

Intermitterende oksygen til KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 13-2008

Kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Norsk forening for Lungemedisin ba Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten om å oppsummere dokumentasjonen som foreligger for effekt av intermitterende oksygen hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi. **Metode:** Vi gjennomførte et litteratursøk for perioden 2002-desember 2007 i databasene Cochrane, MEDLINE og EMBASE. **Kunnskapsgrunnlaget:** Vi inkluderte tre systematiske oversikter; én om effekt av oksygenbehandling under belastningstester (31 små studier), én om oksygenbehandling under regelmessig trening over tid (5 små studier), og én om oksygenbehandling før eller etter aktivitet eller i hvile (short-burst oksygen, 8 små studier). Vi inkluderte også seks nyere randomiserte kontrollerte studier som var publisert etter oversiktene. **Konklusjon:** KOLS-pasienter uten hypoksemi har en liten positiv effekt av oksygenbehandling under laboratoriebaserte belastningstester, sammenliknet med placebo. Resultatene fra laboratorieundersøkelsene sier imidlertid lite om nytten av intermitterende oksygenbehandling i dagliglivet til KOLS-pasientene og effekt på pasientenes livskvalitet. Det er behov for langsiktige studier av intermitteren-

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-206-0 ISSN 1890-1298

nr 13-2008



kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) de oksygenbehandling i hjemmesituasjonen, studier som skiller mellom subgrupper av KOLS-pasienter som kan ha nytte av intermitterende oksygenbehandling, og studier av effekten av ulike doser av intermitterende oksygenbehandling.

Tittel Intermitterende oksygen til KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi
Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig John-Arne Røttingen, *direktør*
Forfattere Holte, Therese Opsahl, *forsker Kunnskapssenteret (prosjektleder)*
Asmervik, Jostein, *privatpraktiserende lungespesialist*
Bakke, Per, *overlege Haukeland Sykehus*
Stavem, Knut, *overlege Akershus universitetssykehus (faglig leder)*

ISBN 978-82-8121-206-0
ISSN 1890-1298
Rapport Nr 13 - 2008
Prosjektnr. 448
Rapporttype Kunnskapsoppsummering
Antall sider 40 (65 med vedlegg)
Oppdragsgiver Norsk forening for Lungemedisin

Sitering Holte TO, Asmervik J, Bakke P, Stavem K.
Intermitterende oksygen til KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi .
Rapport Nr 13 -2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for
helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2008

Ordliste og forkortelser

Ambulant	Bevegelig, transportabel.
Borg score	Borg score er en skala fra 0 til 10, brukes blant annet for måling av dyspné. Pasienten rapporterer etter belastning/anstrengelse (0=ingen dyspné, 10=maksimum dyspné).
Bronkodilatorer	Medikamenter som utvider luftveiene eller holder dem så åpne som mulig.
Cor pulmonale	Forstørret høyre hjerteventrikkel på grunn av stor motstand i lungekretsløpet.
Crossover studie	Overkryssningsstudie. Klinisk studie der studiesubjektene mottar hver behandling i tilfeldig rekkefølge. Hver pasient er sin egen kontroll.
Desaturasjon	Fall i oksygenmetning. Jmf. SaO ₂ .
Dyspné	Andpustenhet eller kortpustethet og følelsen av ikke å få nok luft. Vanlig symptom ved KOLS.
Emfysem	Veggene i lungeblærene er delvis ødelagte. Lungeblærene løser seg opp til større lungeblærer.
FEV1	Forsert ekspirasjonsvolum i løpet av ett sekund. Mengden luft en person klarer å blåse ut i løpet av det første sekundet. Måles ved spirometri. Oppgis ofte i prosent av forventet verdi (justert etter alder, kjønn og kroppshøyde).
FVC	Forsert vitalkapasitet, også kalt total vitalkapasitet. Mål på hvor mye luft en person klarer å puste inn og ut. Måles ved spirometri.

GHQ-20	General Health Questionnaire-20. Generelt skjema for måling av livskvalitet med vekt på mental helse.
Hypoksemi	Lav konsentrasjon/metning av oksygen i arterielt blod. Mild hypoksemi PaO ₂ : 8,1-10,0 kPa. Moderat hypoksemi: PaO ₂ : 7,3-8,0 kPa. Uttalt hypoksemi: PaO ₂ : <7,3 kPa.
Intermitterende	Periodisk, med jevne mellomrom.
Inhalasjonssteroider	Steroider eller kortison til inhalasjon. Medikamenter som gir færre astmasymptomer og -anfall, og bedret lungefunksjon.
Isotime	Isotid. Tidspunkt for avslutning av placebotesten i en klinisk randomisert kontrollert studie.
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom.
kPa	Kilopascal, enhet for måling av trykk. Brukes blant annet ved måling av partialtrykket av oksygenet i arterielt blod (PaO ₂).
LTOT	Long term oxygen treatment. Kontinuerlig oksygenbehandling.
mmHg	Millimeter kvikksølv, enhet for måling av trykk. Brukes ved måling av blodtrykk.
Oksygenmetning	Prosent hemoglobin bundet til oksygen. Jmf. SaO ₂ .
Pulsoksymetri	Non-invasiv metode for måling av oksygenmetning i arterieblod.
PaO₂	Partialtrykket av oksygenet i arterielt blod.
Polycytemi	Unormalt høyt antall røde blodlegemer i blodet.
RCT	Randomisert kontrollert studie. Studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjon- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings/intervensjons gruppen og kontrollgruppen.

Respiratorisk minuttvolum	Det volumet luft som en person kan puste inn eller ut på ett minutt. Normalt 5-8 liter per minutt. Hyperventilering gir økt minuttvolum.
SaO2	Oksygenmetning i arterielt blod. Måles med pulsoksymetri eller i arteriell blodprøve. Angis i %.
SBOT	Short-burst oxygen therapy.
SF36	The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey. Generelt skjema for måling av helsere-latert livskvalitet.
Spirometri	Lungefunksjonsmåling. Ved spirometri måler man hvor effektivt og raskt lungene kan fylles og tømmes. Brukes i diagnostikk og oppfølging av lungesykdommer. Diagnosen KOLS stilles definisjonsmessig etter spirometriske verdier.
Systematisk oversikt	En oversiktsartikkel der forfatterne har brukt en systematisk og eksplisitt framgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere flere undersøkelser om samme emne. Engelsk: systematic review.
VAS skala	Visuell analog skala. En rett linje, ofte 10 cm lang, hvor endene beskriver henholdsvis den positive og negative ekstremverdien av fenomenet man ønsker å måle. Brukes til å måle f.eks smerte eller dyspné.
6MWT	6 minutes walk test – 6 minutters gangtest.

1-side oppsummering

Bakgrunn: Norsk forening for Lungemedisin ba Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten om å oppsummere dokumentasjonen som foreligger for effekt av intermitterende oksygen hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi.

Intermitterende oksygenbehandling refererer til ikke-kontinuerlig oksygenbehandling; ambulant oksygen gitt ved trening og daglige aktiviteter og "short-burst" oksygen (SBOT) gitt før eller etter anstrengelse. Målet med intermitterende oksygen er symptomlindring, bedre funksjon og livskvalitet.

Metode: Vi gjennomførte et litteratursøk for perioden 2002-desember 2007 i databasene Cochrane, MEDLINE og EMBASE.

Kunnskapsgrunnlaget: Vi inkluderte tre systematiske oversikter; én om effekt av oksygenbehandling under belastningstester (31 små studier), én om oksygenbehandling under regelmessig trening over tid (5 små studier), og én om oksygenbehandling før eller etter aktivitet eller i hvile (short-burst oksygen, 8 små studier). Vi inkluderte også seks nyere randomiserte kontrollerte studier som var publisert etter oversiktene.

Konklusjon: Dokumentasjonen viser at KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi har effekt av oksygenbehandling under laboratoriebaserte belastningstester sammenliknet med placebo. Resultatene fra laboratorieundersøkelsene sier imidlertid lite om nytten av intermitterende oksygen i dagliglivet til KOLS-pasientene og effekt på pasientenes livskvalitet. En eventuell effekt av short-burst oksygen gitt før eller etter aktivitet for å lindre dyspné er ikke dokumentert.

Begrenset dokumentasjon indikerer at KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi ikke oppnår forbedret arbeidskapasitet, helsereelatert livskvalitet eller oksygenmetning av ambulant oksygen ved regelmessig trening over tid, sammenliknet med placebo. Det finnes svært lite forskning som gjelder langsiktig effekt av intermitterende oksygen ved ustrukturerte daglige aktiviteter i hjemmet.

Det er behov for langsiktige studier av intermitterende oksygenbehandling i hjemmet, studier som skiller mellom subgrupper av KOLS-pasienter og ulike doser oksygen.

Sammendrag

BAKGRUNN

Pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og uttalt hypoksemi, dvs. alvorlig oksygenmangel i blodet, får kontinuerlig oksygenbehandling (LTOT) for å øke overlevelsen.

De siste årene har det vært reist spørsmål om KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi og dermed uten indikasjon for kontinuerlig oksygenbehandling, kan ha nytte av intermitterende, dvs. periodisk oksygenbehandling.

Intermitterende oksygenbehandling refererer til ikke-kontinuerlig oksygenbehandling; ambulant oksygen gitt ved trening og daglige aktiviteter, og "short-burst" oksygenbehandling (SBOT) gitt før eller etter anstrengelse for å lindre kortpustethet. Målet med intermitterende oksygenbehandling er å lindre symptomer, bedre pasientens funksjon og øke livskvaliteten.

Lungeavdelingene ved sykehus i Norge har imidlertid ingen standardiserte retningslinjer for bruk av intermitterende oksygenbehandling til denne pasientgruppen.

MANDAT

Norsk forening for Lungemedisin ba Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten om å oppsummere dokumentasjonen som foreligger om effekt av intermitterende oksygenbehandling i hvile eller ved aktivitet hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi.

Målet med prosjektet er å gi innspill til diskusjonen om faglige retningslinjer for oksygenbehandling av pasienter uten uttalt hypoksemi.

METODE

Vi gjennomførte et litteratursøk for perioden 2002-desember 2007 i databasene Cochrane, MEDLINE og EMBASE.

RESULTATER

Vi inkluderte tre systematiske oversikter om intermitterende oksygen til KOLS-pasienter og seks nyere randomiserte kontrollerte studier som var publisert etter disse oversiktene.

Umiddelbar effekt av ambulant oksygen ved belastningstester

KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi har positiv effekt av oksygenbehandling på arbeidskapasitet under belastningstester i laboratorium. Dokumentasjonen består av 34 små randomiserte overkryssningsstudier (606 pasienter) av ambulant oksygen.

Langsiktig effekt av ambulant oksygen

KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi har ikke dokumentert langsiktig effekt av oksygenbehandling ved regelmessig trening, sammenliknet med placebo. Dokumentasjonen består av fem randomiserte kontrollerte studier (63 pasienter). Disse viste at oksygenbehandling ikke gav forbedret arbeidskapasitet, helse relatert livskvalitet eller oksygenmetning. Én nyere randomisert kontrollert studie av ambulant oksygen ved daglige aktiviteter viste ingen langsiktig effekt på livskvaliteten.

Umiddelbar effekt av short-burst oksygen

En systematisk oversikt med åtte randomiserte kontrollerte studier med overkryssningsdesign (159 pasienter) antyder at short-burst oksygenbehandling (SBOT) ikke reduserer dyspnè hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi, uavhengig av om behandlingen gis før eller etter trening. Vi identifiserte ingen studier som undersøkte effekten av SBOT ved hvile.

Langsiktig effekt av short-burst oksygen

Vi identifiserte kun én randomisert kontrollert studie som fulgte KOLS-pasienter med SBOT over tid. Denne 6 måneders RCTen rapporterte at tilgjengelighet av SBOT hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi ikke var assosiert med forskjeller i helse relatert livskvalitet eller bruk av akutte helsetjenester.

KONKLUSJON

KOLS-pasienter uten hypoksemi har en liten positiv effekt av oksygenbehandling under laboratoriebaserte belastningstester, sammenliknet med placebo. Resultatene fra laboratorieundersøkelsene sier imidlertid lite om nytten av intermitterende oksygenbehandling i dagliglivet til KOLS-pasientene og effekt på pasientenes livskvalitet. En eventuell effekt av short-burst oksygenbehandling gitt før eller etter aktivitet for å lindre dyspnè er ikke dokumentert.

Begrenset dokumentasjon indikerer at KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi ikke oppnår forbedret arbeidskapasitet, helse relatert livskvalitet eller oksygenmetning av ambulant oksygen ved regelmessig trening over tid, sammenliknet med placebo.

Det finnes svært lite forskning som gjelder langsiktig effekt av intermitterende oksygen ved ustrukturerte daglige aktiviteter i hjemmet.

Behov for videre forskning

Det er behov for langsiktige studier av intermitterende oksygenbehandling i hjemmesituasjonen, studier som skiller mellom subgrupper av KOLS-pasienter som kan ha nytte av intermitterende oksygenbehandling, og studier av effekten av ulike doser av intermitterende oksygenbehandling.

Executive summary

BACKGROUND

Long-term oxygen therapy (LTOT) is prescribed to increase the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and severe resting hypoxemia.

Over the last years the question has been raised whether patients without indication for LTOT might have an effect of intermittent oxygen therapy. Intermittent oxygen therapy refers to the not continuous oxygen therapy; ambulant oxygen during activity and short-burst oxygen (SBOT) before or after activity or at rest. The objective of intermittent oxygen therapy is not increased survival, but symptom relief, better function and increased quality of life.

The pulmonary units in Norwegian hospitals have no standardised guidelines for the use of intermittent oxygen for this patient group.

MANDATE

The main objective of this project is to give contribution to the discussion on specialist guidelines. The Norwegian Respiratory Society asked the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to summarize the documentation of the effect of intermittent oxygen therapy among COPD patients without severe hypoxemia.

METHODS

We performed a search for systematic reviews in the Cochrane database, and a systematic search for new literature in the databases MEDLINE and EMBASE.

RESULTS

We included three systematic reviews and six new randomised controlled trials, which were not included in the reviews.

Acute effect of ambulatory oxygen during exercise tests

COPD patients without hypoxemia have a small effect of oxygen therapy on exercise capacity during exercise tests in a laboratory. The documentation consists of 34 small randomised crossover studies (606 patients) summarized in a systematic review, and of three newer studies.

Long term effect of ambulatory oxygen

COPD patients without hypoxemia do not have documented long-term effect of ambulant oxygen therapy during regularly exercise over time, compared to placebo. The documentation consists of five studies (159 patients). The review showed that oxygen did not give better exercise capacity, health-related quality of life or oxygen saturation. A new randomized controlled trial of ambulant oxygen during daily activities did not show an effect on quality of life.

Acute effect of short-burst oxygen

A systematic review with eight randomised controlled trials indicates that SBOT does not reduce dyspnea among COPD patients compared to placebo, neither before nor after activity. We identified no studies that examined the effect of SBOT at rest.

Long-term effect of short-burst oxygen

We identified only one randomised controlled trial with follow-up of COPD patients given SBOT over time. The availability of SBOT over 6 months among patients with COPD and no hypoxemia at rest did not improve health-related quality of life or reduce acute health care utilisation among the included patients.

CONCLUSION

COPD patients without hypoxemia have a small effect of oxygen therapy during exercise tests in a laboratory compared with placebo. SBOT given before or after activity has no documented effect on dyspnea. The results from the tests carried out in laboratories give limited information on the usefulness of the intermittent oxygen therapy in the regular daily life of the patients or the effects on quality of life.

The documentation indicates that COPD patients without severe hypoxemia undergoing oxygen therapy during exercise training over time do not achieve better exercise capacity or health-related quality of life compared with placebo.

There is limited documentation concerning the long term effect of intermittent oxygen therapy in the home setting.

Further research

There is a need for further research focusing on: the long term effect on quality of life of ambulatory oxygen in the home setting, the subgroups of COPD patients with a possible benefit of ambulatory oxygen, and the effect of various doses of oxygen.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Norwegian Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

ORDLISTE OG FORKORTELSER	3
1-SIDE OPPSUMMERING	6
SAMMENDRAG	7
EXECUTIVE SUMMARY	10
INNHold	13
FORORD	15
INNLEDNING	16
KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM	16
OKSYGENBEHANDLING VED KOLS	17
BAKGRUNN FOR PROSJEKTET	19
METODE	22
LITTERATURSØK	22
OM ENDEPUNKTENE	23
ARTIKKELUTVELGELSE	24
KVALITETSVURDERING	24
RESULTATER	25
LITTERATURSØK	25
INKLUDERTE OG EKSKLUDERTE STUDIER	25
UMIDDELBAR EFFEKT AV AMBULANT OKSYGEN	29
LANGSIKTIG EFFEKT AV AMBULANT OKSYGEN	31
UMIDDELBAR EFFEKT AV SHORT-BURST OKSYGEN	33
LANGSIKTIG EFFEKT AV SHORT-BURST OKSYGEN	35
DISKUSJON	36
KONKLUSJON	40
REFERANSER	41
VEDLEGG	45
VEDLEGG 1: HABILITET	45
VEDLEGG 2: GOLD-KRITERIENE	46

VEDLEGG 3: SØKESTRATEGI	47
VEDLEGG 4: EKSKLUDERTE REFERANSER	51
VEDLEGG 5: EVIDENSTABELLER SYSTEMATISKE OVERSIKTER	52
VEDLEGG 6: EVIDENSTABELLER ENKELTSTUDIER	57
VEDLEGG 7: SJEKKLISTE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER	63
VEDLEGG 8: SJEKKLISTE RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER	64

Forord

Denne kunnskapsoppsummeringen er skrevet på oppdrag fra Norsk forening for Lungemedisin. Hovedmålet med rapporten er å gi innspill til diskusjonen om faglige retningslinjer for intermitterende oksygenbehandling ved kronisk obstruktiv lungesykdom. Prosjektgruppen har bestått av:

Knut Stavem, overlege, Akershus universitetssykehus (faglig leder)
Jostein Asmervik, privatpraktiserende lungespesialist, Straume
Per Bakke, overlege Haukeland sykehus
Ingrid Harboe, bibliotekar, Kunnskapssenteret
Therese Opsahl Holte, forsker, Kunnskapssenteret (prosjektleder)

Prosjektet har også involvert en større referansegruppe med representanter fra alle helseregionene. Referansegruppen har lest og kommentert utkast til rapport og deltatt på et møte der rapporten ble diskutert. Referansegruppen har bestått av:

- Fredrik Borchsenius¹, avdelingsoverlege, Ullevål sykehus HF
- Anne Edvardsen, spesialbioingeniør, Glittrelinikken
- Hans Henrik Strøm, overlege Sandnessjøen sykehus
- Jostein Rostrup, overlege Sørlandet sykehus
- Sigurd Steinshamn, overlege St. Olavs hospital

Medlemmene av både prosjektgruppen og referansegruppen har avgitt habilitetserklæring, se vedlegg 1.

Marianne Klemp Gjertsen
Avdelingsdirektør

Inger Natvig Norderhaug
Forskningsleder

Therese Opsahl Holte
Prosjektleder

¹ Fredrik Borchsenius kunne ikke delta på møtet, men har lest og kommentert utkast til rapport.

Innledning

KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en samlebetegnelse på sykdommer i lunger og bronkier som medfører en vedvarende forsnevring av bronkiene. Forsnevringen begrenser hastigheten på luftstrømmen når man puster, og særlig når man puster ut.

Sykdommer som faller inn under betegnelsen KOLS er kronisk bronkitt og emfysem. KOLS-pasienter kan oppleve svingninger i tilstanden, men sykdommen kan ikke reverseres slik at lungefunksjonen normaliseres.

Pasienter med KOLS er plaget av tung pust ved fysiske anstrengelser. Før dette plaget pasienten ofte av flere år med hoste og økt slimproduksjon. Symptomene forverres i forbindelse med luftveisinfeksjoner. Mange KOLS-pasienter opplever også at kulde, rått vær eller sterke lukter fører til økt pustebesvær.

Pasienter med KOLS kan utvikle kronisk hypoksemi (oksygenmangel i blodet) ved progresjon av sykdommen.

KOLS kan deles inn i ulike stadier etter økende alvorlighet (se GOLD-kriteriene i vedlegg 2).

Stadium I: Mild KOLS

Stadium II: Moderat KOLS

Stadium III: Alvorlig KOLS

Stadium IV: Meget alvorlig KOLS

Forekomst

En befolkningsundersøkelse fra Hordaland i 1996-97 viser at om lag 7 % eller èn av 14 nordmenn i alderen 26-82 år har KOLS stadium I-IV (1). Undersøkelsen er gjennomført etter GOLD-kriteriene, der maksimalt utåndingsvolum er testet etter bruk av et luftveisutvidende middel. Hvis man antar at forekomsten er den samme i resten av landet, innebærer det at om lag 200 000 voksne personer har KOLS i Norge og at 20 000 har alvorlig eller meget alvorlig KOLS (2).

Forekomsten av KOLS tiltar med økende alder. Den er lav frem til 40 års alder og øker opp mot 70 års alder. Prevalensen er lavere hos kvinner enn hos menn, men dette er i ferd med å jevnes ut i takt med den økende andelen av kvinnelige røykere. KOLS er en av de hyppigste årsaker til sykdom og dødelighet verden over, og tilstanden har utviklet seg til å bli en folkesykdom. Tilstanden er underdiagnostisert og den kliniske betydningen av tilstanden er ofte undervurdert (3).

KOLS er hyppigste årsak til sykehusinnleggelse i Norge blant voksne med sykdom i pusteorganene. I 2003 var det i Norge 43 000 innleggelser med KOLS som hoved- eller bidiagnose, hvorav 9 000 som hoveddiagnose (3).

Årsaker

I de aller fleste tilfeller er mangeårig tobakksrøyking årsaken til utvikling av KOLS. Sykdommen utvikler seg raskere hos pasienter som fortsetter å røyke enn hos dem som slutter. Det er imidlertid bare en minoritet av de som røyker, som utvikler KOLS. Det tyder på at en interaksjon mellom miljøfaktorer og faktorer hos det enkelte individ avgjør risikoen for å utvikle KOLS. Individuelle risikofaktorer er genetik, tidlig lungeutvikling, etnisitet og kjønn (3).

Andre miljøfaktorer som kan forårsake KOLS er langvarig yrkeseksponering for støv og kjemikalier, utendørs luftforurensing, passiv røyking, hyppige lungeinfeksjoner i barndommen. Astma er også en risikofaktor (3).

Behandling

Behandlingen av KOLS skal hindre videre utvikling av sykdommen, bedre pasientens livskvalitet og redusere symptomene mest mulig, øke kapasitet og forhindre komplikasjoner. Behandlingen består i å hjelpe pasienten til å unngå risikofaktorer (sigarettøyking), administrere riktig farmakologisk behandling (bronkodilatorer, inhalasjonssteroider, influensavaksine og annen farmakologisk behandling) og ikke-farmakologisk behandling (lungerehabilitering, oksygenbehandling og kirurgisk behandling).

OKSYGENBEHANDLING VED KOLS

Dersom lungene blir så ødelagte at de ikke kan ta opp nok oksygen trenger KOLS-pasienter oksygenbehandling.

Oksygenbehandling i hjemmet er en ikke-farmakologisk hovedbehandling for de dårligste KOLS-pasientene. I tidlige stadier av KOLS kan oksygenmetningen i blodet være god nok ved hvile, men når lungene utfordres ved belastning og aktivitet, kan hypoksemi oppstå. Oksygenbehandling kan gis både intermitterende og kontinuer-

lig, og det finnes både stasjonære og bærbare apparater. Oksygen kan gis eller transporteres på 3 ulike måter; som komprimert gass, i flytende form eller konsentrert fra vanlig luft ved hjelp av en konsentrator.

Vi vet ikke hvor mange KOLS-pasienter i Norge som får oksygenbehandling. Sverige og Danmark har oksygenregistre, men foreløpig har vi ikke et oksygenregister til medisinsk bruk i Norge.

Kontinuerlig oksygenbehandling

Kontinuerlig oksygenbehandling eller "long term oxygen treatment" (LTOT) gis til KOLS-pasienter i stadium IV – med meget alvorlig KOLS og med alvorlig hvilehypoksemi, dvs oksygenmetning i blodet på eller under 7,3 kPa (55mmHg) i en stabil fase. Behandlingen gis også til pasienter med mild hypoksemi (<8 kPa) med samtidig økt trykk i lungekretsløpet, forstørret høyre hjerteventrikkel eller unormalt høyt antall røde blodlegemer i blodet. Det er vist at LTOT øker livsutsiktene hos KOLS-pasienter med hvilehypoksemi (4).

Vanligvis gir man oksygen minimum 15 timer daglig, inkludert om natten. Ved hjelp av en strømdrevet maskin utvinnes oksygenet fra vanlig luft hjemme hos pasienten. Når man har startet oksygenbehandlingen er det sannsynlig at pasienten fortsetter med behandlingen livet ut.

I den vestlige delen av verden, får i dag 15 til 241 per 100 000 innbyggere med ulike diagnoser oksygenbehandling i hjemmet (5). I Norge antar man at ca 4000 pasienter får LTOT (personlig meddelelse, Jostein Rostrup).

Intermitterende ambulant oksygenbehandling ved aktivitet

Ambulant oksygenbehandling refererer til forsyning med oksygen ved trening og daglige aktiviteter. Målet med ambulant oksygenbehandling er å bedre pasientens funksjon og/eller lindre symptomer.

Oksygen i gassform transporteres i små sylindere som varer i ca 2 timer ved kontinuerlig flow på 2 liter per minutt. Ved bruk av besparer forlenger brukstiden til ca 8 timer. Flytende oksygen har lengre varighet, fra 6 til 10 timer ved 2 liter per minutt. Lagertank for ca en ukes bruk fylles av gassleverandør hjemme hos pasienten. Pasienten fyller selv sin bærbare sylinder for oksygenbruk ved aktivitet. I tillegg finnes mobile konsentratorer til bruk under aktivitet. Konsentratorene er relativt store, men kan trekkes i vogn eller på rullator. Brukstiden er avhengig av batteritid (kan lades fra nett, bilbatteri og solcelle), ved 2 liter per minutt ca 2-3 timer. Konsentrator brukes ofte til bilkjøring og flyreise.

Ambulant oksygenbehandling er aktuelt for KOLS-pasienter som ellers får LTOT, som er aktive og har behov for å forlate hjemmet regelmessig. Denne rapporten gjelder imidlertid ambulant oksygenbehandling gitt til pasienter uten indikasjon for LTOT, dvs. uten uttalt hypoksemi.

Intermitterende short-burst oksygenbehandling for å lindre dyspné

”Short-burst” oksygenbehandling (SBOT) refererer til intermitterende bruk av oksygenbehandling i hjemmet for perioder på 10-20 minutter for å lindre dyspné før eller etter anstrengelse. Til SBOT trenger man ikke nødvendigvis bærbart utstyr, som ved ambulant oksygenbehandling. Målet med SBOT er å lindre symptomer og/eller bedre pasientens funksjon.

Bivirkninger av oksygenbehandlingen

For noen lungepasienter er det farlig å få for mye oksygen. De kan få en opphopning av CO₂, kulldioksid i blodet. Dette kan føre til hodepine, svimmelhet, tretthet og bevisstløshet, og i verste fall at pasienten slutter å puste. Det er viktig at pasienten kun forandrer dosen etter avtale med lege.

Nesekateteret kan forårsake irritasjon av slimhinnen i nesen og økt risiko for neseblødning.

Tilførsel av oksygen gjennom nesekateter krever at pasienten lærer seg å puste inn gjennom nesen i stedet for gjennom munnen, hvilket kan være vanskelig for pasienten å lære seg og huske på. Riktig bruk krever god undervisning og oppfølging.

Utstyret kan begrense pasientens bevegelsesfrihet og gi fysisk og sosialt ubehag. Behandlingen krever god administrasjon, og kan oppleves som tungvint og upraktisk og som en begrensning for livskvaliteten.

Pasienter som bruker oksygen, skal alltid være forsiktig med åpen ild, fordi oksygen både er en betingelse for, og forsterker brann.

BAKGRUNN FOR PROSJEKTET

Både i det norske og det internasjonale fagmiljøet er det enighet om retningslinjer for LTOT til KOLS-pasienter med alvorlig hypoksemi. Praksis for foreskrivning er den samme over hele verden.

Det har vært reist spørsmål om andre pasienter enn de med indikasjon for LTOT kan ha nytte av intermitterende oksygenbehandling, for å oppnå bedring i aktivi-

tetsnivået eller for å lindre dyspné. Det er også økt forespørsel etter oksygen i forbindelse med bilkjøring og flyreiser.

Lungeavdelingene i Norge har imidlertid ingen vedtatt politikk eller standardiserte retningslinjer for bruk av intermitterende oksygenbehandling (ambulant/short-burst). Det eksisterer ingen enhetlig praksis med hensyn til kriterier for utvelgelse av pasienter, måling av effekt eller oppfølging av pasientene over tid. Praksis er preget av geografisk ulikhet og ulikhet i valg av utstyr.

Fra 1. januar 2003 ble ansvaret for og finansieringen av oksygenbehandling overført fra folketrygden til de regionale helseforetakene. Kostnader ved oksygenbehandlingen er innkjøpskostnader til oksygenutstyr, utgifter til medisinsk oksygen og frakt-kostnadene for å bringe dette ut til pasientene. Selv om oksygenkostnadene har gått ned, fordi anbudsprosesser i RHF'ene har presset prisene, vil en utvidelse av indikasjonene for bruken av oksygen selvfølgelig øke kostnadene. Bærbart oksygenutstyr er adskillig mer kostbart enn utstyr som kun er til bruk hjemme. Den aktuelle gruppen av pasienter med moderat og alvorlig KOLS er flere ganger større enn gruppen av pasienter med meget alvorlig KOLS som i dag har indikasjon for LTOT.

Et utvalg i Norsk forening for Lungemedisin utarbeidet i 2003 et utkast til retningslinjer for oksygenbehandling ved KOLS og andre sykdommer. Utvalget kom ikke til enighet om anbefalinger med hensyn til bruk av intermitterende oksygenbehandling. Norsk forening for Lungemedisin har derfor utsatt beslutninger og oppfølging av dokumentet.

Få andre land har retningslinjer for intermitterende oksygenbehandling. The New Zealand Guidelines Group anbefaler at intermitterende oksygenbehandling vurderes for:

1. Pasienter som opplever fall i oksygenmetning ved anstrengelse (effekten måles ved å sammenlikne arbeidskapasitet på tredemølle eller 6 minutters gangtest med oksygen versus luft).
2. Pasienter i isolerte strøk eller med tendens til plutselig livstruende episoder mens de venter på ambulanse.
3. Pasienter som reiser med fly (6).

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i England har laget retningslinjer for ambulant oksygenbehandling (7). NICE anbefaler at ambulant oksygenbehandling blir vurdert hos pasienter med nedsatt oksygenmetning ved aktivitet som viser bedring i arbeidskapasitet eller lindring av dyspné med oksygenbehandling, og som er motivert til å bruke oksygen. NICE anbefaler at oksygenbehandling bare skrives ut etter at lungespesialist har målt oksygenmetning og effekt av oksygen.

Guidelines fra Royal College of Physicians (RCP) 1999 anbefaler ambulant oksygenbehandling til KOLS-pasienter uten indikasjon for LTOT som har:

1. Fall i oksygenmetning på 4 % til < 90 % ved baseline gange.
2. 10 % forbedring i gangdistanse og/eller dyspné score med O₂ sammenliknet med luft.

MANDAT

Hovedmålet med dette prosjektet er å gi innspill til diskusjonen om faglige retningslinjer. Oppdragsgiver ønsket at Kunnskapscenteret oppsummerer dokumentasjonen som foreligger for effekt av oksygenbehandling til symptomlindring i hvile eller ved aktivitet ved KOLS, hos pasienter uten hypoksemi eller med mild hypoksemi, dvs. som ikke tilfredsstiller de vanlige kriteriene for LTOT (PaO₂ <7,3 kPa i hvile eller PaO₂ <8,0 kPa ved samtidig cor pulmonale eller polycytemi). En aktuell subgruppe er pasienter som faller i oksygenmetning under aktivitet. Mandatet kan konkretiseres ved følgende spørsmål:

- Hva er umiddelbar effekt av ambulant oksygenbehandling ved aktivitet hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi?
- Hva er langsiktig effekt av ambulant oksygenbehandling brukt ved aktivitet hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi?
- Hva er umiddelbar effekt av SBOT hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi?
- Hva er langsiktig effekt av SBOT hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi?

Spørsmålet om flyreiser og effekt av oksygentilførsel under andre trykkforhold faller utenfor prosjektets rammer.

Metode

LITTERATURSØK

Inklusjonskriterier

- Studiedesign:** Systematiske oversikter med beskrivelse av litteratursøk og kriterier for inklusjon og eksklusjon av studier.
Randomiserte kontrollerte studier.
Prospektive ikke-randomiserte kontrollerte studier dersom RCT'er ikke ble identifisert.
- Populasjon:** Voksne KOLS-pasienter uten indikasjon for LTOT, dvs. uten uttalt hypoksemi ($\text{PaO}_2 > 7,3$ kPa i hvile)
Aktuell subgruppe: Pasienter som faller i oksygenmetning under aktivitet.
- Tiltak:** Intermitterende behandling med oksygen før, under, etter aktivitet eller ved hvile, inkludert ambulant oksygenbehandling og SBOT. Inkluderer ulike doser av oksygen og ulike typer aktivitet/trening. Inkluderer ikke oksygenbehandling gitt i sykehus eller i ambulanse.
- Utfall:** Umiddelbar effekt: arbeidskapasitet, dyspné score, oksygenmetning i arterielt blod, lungefunksjon, restitusjonstid etter aktivitet, mental/kognitiv funksjon².
Langsiktig effekt: helse relatert livskvalitet, arbeidskapasitet, dyspné score, oksygenmetning i arterielt blod, lungefunksjon, restitusjonstid etter aktivitet, mental/kognitiv funksjon, bruk av helsetjenester.
- Språk:** Engelskspråklige artikler, samt artikler med engelsk sammendrag. Skandinaviske artikler.

² Relevant med hensyn til bilkjøring

Et pilotsøk viste at det fantes en systematisk oversikt fra 2002 på den aktuelle problemstillingen. Vi gjennomførte derfor et søk etter systematiske oversikter for perioden 2002-desember 2007 i Cochrane-databasen. I tillegg gjorde vi et oppdateringssøk i Cochrane, MEDLINE og EMBASE etter nyere randomiserte kontrollerte studier som eventuelt kunne forandre konklusjonene. Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe planla og utførte litteratursøket. Søkestrategien er vedlagt (vedlegg 3).

OM ENDEPUNKTENE

Oksygeninnholdet i blodet

Oksygeninnholdet i blodet kan måles på mange forskjellige måter. Ved blodgassanalyse får man bl. a. bestemt PaO₂ - partialtrykket av oksygenet i arterielt blod. Ved pulsoksymetri får man bestemt oksygenmetningen i blodet (SaO₂). Det primære målet med oksygenbehandlingen er å øke PaO₂ til minst 8,0 kPa (60 mm Hg) ved hvile og/eller gi SaO₂ på minst 90 %, som sikrer vital organfunksjon.

Dyspné

Dyspné er et primærutfall ved studier av ambulans oksygenbehandling og SBOT. Dyspné måles med for eksempel Borg Dyspné score. Borg score oppgis som et tall på en skala fra 0 til 10 som pasienten har rapportert etter å ha fullført f.eks 6-minutts gangtest (0=ingen dyspné, 10=ekstremt sterk dyspné). Ved før-etter studier rapporteres endring fra start-målingen. En endring på én har vært foreslått å representere minste betydningsfulle forskjell ved bruk av Borgs skala (8)

Lungefunksjon

Lungefunksjon måles ved spirometriundersøkelse. Ved hjelp av et apparat måles mengden og hastigheten av luften som blir pustet inn og ut over tid i en hel utpust fra maksimal innpust. Resultatene kan angis som absolutte mål, som for eksempel det totale antallet liter luft personen klarer å puste inn og ut (også kalt forsert vital-kapasitet, FVC), samt flere hastighetsmål på utåndingsluften. Verdiene blir ofte også utregnet og vist som prosent av forventet verdi justert for rase, alder, høyde og kjønn.

Arbeidskapasitet

Arbeidskapasitet er et primærutfall ved studier av umiddelbar effekt av ambulans oksygenbehandling. Man kan måle maksimal arbeidskapasitet og utholdenhet. Maksimal arbeidskapasitet måles ved bruk av økende belastning under testen, mens utholdenhet måles ved konstant belastning. Det finnes ulike tester for arbeidskapasitet, f.eks. gangtester, tredemølle, ergometersykkel. Man måler distanse, tid, eller antall skritt.

Restitusjonstid etter belastning

Tiden (minuttene) det tar etter en anstrengelse for å oppnå baseline pustefrekvens og hjerterefrekvens.

Livskvalitet

Livskvalitet er et primærutfall ved langtidsstudiene og måles ved ulike spørreskjemaer. SF36 og EQ-5D er eksempler på internasjonalt anerkjente generelle skjemaer for måling av livskvalitet. Chronic Respiratory Questionnaire og St. George's Respiratory Questionnaire er eksempler på sykdomsspesifikke spørreskjemaer beregnet på pasienter med KOLS og/eller astma. GHQ-20 (General Health Questionnaire-20) er et spørreskjema med vekt på mental helse.

Mental/kognitiv funksjon

Symptomene på hypoksemi er blant annet redusert konsentrasjonsevne, hukommelse og tretthet. Man blir mer likeglad og kritikkløs og ser ikke behovet for å ta tak i alvorlige problemer. Helt enkle regnestykker blir umulig å løse, synsfeltet blir innnevret, fargesynet blir dårligere. Etter hvert kan man besvime. Oksygentilførsel reverserer symptomene hurtig. Dette kan f.eks. kvantifiseres ved hjelp av spørreskjemaer, ulike nevropsykologiske tester eller ferdighetstester som f.eks. simulator for bilkjøring.

ARTIKKELUTVELGELSE

To personer ved Kunnskapssenteret, Therese Opsahl Holte og Lene Kristine Juvet, og et eksternt medlem av prosjektgruppen, Knut Stavem, gikk gjennom titler og sammendrag identifisert i litteratursøket. Hvis én vurderte en tittel som mulig relevant, gikk artikkelen videre til fulltekstvurdering. Vi bestilte relevante titler i fulltekst for videre vurdering av relevans. Alle i prosjektgruppen vurderte de relevante artiklene.

KVALITETSVURDERING

Vi har vurdert kvaliteten på de inkluderte systematiske oversiktene ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter (se vedlegg 7).

Vi har vurdert kvaliteten på inkluderte primærstudier ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for randomiserte kontrollerte studier (se vedlegg 8). Vi har lagt til et ekstra spørsmål om tiden mellom behandlingene for overkryssningsstudier.

Resultater

LITTERATURSØK

Litteratursøket i de elektroniske databasene ble utført 7. januar 2008 og resulterte i treff på 804 publikasjoner. Resultatet av litteratursøket og sorteringsprosessen er vist i figur 1. For å vise hvilke studier som er gjennomført, inkluderte vi studier uavhengig av studiekvalitet.

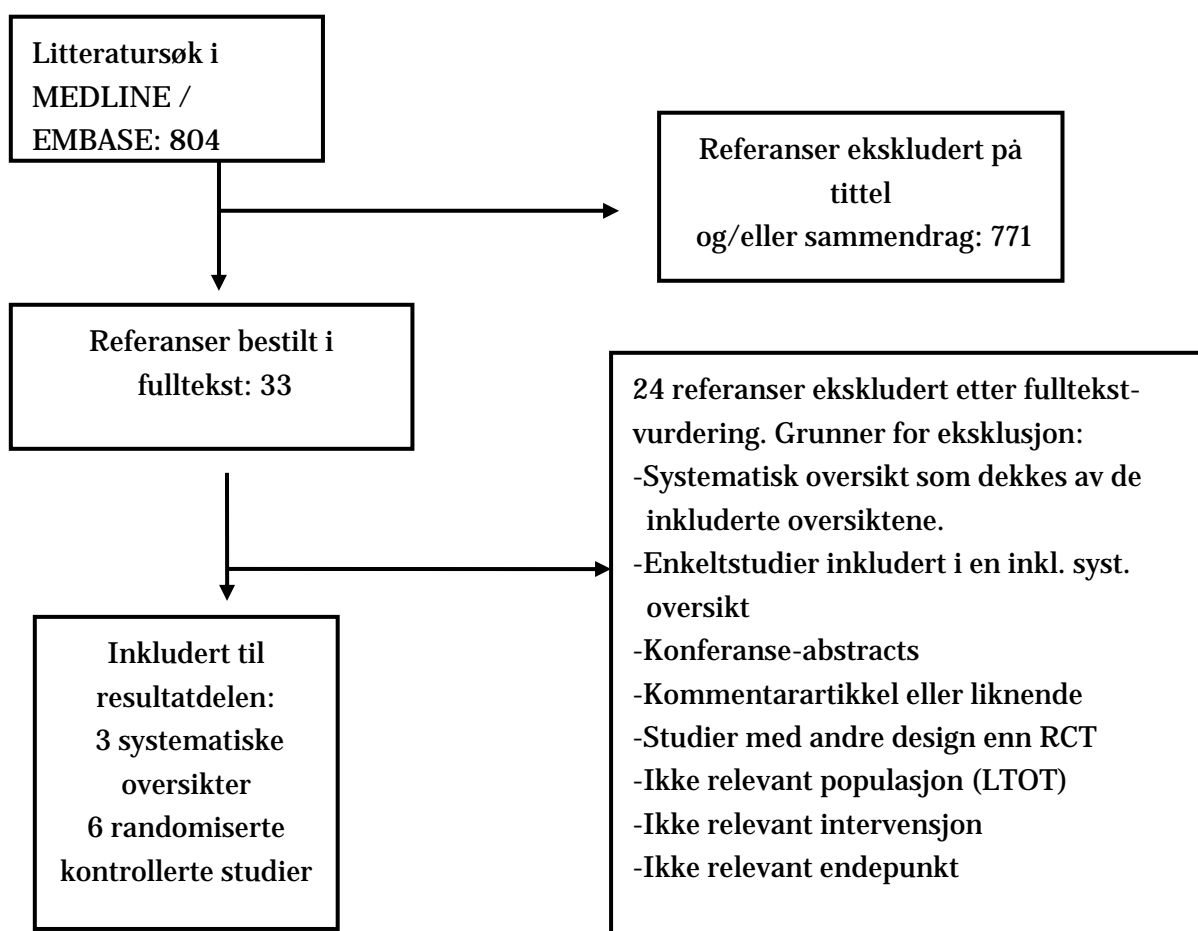
INKLUDERTE OG EKSKLUDERTE STUDIER

Vi inkluderte tre systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier. Oversiktene er vist i tabell 1 med antall inkluderte studier og pasienter, populasjon, intervensjon, sammenlikning og utfall. Tabeller med mer utfyllende informasjon for hver av de systematiske oversiktene og evidenstabeller for de inkluderte enkeltstudiene finnes i vedlegg 5 og 6. Ingen av de tre systematiske oversiktene rapporterte data etter fall i oksygenmetning i % eller oksygenmetning under et bestemt cut-off ved aktivitet. Ingen av oversiktene rapporterte på mental eller kognitiv funksjon, som er aktuelt i forhold til bilkjøring.

Vi inkluderte seks randomiserte kontrollerte studier som ikke var inkludert i oversiktene (tabell 2). Evidenstabeller med mer utfyllende informasjon for hver av studiene finnes i vedlegg 6. Ingen av de nyere randomiserte studiene rapporterte data etter fall i oksygenmetning i % eller SaO₂ under et bestemt cut-off ved aktivitet. Ingen av de nyere studiene rapporterte på mental eller kognitiv funksjon.

Vi identifiserte også to andre relevante systematiske oversikter som dekkes av de inkluderte oversiktene, to relevante konferanse-presentasjoner, en relevant dansk ikke-randomisert studie og en relevant Cochrane-protokoll om palliativ oksygenbehandling ved KOLS. Siden vi identifiserte relativt mange randomiserte kontrollerte studier, ekskluderte vi ikke-randomiserte kontrollerte studier fra resultatdelen (se liste over alle ekskluderte referanser i vedlegg 4).

Figur 1. Flyttdiagram: identifisering av relevant litteratur



Tabell 1. Inkluderte systematiske oversikter

	Bradley et al (9)	Nonoyama et al (10)	O'Neill et al (11)
Effektspørsmål	Umiddelbar effekt av ambulant oksygenbehandling?	Langsiktig effekt av ambulant oksygenbehandling?	Umiddelbar effekt av SBOT?
Publiseringsår	2005	2007	2006
Antall studier (pasienter)	31 RCT crossoverdesign (534)	5 RCT (63)	8 RCT crossoverdesign (159)
Populasjon	KOLS-pasienter med og uten indikasjon for LTOT. 3/31 studier hadde desaturering under belastning som inklusjonskrav.	KOLS-pasienter uten indikasjon for LTOT. 4/5 studier hadde desaturering under belastning som inklusjonskrav.	KOLS-pasienter med og uten indikasjon for LTOT. Ikke angitt om studiene hadde desaturering under belastning som inklusjonskrav.
Intervensjon	Treningstest med ambulant oksygenbehandling	Treningsprogram m/ambulant O2, 2 treningsøkter per uke i 3 uker eller mer.	SBOT før eller etter treningstest
Sammenlikning	Placebo	Placebo	Placebo
Utfall	Treningskapasitet; utholdenhet og maksimal ytelse (22 meta-analyser)	Treningskapasitet etter endt treningsprogram (35 meta-analyser)	Primært: Dyspné. Sekundært: Treningskapasitet, oksygenmetning og andre ventileringsparametre. (2 meta-analyser)
Kvalitet på oversikten ¹	Høy kvalitet	Høy kvalitet	Medium/høy kvalitet ²

¹Vurdert etter Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter (se vedlegg 7)

² Full søkestrategi og liste over ekskluderte studier er ikke vedlagt.

Tabell 2. Inkluderte randomiserte kontrollerte studier.

Førsteforfatter, KOLS-populasjon publ. år (ref)	Intervensjon/ sammenlikning	Utfall	Arbeidsgruppens kvalitetsvurdering med begrunnelse ¹	
Cukier 2007 (12)	28 pas. uten hvilehypoksemi 40-80 år. FEV ₁ <70 % og/eller SaO ₂ under belastning <90%	Sammenlikner saltvann på forstøver + 6 min gangtest m/O ₂ eller komprimert luft	Gangdistanse, SaO ₂ , dyspné, leggtretthet, hjerterefrekvens, gjenvinning av pusten	Middels/ høy kvalitet. Gruppetilhørigheten var ikke skjult for helsepersonell og forskere.
Eaton 2006 (13)	78 pas. uten hvilehypoksemi 77 år ±7,2. SaO ₂ under belastning ikke angitt.	Sammenlikner 6 måneder med sylinder m/O ₂ , sylinder m/luft eller vanlig behandling	Helserelatert livskvalitet Bruk av akutte helsetjenester	Middels /høy kvalitet . Godt designet og gjennomført studie, men 21/78 pasienter frafalt (fikk LTOT, var sykehusinnlagt > 4 uker eller døde)
Nonoyama 2007 (14)	38 pas. uten indikasjon for LTOT SaO ₂ under belastning ≤ 88 % 69 år ± 10	Sammenlikner tre par av 2 ukers hjemme behandling. 1 uke m/O ₂ , 1 uke m/ placebo. Oppfordret til 1 times bruk per dag	CRQ ² og SGRQ ³	Middels/høy kvalitet. Godt designet og gjennomført studie, men 11/38 pasienter frafalt (trakk seg, utviklet hvilehypoksemi eller døde)
Ozalevli 2007 (15)	28 pas. 22 (78,6%) med mild hypoksemi. Fall i SaO ₂ ≥ 4 % under belastning. 68,9 år (52-83)	Sammenlikner 6 minutters gangtest med O ₂ og med romluft fra sylinder	Gangdistanse, dyspné, leggtretthet, O ₂ metning, hjerterefrekvens, FVC, FEV ₁ , PaO ₂ , PaCO ₂	Middels kvalitet. Uklar randomiseringsprosedyre. Uklart om gruppetilhørighet var skjult for helsepersonell og forskere.
Peters 2006 (16)	16 pas uten hypoksemi, med SaO ₂ ≥88 % under belastning. 62 år (± 2)	Relevant arm: Sammenlikner ergometersykkel med placebo for bronkodilator og O ₂ eller romluft fra sylinder	Utholdenhet (min), dyspné, leggtretthet, hjerterefrekvens, lungefunksjonstester	Middels kvalitet. Uklar randomiseringsprosedyre. Uklart om gruppetilhørighet var skjult for helsepersonell og forskere.
Quantrill 2007 (17)	22 pas, 11 (50%) på LTOT 72 år (56-86). De fleste desaturerte under belastning.	To selvvalgte aktiviteter i hjemmet med SBOT sammenliknet med komprimert luft fra sylinder	Gjenvinning av pusten (VAS), SaO ₂ , hjerterefrekvens	Middels kvalitet. Uklar randomiseringsprosedyre. Kort washout-periode (15 min)

¹Vurdert etter Kunnskapssenterets sjekklister for RCT'er (vedlegg 8) ²CRQ= Chronic Respiratory Questionnaire. ³SGRQ=St. George's respiratory questionnaire

UMIDDELBAR EFFEKT AV AMBULANT OKSYGEN

Bradley et al har i en systematisk oversikt sammenfattet studier om ambulant oksygenbehandling på KOLS-pasienters prestasjoner ved en enkelt belastningstest (9). Alle de inkluderte studiene var randomiserte kontrollerte "single assessment studies" – enkeltmålinger. Studiene sammenliknet bruk av oksygenbehandling og placebo administrert til KOLS-pasienter samtidig som pasientene gjennomgikk en belastningstest. Nærmere opplysninger om oversikten og de inkluderte studiene finnes i evidensstabell i vedlegg 5.

Bradley et al inkluderte 31 studier med til sammen 534 pasienter. 7 av de 31 studiene i oversikten inkluderte noen pasienter med indikasjon for LTOT. Alle studiene var RCT'er med overkryssningsdesign. Studiene inkluderte ulike mål på arbeidskapasitet.

Tabell 3. Bradley et al (9). Resultater. Oksygen versus placebo. Overkryssningsstudier.

Utfall (antall pasienter)	Ant. studier (pas)	Resultat (forskjell) (95 % CI)	I favør av
Utholdenhetstest - distanse (6MWT) ¹	10 (476)	18,86 m (13,11 til 24,61)	Oksygen
Utholdenhetstest - tid ²	7 (154)	2,70 min (1,95 til 3,44)	Oksygen
Utholdenhetstest – tid (endring fra baseline)	2	Kunne ikke slås sammen	
Utholdenhetstest - skritt	1 (26)	5 skritt (±18)	Oksygen
Maksimal test - distanse	4 (140)	32,0 m (20,61 til 43,38)	Oksygen
Maksimal test - tid	6 (100)	1,06 min (0,67 til 1,46)	Oksygen
Maksimal test -VO ₂ max (SMD)		Kunne ikke slås sammen	
Maksimal test -wattage output	3 (80)	8,88 watts (5,71 til 12,06)	Oksygen
Utholdenhetstest -isotime anpustethet ³	4 (88)	-1,15 Borgeh. (-1,65 til -0,66)	Oksygen
Utholdenhetstest -isotime SaO ₂ ³	3 (58)	8,36 % (5,08 til 11,64)	Oksygen
Utholdenhetstest -isotime PaO ₂ ³	2 (46)	15,150 mmHg (6,42 til 23,89)	Oksygen
Utholdenhetstest -isotime ventilering ³	5 (104)	-3,58 l/min (-4,85 til -2,31)	Oksygen
Maksimal test – isotime SaO ₂	2	7,82 % (4,89 til 10,74)	Oksygen
Maksimal test – isotime PaO ₂	2 (62)	7,69 kPa (4,32 til 11,06)	Oksygen
Maksimal test – isotime ventilering	4 (96)	-3,26 l/min (-4,33 til -2,19)	Oksygen
Utholdenhetstest VO ₂		Kunne ikke slås sammen	

¹Bradley et al inkluderer to meta-analyser for treningsdistanse fordi en studie rapporterer på to ulike tester.

²Bradley et al har tre meta-analyser for treningstid fordi to studier rapporterer både lavdose og høydose data.

³Bradley et al har to meta-analyser for dette utfallet fordi en studie rapporterer både på lavdose og høydose data.

Oksygen forbedret alle sammenslåtte utfall relatert til utholdenhet (distanse, tid, antall skritt) og maksimal arbeidskapasitet (treningstid og arbeidsrate) (tabell 3). Alle effektresultatene er små. Data relatert til VO₂ max kunne ikke slås sammen og resultatene var ikke konsistente. For de sekundære utfallene dyspné, SaO₂ og minuttventilasjon (V_E), ble sammenlikninger gjort ved isotid (definert ved tiden da placebotesten ble avsluttet). Oksygen forbedret kortpustethet, SaO₂/PaO₂ og V_E ved isotid med utholdenhetstesting. Ingen studier rapporterte kortpustethet ved isotid med maksimal belastningstesting. Oksygen forbedret SaO₂/PaO₂ og reduserte V_E ved isotid.

Nyere RCT

Vi inkluderte også tre nyere RCT, Cukier et al, Ozalevli et al, Peters et al (12;15;16) som undersøkte umiddelbar effekt av ambulant oksygen på KOLS-pasienters prestasjoner ved en enkelt belastningstest. Alle var små randomiserte kontrollerte overkryssningsstudier. Cukier et al var av middels/høy kvalitet, Peters et al og Ozalevli et al av middels kvalitet. For mer opplysninger om disse enkeltstudiene, se evidensstabeller i vedlegg 6. Av tidsmessige hensyn har vi ikke sett det hensiktsmessig å sammenfatte disse studiene i meta-analysen til Bradley et al. I det følgende presenterer vi disse studiene enkeltvis.

Cukier et al studerte effekten av bronkodilatorer og oksygenbehandling alene og i kombinasjon ved 6 minutters gangtest. Cukier et al inkluderte 28 pasienter i alderen 40 til 80 år med alvorlig eller svært alvorlig KOLS, men uten hvilehypoksemi. En del av undersøkelsen innebar gangtest med oksygen sammenliknet med komprimert luft. Cukier et al rapporterte en liten men signifikant forskjell på 51 m (SD 14m) med oksygen versus placebo/luft. Oksygentilførsel under belastning gav oksygenmetning på 92,3 (SD 0,9) % versus placebo/luft: 81,9 (SD 1,0) % (p < 0,001). Det var ingen signifikant forskjell mellom oksygen og placebo når det gjaldt dyspné, leggtretthet, hjertefrekvens eller tid for gjenvinning av pusten.

Peters et al studerte kombinerte effekter av bronkodilatorer og oksygen hos KOLS-pasienter uten hypoksem hos 16 pasienter med gjennomsnittsalder 62 (SD 2) år. Pasientene hadde alvorlig KOLS, men ikke hvilehypoksemi. En del av undersøkelsen innebar at pasientene syklet på ergometersykkel på 75 % av maksimal kapasitet mens de pustet 50 % oksygen og fikk placebo for bronkodilator, eller pustet luft og placebo for bronkodilator.

Peters et al rapporterte at utholdenhetstiden økte med 3,1 minutter (SD 1,1 minutter) (76 (SD 28) % økning) med oksygen og placebo sammenliknet med luft og placebo (p=0,011). Borg score for dyspné og leggtretthet falt signifikant over tid (p < 0,05) ved bruk av oksygen sammenliknet med luft. Det var ingen forskjell i dyspné i relasjon til minuttventilasjon (V_E) ved oksygen sammenliknet med luft. En subgruppe på sju pasienter reduserte hyperinflasjon under trening med oksygen.

Ozalevli et al studerte effekten av oksygen versus luft på resultatene av en 6 minutters gangtest hos KOLS-pasienter uten hvilehypoksemi men med belastningsindusert fall i oksygenmetning. Ozalevli et al inkluderte 28 pasienter med gjennomsnittsalder 69 (SD 8) år. Pasientene utførte 6 minutters gangtest i en korridor mens de fikk oksygen eller luft.

Ozalevli et al rapporterte at gangdistansen i gjennomsnitt var 47,4 m lenger med oksygen enn med luft ($p=0,001$). Borg scorer for dyspné og leggtretthet var signifikant bedre ved oksygen enn ved luft. Verdiene for hjerterefrekvens og oksygenmetning var signifikant bedre med oksygen enn med luft.

Oppsummering umiddelbar effekt

- KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi har en liten effekt av oksygen under belastningstester. Dokumentasjon består av 34 små randomiserte overkryssningsstudier av ambulant oksygen.
- Oksygenbehandling forbedret arbeidskapasitet, både utholdenhet (distanse, tid, antall skritt) og maksimal prestasjon (treningstid og mengde). Oksygen hadde også en liten effekt på dyspné, oksygenmetning/oksygentrykk og ventilasjon (V_E) ved arbeidsbelastningens slutt. Effektene var imidlertid små og variasjonen fra person til person var stor.

LANGSIKTIG EFFEKT AV AMBULANT OKSYGEN

Rehabilitering som inkluderer trening og øvelser flere ganger per uke, kan forbedre motstandskraft og utholdenhet, redusere dyspné og øke livskvaliteten for KOLS-pasienter. En relevant problemstilling er hvorvidt regelmessig trening med tilførsel av oksygen har større effekt på arbeidskapasitet og livskvalitet over tid, enn regelmessig trening med placebo? Setter kombinasjonen av oksygen og trening KOLS-pasientene i stand til å tolerere høyere nivå av aktivitet med færre anstrengelsessymptomer, som igjen forbedrer livskvaliteten?

Nonoyama et al har oppsummert studier av oksygenbehandling i forbindelse med regelmessig trening hos KOLS-pasienter uten indikasjon for LTOT (10). Nærmere opplysninger om oversikten og de inkluderte studiene finnes i evidensstabell i vedlegg 5.

Nonoyama et al inkluderte fem randomiserte kontrollerte studier. Studiene målte forskjell i arbeidskapasitet og livskvalitet etter en rehabiliteringsperiode på minst 3 uker med minst to treningsøkter per uke.

Mens studiene av enkeltmålinger nevnt i forrige avsnitt hadde overkryssningsdesign, hadde studiene som undersøkte langtidseffekt et ordinært randomisert kontrollert design med to grupper av pasienter. De fem inkluderte studiene omfattet til sammen 52 pasienter som fikk O₂ ved regelmessig trening og 53 pasienter som fikk kompri-

mert luft eller vanlig luft. Pasientene i de ulike studiene fikk trening tre til fem ganger per uke over en periode på 4-8 uker.

Studiene målte til sammen 35 ulike endepunkter; ulike varianter av arbeidskapasitet, dyspné score, arteriell oksygenmetning og helserelatert livskvalitet. Studiene rapporterte ikke effekt av oksygenbehandling på dyspné i dagliglivet. Alle treningsutfall (før og etter) var fra tester utført med komprimert luft. Mens studiene inkludert hos Bradley et al målte forskjell i effekt på enkelt tester, målte disse studiene forskjell i effekt over tid; fra start til slutt på treningsperioden som varte i 4-8 uker.

Rapporten til Nonoyama et al inneholder 35 metaanalyser. Maksimum antall studier per endepunkt er tre. 23 sammenlikninger hadde bare én studie inkludert. Metaanalysene viste kun signifikant effekt av oksygen ved trening (sammenliknet med luft) på tre av de 35 endepunktene:

Tabell 4. Nonoyama et al (10). Resultater - signifikante effekter.

Utfall	Ant. studier (Pasienter O2/kontroll)	Effekt: WMD ¹ (95 % KI)
Utholdenhet på sykkel – treningstid	2 RCT (26/27)	2,68 minutter (0,07 til 5,28)
Utholdenhet på sykkel – avsluttende Borg Dyspné score	2 RCT (26/27)	-1,22 Borg enheter (-2,39 til -0,60)
Shuttle Walk Test - avsluttende Borg Dyspné score	1 RCT (11/11)	-1,46 Borg enheter (-2,72 til -0,19)

¹Weighted Mean Difference= vektet gjennomsnittsforskjell

For de øvrige 32 utfallene innenfor arbeidskapasitet, Borg dyspné score, arteriell oksygenmetning og helserelatert livskvalitet var det ingen signifikante forskjeller.

Er ambulant oksygenbehandling nyttig for pasienten i daglige aktiviteter over tid?

Vi inkluderte også en nyere RCT av Nonoyama et al (14)³, som studerer hvorvidt den dokumenterte korttidseffekten av oksygen ved trening kan overføres til nytte for pasienten i daglige aktiviteter. Nonoyama et al gjennomførte en serie individuelle randomiserte kontrollerte studier (N=1 RCT'er) for å måle effekten av oksygenbehandling hos KOLS-pasienter som ikke møtte kriteriene for LTOT. Nonoyama et al inkluderte 38 KOLS-pasienter med dyspné som begrenset daglige aktiviteter og med 88 % oksygenmetning eller mindre ved 6 min gangtest i romluft. 11 pasienter falt fra av ulike grunner og 27 fullførte.

³ Førsteforfatter Nonoyama var også førsteforfatter for oversikten nevnt i forrige avsnitt.

Studiedesignet innebar tre par av 2-ukers perioder med ambulant oksygenbehandling hjemme med oksygen i 1 uke og en placebo-mix i den neste uken. Oksygen og placebo ble levert i identiske sylindere. Pasientene ble bedt om å bruke gassen i minst 1 time per dag ved aktiviteter som gjorde dem kortpustede. Utfallene var symptomer, livskvalitet og treningstoleranse. Denne studien skiller seg fra de som er inkludert i oversikten ved at tidsperspektivet var kortere (1 uke mot minst 3 uker i oversikten) og pasientaktiviteten ledsaget av oksygen/placebo var mindre styrt (1 time selvvalgt dagligdags aktivitet mot regelmessig trening i oversikten).

Nonoyama et al rapporterte at pasientene gikk flere skritt i gangtesten med oksygen enn med placebo (412 ± 79 skritt versus 427 ± 79 skritt) ($p=0,04$). Dyspné var også redusert med oksygen. Det var imidlertid ingen endring over tid, verken for antall skritt eller for dyspné score. Det var ingen signifikante forskjeller i helserelatert livskvalitet mellom oksygen og placebo i noen av dimensjonene av Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) eller St. George's respiratory questionnaire (SGRQ). Det var en forbedring over tid for CRQ dyspné ($p=0,05$) og mestring ($p=0,001$), men disse effektene var ikke relatert til gassen som ble brukt.

Oppsummering langsiktig effekt av ambulant oksygenbehandling

- KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi har ikke signifikant langsiktig effekt av oksygenbehandling ved regelmessig trening sammenliknet med placebo. Dokumentasjonen består av 5 studier (63 pasienter) oppsummert i en systematisk oversikt, som viste at oksygenbehandling ikke gav forbedret arbeidskapasitet, helserelatert livskvalitet eller oksygenmetning (10).
- En nyere randomisert kontrollert studie av ambulant oksygen ved daglige aktiviteter viste ingen langsiktig effekt av oksygen på livskvalitet (14).

UMIDDELBAR EFFEKT AV SHORT-BURST OKSYGEN

O'Neill et al (11) har sammenfattet studier om SBOT hos KOLS-pasienter. Oversikten inkluderte SBOT gitt før og etter belastning og SBOT gitt for dyspné i hvile. SBOT blir primært gitt for å lindre dyspné etter aktivitet. Nærmere opplysninger om oversikten og de inkluderte studiene finnes i evidenstabell i vedlegg 5.

O'Neill et al inkluderte åtte randomiserte kontrollerte studier, 5 rapporterte data for oksygen før belastning og 6 rapporterte data for oksygen etter belastning. Ingen studier som målte effekt av oksygen i hvile møtte inklusjonskriteriene. Studiene var heterogene med hensyn til hvilke belastningstester som ble brukt, mengden oksygen som ble gitt og lengden på før- og etterdosering. For mange utfallsmål kunne dataene ikke slås sammen i metaanalyser. O'Neill et al gjorde metaanalyse for to utfall; distanse

(med oksygen før belastning) og tid for gjenvinning av pust (med oksygen etter belastning).

Tabell nr 5. O'Neill et al (11). SBOT. Resultater oppsummert.

Oksygen før belastning (5 studier)	Dyspné	Fire studier dokumenterte at dyspné ikke ble signifikant redusert. Én studie rapporterte at dyspné ble redusert.
	Arbeids- toleranse- distanse	Meta-analysen (2 studier) og én tilleggsstudie rapporterte at arbeidskapasiteten (distanse) økte ved submaksimale tester med oksygen sammenliknet med placebo. Én studie rapporterte at maksimal distanse økte, mens en annen studie rapporterte at maks distanse ikke økte ved oksygen sammenliknet med placebo.
	Arbeids- toleranse- varighet	To studier* rapporterte at belastningsvarighet ikke økte med oksygen sammenliknet med placebo.
	SaO2	Målingene var ikke konsistente og resultatene ikke konkluderbare
	Andre utfall	Enkeltstudier rapporterte at hjerterefreknens, tid tilbake til baseline hjerterefreknens, subjektiv recovery rate og pasientpreferanse ikke ble forbedret ved oksygen.
Oksygen etter belastning (6 studier)	Dyspné	3 studier* rapporterte at dyspné ved avsluttet etter-dose ikke ble redusert med oksygen. Meta-analysen (3 studier) av submaksimale tester og en maksimaltest dokumenterte at tid for å oppnå baseline pust ble ikke redusert med oksygen sammenliknet med placebo.
	SaO2	Én studie rapporterte at maks endring i SaO2 økte med oksygen og én studie rapporterte at SaO2 ved avslutning av etter-dosen økte med oksygen ¹ . Meta-analyse av submaksimale tester viste at tid for å oppnå baseline SaO2 ikke økte med oksygen.
	Andre utfall	Meta-analysen av submaksimale teststudier viste at tid for å oppnå baseline hjerterefreknens ikke ble redusert med oksygen. Studiene rapporterte at V_E , respirasjonsfreknens og tid for å oppnå baseline respirasjonsfreknens ikke ble signifikant redusert ved submaksimale tester ved oksygen sammenliknet med placebo.

¹Øvrige studier rapporterte ikke på dette utfallet.

Oppsummering umiddelbar effekt av short-burst oksygen

- En systematisk oversikt med 8 studier (159) antyder at short-burst oksygenbehandling ikke reduserer dyspné hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi, uavhengig av om behandlingen gis før eller etter trening. Vi identifiserte ingen studier som undersøkte effekten av short-burst oksygen ved hvile. For sekundære utfallsmål (arbeidsskapasitet, oksygenmetning og andre ventilasjonsparametre) er resultatene ikke konsistente og gir ikke grunnlag for å konkludere.

LANGSIKTIG EFFEKT AV SHORT-BURST OKSYGEN

Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie, Eaton et al (13), en 6 måneders randomisert kontrollert studie fra New Zealand som undersøkte hvorvidt SBOT forbedret helserelatert livskvalitet og/eller reduserte akuttinnleggelser hos KOLS-pasienter utskrevet etter et forverringsanfall. Hensikten med studien var å undersøke bruken av SBOT i det virkelige liv, i motsetning til arbeidstestbaserte studier. 78 pasienter med moderat eller alvorlig KOLS, uten hypoksemi i hvile, men med dyspné til hinder for daglige aktiviteter, ble randomisert til enten oksygen fra sylinder, luft fra sylinder eller vanlig behandling etter utskrivelse. Pasientene var gjennomsnittlig 77 år, og hadde betydelig komorbiditet. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene, bortsett fra at flere pasienter i gruppen som fikk vanlig behandling bodde alene. Pasientene fikk standardiserte instruksjoner om å bruke sylindergassen via nesekateter. De fikk beskjed om å bruke sylinderen når de følte behov for det. De kunne bruke sylinderen så ofte eller lite som de selv ville, og for så lange eller korte perioder som de følte var nødvendig. Selvrappertert sylinderbruk ble ført i pasient-dagbøker. Helserelatert livskvalitet ble målt ved The Chronic respiratory questionnaire (CRQ), The Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF-36) og The hospital anxiety and depression scale (HAD).

Det var ingen signifikante forskjeller mellom pasientgruppene i noen av målene på livskvalitet over 6 månedersperioden, bortsett fra på det emosjonelle området målt ved CRQ, hvor det var størst forbedring (grensesignifikant) i gruppen som fikk vanlig behandling. Det var ingen signifikante forskjeller på dimensjonene emosjonell eller psykisk helse i de to andre spørreskjemaene. Pasientene fortsatte å være svært plaget med dyspné, uten signifikant forbedring over 6 månedersperioden.

Pasientene hadde høy bruk av akutte helsetjenester og antall reinnleggelser var mange. Det var ingen signifikante forskjeller i antall reinnleggelser eller ikke-planlagte besøk mellom pasientgruppene over studieperioden. Det var en trend mot færre hendelser i gruppen som fikk vanlig behandling. Gjennomsnittlig sylinderbruk var høy i begynnelsen av studieperioden men falt raskt (i løpet av få uker) i både oksygengruppen og sylinder-luftgruppen. Dødeligheten var høy i begge grupper, uten signifikante forskjeller.

Oppsummering langsiktig effekt av SBOT

- Vi identifiserte kun én randomisert kontrollert studie som fulgte KOLS-pasienter med SBOT over tid. Denne 6 måneders RCT'en rapporterte at tilgjengeligheten av SBOT hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi ikke var assosiert med forskjeller i helserelatert livskvalitet eller bruk av akutte helsetjenester (13).

Diskusjon

I denne rapporten bestemte vi å inkludere de nyeste systematiske oversiktene fra Cochrane databasen som har undersøkt effekten av intermitterende oksygenbehandling (ambulant oksygen eller SBOT) hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi. I tillegg inkluderte vi seks nyere RCT som har undersøkt det samme. Ingen av oversiktene eller de nyere RCT rapporterte data etter desaturering under belastning. Ingen av de inkluderte studiene rapporterte på mental eller kognitiv funksjon.

Umiddelbar effekt av ambulant oksygenbehandling

KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi har en liten positiv effekt av oksygenbehandling under belastningstester (9). Dokumentasjon består av 34 små korttidsstudier av ambulant oksygen. Effektene er små og resultatene kan være påvirket av publiseringsskjevheter. Resultatene var relativt homogene, tatt i betraktning av at studiene var forskjellige med hensyn til belastningstester, mengden oksygen, om studiene var enkelt eller dobbelt blinde og sykdommens alvorlighetsgrad hos deltakerne.

7 av de 31 studiene i den systematiske oversikten inkluderte noen KOLS-pasienter med indikasjon for LTOT. Fordi vi ikke har vurdert rådata var det ikke mulig å avgjøre om indikasjon på LTOT bestemte umiddelbar effekt av ambulant oksygen. Det var snakk om få pasienter, og subgruppe-analysen i oversikten relatert til hypoksemi gir noe evidens for at både pasienter med og uten indikasjon for kontinuerlig oksygenbehandling har en viss umiddelbar effekt av oksygen tilførsel ved belastningstester. Derfor har vi ansett det for adekvat å ikke ta ut studier med noen LTOT-pasienter.

Det er viktig å presisere at de laboratoriebaserte umiddelbare effektene sier lite om nytten av ambulant oksygen i dagliglivet til KOLS-pasientene. Effektene i undersøkelsene er små og det er usikkerhet knyttet til den kliniske betydningen av dem. Behandlingen er ikke påkrevet, som ved LTOT, og i dagliglivet vil pasientene veie kostnadene ved bruken av utstyret opp mot opplevd effekt på kapasitet og dyspné. Å ta frem utstyret i forbindelse med å skulle gå opp trappen eller ta seg en tur ut til postkassen krever mer og noe annet enn å gjennomføre en gangtest mens helsepersonell legger til rette og motiverer.

Sannsynligvis kreves det store effekter av oksygenet ved laboratorietesting av arbeidskapasitet for at behandlingen skal gjøre en forskjell i hjemmesituasjonen. Man

kan imidlertid tenke seg at en selektert gruppe pasienter som rent fysisk responderer godt på oksygenbehandling og som i tillegg har en mer aktiv livsstil enn gjennomsnittet av KOLS-pasienter kan ha god nytte av ambulant oksygen. Tidlige studier har ikke kunnet studere subgrupper av pasienter, noe som kan være aktuelle problemstillinger for nye studier.

Langsiktig effekt av ambulant oksygenbehandling

KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi har ikke dokumentert langsiktig effekt av oksygenbehandling ved regelmessig trening, sammenliknet med placebo. Dokumentasjonen består av fem studier (63 pasienter). Oksygenbehandling gav verken forbedret arbeidskapasitet, helse relatert livskvalitet eller oksygenmetning. En nyere RCT av ambulant oksygen ved daglige aktiviteter som ikke var inkludert i oversikten, viste ingen langsiktig effekt på livskvaliteten.

Studiene i den inkluderte oversikten er små. Langsiktige studier med fler deltakere og sterke studiedesign er nødvendig for sterke konklusjoner, særlig for funksjonsutfall som lettelse og lindring av dyspné og helse relatert livskvalitet.

Det må presiseres at lungerehabilitering med ulike treningsprogram har dokumentert effekt på helse relatert livskvalitet og at generelle treningsprogram med eller uten oksygen er anbefalt for KOLS-pasienter.

En nyere randomisert kontrollert studie (14) av ambulant oksygenbehandling ved daglige aktiviteter viste heller ingen langsiktig effekt av oksygen på livskvaliteten.

Umiddelbar effekt av SBOT

SBOT blir primært gitt for symptomatisk lindring av dyspné. En systematisk oversikt med åtte studier (159 pasienter) antyder at SBOT ikke reduserer dyspné hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi, uavhengig av om behandlingen gis før eller etter belastning. For sekundære utfallsmål (arbeidskapasitet, oksygenmetning og andre ventilasjonsmål) er resultatene ikke konsistente og gir ikke grunnlag for å konkludere. Vi identifiserte ingen studier som undersøkte effekten av SBOT ved hvile.

Mens det altså er vist at ambulant oksygenbehandling har effekt hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi, viser eksisterende dokumentasjon at SBOT ikke har effekt hos den samme pasientgruppen, verken før eller etter belastning.

Noen av studiene inkludert i oversikten om SBOT kan ha inkludert pasienter som møtte kriteriene for LTOT. Dette kan introdusere skjevheter i resultatene siden disse pasientene ikke inngår i den relevante populasjonen. Vi kan ikke utelukke at inklusjon av disse pasientene kan ha ført til over- eller underestimering av effektene av SBOT.

I de ulike studiene om SBOT var det variasjon med hensyn til mengde oksygen som ble gitt, måten oksygenet ble gitt på, varighet av doseringen og type belastningstest. Måling av utfall var heller ikke konsistent. Derfor var dataene uegnet for sammenlikning og sammenslåing.

De fysiologiske mekanismene bak en eventuell bedring ved bruk av SBOT er ikke klare. Selv om det ikke er dokumentert, er det mulig at etterdosering med oksygen produserer noen av de samme mekanismene som er foreslått for ambulant oksygen, som reduksjon av ventilasjon, respirasjonsfrekvens, forbedret oksygenopptak i perifere muskler, redusert kjemoreseptorstimulering i carotis og reduksjon i dynamisk hyperinflasjon.

Langsiktig effekt av SBOT

Det finnes meget få langtidsstudier av SBOT. Vi identifiserte kun én 6 måneders randomisert kontrollert studie fra New Zealand av KOLS-pasienter uten hvilehypoksemi, men med dyspné som begrenset daglige aktiviteter (13). Tilgang på SBOT forbedret ikke helse relatert livskvalitet og reduserte ikke bruken av akutte helsetjenester. Disse funnene er i samsvar med konklusjonen i den systematiske oversikten til O'Neill et al om at laboratorietester ikke viste umiddelbar effekt av SBOT, og den langvarige studien viste ikke økt livskvalitet eller redusert bruk av helsetjenester.

Populasjonen i denne studien var eldre pasienter nylig utskrevet fra sykehus pga forverringsanfall, med hyppig bruk av akutte helsetjenester og med betydelig komorbiditet. Hensikten med studiedesignet var å reflektere en realistisk foreskrivning og bruk av SBOT. Analysen av resultatene ble gjort på "Intention to treat"- grunnlag.

Gjennomsnittlig sylinderbruk var høy i begynnelsen av studieperioden men falt raskt (i løpet av få uker) i både oksygengruppen og sylinder-luftgruppen. Dette kan skyldes ulempene ved oksygenbehandlingen, som ble nevnt innledningsvis i rapporten. Oksygenutstyret kan begrense pasientens bevegelsesfrihet og gi stigma og ubehag. Behandlingen krever god administrasjon, og kan oppleves som tungvint og upraktisk og som en begrensning for livskvaliteten.

Man kunne tenke seg at SBOT tjente som en sikkerhetsanordning for pasienten, der sylindere spilte en rolle i akutte situasjoner. Studien til Eaton støtter ikke denne hypotesen. De antyder at sylindere heller kan ha fungert som en påminnelse om sykdommens alvorlighet med en potensiell negativ effekt på sinnstemningen.

Generelle svakheter ved datagrunnlaget

Som nevnt tidligere er det er noen generelle svakheter i datagrunnlaget som foreløpig gjør det vanskelig å bestemme effekten av intermitterende oksygenbehandling hos KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi.

Datamaterialet har flere svakheter når det gjelder representativiteten til de inkluderte pasientene:

En andel av studiene inkluderte også enkelte pasienter som fikk LTOT.

Ingen studier rapporterte data på subgruppen av KOLS-pasienter som faller i oksygenmetning under belastning.

Strengt inklusjonskriterier i enkelte av laboratoriestudiene gjør at laboratoriestudiene selekterte relativt friske pasienter, mens langtidsstudien der pasientene ble rekruttert via sykehuset (13) derimot hadde en eldre populasjon med høy grad av komorbiditet. Begge deler gir problemer med representativitet.

Høyt frafall er en svakhet ved langtidsstudiene. Pga. progresjonen av sykdommen er det generelt vanskelig å gjennomføre langtidsstudier på KOLS-pasienter. Selv om studiene kan være godt planlagt og gjennomført vil det naturlige frafallet alltid være stort. Fraffallet skyldes at pasienter går over på LTOT, blir innlagt i sykehus, blir for dårlige til å delta i studien eller dør.

En annen generell svakhet ved datagrunnlaget er at studiene er heterogene med hensyn til valg av design, intervensjoner og utfall. Ulike doser oksygen, ulike belastningstester og testemetoder blir brukt i laboratoriestudiene og ulike design for langtidsstudiene. Utfall som f.eks livskvalitet måles med ulike instrumenter. Dette fører til et stort antall utfall og studier som ikke egner seg for sammenslåing.

Behov for videre forskning

Det er behov for videre forskning som fokuserer på

- hvilke subgrupper av KOLS-pasienter som kan ha nytte av ambulant oksygenbehandling. En aktuell subgruppe er KOLS-pasienter som desaturerer under aktivitet⁴.
- effekten av ulike doser av ambulant oksygen
- langtidseffekten på livskvalitet av ambulant oksygenbehandling i hjemmesituasjonen

⁴ Margareta Emtner m. fl. ved Uppsala Universitet i Sverige planlegger en prospektiv kontrollert multisenter studie av ambulant oksygen hos KOLS-pasienter uten hypoksemi som desaturerer under aktivitet. Pasientene skal følges opp i ett år (18).

Konklusjon

Den umiddelbare effekten av ambulant oksygentilførsel under arbeidsbelastningstester er dokumentert med mange små randomiserte kontrollerte overkryssningsstudier. Ingen av studiene rapporterte på mental funksjon. Ingen av studiene rapporterte data for gruppen av pasienter som faller i oksygenmetning ved aktivitet. Dokumentasjonen tilsier at KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi, har en liten små positiv effekt av oksygenbehandling under laboratoriebaserte belastningstester sammenliknet med placebo. Resultatene sier imidlertid lite om nytten av ambulant oksygen i dagliglivet til KOLS-pasientene og effekten på pasientenes livskvalitet.

En eventuell effekt av SBOT er ikke dokumentert. De få studiene som finnes antyder at SBOT ikke har effekt på dyspné hos KOLS-pasienter, uavhengig av om behandlingen gis før eller etter aktivitet. Vi har ikke identifisert noen studier som undersøker effekten av SBOT i hvile.

Det finnes begrenset dokumentasjon når det gjelder langsiktig nytte og effekt av intermitterende oksygenbehandling. Det finnes noe dokumentasjon som gjelder strukturerte, regelmessige treningsprogrammer. Denne dokumentasjonen tilsier at KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi ikke oppnår forbedret arbeidskapasitet, helse relatert livskvalitet eller oksygenmetning av ambulant oksygen ved regelmessig trening over tid, sammenliknet med placebo.

Det finnes svært lite forskning som gjelder langsiktig effekt av intermitterende oksygenbehandling ved ustrukturerte daglige aktiviteter i hjemmet. De to studiene vi har identifisert antyder at intermitterende oksygen til KOLS-pasienter uten uttalt hypoksemi verken forbedrer helse relatert livskvalitet eller reduserer bruken av akutte helsetjenester. Dette bør undersøkes i større studier som kan skille mellom subgrupper.

Referanser

1. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(8):926-32.
2. KOLS - fakta om kronisk obstruktiv lungesykdom Folkehelseinstituttet [oppdatert 12 Mar 2008 ; lest 22 Apr 2008]. Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:152917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:55604::1:5647:40:::0:0.
3. Norsk elektronisk legehåndbok. 18/07 Norsk Helseinformatikk AS [oppdatert 11 Apr 2008 ; lest . Tilgjengelig fra: www.legehandboka.no.
4. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. [update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001744; PMID: 11034726]. [Review] [8 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(4):CD001744.
5. Ringbaek TJ. Home oxygen therapy in COPD patients. Results from the Danish Oxygen Register 1994-2000. *Dan Med Bull* 2006;(3):310-25.
6. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006 New Zealand Guidelines Group (NZGG) [oppdatert Apr 2006 ; lest 22 Apr 2008]. Tilgjengelig fra: http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0073/COPDX_April06_2006.pdf.
7. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004 Feb. Tilgjengelig fra: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG012_niceguideline.pdf.
8. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD* 2005;2(1):105-10.
9. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. [update of Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004356; PMID: 15846710]. [Review] [87 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(4):CD004356.

10. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. [Review] [277 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2):CD005372.
11. O'Neill B, Mahon JM, Bradley J. Short-burst oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. [Review] [33 refs]. *Respir Med* 2006;100(7):1129-38.
12. Cukier A, Ferreira CAS, Stelmach R, Ribeiro M, Cortopassi F, Calverley PMA. The effect of bronchodilators and oxygen alone and in combination on self-paced exercise performance in stable COPD. *Respir Med* 2007;(4):746-53.
13. Eaton T, Fergusson W, Kolbe J, Lewis CA, West T. Short-burst oxygen therapy for COPD patients: a 6-month randomised, controlled study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2006;27(4):697-704.
14. Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH, Goldstein RS. Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;(4):343-9.
15. Ozalevli S, Ozden A, Gocen Z, Cimrin AH. Comparison of six-minute walking tests conducted with and without supplemental oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced oxygen desaturation. *Annals of Saudi Medicine* 2007;(2):94-100.
16. Peters MM, Webb KA, O'Donnell DE. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD. *Thorax* 2006;(7):559-67.
17. Quantrill SJ, White R, Crawford A, Barry JS, Batra S, Whyte P, et al. Short burst oxygen therapy after activities of daily living in the home in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62(8):702-5.
18. Emtner M, Janson C, Larsson K, Casaburi R. Preliminary Study Protocoll (unpublished): Exercise capacity, survival and functional benefits of ambulatory oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who desaturate during exercise. margareta.emtner@sjukgym.uu.se, editor. 2008.
19. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2008 Jan. Tilgjengelig fra: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=996>.
20. Bailey RE. Home oxygen therapy for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Fam Physician* 2004;70(5):864-5.
21. Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, MacMahon J, O'Neill B. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. [Review] [44 refs]. *Chest* 2007;131(1):278-85.
22. Brideau E, Maltais F, Lecours R, Pelletier C, Begin R, Lacasse Y. Acute response to ambulatory oxygen does not predict long-term response in oxygen-dependent COPD [Abstract]. *American Thoracic Society 2005 International Conference*; May 20 25; San Diego, California 2005;A43.
23. Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: An NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;(4):373-8.

24. Durand F, Heraud N, Varray A, Prefaut C. Effects of hypoxemia correction by acute O₂ supply on endurance exercise testing in COPD patients [Abstract]. *Eur Respir J* 2005;26(Suppl 49):Abstract.
25. Eaton T, Garrett JE, Young P, Fergusson W, Kolbe J, Rudkin S, et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2002;20(2):306-12.
26. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Sonfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in rehabilitation exercise training in non-hypoxemic COPD patients. *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 38):235s.
27. Garcia-Talavera I. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD.[comment]. *Eur Respir J* 2005;26(4):747-8.
28. Haidl P. Long term oxygen therapy enhances endurance in patients with severe COPD, but moderate hypoxaemia and intermittent hypercapnia. *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 38):288s.
29. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, Bégin R, Maltais F. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2005;25(6):1032-8.
30. Lewis CA, Eaton TE, Young P, Kolbe J. Short-burst oxygen immediately before and after exercise is ineffective in nonhypoxic COPD patients. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003;22(4):584-8.
31. Nandi K, Smith AA, Crawford A, MacRae KD, Garrod R, Seed WA, et al. Oxygen supplementation before or after submaximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;(8):670-3.
32. Napolis LM, Malaguti C, Albuquerque ALP, Nogueira CR, Pazin BA, Almeida DO, et al. Exercise oxygen supplementation adds benefit to non-invasive positive pressure ventilation in COPD patients not eligible for long-term oxygen therapy [Abstract]. *American Thoracic Society 2005 International Conference; May 20 25; San Diego, California 2005*;B23.
33. O'Neill B, Bradley JM, Mckevitt AM, Heaney L, Riley M, McGovern V, et al. Prescribing practice for intermittent oxygen therapy: a GP survey. *Chronic Respiratory Disease* 2004;1(3):139-42.
34. Puhan MA, Schunemann HJ, Frey M, Bachmann LM. Value of supplemental interventions to enhance the effectiveness of physical exercise during respiratory rehabilitation in COPD patients. A systematic review. *Respiratory Research* 2004;
35. Quantrill SJ, White R, Crawford A, Barry J, Batra S, Whyte P, et al. Effect of short burst oxygen therapy in the home on recovery from exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a double blind crossover study [Abstract]. *Thorax* 2005;2(Suppl II):ii9.
36. Ram FS, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. [Review] [29 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;(2):CD000238.

37. Ringbaek TJ, Fabricius P, Lange P. The effect of home oxygen therapy on hospitalization in moderate hypoxaemic COPD. *Chronic Respiratory Disease* 2005;2(2):107-8.
38. Stevenson NJ CP. The effects os oxygen on resolution of breathlessness after exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(Suppl 8):A264.
39. Uronis HE, McCrory DC, Samsa GP, Currow DC, Abernethy AP. Palliative oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols. I: Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
40. Walther JW, Duchna HW, Bauer TT, Yalzin S, de Zeeuw J, Kotterba S. Quality of life in patients with COPD and nocturnal supplemental oxygen-therapy: a prospective, placebo-controlled cross-over trial [Abstract]. *Eur Respir J* 2005;26(Suppl 49):Abstract.
41. Weber N, Brand P, Kohlhauf M, Haussinger K. [Six-minute-walking-test with and without oxygen in patients with COPD: comparison of walking distance and oxygen saturation in varying forms of application]. [German]. *Pneumologie* 2006;60(4):220-8.
42. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R. Long-term oxygen therapy for chronic respiratory failure. Rationale, indications, modalities. [French]. *Rev Pneumol Clin* 2002;(4 I):195-212.

Vedlegg

VEDLEGG 1: HABILITET

Navn	Arbeidssted	Kommersielle interesser eller bindinger som kan stå i konflikt med en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget i prosjektet
Jostein Asmervik	Spesialistsenteret på Straume	Nei
Per Bakke	Haukeland Sykehus	Nei
Fredrik Borchsenius	Ullevål sykehus	Nei
Anne Edvardsen	Glittrelinikken	Nei
Jostein Rostrup	Sørlandet Sykehus	Nei
Knut Stavem	Akershus universitetssykehus	Nei
Sigurd Steinshamn	St. Olavs Hospital	Nei
Hans Henrik Strøm	Sandnessjøen sykehus	Nei

VEDLEGG 2: GOLD-KRITERIENE

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease har utarbeidet følgende sett med kriterier (19):

Stadium	Kriterier	Sykdomsgrad
I	FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ ≥ 80 % av forventet	Mild KOLS
II	FEV ₁ /FVC < 70 % 50 % ≤ FEV ₁ < 80 % av forventet	Moderat KOLS
III	FEV ₁ /FVC < 70 % 30 % ≤ FEV ₁ < 50 % av forventet	Alvorlig KOLS
IV	FEV ₁ /FVC < 70 % FEV ₁ < 30 % av forventet eller FEV ₁ < 50 % av forventet og respirasjonssvikt og/eller høyresidig hjertesvikt	Meget alvorlig KOLS

FEV₁= Forsert ekspirasjonsvolum i løpet av ett sekund. Mengden luft en person klarer å blåse ut i løpet av det første sekundet. FVC= Forsert vitalkapasitet. Mål på hvor mye luft en person klarer å puste inn og ut.

VEDLEGG 3: SØKESTRATEGI

Cochrane central

[Cochrane Reviews \[11\]](#) [Other Reviews \[5\]](#)

Clinical Trials [261] [Technology Assessments \[4\]](#) [Economic Evaluations \[8\]](#)

Totalt antall treff etter dubl.kontr.: 149

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Pulmonary Disease, Chronic Obstructive explode all trees	1184
#2	((chronic* obstructiv*) near/3 (pulmonar* or lung* or air*) near/3 (diseas* or disord*)):ti,ab,kw	3300
#3	(copd* or coad*):ti,ab,kw	4830
#4	(#1 OR #2 OR #3)	6444
#5	MeSH descriptor Oxygen Inhalation Therapy explode all trees	858
#6	(oxyg* or hypox?emi* or O2):ti,ab,kw	17751
#7	(oxyg*) near/2 (respirat* or inspirat* or therap*):ti,ab,kw	2285
#8	(#5 OR #6 OR #7)	17751
#9	(#4 AND #8)	886
#10	(#9), from 2002 to 2007	289

Treff totalt: 1161
 Etter dubl.kontr: 804
 Dato: 07.01.2008
 Publisert: 2002-2008
 Filter: RCT

EMBASE

1980 to 2008 Week 01

07.01.2008

Totalt etter dubl.kontr. 355

#	Search History	Results
1	exp Chronic Obstructive Lung Disease/	27461
2	(chronic\$ obstructiv\$ adj3 (pulmonar\$ or lung\$ or air\$) adj3 (diseas\$ or disord\$)).tw.	15005
3	(copd\$ or coad\$).tw.	19940
4	or/1-3	38357
5	exp Oxygen Therapy/	12190
6	(oxyg\$ or hypox?emi\$ or O2).tw.	229419
7	(oxyg\$ adj2 (respirat\$ or inspirat\$ or therap\$)).tw.	5069
8	or/5-7	234236
9	4 and 8	4580
10	Clinical Trial/	486569
11	Randomized Controlled Trial/	152795
12	Randomization/	24783
13	Double Blind Procedure/	67702
14	Single Blind Procedure/	7271
15	Crossover Procedure/	19809
16	PLACEBO/	108318
17	placebo\$.tw.	103063
18	randomi?ed controlled trial\$.tw.	27256
19	rct.tw.	2099
20	Random allocation.tw.	600
21	randomly allocated.tw.	9502

22	allocated randomly.tw.	1307
23	(allocated adj2 random).tw.	549
24	single blind\$.tw.	6982
25	double blind\$.tw.	80381
26	((treble or triple) adj blind\$).tw.	125
27	Prospective study/	71520
28	or/10-27	640883
29	Case study/	5255
30	Case report.tw.	109397
31	Abstract report/	71196
32	Letter/	383638
33	Human/	5978867
34	Nonhuman/	3003684
35	ANIMAL/	18219
36	Animal Experiment/	1219839
37	34 or 35 or 36	3239359
38	37 not (33 and 37)	2763238
39	or/29-32,38	3277545
40	28 not 39	603632
41	9 and 40	968
42	limit 41 to yr="2002 - 2008"	439
43	From 42 keep 1-10	10
44	From 42 keep 1-439	439

Ovid MEDLINE(R)

1950 to December Week 4 2007

07.01.2008

Totalt etterter dubl.kontr.: 300

#	Search History	Results
1	exp Pulmonary Disease Chronic Obstructive/	20716
2	(chronic\$ obstructiv\$ adj3 (pulmonar\$ or lung\$ or air\$) adj3 (diseas\$ or disord\$)).tw.	16321
3	(copd\$ or coad\$).tw.	20125
4	or/1-3	41763
5	exp Oxygen Inhalation Therapy/	17371
6	(oxyg\$ or hypox?emi\$ or O2).tw.	258702
7	(oxyg\$ adj2 (respirat\$ or inspirat\$ or therap\$)).tw.	6991
8	or/5-7	264560
9	4 and 8	4369
10	clinical trial.pt.	438913
11	randomized controlled trial.pt.	245347
12	controlled clinical trial.pt.	75931
13	randomized.ti,ab.	168904
14	placebo.ti,ab.	105064
15	dt.fs.	1205923
16	randomly.ti,ab.	115678
17	trial.ti,ab.	202155
18	groups.ti,ab.	830137
19	or/10-18	2287040
20	Animals/	4147459
21	Humans/	9986793
22	20 not (20 and 21)	3133678
23	19 not 22	1945582
24	9 and 23	1507
25	limit 24 to yr="2002 – 2008"	461

VEDLEGG 4: EKSKLUDERTE REFERANSER

Referanse	Årsak til eksklusjon
Bailey 2004 (20)	LTOT. Ingen egen studie.
Bradley 2007 (21)	Dobbeltpublikasjon.
Brideau 2005 (22)	Abstract.
Cranston 2000 (4)	LTOT.
Croxton 2006 (23)	LTOT. Ingen studie.
Durand 2005 (24)	Abstract.
Eaton 2002 (25)	Inkludert i Bradly 2005.
Emtner 2002 (26)	Inkludert i Nonoyama 2007.
Garcia-Talavera (27)	LTOT. Ingen studie.
Haidl 2002 (28)	LTOT.
Lacasse 2005 (29)	LTOT.
Lewis 2003 (30)	Inkludert i O'Neill 2006.
Nandi 2003 (31)	Inkludert i O'Neill 2006.
Napolis 2005 (32)	Abstract.
O'Neill 2004 (33)	Spørreundersøkelse blant leger.
Puhan 2004 (34)	Systematisk oversikt. Dekkes av Nonoyama 2007a.
Quantrill 2005 (35)	Abstract. Artikkel publisert 2007.
Ram 2002 (36)	Systematisk oversikt. Dekkes av Bradley 2005.
Ringbaek 2005 (37)	Ikke en RCT.
Stevenson 2004 (38)	Inkludert i O'Neill 2006.
Uronis 2007 (39)	Protokoll for systematisk oversikt om palliativt oksygen ved KOLS uten hypoksemi.
Walther 2005 (40)	Lav O ₂ -metning om natten.
Weber 2006 (41)	Tysk artikkel.
Weitzenblum 2002 (42)	LTOT.

VEDLEGG 5: EVIDENSTABELLER SYSTEMATISKE OVERSIKTER

O'Neill et al (11). SBOT therapy in chronic obstructive pulmonary disease (Review).

Hensikten med oversikten: Å systematisk oppsummere dokumentert effekt av short-burst oksygen.

Søk utført: April 2005. Databaser: Medline, Cinahl, EMBASE. Publikasjonsår: 2006. Antall inkl studier: 8. Totalt antall pasienter: 159

Førsteforfatter, publikasjonsår, land	Antall pasienter	Indikasjon for LTOT ¹	Kvalitet på RCT PEDro ²	Type belastningstest	Intervensjoner
Evans 1986, Storbritannia	19	Nei	PEDro 6/10	Steppetest	67 % O2 eller luft på maske eller ingen maske. Etter-dose til gjenopprettet normal pust.
Killen 2000, Storbritannia	18	Nei	PEDro 7/10	Opp og ned trapp	2 l/m O2 eller luft på maske. Før-dose 5 min. Etter-dose 5 min.
Lewis 2003, New Zealand	22	Nei	PEDro 7/10	6 min gangtest	2 l/m O2 eller luft på nesekateter. Før-dose 5 min Etter-dose gjennom recovery.
Marques 1998, USA	18	Noen ja	PEDro 7/10	Tredemølle	O2 eller luft. Etter-dose 20 min
McKeon 1988, Australia	20	Noen ja	PEDro 9/10	Tredemølle	2,5 l/min O2 eller luft via nesekateter. Før-dose 10 min
Nandi 2003, Storbritannia	34	Nei	PEDro 9/10	6 min gangtest	28 % venturi 4 l/min O2 eller luft. Før-dose 10 min Etter-dose 5 min.
Stevenson 2004, Storbritannia	18	Nei	PEDro 7/10	Ergometersykkel	FiO2 0,4 oksygen eller luft via munnstykke. Etter-dose 15 min.
Woodcock 1981, Storbritannia	10	Nei	PEDro 9/10	Tredemølle 6 min gangtest	4 l/min O2 eller luft via nesekat. Før-dose 1 min, 5 min, 15 min

¹ PaO2 på eller under 7,3kPa (55mmHg) ² PEDro: The Physiotherapy Evidence Database. PEDro scale, se: http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/scale_item.html

Bradley 2005 (9). Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease (Review).
Hensikten med oversikten: Å bestemme effekten av ambulans oksygen hos pasienter med KOLS, ved å bruke "single assessment" studier
Søk utført: Mars 2005
Databaser: Cochrane Airways Group COPD register
Antall inkl studier: 31 randomiserte kontrollerte studier med crossover-design
Totalt antall pasienter: 534

Førsteforfatter, publikasjonsår, land	Antall pasienter	Indikasjon for LTOT ¹	Kvalitet på studien ²	Type belastningstest	Intervensjoner
Bradley 1978, USA	26	Nei	Jadad= 1/5, PEDro= 7/10	Tredemølle	5 l/min O2 eller luft via sylindere og nesekateter
Bye 1985, Canada	8	Noen ja	Jadad= 2/5, PEDro=9/10	Ergometersyssel	40 % O2 eller fuktet luft fra reservoar og munnstykke
Criner 1987, USA	6	Nei	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Bein ergometri	30 % O2 eller luft via reservoar og munnstykke
Davidson 1988, UK	17	Nei	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Ergometersyssel	6l/min O2 eller luft via munnstykke
Dean 1992, USA	12	Nei	Jadad=5/5, PEDro=9/10	Ergometersyssel	40 % oksygen eller luft via reservoar og munnstykke
Eaton 2002, New Zealand	41	Nei	Jadad=3/5, PEDro=9/10	6 min gangtest	4 l/min O2 eller luft via sylindere og nesekateter
Fujimoto 2002, Japan	16	Nei	Jadad=2/5, PEDro=9/10	6 min gangtest	2 l/min O2 eller luft fra sylindere og nesekateter
Fujimoto 2002b, Japan	25	Nei	Jadad=2/5, PEDro=9/10	6 min gangtest	2 l/min O2 eller luft fra sylindere og nesekateter
Fujimoto 2002c, Japan	34	Nei	Jadad=2/5, PEDro=9/10	6 min gangtest	2 l/min O2 eller luft fra sylindere og nesekateter
Garrod 1999, UK	15	Nei	Jadad=1/5	Shuttle gangtest	2 l/min O2 eller luft fra sylindere og nesekateter
Garrod 2000, UK	25	Noen ja	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Shuttle gangtest	4 l/min O2 eller luft fra sylindere og nesekateter
Gosselin 2004, Frankrike	9	Nei	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Ergometersyssel	30 % O2 eller luft via munnstykke

Ishimine 1995, Japan	22	Nei	Jadad=2/5, PEDro=9/10	6 min gangtest	3 l/min O2 eller luft via sylinder og nesekateter
King 1973, Uk	10	Noen ja	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Tredemølle	30 % O2 eller luft via reservoar og munnstykke
Knebel 2000, USA	33	Nei	Jadad=5/5, PEDro=10/10	6 min gangtest	4 l/min O2 eller luft via sylinder og nesekateter
Kurihara 1989, Japan	14	Nei	Jadad=1/5, PEDro=7/10	6 min gangtest	3 l/min O2 eller luft fra sylinder og nesekateter
Leach 1992, UK	20	Noen ja	Jadad=2/5, PEDro=9/10	6 min gangtest	4 l/min O2 eller luft fra ansiktsmaske
Leggett 1977, UK	8	Noen ja	Jadad=1/5, PEDro= 7/10	12 min gangtest	4 l/min O2 eller luft fra sylinder og nesekateter
Light 1989, USA	17	Nei	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Ergometersykkel	30 % O2 eller luft via munnstykke
Maltais 2001, Canada	14	Nei	Jadad=2/5, PEDro=9/10	Ergometersykkel	75 % O2 eller luft via munnstykke.
Mannix 1992, USA	10	Noen ja	Jadad=1/5, PEDro=6/10	Ergometersykkel	30 % O2 eller luft via munnstykke.
McDonald 1995, Australia	26	Nei	Jadad=3/5	6 min gangtest. Steppetest	4 l/min O2 eller luft via sylinder og nesekateter
Mc Keon 1988, Australia	21	Nei	Jadad=3/5, PEDro=9/10	Tredemølle	4 l/min O2 eller luft via lett vekt sylinder og nesekateter
O'Donnell 1997, Canada	11	Nei	Jadad=2/5, PEDro=9/10	Ergometersykkel	60 % O2 eller luft via munnstykke
O'Donnell 2001, Canada	11	Noen ja	Jadad=2/5, PEDro=9/10	Ergometersykkel	60 % O2 eller luft via munnstykke
Palange 1995, Italia	9	Nei	Jadad=1/5, PEDro=6/10	Ergometersykkel	30 % O2 eller luft via munnstykke
Raimondi 1970, UK	8	?	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Ergometersykkel	35 % O2 in nitrogen og 21 % O2 in helium via munnstykke
Somfay 2001, USA	10	Nei	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Ergometersykkel	30 % og 50 % O2 eller luft via munnstykke
Stein 1982, USA	9	Nei	Jadad=1/5, PEDro=7/10	Tredemølle	30 % O2 i 70 % nitrogen eller luft via munnstykke
Swinburn 1984, UK	5	Nei	Jadad=2/5, PEDro=9/10	Ergometersykkel	60 % O2 eller luft via reservoar og munnstykke

Vyas 1971, Canada	14	Nei	Jadad=2/5, PEDro=8/10	Ergometersykkkel	40 % O2 eller luft via reservoar og munnstykke
Wadell 2001, Sverige	20	Nei	Jadad=2/5, PEDro=7/10	6 min tredemølle	5 l/min O2 eller luft via sylinder og nesekateter
Woodcock 1981, England	10	Nei	Jadad=3/5, PEDro=9/10	Tredemølle 6 min gangtest	4 l/min O2 eller luft via sylinder og nesekateter

¹PaO₂ på eller under 7,3kPa (55mmHg). ² Jadad: 1. Var studien beskrevet som randomisert? (1=ja, 0=nei) 2. Var studien beskrevet som dobbelt-blindet? (1=ja, 0=nei) 3. Var det en beskrivelse av dropouts og pasienter som trakk seg? (1=ja, 0=nei) 4. Var metoden for randomisering godt beskrevet og adekvat gjennomført? (1=ja, 0=nei) 6. Trekk fra 1 poeng hvis metodene for randomisering eller blinding var inadekvat. . PEDro: The Physiotherapy Evidence Database. PEDro scale, se: http://www.pedro.fhs.usyd.edu.au/scale_item.html

Nonoyama et al (10). Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease.

Hensikten med oversikten: Å bestemme hvordan supplerende oksygen ved trening som ledd i et rehabiliteringsprogram påvirker arbeidskapasitet, dyspné og helse relatert livskvalitet hos pasienter med KOLS.

Søk utført: Juni 2007. Databaser: Cochrane. Publikasjonsår 2007.

Antall inkl studier: 5. Totalt antall pasienter: 31 O2 /32 kontroll

Førsteforfatter, publikasjonsår, land	Antall pasienter	Indikasjon for LTOT ¹	Kvalitet på RCT (Jadad score)	Type belastningstest	Intervensjoner
Emtner 2003, USA	14 O2/15 luft	Nei	Jadad 1/5	45 min ergometersyssel 3 gr per uke i 7 uker	3 l/min O2 eller komprimert luft på nesekanyle
Fichter 1999, Tyskland	5 O2/5 luft	Nei	Jadad 2/5	45 min ergometersyssel 5 gr per uke i 4 uker	35 % O2 eller 21 % komprimert luft
Garrod 2000, England	11 O2/11 luft	Nei	Jadad 2/5	1 time med div øvelser 3 gr per uke i 6 uker	4 l/min O2 eller 4 l/min komprimert luft på nesekanyle
Rooyackers 1997, Nederland	12 O2/12 luft	Nei	Jadad 2/5	Div intervall- og styrke trening 5 gr per uke i 10 uker	4 l/min O2 på nesekanyle eller romluft
Wadell 2001, Sverige	10 O2/10 luft	Nei	Jadad 3/5	30 min tredemølle 3 gr per uke i 8 uker	5 l/min O2 eller 5 l/min komprimert luft på nesekanyle

¹PaO2 på eller under 7,3kPa (55mmHg)

VEDLEGG 6: EVIDENSTABELLER ENKELTSTUDIÉR

Study: Cukier et al 2007b (12) Brazil/United Kingdom

Title: The effect of bronchodilators and oxygen alone and in combination on self-paced exercise performance in stable COPD.

Study characteristics	Results
<p>Studie design, setting: Randomised single blind placebo controlled cross-over trial Patients attended the outpatient clinic on three occasions to test oxygen therapy and bronchodilators – their relative effect and the effect of combined use. Population: Stable COPD-patients aged 40 - 80 years. Severe or very severe COPD. All patients had breathlessness on exertion. Resting and/or exercise induced arterial oxygen desaturation. Not resting hypoxaemia. N=28 Relevant intervention/comparison: Nebulised saline + 6 MWD breathing supplemental oxygen by nasal prongs at 3 l/min or compressed air Relevant outcomes: 6MWD- difference¹ SpO₂ Dyspnéa (Borg scale) end of exercise Leg fatigue (Borg scale) Heart rate Time to return to initial breathlessness score</p>	<p><u>6 MWD</u>: an increase of 51 (SD 14) m after supplementary oxygen versus placebo/air (p 0.001) <u>Minimum SpO₂ during exercise</u>: Breathing supplemental oxygen without extra bronchodilators: 92.3 (0.9%) versus breathing placebo/air: 81.9 (1.0 %) (p< 0.001). In 22 patients minimum SpO₂ was >89%. <u>Dyspnéa (Borg scale) at end of exercise</u>: No significant difference between the O₂ group and the placebo-group. Increase in Leg fatigue (Borg scale): No significant differences between the groups. <u>Heart rate</u>: No significant difference between the O₂ group and the placebo-group. <u>Time to return to initial breathlessness score</u>: No significant differences between the groups.</p> <p>Conclusion: Improvement in walking distance, but the effect is small.</p>

Quality of the study: Moderate /high quality. Health workers and researchers were not blinded to participants study group.

¹6 MWD: 6 minutes walking test. Suggested minimum clinically important difference: 54 m or more.

Study: Eaton et al 2006 (13) New Zealand

Title: SBOT therapy for COPD patients: a 6-month randomised, controlled study.

Study characteristics	Results
<p>Study design, setting: 6 months randomised, double –blind, placebo-controlled parallel group study. Pragmatic study design – to reflect real life prescription and use of SBOT in a domiciliary setting. Intention to treat – analysis.</p>	<p>Changes in health-related quality of life: No significant differences between patient groups in any of the HRQL measures (CRQ, SF-36, HAD) over 6 month study period , except for the CRQ emotion domain. Greatest improvement in usual care- group. No significant differences in the emotional and mental health health domains of the SF-36 or HAD.</p>
<p>Population: Patients with COPD – dyspnoeic but not hypoxic patients, discharged from hospital following an acute exacerbation. Moderate or severe COPD. Resting arterial oxygen tension >8 kPa at discharge. Mean age 77 years (SD 7,2). Considerable comorbidities. Mortality over the six months was high (10 %)</p>	<p>Acute healthcare utilisation over 6 months: Acute healthcare utilisation and hospital readmission was high. There were no significant differences in number of readmissions or unscheduled visits between patients groups over the study period. There was a trend towards fewer events in the usual care group</p>
<p>Intervention: Cylinder oxygen: n=25 Comparison: Cylinder air: n=26 Usual care: n=27</p>	<p>Conclusion: The availability of SBOT therapy for COPD patients discharged from hospital following an acute exacerbation did not improve health-related quality of life or reduce acute healthcare utilisation. The results do not provide support for the use of SBOT therapy.</p>
<p>Relevant outcomes: Health-related quality of life (HRQL): CRQ*, SF-36**, HAD*** Acute healthcare utilisation</p>	

Quality of the study: Moderat /high quality. Well designed study, but 21/78 patients were withdrawn (LTOT, admission > 4 weeks or died)

CRQ: The Chronic respiratory questionnaire, SF-36: The Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey, HAD: The hospital anxiety and depression scale

Study: Nonoyama et al 2007b (14) Canada.

Title: Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia.

Study characteristics	Results
<p>Study design, setting: Series of blinded individual randomized controlled trials (N-of-1 RCTs)</p> <p>Population: Patients with a diagnosis of COPD with dyspnea limiting daily activities, and with desaturation of 88 % or less for 2 continuous minutes during a room-air six-minute-walk test. Patients who met criteria for LTOT were excluded. 38 patients recruited, 11 dropped out or were withdrawn. 27 patients completed.</p> <p>Intervention and comparison: Three pairs of 2-week home treatment periods with oxygen (2 L/min) provided during one period of each pair and a placebo mixture during the other (24 % oxygen 2 l/min, diluted with ambient air, provided FIO₂ app 21.2 %). Supplied in identical cylinders. Patients were requested to use the gas provided for at least 1 hour per day during activities that made them short of breath.</p> <p>Relevant outcomes: Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) to report dyspnea, fatigue, mastery, and emotional function.¹ St. George's respiratory questionnaire (SGRQ)²</p> <p>After each treatment period: 5 –minute home walk test breathing the gas mixture used during the previous 2 weeks. Patients rated their dyspnea using a modified Borg dyspnea scale before and after the test.</p>	<p>Acute respons: Oxygen improved constant power exercise saturation from 88±4 to 94±3% (p<0.001) and increased endurance time from 4.6 ±2.0 to 7.0 ±4.4 min (p=0.003). It did not influence ratings of dyspnea or leg fatigue, or end –exercise ventilation.</p> <p>Group N-of 1 RCT's:</p> <p>Patients walked more steps with oxygen than with placebo (412 (SD 79) steps versus 427 (SD 79) steps, p=0.04) Dyspnea was also improved with oxygen. There was no change over time, for successive pairs, in either the number of steps walked or in dyspnea scores.</p> <p>There were no significant differences between oxygen and placebo in any domain of the CRQ or the SGRQ. There was an improvement over time for the CRQ dyspnea (p=0.05) and the CRQ mastery (p=0.001), but these effects were unrelated to the gas mixture being used.</p> <p>The average duration of gas used was 3.5 (SD 5.2) hours per day (range 0.4-16.2) for oxygen and 2.5 (SD 3.1) hours per day (range 0.3-21.3) for placebo.</p> <p>Individual N-of-1 RCT's³</p> <p>4 patients had higher CRQ dyspnea scores in oxygen period of all three pairs. 2 of these patients met the criteria for a responder : in all 3 pairs the oxygen CRQ dyspnea scores were greater than the placebo scores and for two of he three pairs this difference was 0.5 or greater. This response was not reflected in in the remaining domains of the CRQ, the SGRQ, or the walk test. No patients met the criteria for a responder to placebo over oxygen.</p>

Quality of the study: Moderate /high quality. Well designed study, but 11/38 patients were withdrawn (reluctant to continue, developed resting hypoxemia, died, non-compliant)

¹Minimal importance difference (MID) 0.5 on a 7-point scale. ²MID of 4. ³An N-of-1 RCT was considered positive if the CRQ dyspnea score was higher (i.e., less dyspnea) during the oxygen treatment period in all three pairs and if the difference between oxygen and placebo periods was 0.5 or greater during at least two of the three pairs.

Study: Ozalevli et al 2007 (15) Turkey.

Title: Comparison of six-minute walking tests conducted with and without supplemental oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced oxygen desaturation.

Study characteristics

Results

Study design, setting:

Randomized single blind cross-over study

Population:

Patients recruited at the outpatient clinic. 28 patients with moderate to severe COPD (25 male). Clinically stable for 6 weeks. Age: 68,9 (52-83). Ex smokers. FEV₁ 43.55% of predicted. Only patients having an exertional desaturation of at least 4% on pulse oximeter during submaximal exertion (corridor walking). 78,6 % (n=22) had mild hypoxemia (PaO₂<80mmHg)

	O ₂	Roomair	Pvalue
Walk distance	222.1±12.4	174.7 ±30.4	P=0.001
Dyspnéa, end of test	1.6±1.8	3.8 ±2.4	P=0.001
Heart rate	98.8 ±14.6	102.4±17.1	P=0.01
Leg fatigue, end of test	0.8± 0.4	2.0± 1.1	P=0.001
SpO ₂	94.2±4.7	88.8±5.7	P=0.001

Intervention and comparison:

Patients underwent two 6MWTs (walking in a corridor) while breathing roomair and breathing supplemental oxygen.

The walking distance was significantly longer, the dyspnéa was significantly less severe, the leg tiring was significantly better, the values of heart rate and SpO₂ significantly better with O₂ than with roomair.

Relevant outcomes:

Walking distance

Dyspnéa - Modified Borg Scale (MBS)

Leg tiring - Modified Borg Scale (MBS)

Pulsed oxygen saturation

Heart rate

FVC, FEV₁

PaO₂, PaCO₂

Quality of the study: Moderate quality. Unclear randomization procedure. Unclear blinding of health workers and researchers to participants study group.

Study: Peters et al 2006 (16).

Title: Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD.

Study characteristics	Results	Conclusion
<p>Studie design, setting: Randomised double blind crossover study. Four subsequent visits conducted 2-7 days apart, subjects received four treatment combinations in random order.</p> <p>Population: 16 clinically stable patients with COPD (mean (SE) FEV₁ 43(3)% predicted) who were not hypoxic (resting arterial oxygen tension (PaO₂) >65 mm Hg (8.7kPa). Age 62 (2). Smoking (pack/year):50 (7). Duration COPD (years): 9(2)</p> <p>Four intervention combinations: Constant load cycle endurance test at 75 % of their maximal incremental work rate while breathing one of four combinations: Bronchodilator (BD) + room air (21 %O₂)(RA) Placebo (PL) +RA BD+50 % O₂ PL+50 % O₂ (relevant arm) PL and BD were administered by nebuliser. PL was sterile 0.9 % saline solution.</p> <p>Relevant outcomes: Endurance time (min) Dyspnéa (Borg) Leg discomfort (Borg) Heart rate (beats/min) Pulmonary function tests</p>	<p>Endurance time increased by 3.1 (1.1) minutes (76 (28) %) with O₂ + PL compared with RA +RA (p=0.011). Slopes of Borg ratings of both dyspnéa and leg discomfort over time fell significantly (p<0.05) in respons to O₂ . Dyspnéa/V_E slopes were similar on O₂ and RA.</p> <p>On average, operating lung volumes at rest and during exercise did not change significantly with hyperoxia. Compared with RA, seven of the 16 subjects reduced lung hyperinflation during exercise (that is, increased IC at isotime) on oxygen. These subjects had worse maximal expiratory flows than the nine subjects with no volume response to O₂. Volume responders had significantly steeper dyspnéa/time slopes (p=0.012) and poorer exercise endurance (p=0.045) on RA, with greater improvements with O₂. Dyspnéa/V_E relationships were also steeper in volume responders than in non-responders on RA and did not change on O₂. O₂ induced changes in the ventilatory responders to exercise were generally similar across subgroups, but volume responders had more significant associated decreases in V_E and V_T/TE (due to increased TE)</p>	<p>This study provides a physiological rationale for the recommendation of O₂ therapy as an adjunct to exercise reconditioning for patients with more advanced normoxic COPD who remain incapacitated by dyspnéa despite optimisation of bronchodilators.</p>
<p>Quality of the study: Moderate quality. Unclear randomization procedure. Unclear blinding of health workers and researchers to participants study group.</p>		

Study: Quantrill et al 2007 (17) United Kingdom

Title: SBOT therapy after activities of daily living in the home in chronic obstructive pulmonary disease.

Study characteristics	Results	Conclusion and comments
<p>Studie design, setting: Randomised double-blinded study</p> <p>Population: 22 patients with COPD, in stable clinical state, 6 weeks free from acute exacerbation, who regularly and currently used SBOT at home, reporting that oxygen use was of value in reducing the symptom of breathlessness. Age 72 (56-86). 11 patients (50%) used LTOT via concentrator.</p> <p>Intervention and comparison: Two self-selected daily living activities receiving either compressed air or oxygen from a cylinder (randomised and blinded). After a rest period of minimum 15 minutes the patient crossed over to the other cylinder. Each patient did the two different activities twice (once recovering with air and once with oxygen), making a total of 88 separate activities.</p> <p>Relevant outcomes: Subjective recovery time defined as breathing back to normal, using VAS-score. Objective recovery time defined as oxygen saturation within 2 % of pre-activity values and heart rate within 5 beats/min of pre-activity values. Patients were asked if one cylinder enabled them to recover quicker than the other. If they noticed a difference, they were asked if the less effective cylinder was "better than nothing at all".</p>	<p><u>Recovery time:</u> There was no difference in recovery times with oxygen compared with air . There was a tendency for the effect on objective recovery times to be greater during the first activity.</p> <p><u>Ability to distinguish oxygen from air:</u> Five patients (22.7%) were correctly able to distinguish the oxygen from air on both occasions, five were able to identify the oxygen after one activity only, and 10 could not identify the oxygen on either occasion. Seven patients thought that, even though they had identified one gas not being oxygen, it was better than nothing at all. A subgroup analysis was performed on the five patients who correctly distinguished oxygen from air on both occasions and the results were compared against those who could not. This subgroup of five correct identifiers had shorter subjective and objective recovery times using oxygen compared with air (80 s and 91 s, vs 22 s and 20 s for incorrect identifiers) although these results did not reach statistical significance) There was no significant difference in objective recovery time (p=0.77) or subjective recovery time (p=0.13) for those patients on LTOT compared with those who were not.</p>	<p>The data in this study suggest that SBOT shortens recovery time after activities of daily living in a highly selected group of patients with COPD, but it is debatable whether this is of clinical significance. The beneficial effect is small overall. The shortening of recovery times did not reach statistical significance, but it is likely to be due to the relatively small number of subjects. One of the limitations of this study is that sample size was powered on a different outcome measure (VAS score) which was subsequently found to be inappropriate for this particular study. To show a difference in recovery times of about 35 s would require at least 50 patients , more than twice as many as the current study.</p>
<p>Quality of the study: Moderate quality. Unclear randomization procedure. Short period of washout between the interventions (15 minutes)</p>		

VEDLEGG 7: SJEKKLISTE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER

EPOC-alternativet

	Ja	Delvis uklart	Nei
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10	Høy	Moderat	Mangelfull

EPOC har laget noen kriterier for hvordan man besvarer spørsmål 10, som er tilgjengelige i Kunnskapssenteret.

VEDLEGG 8: SJEKKLISTE RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER

Kritisk vurdering av randomiserte kontrollerte studier

Begynnte forsøksdeltakerne og kontrollgruppen studien med samme prognose?	Ja	Uklart	Nei
Ble deltakerne randomisert til enten intervensjon eller kontroll?			
Var randomiseringsmåten skjult for dem som avgjør om pasienter skal komme med i forsøket?			
Ble deltakerne analysert som tilhørende den gruppe de ble randomisert til?			
Var gruppene like med tanke på kjente prognostiske kjennetegn?			
Er det sannsynlig at deltakere i intervensjons- og kontrollgruppe beholdt sin likeartede prognose underveis i forsøket?	Ja	Uklart	Nei
Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?			
Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Visste de som bedømte resultatene hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Var oppfølgingen komplett?			
Samlet kvalitetsvurdering av studien (Intern validitet):			
<input type="checkbox"/> Høy kvalitet Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. ² Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.			
<input type="checkbox"/> Middels kvalitet Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.			
<input type="checkbox"/> Lav kvalitet Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.			

² Hva som er «nesten alle», «noen» og «få» kan variere noe fra oppsummering til oppsummering, men skal dokumenteres i rapporten.

