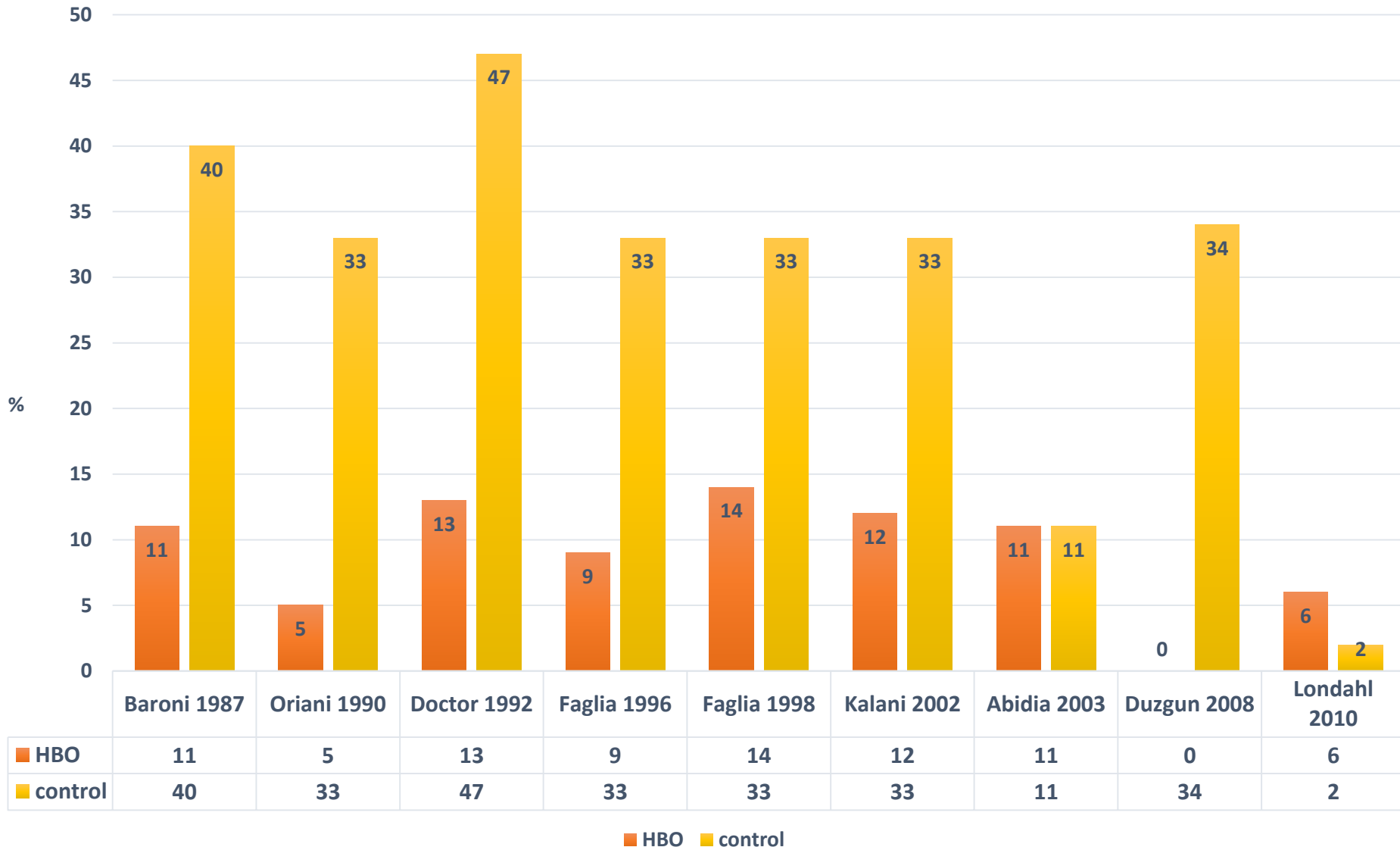
Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomized-controlled trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25:513-8.

# Efekt HBO na hojení DFU



■ HBO ■ control

# Efekt HBO na redukci vysokých amputací





Kranke P, Bennett MH et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Jun 24;6:CD004123. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.

- Deset studií (531 účastníků) zahrnovalo pacienty s diabetickými ulceracemi: sdílená data z pěti studií s 205 účastníky prokázala **nárůst míry hojení vředů** (poměr rizika (RR) 2,35, 95% interval spolehlivosti (CI) 1,19 až 4,62; P = 0,01) s HBO po 6 týdnech, ale tento efekt nebyl patrný v dlouhodobějším sledování po jednom roce,
- Nebyl žádný statisticky významný rozdíl v míře vysokých amputací (sdílená data z pěti studií s 312 účastníky, RR 0,36, 95% CI 0,11 až 1,18).
- **Závěr: U osob s SDN HBO výrazně zlepšilo hojení ulcerací v krátkodobém horizontu, ale nikoli v dlouhodobém a studie měly různé nedostatky v designu nebo výsledcích,**
- Další studie jsou potřebné k správnému vyhodnocení efektu HBOT u pacientů s chronickými ranami;
- Tyto studie musí být adekvátně naplánovány a navrženy tak, aby minimalizovaly všechny druhy zkreslení.

# Huang et al., 2015

- Agentura pro zdravotnický výzkum a kvalitu Americké podmořské a hyperbarické lékařské společnosti (UHMS) publikovala klinické doporučení pro praxi použití HBO v léčbě SDN
- Pět RCT (publikovaných v letech 1992 - 2010) a pět observačních studií (publikovaných v letech 1990 - 2013) bylo zahrnuto do této analýzy.
- **HBO je považována za přínosnou (stupeň důkazů GRADE: mírný) v podpoře úplného zhojení a prevenci závažných amputací u pacientů ve stádiu Wagner 3 nebo vyšší, kteří nevykazovali žádné významné zlepšení po 30 nebo více dnech léčby.**
- **U pacientů s SDN Wagner st. 3 nebo více, kteří absolvovali chirurgický zákrok (debridement infikované nohy, malý amputační zákrok, incizi, drenáž hlubokého abscesu nebo nekrotizující infekce měkkých tkání), doplnění akutní pooperační HBO ke standardní léčbě snižuje riziko neúplného zhojení či riziko vysoké amputace (stupeň důkazů GRADE: mírný).**
- **U pacientů s SDN st. Wagner 2 nebo nižší byla zjištěna velmi nízká úroveň důkazů pro použití HBO jako doplňkové léčby.**

Hingorani et al., 2016

- Ke zlepšení péče o pacienty s SDN vypracovala **Společnost pro cévní chirurgii ve spolupráci s Americkou podiatrickou lékařskou asociací a Společností pro cévní medicínu** metodický pokyn klinické praxe
- doporučení konkrétních postupů s využitím stupně doporučení pro posuzování, vývoj a vyhodnocení (systém GRADE).
- **HBO se doporučuje u pacientů s SDN, kteří mají dostatečné prokrvení, bez zlepšení po 4 až 6 týdnů trvající konzervativní léčbě (stupeň 2B).**

Elraiyah et al., 2016

- **Společnost pro cévní chirurgii vydala systematický přehled a metaanalýzu**
- **V devíti randomizovaných studiích (publikovaných v letech 1996 a 2011), byla adjuvantní HBOT ke konvenční léčbě (ošetřování ran a odlehčení) spojena se zvýšenou mírou hojení ulcerací a sníženou mírou vysokých amputací ve srovnání s konvenční léčbou samotnou**

# Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial

DOI: 10.2337/dc15-2001

Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online January 6, 2016

## RESEARCH DESIGN AND METHODS

Patients with diabetes and foot lesions (Wagner grade 2–4) of at least 4 weeks duration participated in this study. In addition to comprehensive wound care, participants were randomly assigned to receive 30 daily sessions of 90 min of HBOT (breathing oxygen at 244 kPa) or sham (breathing air at 125 kPa). Patients, physicians, and researchers were blinded to group assignment. At 12 weeks post-randomization, the primary outcome was freedom from meeting the criteria for amputation as assessed by a vascular surgeon. Secondary outcomes were measures of wound healing.

## RESULTS

One hundred fifty-seven patients were assessed for eligibility, with 107 randomly assigned and 103 available for end point adjudication. Criteria for major amputation were met in 13 of 54 patients in the sham group and 11 of 49 in the HBOT group (odds ratio 0.91 [95% CI 0.37, 2.28],  $P = 0.846$ ). Twelve (22%) patients in the sham group and 10 (20%) in the HBOT group were healed (0.90 [0.35, 2.31],  $P = 0.823$ ). All other indices of wound healing were also not statistically significantly different between groups.

## CONCLUSIONS

HBOT does not offer an additional advantage to comprehensive wound care in reducing the indication for amputation or facilitating wound healing in patients with chronic DFUs.

# Vlna negativních hodnocení této studie

[Diving Hyperb Med.](#) 2016 Sep;46(3):133-134. Poorly designed research does not help clarify the role of hyperbaric oxygen in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. [Mutluoglu M](#)<sup>1</sup>, [Uzun G](#)<sup>2</sup>, [Bennett M](#)<sup>3</sup>, [Germonpré P](#)<sup>4</sup>, [Smart D](#)<sup>5</sup>, [Mathieu D](#)<sup>6</sup>.

COMMENT ON FEDORKO ET AL.

Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39:392–399

*M. Hassan Murad*

*Diabetes Care* 2016;39:e135 | DOI: 10.2337/dc16-0176

COMMENT ON FEDORKO ET AL.

Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39:392–399

*Diabetes Care* 2016;39:e131–e132 | DOI: 10.2337/dc16-0105

*Magnus Löndahl,<sup>1,2</sup>  
Katarina Fagher,<sup>1,2</sup> and  
Per Katzman<sup>1,2</sup>*

COMMENT ON FEDORKO ET AL.

Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients With Diabetes With Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;39:392–399

*Diabetes Care* 2016;39:e133–e134 | DOI: 10.2337/dc16-0196

*Enoch T. Huang*

# Příčiny kritiky

- 45% pacientů ve st. Wagner 2 - guidelines zde HBO nedoporučují
- **Primární outcome –splnění kritérií pro vysokou amputaci na základě hodnocení digitální fotografie cévním chirurgem namísto skutečného počtu amputací na základě face-to-face konziliárního multidisciplinárního rozhodnutí**
- Transmetatarzální amputace řazena mezi vysoké amputace??
- Kolik skutečných amputací bylo během studijní doby a během následných 3 let?
- **Krátký čas follow-up -12 týdnů namísto 1 roku**
- **Pouze 61% pacientů z HBO skupiny dokončilo plánovaných 30 expozic**
- **Chybí data** týkající se stavu **periferní vaskulární cirkulace**
- **Chybí měření tcpO<sub>2</sub>**, obvykle užívaná metoda k hodnocení, výběru populace pacientů před, v průběhu a po ukončení HBO
- Studie nepřináší vědecký přínos, nýbrž zanechává pacienty, klinické lékaře a plátce péče ještě více zmatenými, než dříve
- Tato studie nepřispívá k identifikaci pacientů, kteří by mohli profitovat z HBO, naopak její závěry nejsou oprávněné a podložené předloženými daty



SERIOUS PROBLEMS WITH THE TORONTO HYPERBARIC OXYGEN (HBO) FOR DIABETIC FOOT ULCER (DFU) STUDY: 'HOW THE TRUTH WAS AMPUTATED'

Ron Linden, Kenneth M. LeDez

*Judy Dan Research & Treatment Centre, Toronto, Canada*

**Introduction**

The Ontario-government funded study<sup>1</sup> purported to show no benefit of HBO for DFU.

**Methods**

Detailed review of the Fedorko paper<sup>1</sup>, clinicaltrials.gov, REB-approved protocol, health-ministry documents, clinical outcomes, papers the authors claimed supported their methods, correspondence with REB, authors and Journal was undertaken.

**Results**

The REB-approved primary outcome method (surgeon examination) was ignored, for most patients - only photo assessment used, a serious violation. One small (control) toe was amputated, contrary to claimed 50%, (half major) amputations. Authors withheld one-year results contradicting 12-weeks findings and fact that 80% of unhealed sham group crossed over to HBO. Unpublished 1-year clinical assessments and per protocol analysis demonstrated approximately 78% healing and only 10% amputation if at least 30 HBO treatments received. No publication validates digital photos instead of surgeon assessment to determine amputation need. On the contrary, Fedorko<sup>1</sup> demonstrated no relationship between actual amputation and photo-assessment of their unvalidated criteria.

Multiple ethical and protocol violations were uncovered: no transcutaneous oximetry; exclusion criteria violated; study data sequestered from coinvestigator review; forged signature on REB application; refusal by journal to consider ethical and scientific flaws or critical letters, and retaliation against coinvestigator 'whistleblower'.

**Discussion**

Londahl demonstrated 12 weeks is too early to detect significant differences between control and HBO groups. Numerous patients reported<sup>1</sup> as amputated at 12 weeks were ambulatory on healed limbs at 1-year, highlighting ethical and scientific shortcomings. Despite lack of retraction or University recognition of serious problems, government proposals to eliminate HBO for DFU were withdrawn. Research integrity is paramount for protecting patients. The complete failure of Journal, University and ethics authorities to take action is profoundly disturbing. This study<sup>1</sup> must not be used to guide clinical or healthcare funding decisions, as it is false, misleading, lacks validity and violated research and publication ethics and public trust. It is essential to challenge faulty research.

**Keywords**

Hyperbaric oxygen therapy, Diabetic foot ulcer, Research integrity

**Reference**

<sup>1</sup> Fedorko L, Bowen JM, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins RB, O'Reilly DJ. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016.

**STUDY PROTOCOL**

**Open Access**

A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients with diabetes mellitus: a study protocol

Daria O'Reilly<sup>1,2\*</sup>, Ron Linden<sup>3</sup>, Ludwik Fedorko<sup>4</sup>, Jean-Eric Tarride<sup>1,2</sup>, Wilhelmine Giffening Jones<sup>3,4</sup>, James M Bowen<sup>1,2</sup>, Ron Goeree<sup>1,2</sup>

# Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower-Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO<sub>2</sub>CLES Multicenter Randomized Clinical Trial

*Katrien T.B. Santema,<sup>1</sup>  
Robert M. Stoekenbroek,<sup>1</sup>  
Mark J.W. Koelemay,<sup>1</sup> Jim A. Reekers,<sup>2</sup>  
Laura M.C. van Dortmont,<sup>3</sup> Arno Oomen,<sup>4</sup>  
Luuk Smeets,<sup>5</sup> Jan J. Wever,<sup>6</sup>  
Dink A. Legemate,<sup>1</sup> and Dirk T. Ubbink,<sup>1</sup> on  
behalf of the DAMO<sub>2</sub>CLES Study Group\**

*Diabetes Care 2018;41:112–119 | <https://doi.org/10.2337/ds170554>*

## RESEARCH DESIGN AND METHODS

Patients with diabetes with an ischemic wound ( $n = 120$ ) were randomized to standard care (SC) without or with HBOT (SC+HBOT). Primary outcomes were limb salvage and wound healing after 12 months, as well as time to wound healing. Other end points were amputation-free survival (AFS) and mortality.

## RESULTS

Both groups contained 60 patients. Limb salvage was achieved in 47 patients in the SC group vs. 53 patients in the SC+HBOT group (risk difference [RD] 10% [95% CI –4 to 23]). After 12 months, 28 index wounds were healed in the SC group vs. 30 in the SC+HBOT group (RD 3% [95% CI –14 to 21]). AFS was achieved in 41 patients in the SC group and 49 patients in the SC+HBOT group (RD 13% [95% CI –2 to 28]). In the SC+HBOT group, 21 patients (35%) were unable to complete the HBOT protocol as planned. Those who did had significantly fewer major amputations and higher AFS (RD for AFS 26% [95% CI 10–38]).

## CONCLUSIONS

Additional HBOT did not significantly improve complete wound healing or limb salvage in patients with diabetes and lower-limb ischemia.

# Komentáře

Comment on Santema et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Ischemic Lower-Extremity Ulcers in Patients With Diabetes: Results of the DAMO<sub>2</sub>CLES Multicenter Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2018;41:112–119. Mesut Mutluoglu.

- In brief, a **downward adjustment of the sample size, i.e., almost halving it from 226 patients to 120 patients, has most likely caused a type II error**, i.e., although the results favor the use of HBOT in all outcome measures, none of the differences reached statistical significance. On closer look at the data in Table 2 in Santema et al. (1), readers will notice that the **lower bound of the 95% CI in the risk difference column** (particularly for limb salvage, amputation-free survival, freedom from amputations index limb, and overall mortality) is **very close to 0, meaning that should the study be completed with the initially calculated sample size ( $n = 226$ ), the lower bound would probably be above the threshold of statistical significance, i.e., 0.**
- **One other finding supporting the view that sample size matters is the per-protocol analysis A, which demonstrates significantly better outcomes in the HBOT arm with regard to two outcome measures (major amputation and amputation-free survival).**
- Finally, a serious matching error has probably added to the problem and caused bias. A closer look at Table 1 in Santema et al. (1) shows **that patients in the standard care arm had significantly lower grade wounds (in total, 42% patients had Wagner grade III and IV wounds in the standard care arm vs. 55% in the HBOT arm).**
- **The fact that wounds with Wagner grade III and IV have a very high likelihood of osteomyelitis and that patients with osteomyelitis almost always suffer amputation (3) causes a bias toward worse outcomes in the HBOT arm.**
- **Taken together, the study by Santema et al. (1) showed that a more realistic treatment effect with a larger sample size, along with better matched groups, could have led to significant results in favor of HBOT.**

**Table 2—Summary of the results**

	Intention-to-treat analysis			
	SC ( <i>n</i> = 60)	SC+HBOT ( <i>n</i> = 60)	RD % (95% CI)	RR (95% CI)
Complete wound healing				
Complete wound healing at end of follow-up	28 (47)	30 (50)	3 (−14 to 21)	0.94 (0.66–1.33)
Achieved complete wound healing during study*	29 (48)	33 (55)	7 (−11 to 24)	0.87 (0.60–1.26)
Median time to complete wound healing, days (SE)	217 (53)	202 (63)		
Limb salvage	47 (78)	53 (88)	10 (−4 to 23)	0.54 (0.23–1.26)
AFS	41 (68)	49 (82)	13 (−2 to 28)	0.58 (0.30–1.11)
Freedom from amputations index limb**	31 (52)	38 (63)	12 (−6 to 28)	0.76 (0.50–1.16)
Overall mortality	9 (15)	5 (8)	7 (−5 to 19)	0.56 (0.20–1.56)
Additional revascularization index limb***	17 (28)	14 (23)	5 (−11 to 20)	0.98 (0.81–1.19)
	Per-protocol analyses			
	SC ( <i>n</i> = 81)	SC+HBOT ( <i>n</i> = 39)	RD % (95% CI)	RR (95% CI)
Per-protocol analysis A				
Complete wound healing end of follow-up	36 (44)	22 (57)	12 (−7 to 30)	1.27 (0.88–1.83)
Underwent major amputation index limb	18 (22)	2 (5)	<b>17 (3 to 28)</b>	<b>0.23 (0.06–0.95)</b>
AFS	54 (67)	36 (92)	<b>26 (10 to 38)</b>	<b>0.23 (0.07–0.71)</b>
	SC ( <i>n</i> = 71)	SC+HBOT ( <i>n</i> = 49)	RD % (95% CI)	RR (95% CI)
Per-protocol analysis B				
Complete wound healing at end of follow-up	35 (49)	23 (47)	−2 (−20 to 15)	1.05 (0.74–1.48)
Underwent major amputation index limb	14 (20)	6 (12)	7 (−7 to 20)	0.62 (0.26–1.50)
AFS	51 (72)	39 (80)	8 (−8 to 22)	0.07 (0.37–1.41)

Data are *n* (%) unless otherwise indicated. Numbers in bold indicate significant differences. \*Patients who achieved complete healing of the index wound including recurrent wounds and major amputations. \*\*Major and minor amputations. \*\*\*Not planned at inclusion.

# Studie zabývající se nákladovou efektivitou HBO (cost-effectiveness)

- existuje několik studií včetně systematických přehledů
- studie z Austrálie, UK, USA, Švédska, Itálie, Německa, Kanady
- **snížení nákladů- snížení dnů hospitalizace, množství krytí, snížení nákladů na péči o pacienty s amputací –zdravotní i sociální systém**
- Guo 2003, Abidia 2003, Cronje 2005, Chow 2008, Chuck 2008

**Chuck et al.: Cost effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 24: 2,2008**

- představuje výsledky z provincie Alberta
- vláda si objednala studii, ve které jsou srovnávány náklady na léčbu v 12-letém období u pacientů s DFU, u nichž byla/nebyla užita HBO
- **Úspora nákladů u pacientů s HBO činila více než 9.000 CAN dolarů(40.695 vs 49.786 CAND)**
- **významně lepší outcome - parametr QALYs(quality-adjusted life years)- 3,64 u HBO vs. 3,01**
- pokud by se HBO zařadila do tzv. standardů léčby diabetické nohy, bylo by v Kanadě nutno pořídit 20-35 nových 7-místných zařízení

# Výběr z doporučení 10.ECC 2016

- Je navrženo použití HBO u pacientů s ulceracemi v rámci SDN (doporučení typu 2, úroveň důkazů B)
- Je navrženo použití HBO u obtížně se hojících ischemických ulcerací (doporučení typu 2, stupeň důkazů C).
- Je racionální použití HBO u vybraných nehojících se ulcerací u systémových onemocnění (doporučení typu 3, stupeň důkazů C).



# Výběr z doporučení 10.ECC 2016

- Je **doporučeno aplikovat HBO u ischemických ulcerací** bez možnosti provedení revaskularizačního výkonu nebo po provedení cévně - chirurgického výkonu:
- U pacientů s **diabetem** se doporučuje použití HBO v případě chronické kritické ischémie, jestliže tcpO<sub>2</sub> v hyperbarických podmínkách (2,5 ATA, 100% O<sub>2</sub> ) je **vyšší než 100 mm Hg** (typ I, stupeň A)
- U pacientů s **arteriosklerózou** se doporučuje použití HBO v případě chronické kritické ischémie, pokud je tcpO<sub>2</sub> při hyperbarických podmínkách (2,5 ATA, 100% O<sub>2</sub>) **vyšší než 50 mm Hg** (typ 2, stupeň B)
- Navzdory platnosti výše uvedených kritérií pro správnou volbu pacientů jury uznává skutečnost, že ne všechna hyperbarická centra jsou schopna měřit tcpO<sub>2</sub> za hyperbarických podmínek (2,5 ATA, 100% O<sub>2</sub>).
- Z těchto důvodů se **navrhuje HBO u SDN (stupeň 3 a vyšší dle Wagnerovy klasifikace, stadium B, stupeň 3 a vyšší dle Texaské klasifikace)**, která nereaguje na odpovídající základní péči o rány trvající 4 týdny (typ 2, stupeň B)

# Výběr z doporučení 10.ECC 2016

- Je doporučeno aplikovat HBO vždy v rámci multidisciplinárního léčebného plánu s pokračujícím pravidelným ošetřováním ulcerací, a nikoli jako monoterapii (doporučení typu 1, stupeň důkazů B).
- Doporučuje se, aby před aplikací HBO byla poskytována standardní péče o ránu po dobu nejméně čtyř týdnů (včetně debridementu, cévního screeningu, přiměřeného odlehčení a léčby infekce) (typ 1, stupeň C)
- Doporučuje se před aplikací HBO provést cévní screening včetně zobrazovacích technik s cílem vyhodnotit, zda je indikován revaskularizační postup (typ1, stupeň C)
- **Používání tcp02 je doporučeno jako nejlepší technika pro monitorování lokálního parciálního tlaku kyslíku a k výběru pacientů vhodných k léčbě HBO (typ 1, stupeň C)**
- Navrhuje se, aby terapeutická dávka HBO (tlak, čas a délka léčby) byla přizpůsobena pacientovi, typu chronického onemocnění a vývoji stavu (typ 2, stupeň C)
- Je racionální použít HBO jako součásti multiintervenčního přístupu v léčbě kalcifylaxe (typ 3, stupeň C).

**JOURNAL OF WOUND CARE, VOL 26 NO 5 EWMA DOCUMENT 2017**, referenced as: Gottrup F, Dissemond J, Baines et al. Use of oxygen therapies in wound healing, with special focus on topical and hyperbaric oxygen treatment. *J Wound Care*, 2017; 26(5), Suppl, S1–S42.

# USE OF OXYGEN THERAPIES IN WOUND HEALING

A JOINT  
DOCUMENT



Indikace: ...  
Burgerova choroba, St. po sympatektomii lumbalis 1. sin. laparoskop.  
2.1.2013  
Laboratorně heterozygotní mutace genu pro protrombin, heterozygot pro  
Leidenskou mutaci, homozygot pro mutaci C677T MTHFR, APCR 1,5, vyšší  
fibrinogen, C4, homocystein. ( hematologem léčen LMWH + ASA),  
onkomarkery a imunologická vyšetření negativní.  
Dle AG LDK obliterace ATP a a.fibularis, ATA ke kotníku, pedální oblouk  
se neplní, není indikace k PTA.

Sestra: Libuše Fialová

Přístroj: Radiometr TCM 400

Komentář: Elektrody umístěny standardně na dorsu levé nohy, na bérce,  
referenční elektroda pod klíček. Pacient spolupracující, měření bez  
komplikací.

Hodnocení:	po stimulaci O2:	po psazení:	
1 klíček	-39 mmHg	-74 mmHg	56-mmHg
2 LDK bérec	-46 mmHg	-77 mmHg	67-mmHg
3 LDK dorsum nohy	- 8 mmHg	- 9 mmHg	57-mmHg

Hodnoty TcpO2 pod 40 mmHg prokazují ischémii končetiny, hodnoty  
TcpO2 pod 30 mmHg prokazují kritickou končetinovou ischémii.

Závěr: dle měření TcpO2 průkaz těžké kritické končetinové ischémie LDK,  
po stimulaci O2 bez zvýšení TcPO2, lokální prognoza na nártu LDK  
nepříznivá. V úrovni bérce bez průkazu ischémie.

19.02.2013 09:50

MUDr. Johana Venerová

06  
051  
751  
Ústřední vojenská nemocnice -  
Vojenská fakulta nemocnice Praha  
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN  
ambulace diabetologie  
Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6



## Invazivní vyšetření

Pacient  
Pojišovna

Datum výkonu  
14.3.2013

### Závěr :

AG LDK + pokus o rekanalizaci bérce tepen

V lokální anestezii punkce AFC sin se zavedením 4F sheathu. Následně provedeno AG LDK, kde až po prox. třetině bérce nález na tepnách bez stenotizace, fysiolog. toky, na bérce prox. uzávěr AFIB, uzávěr ATP ve střední třetině bérce, a uzávěr ATA nad kotníkem. Na nohu poté jen síť kolaterál, jen velmi chabě se plní tepny nohy, jejíž hlavní kmeny se zdají extrémně gracilní.

Následně pokus o rekanalizaci ATP za pomoci Rubikon katetru a V14 vodiče – neúspěšný, hned zpočátku je zjevná perforace ATP, stejně tak nelze rekanalizovat v.s. vazivově změněné uzávěry AFIB a ATA při angiografickém obraze Burgerovy choroby.

Výkon ukončen

Čas výkonu 13,40-14,20

Pacient během výkonu i po výklonu bez obtíží, oběhově kompenzován kde další péči na standardní odd.

Dop: příští týden vhodná konzultace FN stran terapie kmenovými buňkami, jinak dle domluvy dokončit serii vasodilatačních infusí a hyperbaroxie. Duplexní vyšetření tepen nohy, jestli by nešel našít distální bypass.

dr. kučera

ConvaTec



D. Kanozy

1

Pacient:

B.P.

n. 75

Datum:

11.3.2013


Bezplatná linka  
800 122 111

[www.convatec.cz](http://www.convatec.cz)





1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

onvaTec  С. КОРОЗ  
19

Pacient: P. B n. 75

Datum: 5.4.2013

Be  
© 80  
www.co.

8/2015, před HBO





2/9/2015, po 8. HBO



- Provedeno laserové dopplerometrické vyšetření s následujícími výsledky: palcový tlak (TP) 55 mm Hg, AB index (ankle brachial index) 0,407, klidová perfuze 13,88 PU (perfusion unit), po zahřátí 36,2 (změna +160 %), transkutánní oxymetrie 16,55 mm Hg, po inhalaci kyslíku 62,5 mm Hg (změna +278 %), transkutánní kapnometrie klidová 40,5 mm Hg, po inhalaci kyslíku 39,15 (změna - 3,3%).
- **Nález je hodnocen jako středně těžká ischemie a středně těžká hypoxie s dobrou vazoreaktivitou a normální kapnometrií.**
- **Po provedení série HBO 2,5 ATA v celkovém počtu 30 expozic pacient propuštěn do domácí péče.**

Měření tkáňové perfuze : 14.9.2015 LDK

TP: 55mmHg

TBI: 0,407

SPP:55mmHg

ABI: 0,407

TK: 135/80

Laser doppler:

Klidová perfuze 13,88 po zahřátí 36,19 změna 160%

Transkutánní oxymetrie:

Klidově 16,55 po inhalaci 62,47 změna 277,59

Transkutánní kapnometrie:

Klidově 40,49 po inhalaci 39,15 změna -3,32%

RES: středně těžká ischemie a středně těžká hypoxie s dobrou vasoreaktivitou, norm kapnometrie, d

dr v procházka

MUDr. Procházka V., Ph.D., MSc

Kammerfahrtsinformationen

Kammerfahrtsnummer 804 ID  
 Beginn 08.10.2015 09:39 Name  
 Ende 08.10.2015 11:50 Geburtsdatum  
 Adresse

P.B. 1975 30. etpouice 1930, Hlale 2,1 ATA (75 metrů H<sub>2</sub>O)

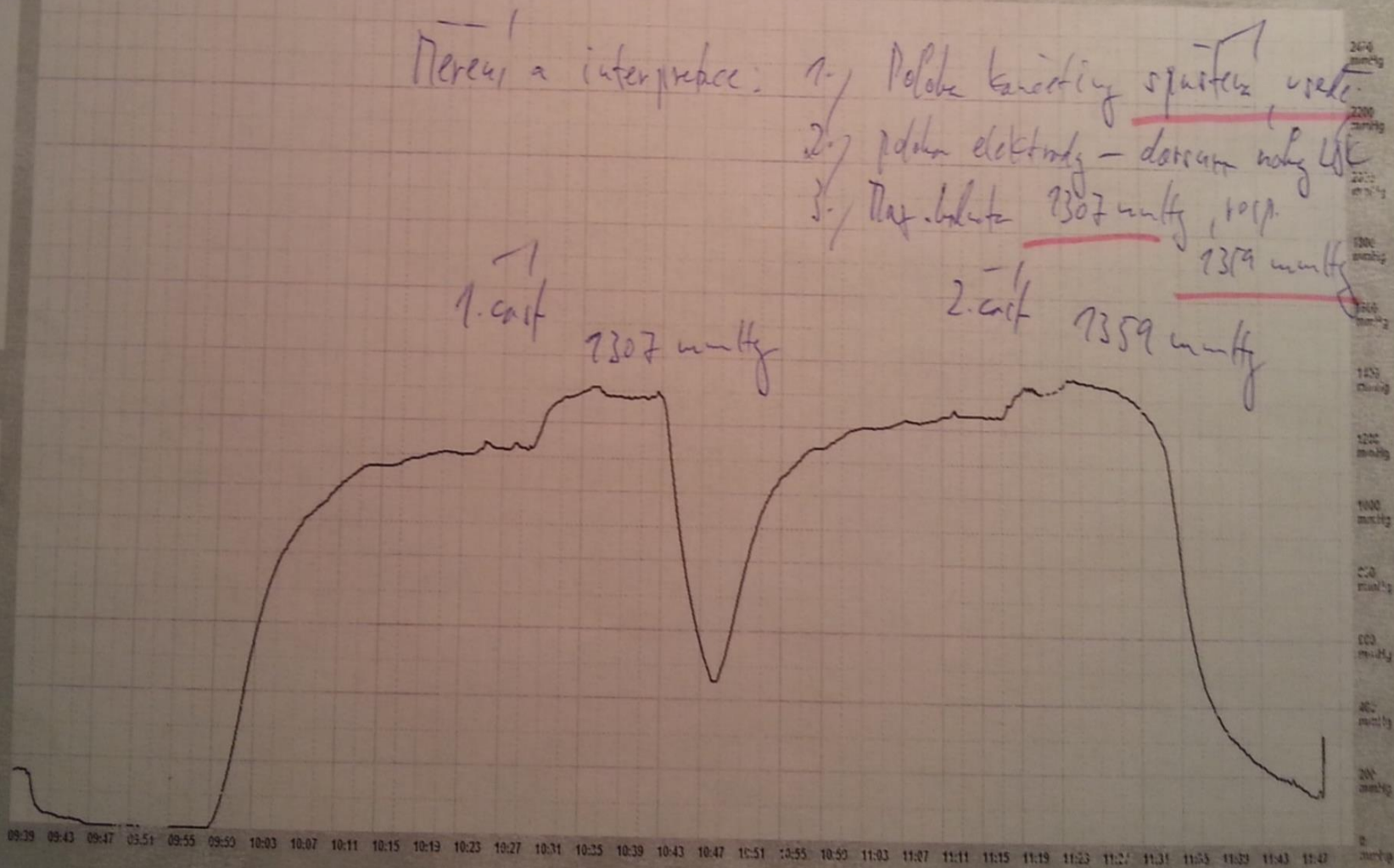
Patientenliste top O2 channel 1

Patient 1

--

Kanaliste  
 ECG, 3-lead channel 1  
 Herzfrequenz EKG, 3-Kanal 1  
 ECG, 3-lead channel 2  
 Herzfrequenz EKG, 3-Kanal 2  
 top O2 channel 1  
 Protokoll

Drucken  
 Zurück  
 Auswertung verlassen



O<sub>2</sub> air O<sub>2</sub> air

# Shrnutí a závěry

- HBO se podílí na urychlení hojení problematických ran a defektů. Mezi současnými „moderními“ léčebnými metodami v hojení ran má velmi komplexní efekt, kvalitní klinické i farmakoekonomické studie prokazují efekt HBO v léčbě DN a taktéž úsporu finančních prostředků z veřejného zdravotního pojištění i sociálního systému,
- **Používání tcp02 je doporučeno jako nejlepší technika pro monitorování lokálního parciálního tlaku kyslíku a k výběru pacientů vhodných k léčbě HBO,**
- **Dle evropských současných doporučení by měla být HBO aplikována u ischemických ulcerací bez možnosti provedení revaskularizačního výkonu nebo po provedení cévně - chirurgického výkonu: u pacientů s arteriosklerózou v případě chronické kritické ischémie, pokud je tcp02 při hyperbarických podmínkách (2,5 ATA, 100% O<sub>2</sub>) vyšší než 50 mm Hg (typ 2, stupeň B), u pacientů s diabetem v případě chronické kritické ischémie, jestliže tcp02 v hyperbarických podmínkách je vyšší než 100 mm Hg (typ I, stupeň A),**
- Pokud není dostupná metoda tcp02, navrhuje se aplikovat HBO u diabetických ulcerací st. 3 a vyšší dle Wagnerovy klasifikace, které nereagují na odpovídající základní péči o rány trvající 4 týdny,
- prezentovaná kazuistika ukazuje na zajímavé možnosti moderní léčby, spočívající v kombinaci léčebných metod, které mohou vést k zlepšení kvality života a k záchraně amputací ohrožené končetiny.

**Děkuji za pozornost!**

