

RAPPORT

2019

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose

English title Hyperbaric oxygen therapy for osteonecrosis

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Hege Kornør, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Arna Desser, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Ingrid Harboe, *forskningsbibliotekar, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8082-983-2

Prosjektnummer ID2017_088

Publikasjonstype Fullstendig metodevurdering

Antall sider 57 (75 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum RHF/Nye metoder (ID2017_088)

Emneord(MeSH) Osteonecrosis; osteoradionecrosis; femur head necrosis; hyperbar oxygenation

Sitering Kornør H, Desser AS, Harboe I. Hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose. [Hyperbaric oxygen therapy for osteonecrosis] Rapport – 2019. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	11
FORORD	16
INNLEDNING	17
Oppdraget	17
Bakgrunn	17
KLINISK EFFEKT	21
Metode	21
Litteratursøk	21
Inklusjonskriterier	22
Eksklusjonskriterier	22
Utvelgelse av studier	23
Dataauthenting	23
Kvalitetsvurdering og risiko for skjevheter	23
Analyser	23
Vurdering av tillit til effektestimater	24
Resultater	25
Litteratursøk og -utvelgelse	25
Effekt av HBO-behandling ved strålerelatert osteonekrose	31
Effekt av HBO-behandling ved medikamentrelatert osteonekrose	32
Effekt av HBO-behandling ved osteonekrose i hofta	33
Sikkerhet ved HBO-behandling	35
HELSEØKONOMISK EVALUERING	37
Eksisterende litteratur	37
Helseøkonomisk Metode	39
Generelt	39
Modellstruktur: HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven	39
Resultater	43
DISKUSJON	46

Hovedfunn – Effekt og sikkerhet	46
Kvaliteten på forskningsresultatene	46
Styrker og svakheter	47
Hvor generaliserbare er resultatene?	47
Overensstemmelse med andre oversikter	48
Helseøkonomi	48
Kunnskapshull	50
KONKLUSJON	51
REFERANSER	52
VEDLEGG 1. SØKESTRATEGI	58
VEDLEGG 2. EKSKLUDERTE STUDIER	63
VEDLEGG 3. KVALITETSVURDERINGER	69
VEDLEGG 4. RISIKO FOR SKJEVHETER I INKLUDERTE RCTER	71
VEDLEGG 5. EKSKLUDERTE OBSERVASJONSSTUDIER	73
VEDLEGG 6. INKLUDERTE KASUSSERIER	76

Hovedbudskap

Hyperbar oksygen (HBO) er foreslått som et behandlingsalternativ som kan bidra til å stoppe utviklingen av osteonekrose, en beinsykdom som kan utvikle seg slik at beinstrukturen i ett eller flere ledd bryter sammen. Behandlingen innebærer at pasienten puster inn ren oksygen under forhøyet lufttrykk. Vi har oppsummert forskning om effekt og sikkerhet av HBO i behandlingen av osteonekrose. Vi har også vurdert kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger av HBO-behandling.

- Vi inkluderte to systematiske oversikter, to randomiserte kontrollerte studier og 13 kase-studier om sikkerhet.
- HBO-behandling kan føre til at flere pasienter med strålerelatert osteonekrose oppnår fullstendig slimhinnedekning av kjevebeinet.
- Det er uklart om HBO-behandling har bedre effekt enn annen behandling av strålerelatert osteonekrose, medikamentrelatert osteonekrose eller idiopatisk osteonekrose i hoftelddet.
- Det er uklart i hvilken grad uønskede hendelser kan knyttes til HBO-behandling.
- HBO som tillegg til standard behandling kan være mer kostnadseffektivt enn standard behandling av osteoradionekrose i kjeven. Kostnader er ca. NOK 340 940 per ekstra pasient som oppnår fullstendig slimhinnedekning.
- Femårs budsjettvirkning av HBO-behandling av osteonekrose i kjeven er beregnet til ca. NOK 6 020 400. For øvrige indikasjoner er det stor usikkerhet knyttet til budsjettvirkningene.

Tittel:

Hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose

Publikasjonstype:

Metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Svarer ikke på alt:

I denne metodevurderingen undersøker vi ikke profylaktisk HBO-behandling mot osteonekrose.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført metodevurderingen på oppdrag fra Bestillerforum RHF (ID2017_088).

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mars/april 2018.

Eksterne fagfeller:

Ole Hyldegaard, overlege, Rigshospitalet (Danmark)

Marianne Westberg, seksjonsoverlege,

Oslo universitetssykehus

Eline Aas, førsteamanuensis,

Universitetet i Oslo

Sammendrag

Innledning

Osteonekrose er en beinsykdom som skyldes hemmet blodtilførsel til beinvevet i ett eller flere ledd. Uten tilstrekkelig blodtilførsel vil ikke kroppen være i stand til å danne nytt bein når gammelt beinvev dør. Hvis denne prosessen får fortsette uten behandling, vil beinstrukturen kunne sprekke opp og bryte sammen. Osteonekrose er vanligst i lårbenshodet i hofteledd, men kan også oppstå andre steder (lokalisasjoner), som i skulder, kne, ankel, hender, føtter og kjeve.

Osteonekrose kan inntreffe spontant, uten kjent årsak (idiopatisk osteonekrose), som en følgetilstand av for eksempel medikamentbruk, strålebehandling, høyt alkoholforbruk eller sykdom (sekundær osteonekrose), eller som følge av skader (traumatisk osteonekrose).

Vi kjenner ikke til hvor mange som får sykdommen i Norge, men osteonekrose var hovedårsaken til 226 av nesten 9000 primære hofteproteseoperasjoner i 2016.

Den norske helsetjenesten har ingen klare retningslinjer for leddbevarende behandlingsstrategier ved tidlige stadier av osteonekrose. Mulige behandlinger er kirurgi eller ikke-kirurgiske tiltak som medikamentell behandling, hvile, sjokkbølgeterapi, pulsede elektromagnetiske felter og hyperbar oksygenbehandling.

Hyperbar oksygenbehandling (HBO) innebærer at pasienten sitter eller ligger i et trykkammer og puster inn 100 % oksygen samtidig som lufttrykket øker. Denne økningen i oksygeninnhold forbedrer oksygentilførselen til beinvevet, reduserer beinmargsødemer og dermed trykket. Det stimulerer også nydanningen av blodkar (angiogenese), som anses å være avgjørende for å stanse og reversere utviklingen av osteonekrose.

Effekt og sikkerhet

Metode

Vi søkte etter systematiske oversikter og primærstudier i følgende databaser i mars/april 2018: Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Embase, Centre for Reviews and Disseminations' databaser, CEA Registry og Epistemonikos. I tillegg søkte vi etter studier på nettsidene til internasjonale utgivere av retningslinjer, og i registre for kontrollerte studier.

To forskere gjorde parvise og uavhengige vurderinger av studienes valgbarhet i henhold til forhåndsspesifiserte inklusjons- og eksklusjonskriterier, og av metodisk kvalitet (risiko for systematiske skjevheter) ved inkluderte studier. Vi hentet ut data fra alle relevante studier og presenterte dem i tekst og tabeller. Vi vurderte vår tillit til effekt-estimatene ved hjelp av «Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation» - GRADE.

Resultat

Vi inkluderte to systematiske oversikter, to randomiserte kontrollerte studier (RCT) og 13 kassusserier i metodevurderingen. Vi vurderte den metodiske kvaliteten ved de systematiske oversiktene som høy. Risiko for skjevheter vurderte vi som uklar i den ene RCTen og høy i den andre. Kassusserier er så usikre som forskningsdesign at vi ikke gjorde noen egne vurderinger av metodisk kvalitet.

Den ene systematiske oversikten inkluderte tre RCTer om effekter av HBO i tillegg til standard behandling av strålerelatert osteonekrose i kjeven. Flere pasienter som fikk HBO-behandling oppnådde fullstendig slimhinnedekning av kjevebenet etter 12-18 måneder, enn i kontrollgruppene (RR 1,30; 95 % KI 1,09 – 1,55; 3 studier/246 deltakere). Vi hadde middels tillit til effekttestimatet. Effekttestimatet for fravær av osteonekrose etter ett år var RR 0,60 med 95 % KI 0,25 til 1,41 (1 studie). Tilliten til effekttestimatet var svært lav.

Den andre systematiske oversikten inkluderte én RCT som undersøkte effekten av HBO-behandling på tilheling av medikamentrelatert osteonekrose sammenliknet med standard behandling. Effekttestimatet var RR 1,56 med 95 % KI 0,77 til 3,18(1 studie). Tilliten til effekttestimatet var svært lav.

De to RCTene undersøkte effekten av HBO-behandling av osteonekrose i hofteledd, men det var kun én som rapporterte data vi kunne beregne effektestimater av. RCTen sammenliknet en «cocktailbehandling» som inkluderte HBO-behandling med sjokkbølgebehandling. Utfallene var leddoverlevelse (RR 1,00; 95 % KI 0,88 til 1,15), radiologiske funn (RR 0,96; 95 % KI 0,30 til 3,11), smerter (MD 0,4; 95 % KI -0,16 til 0,96) og livskvalitet (MD -3,35; 95 % KI -6,14 til -0,56 for fysisk helse og MD -2,03; 95 % KI -4,30 til 0,24 for psykisk helse). Vår tillit til samtlige effektestimater var svært lav.

Resultater fra 13 kassusstudier og tre RCTer (hvorav én hentet fra en systematisk oversikt) indikerte få eller ingen uønskede hendelser knyttet til HBO-behandling, men vår tillit til disse resultatene er svært lav.

Diskusjon

En styrke ved denne metodevurderingen er at den bygger på en systematisk oversikt med et nylig og grundig litteratursøk ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi og parvise, uavhengige vurderinger av studienes valgbarhet. Vi har gjort parvise, uavhengige vurderinger av den metodiske kvaliteten (risiko for skjevheter) ved de inkluderte studiene, og vår tillit til effekttestimatene er basert på GRADE-metodikk. Disse uavhengige vurderingene reduserer risikoen for skjevheter i vårt eget arbeid. Vi har kvalitetssikret

den systematiske oversikten ved å rådføre oss med tre eksperter på osteonekrose og HBO-behandling, og inkorporere vurderinger fra to eksterne fagfeller i rapporten.

Selv om litteratursøket og –utvelgelsen har vært grundig, kan vi ikke utelukke at vi har gått glipp av potensielt relevante studier. En iboende svakhet ved systematiske oversikter er at de blir utdaterte når nye studier publiseres. Denne systematiske oversikten er oppdatert per april 2018.

Når det gjelder uønskete hendelser knyttet til HBO, var resultatene i all hovedsak basert på data fra kassuserier. Det er ikke uvanlig å inkludere observasjonsstudier for å undersøke sjeldne hendelser og hendelser som inntreffer på sikt, fordi disse hendelsene ofte ikke registreres i kontrollerte forsøk. Kassuserier innebærer en høy risiko for systematiske feilobservasjoner, og det er vanskelig å vurdere både hvorvidt forekomsten av bi- og skadevirkninger er representativ for populasjonen og hvorvidt det er en kausal sammenheng mellom intervensjon og utfall.

Kunnskapsgrunnlaget er særlig mangelfullt for pasientgruppen med idiopatisk osteonekrose, hvor vi vet lite om den isolerte effekten av HBO. Vi identifiserte ikke studier med sammenlikningsbetingelser som likner norsk standard behandling. Også når det gjelder stråle- og medikamentrelatert osteonekrose er studiene få og effektestimater usikre. Vi fant ingen effektstudier av barn og ingen studier med langtidsoppfølging.

Helseøkonomi

Metode

Vi laget en enkel beslutningstremodell for å vurdere kostnadseffektivitet ved å tilby HBO i tillegg til standard behandling for osteoradionekrose i kjeven sammenlignet med standard behandling alene. Utfallsmål for modellen var en inkrementell kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) hvor kostnad ble målt i 2018-kroner og effekt ble målt som andel pasienter som oppnår fullstendig slimhinnedekning i kjeven. Vi antok at ingen pasienter som oppnådde fullstendig slimhinnedekning hadde tilbakefall. Pasienter som ikke oppnår fullstendig slimhinnedekning får kirurgisk behandling. Vi antok at 15 % får omfattende kirurgisk rekonstruksjon av kjeven og 85 % får mindre omfattende kirurgi. For å ta hensyn til usikkerhet kjørte vi en enveis sensitivitetsanalyse av effekten av å variere andel pasienter som trenger kirurgisk rekonstruksjon. Vi brukte probabilistisk sensitivitetsanalyse for å undersøke betydningen av usikkerhet i effektestimator for resultater. Vi beregnet budsjettkonsekvenser over fem år.

Resultat

Kostnad per ekstra pasient som oppnår fullstendig slimhinnedekning i kjeven er ca. NOK 341 000 blant pasienter som mottar HBO som tillegg til standard behandling sammenlignet med pasienter som får standard behandling. Probabilistisk sensitivitetsanalyse viser at kostnaden per ekstra fullstendig slimhinnedekning kan variere fra ca. NOK 268 500 til NOK 491 000. Når andel pasienter som trenger omfattende kirurgisk rekonstruksjon av kjeven varieres fra 5 % til 85 %, varierer kostnaden per ekstra full slimhinnedekning fra ca. NOK 382 500 til NOK 50 570. Budsjettkonsekvenser for behandling av ca. 17 pasienter per år er beregnet til merkostnader på ca. NOK 6 202 400 med 4 % diskontering.

Det var ikke mulig å lage en kostnadseffektivitetsmodell for bruk av HBO ved medikamentrelatert osteonekrose i kjeven (MRON) eller osteonekrose i hofta på grunn av manglende datagrunnlag. Femårs diskonterte kostnader for behandling av 50 MRON-pasienter er ca. NOK 16 400 213. Behandling av 200 pasienter per år med osteonekrose i hofta kan koste NOK 18 446 000 diskontert over fem år. På grunn av usikkerhet knyttet til effekt lot det seg ikke gjøre å beregne merkostnader i forhold til standardbehandling.

Diskusjon

Det økonomiske kunnskapsgrunnlaget om bruk av HBO ved osteonekrose er svært begrenset. På grunn av mangelfull informasjon om sykdomsforløp og livskvalitet, er kostnadseffektivitetsmodellen vi utviklet svært forenklet. Modellen kan brukes til å beregne kostnad per ekstra pasient som oppnår fullstendig slimhinnedekning, men ikke kostnad per QALY. Uten en beregning av kostnad per QALY er det ikke mulig å vurdere alvorlighetsgrad av sykdom eller å måle kostnadseffektivitet på en måte som kan sammenlignes med kostnadseffektiviteten av andre typer behandlinger eller sykdommer.

Konklusjon

For pasienter med strålerelatert osteonekrose i kjevebeinet kan HBO-behandling som tillegg til standardbehandling føre til at flere oppnår fullstendig slimhinnedekning av kjevebeinet. For denne pasientgruppen kan HBO-behandling tolkes som kostnadseffektiv hvis en tar utgangspunkt i en betalingsvillighet for en ekstra pasient som oppnår fullstendig slimhinnedekning på mer enn ca. NOK 341 000. For å kunne vurdere kostnad per QALY av HBO-behandling må informasjon på livskvalitet målt med en MAUI (multi-attribute utility index) innhentes.

Det forskningsbaserte kunnskapsgrunnlaget er for usikkert til svare på spørsmålet om effekt og sikkerhet av HBO-behandling på andre utfall eller for andre typer osteonekrose. Vi vet altså ikke om HBO i tillegg til standardbehandling gir bedre, dårligere eller like resultater sammenlignet med annen eller ingen behandling, når det gjelder noen av utfallene i de inkluderte studiene.

For å kunne gi bedre forskningsbaserte svar på spørsmål om effekt av HBO-behandling bør framtidige studier både ha store nok utvalg, gode, kontrollerte og prospektive design, langtidsoppfølging og relevante utfall. Barn bør også inkluderes i studiene.

Key messages

Hyperbaric oxygen treatment (HBOT) has been suggested as an alternative or adjunct treatment that can prevent further development of osteonecrosis, a bone disease in which bone structure deteriorates. Patients receiving HBOT breathe pure oxygen in a high-pressure chamber. We have summarized research on the clinical effect and safety of HBOT as a treatment for osteonecrosis. We have also examined the cost-effectiveness and budget consequences of HBOT.

- We found two systematic reviews and two randomised controlled trials (RCT) on the effect and safety of HBOT for osteonecrosis, and 13 case studies of safety.
- HBOT can increase the number of patients with osteoradionecrosis of the jaw who achieve full mucosal coverage of the jaw bone.
- It is unclear whether HBOT is more effective than standard treatment results in complete healing of osteoradionecrosis, healing of medication-related osteonecrosis, or a variety of outcomes for idiopathic osteonecrosis of the femur head.
- HBOT-related adverse events appear to be few and transitory.
- Offering HBOT as an adjunct to standard treatment might be cost-effective for patients with osteoradionecrosis of the jaw if willingness-to-pay for an additional patient who achieves full mucosal coverage is greater than NOK 340 975 per patient who achieves full mucosal coverage of the jaw bone.

The five-year budget impact of HBOT for osteoradionecrosis of the jaw is approximately NOK 6 020 400. There is great uncertainty regarding budget impacts of HBOT for other indications.

Title:

Hyperbaric oxygen therapy for osteonecrosis

Type of publication:

Health technology assessment

Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Doesn't answer everything:

We do not include prophylactic hyperbaric oxygen therapy for osteonecrosis in this health technology assessment.

Publisher:

Norwegian Institute for Public Health

Updated:

Last search for studies:
March/April 2018.

Peer review:

Ole Hyldegaard, Senior Consultant,
Rigshospitalet (Denmark)
Marianne Westberg, Head of Section,
Oslo universitetssykehus
Eline Aas, Associate Professor,
University of Oslo

Executive summary (English)

Background

Osteonecrosis is a bone disease caused by restricted blood supply to the bone tissue in one or more joints. Without adequate blood supply, the body will not be able to form new bone when old bone tissue dies. If this process continues without treatment, bone structure can collapse. Osteonecrosis is most common in the femoral head in the hip joint but may also occur in the shoulder, knee, ankle, hand, foot and jaw.

Osteonecrosis may occur spontaneously, without known cause (idiopathic osteonecrosis), as a complication of, for example, drug use, radiation therapy, high alcohol consumption or disease (secondary osteonecrosis) or following an injury (traumatic osteonecrosis).

The total incidence of osteonecrosis in Norway is unknown, but osteonecrosis was the primary cause of 226 of almost 9000 primary hip prosthesis surgeries in 2016.

The Norwegian health service has no clear guidelines for treatment strategies at early stages of osteonecrosis. Possible treatments are surgery or non-surgical measures such as drug treatment, rest, shockwave therapy, pulse electromagnetic fields and hyperbaric oxygen therapy.

Hyperbaric oxygen therapy (HBO) implies that the patient is sitting or lying in a pressure liner and breathes 100% oxygen while increasing the air pressure. This increase in oxygen content improves the oxygen supply to the bone tissue, reduces bone marrow edema, and thus pressure. It also stimulates the resuscitation of blood vessels (angiogenesis), which is considered to be essential for stopping and reversing the development of osteonecrosis.

Effectiveness and safety

Methods

We searched for systematic overviews and primary studies in the following databases in March / April 2018: Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Embase, CEA Registry and Epistemonikos databases, Center for Reviews and Disseminations. In addition, we searched for studies on the websites of international publishers of guidelines, and in registers for controlled studies.

Two researchers made paired and independent assessments of the eligibility of the

studies according to pre-specified inclusion and exclusion criteria, and methodological quality (risk of systematic bias) in included studies. We extracted data from all relevant studies and presented them in text and tables. We assessed our confidence in effect estimates using Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Results

We included two systematic reviews, two RCTs and 13 case series in this health technology assessment. We considered the methodological quality of the systematic reviews as high. The risk of bias we considered unclear in one RCT and high in the other. Because case series are generally considered a poor research design, we did undertake our own quality assessment of this evidence.

One systematic review included three RCTs on effects of HBOT of radiation-related osteonecrosis in the jaw. More patients receiving HBOT achieved complete mucosal coverage at 12- to 18 months' follow-up, than in control groups (RR 1.30; 95% CI 1.09 - 1.55; 3 studies / 246 participants). We had medium confidence in the effect estimate. The effect estimate of the absence of osteonecrosis after one year was RR 0.60 with 95% CI 0.25 to 1.41 (1 study). Our confidence in the effect rate was very low.

The other systematic review included one RCT that examined the effect of HBOT for drug-related osteoarthritis on healing, compared to standard treatment. The effect estimate was RR 1.56 with 95% CI 0.77 to 3.18 (1 study). Our confidence in the effect estimate was very low.

The two RCTs examined the effect of HBOT for osteonecrosis in the hip joint, but there was only one that reported data from which effect estimates could be calculated. The RCT compared a "cocktail treatment" that included HBO with shockwave treatment. The outcomes were joint survival (RR 1.00; 95% CI 0.88 to 1.15), radiological findings (RR 0.96; 95% CI 0.30 to 3.11), pain (MD 0.4; 95% CI -0.16 to 0.96) and quality of life (MD -3.35; 95% CI -6.14 to -0.56 and MD -2.03; 95% CI -4.30 to 0.24 for physical and mental health, respectively). Our confidence in all effect estimates was very low.

Results from 13 case studies and three RCTs (one of which was derived from a systematic review) indicated few or no complications or adverse effects from HBOT.

Discussion

The strength of the clinical effect section of this report is that it is based on a recent and thorough literature search using an explicit search strategy and paired independent evaluations of the eligibility of the studies. We have conducted paired, independent assessments of the methodological quality (risk of bias) of the included studies, and our confidence in the effect estimates is based on GRADE methodology. These independent assessments reduce the risk of bias in our own work. We have quality assured our analysis by consulting three experts on osteonecrosis and HBOT, and incorporating assessments from two external reviewers in the report.

Although the literature search and selection process was thorough, we cannot rule out

having missed potentially relevant studies. An inherent weakness in systematic reviews is that they become outdated when new studies are published. This systematic overview was updated as of April 2018.

Results regarding adverse effects of HBOT were essentially based on data from case studies. It is not uncommon to include observational studies to investigate rare occurrences and events that occur in the long run, because these events are often not recorded in controlled trials. Case series involve a high risk of systematic error in the observations, so it is difficult to assess whether the incidence of adverse events is representative of the population or whether there is a causal connection between the intervention and outcomes.

The evidence is particularly weak for the patient group with idiopathic osteonecrosis, where we know little about the effect of HBOT per se and not as part of a combination treatment. We did not identify studies with comparative conditions similar to Norwegian standard treatment. However, as far as radiation and drug-related osteonecrosis is concerned, the studies are few and the impact estimates uncertain. We found no studies of children, and no long-term outcomes.

Health economics

Method

We developed a simple decision-tree model to assess cost-effectiveness of HBOT in addition to standard treatment compared to standard treatment alone for osteoradionecrosis of the jaw. The model's outcome was an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) where cost was measured in 2018 Norwegian kroner and effect was measured as the proportion of patients achieving complete mucosal coverage of the jawbone. We assumed no relapse among patients who achieved complete mucosal coverage. Patients who do not achieve full mucosal coverage receive surgical treatment. We assumed that 15% will require extensive surgical reconstruction of the jaw, while 85% require less extensive surgery. To take into account uncertainty, we ran a one-way sensitivity analysis on the effect of varying the proportion of patients who need surgical reconstruction. We used probabilistic sensitivity analysis to see the impact of uncertainty in effect estimate on results. We calculated budget impacts over five years.

Results

The cost per additional patient who achieves complete mucosal coverage of the jawbone is approximately NOK 341 000 for patients treated with HBO in addition to standard treatment compared to patients receiving only standard treatment. Probabilistic sensitivity analysis shows that the cost per additional complete mucosal coverage may vary from approximately NOK 268,500 to NOK 491,000. When the proportion of patients requiring extensive surgical reconstruction of the jaw is varied from 5% to 85%, the cost per extra full mucosal coverage ranges from approximately NOK 382 500 to NOK 50 570. Budgetary implications for treatment of 17 patients per year are estimated at additional costs of approximately NOK 6 202 400 (4% discount rate). Cost per additional patient who achieves complete mucous membrane coverage is approx. NOK 341 000 among patients treated with HBO in addition to standard treatment compared to patients receiving standard treatment. Probabilistic sensitivity analysis shows that

the cost per additional complete mucosal coverage may vary from approximately NOK 268,500 to NOK 491,000. When the proportion of patients requiring extensive surgical reconstruction of the jaw is varied from 5% to 85%, the cost per extra full mucous membrane coverage ranges from approx. NOK 382 500 to NOK 50 570. Budgetary implications for treatment of approximately 17 patients per year are estimated at additional costs of approx. NOK 6 202 400 (4% discount rate).

It was not possible to create a cost-effectiveness model of HBOT for either drug-related osteonecrosis of the jaw (ORNJ) or osteonecrosis of the hip. Five-year discounted costs for treatment of 50 ORNJ patients are approximately NOK 16,400 213. Treatment of 200 patients per year with osteonecrosis of the hip may cost NOK 18,446,000 discounted over five years. In both cases, it was not possible to calculate additional costs in relation to standard treatment.

Discussion

The economic evidence about the use of HBOT for osteonecrosis is very limited. We were constrained to a very simplified cost-effectiveness model because of limited information about the natural history of the disease and quality of life among patients. The model can only be used to calculate cost per additional patient who achieves complete mucosal coverage but not to calculate cost per QALY for patients receiving HBOT. Without a calculation of cost per QALY, it is not possible to assess the severity of disease or to measure cost-effectiveness in a way that is easily comparable across other types of treatments or diseases.

Conclusion

HBOT for radiation-related osteonecrosis can lead to more patients achieving complete mucosal coverage of the jawbone than with standard treatment. For these patients HBOT could potentially be interpreted as cost effective if the willingness-to-pay for an additional patient who achieves complete mucosal coverage of the jaw is more than approximately NOK 341 000.

The evidence is too uncertain to answer the question of the efficacy and safety of HBOT for other outcomes, and in the case of other types of osteonecrosis. Thus, we do not know whether HBOT in addition to standard treatment gives better, poorer or identical effects on any of the outcomes, compared to other or no treatment.

In order to provide better research-based answers to questions about the effect of HBOT, future studies should be based on a controlled, prospective study design; and include relevant clinical outcomes, study populations of adequate size, and opportunities for long-term follow-up. Children should also be included in the studies.

Forord

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum RHF og Nye metoder vurdert kunnskapsgrunnlaget om effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av hyperbar oksygenbehandling for osteonekrose. Vi mottok bestillingen 21. november 2017.

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Vi vil gjerne takke Bernd Mueller, Geir Halle, Ketil Spook og Martin Braathen, som har vært eksterne fagekspertter for den systematiske oversikten. En stor takk også til de eksterne fagfellene Marianne Westberg, Ole Hyldegaard og Eline Aas, og til vår interne «nøyeleser», Kjetil G. Brurberg. Til sist vil vi takke våre kollegaer Lise Lund Håheim og Hilde H. Holte for deres bidrag i arbeidet med den systematiske oversikten.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Øyvind Melien
avdelingsdirektør

Hege Kornør
prosjektleder

Logg

Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.10.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	20.11.2017
Start metodevurdering	31.01.2018
Fagekspertter kontaktet første gang	05.02.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	-
Første møte med faggruppe	07.03.2018
LIS/sykehusinnkjøp kontaktet for første gang	-
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	14.11.2018
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	-
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	16.01.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	-
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	-
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	-
Totalt antall dager til saksbehandling	422

Innledning

Oppdraget

Folkehelseinstituttet fikk 21. november 2017 i oppdrag av Bestillerforum RHF (ID2017_088) å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose. Metodevurderingen kan begrenses til å omfatte effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet, og skal inngå som beslutningsgrunnlag når Bestillerforum RHF skal ta stilling til hvorvidt osteonekrose skal være en indikasjon for HBO-behandling i Norge.

Mål

Hensikten med dette prosjektet er å identifisere, sammenstille og analysere eksisterende forskning om effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved hyperbar oksygenbehandling (HBO) av osteonekrose.

Bakgrunn

Osteonekrose

Osteonekrose er en beinsykdom som skyldes hemmet blodtilførsel til beinvevet i ett eller flere ledd. Uten tilstrekkelig blodtilførsel vil ikke kroppen være i stand til å danne nytt bein når gammelt beinvev dør. Hvis prosessen får fortsette uten behandling, vil beinstrukturen kunne sprekke opp og bryte sammen (1). Osteonekrose er vanligst i lårbenshodet i hofteleddet, men kan også oppstå andre steder (lokalisasjoner), som i skulder, kne, ankel, hender, føtter og kjeve.

Mennesker med osteonekrose vil ikke merke sykdommen i begynnelsen av forløpet. Etter hvert som beinvevet brytes ned, danner det seg væskeansamlinger (ødemer) inne i beinet og (det intraossøse) trykket øker. Dette fører til smerter som tiltar når leddet belastes, og avtar ved hvile. Det blir også vanskelig å bevege leddet. Når beinstrukturen bryter sammen vil knokkelen endre form. På dette stadiet kan som regel ikke det berørte leddet reddes, og protesekirurgi kan være nødvendig for å hjelpe pasienten tilbake til normal aktivitet. Protesekirurgi er imidlertid ikke en optimal løsning for alle. De fleste som får osteonekrose er i aldersgruppen 30 – 50 år, og risikoen for å måtte skifte eller fjerne deler av eller hele protesen er større enn for eldre pasienter (2;3). Det er dessuten ikke like aktuelt med protesekirurgi for andre lokalisasjoner enn hofta, kne og skulder. Hovedmålet for behandlingen er følgelig å sette en stopper for sykdomsutviklingen og unngå eller utsette behovet for protesekirurgi så lenge som mulig.

Sykdomsutviklingen kan klassifiseres på grunnlag av billediagnostikk, som røntgen og MR, samt mikroskopiske undersøkelser av vevsprøver. De internasjonalt mest brukte klassifiseringssystemene for osteonekrose i femurhodet er utviklet av henholdsvis Association Research Circulation Osseous (ARCO) (4), Arlet & Ficat (5) og Steinberg/University of Pennsylvania (6) (7). Klassifiseringene har en del nyanseforskjeller, men de kan alle passe inn i en forenklet klassifisering (Tabell 1). De fleste klassifiseringssystemene for osteonekrose i femurhodet baserer seg på tre viktige prognostiske faktorer: størrelsen på det osteonekrotiske området, sprekkdannelser i beinvevet under brusflatene (subkondral fraktur) og hvor i femurhodet det nekrotiske området sitter (7). Hvis området sitter mot innsiden (medialt) i femurhodet er utsiktene til bedring uten behandling langt bedre enn hvis området er sentralt eller lateralt plassert.

Tabell 1. Forenklet klassifisering av osteonekrose i femurhodet

I	Normal røntgen, men funn på MR (som regel ødem i beinet)
II	Cystiske/sklerotiske forandringer på røntgen og MR, ikke tegn til brudd/kollaps
III	Subkondral sprekkdannelse med intakt overflatestruktur av femurhodet
IV	Avflatet eller kollabert femurhode
V	Redusert leddspalte, evt. er acetabulum også påvirket

Andre lokalisasjoner for osteonekrose har egne klassifiseringssystemer, som f.eks. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' klassifiseringssystem for osteonekrose i kjeven (8).

Utbredelse

Vi kjenner ikke til hvor mange som får sykdommen i Norge, men osteonekrose var hovedårsaken til 226 av nesten 9000 primære hofteproteseoperasjoner i 2016 (9). Vi har ikke lykkes å finne gode, nasjonale eller internasjonale estimater av forekomst for osteonekrose.

Årsaker

Osteonekrose kan inntreffe spontant, uten kjent årsak (idiopatisk osteonekrose), som en følgetilstand av for eksempel medikamentbruk, strålebehandling, høyt alkoholforbruk eller sykdom (sekundær osteonekrose), eller som følge av skader (traumatisk osteonekrose) (10). Vi har ikke kunnskap om hvordan de ulike risiko-/årsaksfaktorene forårsaker osteonekrose, men alle fører til forstyrrelser i blodtilførselen til beinet. Årsaken (etiologi) til osteonekrose kan ha betydning for behandlingsutfallet.

Standard behandling

Den norske helsetjenesten har ingen klare retningslinjer for leddbevarende behandlingsstrategier ved tidlige stadier av osteonekrose. Oppslagsverket UpToDate anbefaler kirurgiske behandlingsalternativer som oppboring av beinmarg, beinmargstransplantasjon og osteotomi uten at dette fremstår som spesielt godt dokumentert (11). Mulige

ikke-kirurgiske tiltak er for eksempel smertestillende legemidler, legemidler som forbedrer blodsirkulasjonen, hvile, ekstrakorporal lydbølgeterapi, pulserende elektromagnetiske felter og hyperbar oksygenbehandling.

Hyperbar oksygenbehandling

Hyperbar oksygenbehandling (HBO) innebærer at pasienten sitter eller ligger i et trykkammer, alene eller sammen med flere, og puster inn 100 % oksygen samtidig som lufttrykket øker. Når ren oksygen inhaleres ved et trykk på 2-2,5 atmosfærer absolutt (ATA), øker oksygeninnholdet i blodplasma fra 0,32 volumprosent til 4,80-5,76 volumprosent (12). Denne økningen i oksygeninnhold forbedrer oksygentilførselen til beinvevet, reduserer beinmargsødemer og dermed det intraossøse trykket. Det stimulerer også nydanningen av blodkar (angiogenese) i beinvevet, som anses å være avgjørende for å stanse og reversere utviklingen av osteonekrose (13). Stimulering av bendannende celler (osteoblaster) og redusert dannelse av benspisende celler (osteoklaster) er også mulige virkningsmekanismer ved HBO (14).

Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland universitetssykehus har ansvaret for all planlagt (elektiv) HBO-behandling i Norge (15). Her tilbys HBO-behandling for følgende tilstander:

- Stråleskader i bein, tarm og/eller blære etter kreftbehandling i hode-, hals eller bekkenområdet
- Kronisk beinbetennelse (osteomyelitt) hvor standard optimal behandling ikke har ført frem
- Kroniske sår hvor årsaken er sykdomstilstand i mikrosirkulasjonen

I en systematisk oversikt fra Cochrane fant Rollason og medarbeidere én RCT som sammenliknet HBO i tillegg til standard behandling med standard behandling alene (16). Deltakerne i RCTen var voksne med osteonekrose i kjevebeinet etter medikamentell behandling med bisfosfonat, som brukes til å forebygge og behandle beinskjørhet. Kontrollgruppen som fikk standard behandling hadde større sannsynlighet for bedring etter tre måneder, men på sikt var det ingen forskjell mellom gruppene. RCTen var liten og metodisk svak.

I en systematisk oversikt fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten publisert i 2015 fant Lauvrak og medarbeidere tre RCTer om HBO-behandling av osteonekrose i kjevebeinet som følge av strålebehandling (17). De samme tre RCTene fant Bennett og medarbeidere i en Cochrane-oversikt året etter (18). Metaanalyseresultatene viste blant annet at HBO-behandling økte andelen pasienter hvor kjeven ble fullstendig dekket av slimhinne, sammenliknet med kontrollgruppen. Dette er et viktig utfallsmål for tilheling av strålerelatert osteonekrose. De viste også at andelen pasienter med operasjonssår som åpnet seg (dehiscence) var større i kontrollgruppene enn i HBO-gruppene.

Sykdomsårsak og -lokalisasjon kan påvirke behandlingsutsiktene med HBO. For eksempel ser det ut til at sannsynligheten for leddoverlevelse er større for pasienter med

idiopatisk eller traumatisk osteonekrose i femurhodet enn for pasienter med osteonekrose som følge av langtids steroidbruk (10). European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) og det amerikanske Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) anbefaler HBO som primær behandling av osteonekrose i kjevebein som følge av strålebehandling (osteoradionekrose) (19;20). Osteoradionekrose i andre bein og femurhodene nekrose uavhengig av årsak står dessuten på ECHMs liste over mulige indikasjoner for HBO.

HBO har vanligvis få og forbigående bivirkninger (15). Vanlige bivirkninger er vanskeligheter med å utligne trykket i ørene, tretthet og synsendringer som vanligvis går tilbake i løpet av tre måneder. Mer sjeldne bivirkninger er krampeanfallet, klaustrofobi og tannfyllinger som faller ut.

I Norge er følgende tilstander kontraindikasjoner for HBO: graviditet, svært alvorlig hjertesvikt, nylig gjennomgått lungebetennelse, kronisk lungesykdom, kunstige øreknokler, bruk av antabus og aktiv kreftsykdom (15).

Vi kjenner ikke til systematiske oversikter om effekt av HBO-behandling av osteonekrose, annet enn i kjeven som følge av henholdsvis strålebehandling og behandling med bisfosfonat. Vi kjenner heller ikke til helseøkonomiske analyser av HBO-behandling av osteonekrose, som er relevant for det norske helsesystemet. Det er ulik praksis ved norske sykehus for bruk av HBO i denne pasientgruppen. Det er derfor behov for å beskrive og oppsummere all relevant forskning om effekt og sikkerhet, og vurdere de økonomiske aspektene ved behandlingen.

Klinisk effekt

METODE

En ekstern faggruppe bestående av to leger med dykke- og hyperbarmedisinsk spesialkompetanse og en spesialist i ortopedi, har bidratt til utforming av problemstilling, valg av studiedesign og søkeord samt utforming av bakgrunnsinformasjon om forekomst og behandling. Faggruppen har også bidratt med utfyllende informasjon om relevante publikasjoner, tolkning av resultater og gitt innspill på førsteutkastet til rapporten.

Litteratursøk

En forskningsbibliotekar (IH) utviklet søkestrategien med innspill fra prosjektgruppen. En annen forskningsbibliotekar fagfellevurderte søkestrategien (Vedlegg 1). Litteratursøket hadde ingen begrensinger med hensyn til publikasjonsår eller språk.

Vi søkte systematisk etter studier om effekt, sikkerhet og helseøkonomi i følgende databaser:

- Cochrane Library: Systematic reviews, Other reviews, Technology Assessments, Economic evaluations, Trials
- Centre for Reviews and Dissemination: DARE; HTA, Economic evaluations
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos
- Ovid MEDLINE
- PubMed (studier som ikke er inkludert i Ovid MEDLINE)
- CEA (Cost-Effectiveness Analysis) Registry

Andre nettsider:

- NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)
- SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

Pågående studier:

- ICTRP Search Portal
- ClinicalTrials.gov
- POP database

Søket etter primærstudier ble utført 13. mars 2018, og etter systematiske oversikter 5. april 2018.

Inklusjonskriterier

Studiedesign (i prioritert rekkefølge)

1. Systematiske oversikter av middels til høy kvalitet i hht sjekklister i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (21). I de tilfeller hvor vi fant flere systematiske oversikter som dekket en og samme problemstilling, inkluderte vi den mest oppdaterte av høyest kvalitet.
2. Randomiserte kontrollerte studier
3. Ikke-randomiserte kontrollerte studier
4. Kontrollerte før-og-etter-studier
5. Kohortstudier HBO-behandlingen
6. Kasus-kontrollstudier
7. Kasusserier med minst to kasus (kun for spørsmål om sikkerhet ved behandlingen)

Populasjon: Barn og voksne med osteonekrose i hht forfatterens definisjon og klassifiseringssystem, uavhengig av sykdommens stadium, lokalisasjon og årsak

Tiltak: Hyperbar oksygenbehandling som innebærer min. 60 minutter per behandlingsepisode og et trykk tilsvarende min. 10 meters dybde/2,0 atmosfærer/1,0 bar overtrykk, alene eller i kombinasjon med annen behandling

Sammenlikning: Ingen behandling, «sham treatment», andre behandlingsformer

Utfall: Tilheling (fravær av osteonekrosediagnose, utsatt/forhindret behov for f.eks. hofteprotese, fullstendig slimhinnedekning av f.eks. kjevebein), smerter, livskvalitet (som kan brukes i helseøkonomiske analyser¹), radiologiske funn, rapporterte bi-/skadevirkninger

Språk: Ingen begrensninger

¹For den helseøkonomiske delen trenger vi informasjon som kan brukes i en modell, dvs. 'utility weights' som kan brukes til å beregne 'quality-adjusted life years' (QALYs)

Eksklusjonskriterier

- Profylaktisk behandling mot utvikling av osteonekrose hos f.eks. pasienter behandlet med steroider eller bestråling
- Knusningsskader
- Kommentarer, ledere, brev til redaktører, konferansesammendrag og andre korte formidlingsformer som ikke inneholder data

Utvelgelse av studier

To medarbeidere fra prosjektgruppen (AD og HK) vurderte, uavhengig av hverandre, tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi bestilte utvalgte referanser i fulltekst, og gjentok prosessen. Ved uenighet diskuterte vi oss fram til konsensus. Vi brukte det elektroniske verktøyet Covidence (22) i utvelgelsesprosessen.

Dataauthenting

Prosjektleder hentet ut følgende data fra de inkluderte systematiske oversiktene: forfatter, publiseringssår, søkedato, antall inkluderte studier, studiedesign, studie-land, populasjon, antall deltakere, HBO-behandlingen (hyppighet, varighet, trykk, type trykkammer, ev. tilleggsbehandling), sammenlikning (type, dose, hyppighet, varighet, oppfølging), utfall (målemetode, måletidspunkt(er), utfallsmål, frafall) og begrensninger ved oversikten. I tillegg hentet vi ut resultatene fra de inkluderte oversiktene. En annen prosjektmedarbeider (HHH) sjekket deretter at dataene stemte.

Kvalitetsvurdering og risiko for skjevheter

Vi vurderte den metodiske kvaliteten til de systematiske oversiktene ved hjelp av sjekklisten i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (21). Risiko for skjevheter i RCTer vurderte vi ved hjelp av Cochranes *Risk of Bias* Tool, som også er gjengitt i Håndboka. To medarbeidere (LLH og HK) gjorde disse vurderingene, uavhengig av hverandre. Ved uenighet diskuterte vi oss fram til konsensus.

Analyser

Systematiske oversikter

I de systematiske oversiktene vi inkluderte hadde forfatterne gjort alle nødvendige analyser på en god måte. Vi har derfor ikke gjort noen egne analyser av data fra de systematiske oversiktene, men gjengitt resultatene slik de var presentert ([se prosjektplan](#)).

Primærstudier

Planen var å sammenstille resultater fra kontrollerte primærstudier i metaanalyser, men vi fant ingen slike studier ([se prosjektplan](#)). Vi inkluderte én RCT som vi kunne bruke data fra. Vi beregnet relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervall (KI) for dikotome utfall, som andel pasienter som ikke hadde behov for protesekirurgi (leddoverlevelse). For kontinuerlige utfall, som smerte, beregnet vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. Alle analyser og beregninger ble utført i programvaren Review Manager (RevMan) (23).

Vi har gjengitt data om bi- og skadevirkninger slik de var presentert i de inkluderte studiene.

Vurdering av tillit til effektestimater

Forfatterne av de inkluderte systematiske oversiktene hadde vurdert sin tillit til resultatene ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (24). Vi har valgt å slutte oss til denne vurderingen.

For resultatene fra den ene inkluderte RCTen gjorde vi våre egne GRADE-vurderinger. Vurderingene ble gjort av to personer (HHH og HK), uavhengig av hverandre. Vi brukte dataverktøyet [Guideline Development Tool \(GDT\)](#).

GRADE hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimatene for hvert utfallsmål (Tabell 2). Metoden inkluderer vurdering av risiko for skjevhet («Risk of Bias»), samsvarende (konsistens) i resultater mellom studier, sammenlignbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimatene er, og om det er risiko for publiseringskjevheter.

Tabell 2. GRADE-kategoriens betydning for påliteligheten av effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

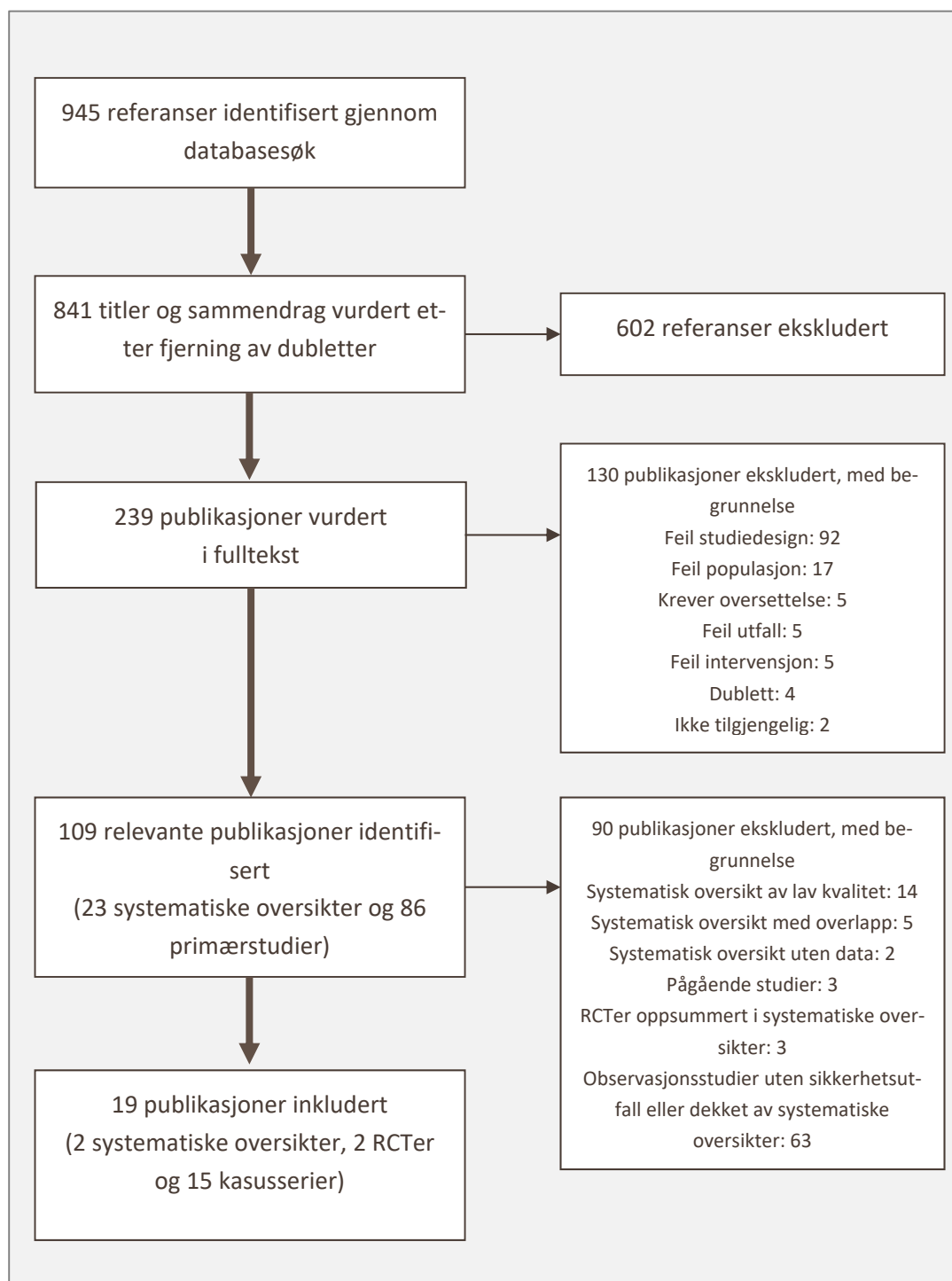
Etikk

Vi har ikke gjort noen etiske vurderinger i denne metodevurderingen.

RESULTATER

Litteratursøk og -utvelgelse

Databasesøkene identifiserte 945 referanser, hvorav 103 dubletter. Etter fjerning av dublettene satt vi igjen med 841 referanser som vi vurderte opp mot inklusjonskriteriene våre (Figur 1).



Figur 1. Flytskjema for litteraturutvelgelsen

Vi ekskluderte 602 referanser etter å ha lest gjennom titler og sammendrag, og bestilte 239 publikasjoner for vurdering i fulltekst. Av disse ekskluderte vi 130 publikasjoner som ikke oppfylte inklusjonskriteriene; 92 hadde feil studiedesign eller var ikke studier i det hele tatt, 17 hadde feil populasjon, fem krevde oversettelse fra hebraisk eller kinesisk, fem hadde feil utfall, fem hadde feil intervensjon, fire var dubletter og to var utilgjengelig i fulltekst (Vedlegg 2).

De resterende 104 publikasjonene gikk vi gjennom på nytt for å vurdere opp mot inklusjonskriteriene. Blant de 104 publikasjonene var 23 systematiske oversikter som gikk videre til kvalitetsvurdering og 82 primærstudier som vi gikk gjennom for å avgjøre studiedesign.

Systematiske oversikter

Av de 23 systematiske oversiktene ekskluderte vi 14 (25-38) fordi vi vurderte den metodiske kvaliteten som lav (Vedlegg 3). De handlet om HBO-behandling av henholdsvis osteonekrose i hofta og osteonekrose som følge av bestråling (osteoradionekrose).

Seks av de gjenstående ni systematiske oversiktene med middels eller høy kvalitet handlet om HBO-behandling av osteoradionekrose (39-43). Av disse inkluderte vi den nyeste med høy kvalitet, Bennett 2016 (40) og ekskluderte de fem resterende fordi ingen av dem tilførte data (Tabell 3).

Videre ekskluderte vi to oversikter om HBO-behandling av osteonekrose i hofta (44;45) (Tabell 3). Vi tok ikke med rapporten fra IQWiG (2007) fordi den ikke inkluderte noen studier i rapporten (44). Li 2017 tok vi ikke med fordi den inkluderte sju kinesiske studier, hvorav fem var umulig å gjenfinne (45). De to som lot seg oppspore var publisert på kinesisk, og derfor også utilgjengelige for oss. Dessuten brukte forfatterne kun ett, udefinert utfall i analysen: «klinisk effekt», og slo sammen resultater fra RCTer og observasjonsstudier i samme metaanalyse.

Til sist ekskluderte vi én systematisk oversikt om medikamentrelatert osteonekrose i kjeven (46) fordi den ble overlappet av en nyere og bredere systematisk oversikt (Tabell 3).

Tabell 3: Ekskluderte systematiske oversikter med høy/middels metodisk kvalitet

Referanse	Årsak til osteonekrose	Lokalisasjon	Kvalitet	Kommentar
Bennett 2005 (39)	Strålebehandling	Uspesifisert	Høy	Overlappes av Bennett 2016 (40)
Boudreau 2010 (41)	Strålebehandling	Uspesifisert	Middels	Overlappes av Bennett 2016 (40)
IQWiG 2007 (44)	Idiopatisk	Hofte	Høy	Utdatert søk
Li 2017 (45)	Ikke alkoholmisbruk, traume, steroidbruk	Hofte	Middels	Utilgjengelige studier, ett udefinert utfall
Ritchie 2008 (42)	Strålebehandling	Uspesifisert	Middels	Overlappes av Bennett 2016 (40)
Rollason 2016 (46)	Bisfosonatbruk	Kjeve	Høy	Overlappes av Beth-Tasdogan 2017 (47)
Villanueva 2000 (43)	Strålebehandling	Kjeve	Høy	Overlappes av Bennett 2016 (40)

ON: osteonekrose

Vi inkluderte to systematiske oversikter i metodevurderingen: Bennett 2016 (40) og Beth-Tasdogan 2017 (47), de nyeste og metodisk beste systematiske oversiktene om henholdsvis stråle- og medikamentrelatert osteonekrose i kjeven (Tabell 4).

Tabell 4: Inkluderte systematisk oversikter

Referanse	Søk Kvalitet	Populasjon	Tiltak	Primærutfall (behandling)	Inkluderte studier
Bennett 2016 (40)	Desember 2015 Høy	Personer med sene vevsskader etter strålebehandling	Alle behandlingsregimer som inkluderte HBO-behandling	ORN: Fravær av sykdom, fullstendig slimhinnedekning, dødsfall	ORN: 3 RCTer (Annane 2004, Marx 1985, Marx 1999)
Beth-Tasdogan 2017 (47)	Nov 2016 Høy	Individer med, eller risiko for, MRON i kjeven etter behandling med antiresorptive legemidler ¹ eller angiogenesehemmere ²	Alle profylaktiske tiltak og behandlings tiltak	Tilheling av MRON (alt ben i kjeven dekket av tannkjøtt)	HBO-behandling: 1 RCT (Freiberger 2012)

ORN: osteoradionekrose (strålerelatert osteonekrose); MRON: medikamentrelatert osteonekrose; HBO: hyperbar oksygen; RCT: randomisert kontrollert studie

¹ hemmere av beinresorpsjon (nedbryting av bein); ² hemmere av dannelsen av nye blodkar i kreftsvulster

Bennett og kolleger hadde som hensikt å undersøke nytte og skadevirkninger av HBO-behandling for å behandle eller forebygge sene vevsskader, inkludert osteonekrose, som følge av strålebehandling (Tabell 4). Litteratursøket var fra november 2016. For osteonekrose var rapporterte primærutfall fravær av sykdom, fullstendig slimhinne-dekning og dødsfall.

Bennett 2016 inkluderte tre RCTer hvor deltakerne fikk behandling for etablert osteonekrose: Annane 2004 (48), Marx 1985 (49) og Marx 1999 (50). Det var totalt 246 voksne i de tre RCTene som ble gjennomført i Frankrike og USA. HBO-behandlingen i de tre studiene besto av 100 % oksygen ved 2,4 ATA i 90 minutter. I Annane 2004 fikk pasientene HBO-behandling 30 ganger over tre uker, pluss 10 ganger postoperativt hvis operasjon var nødvendig. I Marx 1985 og Marx 1999 fikk pasientene 20 HBO-behandlinger daglig 5-6 dager ukentlig før operasjon, og 10 behandlinger postoperativt. Kontrollgruppen i Annane 2004 hadde identisk hyperbar protokoll som HBO-gruppen, men med 9 % oksygen. I Marx 1985 besto kontrollbetingelsen av tanntrekking på standard måte, med 1 million enheter penicillin før tanntrekking, og 500 mg fire ganger daglig i 10 dager etter. I Marx 1999 var ikke kontrollbetingelsen beskrevet. Bennett og kolleger rapporterte følgende utfall som inngår i våre inklusjonskriterier: fravær av osteonekrose, tilheling (kjevebenet fullstendig tildekket av slimhinne) og uønskete hendelser.

Vårt kunnskapsgrunnlag for effekt av HBO-behandling ved medikamentrelatert osteonekrose (MRON) er Beth-Tasdogan og kollegers Cochrane-oversikt med litteratursøk fra november 2016 (Tabell 4). Forfatterne hadde som hensikt å undersøke effekter av profylaktiske tiltak for personer i risiko for MRON, og av behandlingstiltak for etablert MRON i kjeven. Legemidler som hemmer nedbryting av bein (antiresorptiva) og legemidler som hemmer dannelsen av nye blodkar i kreftsvulster (angiogenesehemmere) kan forårsake osteonekrose i sjeldne tilfeller, og disse typene legemidler omfattes av MRON-begrepet i Beth-Tasdogan 2017. Bisfosfonatene alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat og zoledronat er eksempler på antiresorptive legemidler. For behandling av MRON var primærutfallet tilheling. Sekundære utfall var livskvalitet, tilbakefall og uønskete hendelser.

Beth-Tasdogan 2017 inkluderte én RCT, Freiburger 2012 (51), som undersøkte effekten av HBO-behandling i tillegg til standard behandling, sammenliknet med standard behandling alene, på tilheling av MRON. Standard behandling innebar antiseptisk rens, antibiotika og kirurgi. HBO-behandlingen besto av 100 % oksygen ved 2 ATA to ganger to timer daglig over til sammen 40 ganger. Tilheling var definert som at alt bein i kjeven er dekket av tannkjøtt. RCTen hadde også livskvalitet som utfall. Livskvalitet var målt med det generiske spørreskjemaet Duke Health Profile, men Beth-Tasdogan og kolleger kunne ikke beregne effektestimater på grunn av mangelfull rapportering i RCTen. Det var 49 voksne deltakere i RCTen, som fant sted i USA.

Primærstudier

Vi identifiserte 86 relevante publikasjoner fra 75 primærstudier, hvorav tre var pågående studier (52-54). Fire av studiene (fem publikasjoner) var RCTer. De øvrige 68 primærstudiene var observasjonsstudier; fire kohortstudier (5 artikler) og 64 kasserier (73 artikler).

Pågående studier

To av de pågående studiene var RCTer fra henholdsvis Danmark og Nederland som sammenliknet HBO-behandling og kirurgi med bare kirurgi for osteoradionekrose (52;53). Den danske RCTen hadde sluttdato i 2015, men det foreligger ingen publiserte resultater. Vi har ikke vært i kontakt med forskerne om når resultatene forventes publisert. Den nederlandske RCTen hadde sluttdato i mai 2018, og det kan tenkes at forskerne vil publisere resultater i løpet av 2019. Den siste pågående studien var en stor registerstudie om HBO-behandling for medikamentrelatert osteonekrose som avsluttes i 2021 (54). Vi ekskluderte samtlige tre pågående studier.

RCTer

Vi ekskluderte to (tre publikasjoner) av de fire RCTene: Annane 2004 (48), som inngår i Bennett 2016 (40), og Freiburger 2012 (51;55) som inngår i Beth-Tasdogan 2017 (47). Vi inkluderte to RCTer i metodevurderingen (56;57).

De to RCTene undersøkte effekten av HBO-behandling ved osteonekrose i hofta (Tabell 5). Studien til Camporesi og medarbeidere fant sted i Italia og studien til Hsu og medarbeidere i Taiwan, begge publisert i 2010.

I Camporesi 2010 deltok 20 pasienter med idiopatisk unilateral osteonekrose, Ficat stadium II (56). De ble fordelt til HBO-behandling eller hyperbar luftbehandling (HBA). Etter seks uker med behandling, gikk RCTen over til å bli en observasjonsstudie, hvor alle pasientene fikk HBO-behandling. Utfall som inngikk blant våre inklusjonskriterier og ble målt før studien gikk over til et ikke-kontrollert design, var smerter og komplikasjoner.

I Hsu 2010 deltok 63 voksne pasienter med osteonekrose i til sammen 98 hofter, ARCO stadium I-III (57). Pasientene ble fordelt til en «behandlingscocktail» bestående av HBO, sjokkbølgeterapi og alendronat, eller til sjokkbølgeterapi alene. Rapporterte utfall som inngikk i våre inklusjonskriterier var smerter, livskvalitet, leddoverlevelse, radiologiske funn og bi-/skadevirkninger.

Tabell 5: Inkluderte RCTer, osteonekrose i hofta

Referanse Land	Pasienter	HBO-behandling	Sammenlikning	Utfall
Camporesi 2010 Italia	N=20; idiopatisk, unilateral ON i femurhodet; Ficat stadium II;	30 ganger á 82 minutter over 6 uker; 2,5 ATA; felleskammer	Hyperbar luftbehandling, ellers som HBO	Smerter, komplikasjoner, bevegelsesutslag, stabilometri
Hsu 2010 Taiwan	N=63 pasienter/98 hofter; ON i femurhodet; ARCO stadium I (6 %), II (52 %), III (41 %); 17-76 år; 71 % menn	20 ganger á 90 minutter over 4 uker; 2,5 ATA; felleskammer; kombinert med sjokkbølgeterapi og alendronat	Sjokkbølgeterapi	Smerter, livskvalitet, leddoverlevelse, radiologiske funn, bi-/skadevirkninger, Harris Hip Score, WOMAC

RCT: randomisert kontrollert studie; ON: osteonekrose; ATA: absolutte atmosfærer ; HBO: hyperbar oksygenbehandling; ARCO: Association Research Circulation Osseous; WOMAC: The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Vi vurderte risikoen for seleksjonsskjevheter som uklar i Camporesi 2010 og som høy i Hsu 2010 (Vedlegg 4). I Camporesi 2010 vurderte vi risikoen for måleskjevhet som lav, og i Hsu 2010 som uklar. Vi vurderte risikoen for intervensjonsskjevhet som høy, risikoen for rapporteringsskjevhet som uklar og risikoen for frafalls- og andre skjevheter som lav i begge studiene.

Observasjonsstudier

Vi ekskluderte samtlige fire kohortstudier (58-62) fordi de hadde problemstillinger som allerede er dekket av en inkludert systematisk oversikt (Bennett 2016; 40). De fire studiene rapporterte dessuten ikke uønskete hendelser eller bivirkninger. Vi ekskluderte 51 (58 publikasjoner) av 64 kasserier fordi de ikke oppfylte inklusjonskriteriet vårt om å kun inkludere denne typen forskning hvis publikasjonene rapporterte sikkerhetsutfall (Vedlegg 5).

Vi satt igjen med 13 inkluderte kassustudier (15 publikasjoner) som rapporterte sikkerhetsutfall og ble inkludert i metodevurderingen (63-77). Ti av de inkluderte kasserier rapporterte sikkerhetsdata for pasienter med strålerelatert osteonekrose (63-66;68-74;76). To kasserier rapporterte sikkerhetsdata for pasienter med osteonekrose som følge av cellegiftbehandling (67;75), og i den siste kasserien var behandling med steroider årsaken til osteonekrose (77). Fem av studiene fant sted i USA, to i Danmark og én i henholdsvis Finland, Tyskland, Canada, Israel, Australia og Taiwan. I to av studiene var pasientene barn og unge, for øvrig var pasientene voksne. HBO-behandlingen ble gitt i 90-120 minutter per gang/dag, 5-6 dager i uken inntil 100 ganger ved 2,0-2,8 absolutte atmosfærer. Se Vedlegg 6 for beskrivelser av hver enkelt kasserie.

Effekt av HBO-behandling ved strålerelatert osteonekrose

Fravær av osteonekrose

Seks av 31 (19 %) pasienter som fikk HBO-behandling var osteonekrosefri, mot 12 av 37 (32 %) i kontrollgruppa etter ett år (RR 0,60; 95 % KI 0,25 til 1,41; 1 studie) (Tabell 6). Bredden på konfidensintervallet viser at HBO-behandling kan føre til at både færre og flere oppnår fravær av osteonekrose. Bennett og kolleger graderte ikke dette utfallet, men Lauvrak og kolleger ved Folkehelseinstituttet hadde svært lav tillit til dette effektestimateret i sin kunnskapsoppsummering fra 2015 (17).

Fullstendig slimhinnedekning

Det totale effektestimateret for fullstendig slimhinnedekning inkluderte data fra tre studier, hvorav deltakerne i den ene ikke hadde etablert osteonekrose. Flere pasienter i gruppen som fikk HBO-behandling oppnådde fullstendig slimhinnedekning enn i kontrollgruppene (RR 1,30; 95 % KI 1,09 til 1,55; 3 studier) (Tabell 6). Bennett og kolleger hadde middels tillit til effektestimateret på grunn av mangelfull rapportering på enkelte områder.

Tabell 6. Effekt av HBO-behandling ved strålerelatert osteonekrose i kjeven

Populasjon: Voksne med strålerelatert osteonekrose

Intervensjon: Hyperbar oksygen (HBO-) behandling

Sammenlikning: Standard behandlingsregimer

Kilde: Bennett 2016 (40)

Utfall	Forventet absolutt effekt (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Ant. deltakere (studier)	Tillit til effektestimatet (GRADE)
	Kontroll	HBO- behandling			
Fravær av osteonekrose (oppfølging: 12 måneder)	324 per 1 000	195 per 1 000 (81 til 457)	RR 0,60 (0,25 til 1,41)	68 (1 RCT ¹)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{2,3}
Fullstendig slimhinne- nedekning Ben fullstendig dekket av slimhinne (oppfølging: 12-18 måneder)	651 per 1 000	846 per 1 000 (709 til 1 000)	RR 1,30 (1,09 til 1,55)	246 (3 RCTer ⁴)	⊕⊕⊕○ MIDDELS ⁵

¹Annane 2004 (48)²Risiko for skjevheter (Lauvrak 2015; 17)³En liten studie og svært få hendelser/målinger (Lauvrak 2015; 17)⁴Annane 2004 (48), Marx 1985 (49) og Marx 1999 (50)⁵Forfatterne av den systematiske oversikten nedgraderte tilliten til effektestimatet med ett nivå på grunn av mangelfull rapportering på enkelte områder

RR: relativ risiko; KI: konfidensintervall; RCT: randomisert kontrollert studie

*Risiko i intervensjonsgruppe (og 95% konfidensintervall) er basert på den antatte risikoen i sammenligningsgruppen og den relative effekt av intervensjon (og dets 95% KI).

GRADE Working Groups grader av tillit til effektestimater**Høy tillit:** Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.**Middels tillit:** Vi har middels tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.**Lav tillit:** Vi har begrenset tillit til effektestimatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.**Svært lav tillit:** Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.**Effekt av HBO-behandling ved medikamentrelatert osteonekrose****Tilheling av medikamentrelatert osteonekrose**

Flere pasienter i gruppen som fikk HBO-behandling i tillegg til standard behandling oppnådde tilheling enn i gruppen som kun fikk standard behandling, men konfidensintervallet viser at det også er mulig at færre oppnår tilheling med HBO-behandling (RR 1,56; 95 % KI 0,77 til 3,18; 1 studie) (Tabell 7). Beth-Tasdogan og kolleger hadde svært lav tillit til effektestimatet på grunn av lav presisjon og store metodiske svakheter ved RCTen.

Tabell 7. Effekt av HBO-behandling ved medikamentrelatert osteonekrose

Populasjon: Voksne med medikamentrelatert osteonekrose (MRON) i kjeven
 Intervensjon: Hyperbar oksygen (HBO-) behandling i tillegg til standard behandling
 Sammenlikning: Standard behandling
 Kilde: Beth-Tasdogan 2017 (47)

Utfall	Forventet absolutt effekt (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Ant. deltakere (studier)	Tillit til effektestimatet (GRADE)
	Standard behandling	HBO- + standard behandling			
Tilheling av MRON Alt bein i kjeven dekket av tannkjøtt (oppfølging: inntil 24 måneder)	333 per 1 000	520 per 1 000 (257 til 1 000)	RR 1,56 (0,77 til 3,18)	46 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV ¹

¹Forfatterne av den systematiske oversikten nedgraderte tilliten til effektestimatet med tre nivåer på grunn av lav presisjon og svært høy risiko for skjevheter

RR: relativ risiko; KI: konfidensintervall; RCT: randomisert kontrollert studie

*Risiko i intervensjonsgruppe (og 95% konfidensintervall) er basert på den antatte risikoen i sammenligningsgruppen og den relative effekt av intervensjon (og dets 95% KI).

GRADE Working Groups grader av tillit til effektestimater

Høy tillit: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Middels tillit: Vi har middels tillit til effektestimatet. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav tillit: Vi har begrenset tillit til effektestimatet. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Svært lav tillit: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Effekt av HBO-behandling ved osteonekrose i hofte

HBO-behandling versus hyperbar luftbehandling

Camporesi og kolleger presenterte resultatene for smerter i en graf som illustrerer gjennomsnittsskårer og konfidensintervall for de to gruppene, målt før behandlingsstart og etter henholdsvis 10, 20 og 30 behandlinger. Skårene representerte smertenes alvorlighetsgrad på en visuell analog skala fra 0 (ingen smerte) til 10 (mest alvorlig smerte). Etter 10 behandlinger lå HBO-gruppa på ca. 5,0 og sammenligningsgruppa, som fikk hyperbar luftbehandling, på ca. 5,5. Etter 20 behandlinger var skårene henholdsvis ca. 2,3 og ca. 5,6, og etter 30 behandlinger ca. 1,5 og ca. 5,3. Ettersom disse tallene er lest av grafer, er de så upresise at vi har valgt å ikke beregne gjennomsnittsforskjeller med konfidensintervall. Se eget avsnitt om sikkerhet for data om komplikasjoner fra Camporesi 2010.

Camporesi og kolleger rapporterte om 100 % leddoverlevelse blant de 17 pasientene som alle hadde fått HBO-behandling og var fulgt opp i sju år.

HBO + alendronat og sjokkbølgebehandling versus sjokkbølgebehandling alene

Leddoverlevelse

Hsu og kolleger rapporterte at hofteprotese var unødvendig for 45 av de 50 (90 %) hoftene i gruppen som fikk «cocktailbehandling», og 43 av de 48 (90 %) hoftene i gruppen som kun fikk sjokkbølgebehandling (RR 1,00; 95 % KI 0,88 til 1,15) (Tabell 8). Det var altså ingen forskjell mellom gruppene, men konfidensintervallet sannsynliggjør en forskjell som kan peke i begge retninger, og vi har svært lav tillit til resultatet.

Radiologiske funn

Hsu og kolleger observerte at fem av 50 (10 %) lesjoner hadde vokst etter «cocktailbehandling», og fem av 48 (10 %) lesjoner etter kun sjokkbølgebehandling (RR 0,96; 95 % KI 0,30 til 3,11) (Tabell 8). Det var altså ingen forskjell mellom gruppene, men konfidensintervallet sannsynliggjør en forskjell som kan peke i begge retninger. Vår tillit til effektestimater er svært lav.

De observerte også en høyere forekomst av beinmargsødem etter «cocktailbehandling» (29 av 50 hofter) enn etter sjokkbølgebehandling alene (15 av 50 hofter) (RR 1,86; 95 % KI 1,15-3,00 (Tabell 8). Vår tillit til effektestimater er svært lav, og forekomsten av beinmargsødem var også forskjellig før behandling (84 % i gruppen som fikk «cocktailbehandling» mot 63 % i gruppen som kun fikk sjokkbølgebehandling) (57).

Smertes

Hsu og kolleger målte smertenivå etter behandling med en visuell analog skala (VAS) fra 0 (ingen smerte) til 10 (alvorlig smerte). Smertenivået var generelt lavt i begge gruppene, men konfidensintervallet sannsynliggjør en forskjell som kan peke i begge retninger (MD 0,4; 95 % KI -0,16 til 0,96) (Tabell 8). Vår tillit til effektestimater er svært lav.

Livskvalitet

Hsu og kolleger målte livskvalitet med spørreskjemaet SF-12, som har én skala for fysisk helse og én for psykisk helse. Skalaene går fra 0 (dårlig helse) til 100 (god helse). Begge gruppene skåret like under middels på begge skalaene, med noe lavere skårer blant pasienter som fikk «cocktailbehandling» enn blant dem som kun fikk sjokkbølgebehandling (MD -3,35; 95 % KI -6,14 til -0,56 på fysisk helse og MD -2,03; 95 % KI -4,30 til 0,24] på psykisk helse). Det var altså ingen forskjell av betydning mellom gruppene, men konfidensintervallet sannsynliggjør en forskjell som kan peke i begge retninger (Tabell 8). Vår tillit til effektestimater er svært lav.

Tabell 8. «Cocktailbehandling» sammenliknet med sjokkbølgebehandling for osteonekrose i hofta

Populasjon: Pasienter med osteonekrose i hofta

Setting: Sykehus

Intervensjon: «Cocktailbehandling» med HBO, alendronat og sjokkbølger

Comparison: Sjokkbølgebehandling

Kilde: Hsu 2010 (57)

Utfall	Forventete absolutte effekter* (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Ant. hofter (studier)	Tillit til resultatene (GRADE)
	Risiko uten cocktailbehandling	Risiko ved cocktailbehandling			
Leddoverlevelse Oppfølgingstid min. 2 år	104 per 1000	104 per 1000 (92 til 120)	RR 1,00 (0,88 til 1,15)	98 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
Radiologiske funn: Lesjon - vekst Etter behandling	104 per 1000	100 per 1000 (31 til 324)	RR 0,96 (0,30 til 3,11)	98 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
Radiologiske funn: Benmargsødem Etter behandling	313 per 1000	581 per 1000 (359 til 938)	RR 1,86 (1,15 til 3,00)	98 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Smertes Målt med: VAS Skal: 0 til 10	M (SD): 1,1 (1,3)	MD 0,4 høyere (0,16 lavere til 0,96 høyere)	-	98 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d
Livskvalitet - Fysisk helse Målt med: SF-12 Skala: 0 til 100	M (SD): 47,64 (7,14)	MD 3,35 lavere (6,14 lavere til 0,56 lavere)	-	98 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c
Livskvalitet - Psykisk helse Målt med: SF-12 Skala: 0 til 100	M (SD): 49,14 (5,47)	MD 2,03 lavere (4,3 lavere til 0,24 høyere)	-	98 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV a,b,c,d

a. Høy seleksjons- og intervensjonsskjevhet, uklar måle- og rapporteringsskjevhet.

b. Kun én liten studie

c. «Cocktailbehandling» trolig ikke aktuelt i Norge,

d. Konfidensintervall inkluderer både effekt av cocktailbehandling og av sjokkbølgebehandling

KI: Konfidensintervall; **RR:** relativ risiko; **VAS:** visuell analog skala; **M:** gjennomsnitt; **SD:** standardavvik; **MD:** gjennomsnittsforskjell; **RCT:** randomisert kontrollert forsøk

Sikkerhet ved HBO-behandling

I tre av studiene var sikkerhetsutfallene ikke spesifisert (Tabell 9). I de øvrige studiene inngikk angst, kvalme, øreproblemer, synsforstyrrelser og lungekomplikasjoner blant utfallene. Oppfølgingstiden varierte fra 1 måned til 21 år. Pasientene hadde gjennomgående få eller ingen uønskede hendelser som var forbundet med HBO-behandlingen. Vår tillit til data om forekomsten av uønskede hendelser var svært lav på grunn av det svært begrensede kunnskapsgrunnlaget.

Tabell 9: Rapporterte uønskede hendelser

Referanse	Studiedesign	Utfall	N	Antall observasjoner	Oppfølgings-tid
Adkinson 2005	Kasusserie	Komplikasjoner	Uklart	0	1 år
Aitasalo 1995, 1998	Kasusserie	Komplikasjoner (<i>events</i>)	17	0	Uklart
Annanne 2004	RCT	Dødsfall ¹	31	2	1 år
Ashamalla 1996	Kasusserie	Angst Kvalme/oppkast Annet	10	1 2 0	Median 2,5 år (2 md – 4 år)
Bernbeck 2004	Kasusserie	Alvorlige bivirkninger Irritert tromme- hinne/mellomøre Annet	19	0 «Ganske ofte» 0	Uklart
Camporesi 2010	RCT/kasusserie	Cerebrale komplikasjo- ner Øreproblemer Andre komplikasjoner	10	0 0 0	Behandlings- slutt
Davis 1979	Kasusserie	Komplikasjoner	23	0	1 md – 2 år
Epstein 1997, McKenzie 1993	Kasusserie	Sykelighet Synsforstyrrelser	20	0 2	231 md
Fledelius 2002	Kasusserie	Refraktive synsendringer	17	Median 0,62 dioptrier, mer nær- syn/mindre langsynt	Behandlings- slutt
Freiberger 2009	Kasusserie	Lufttrykkskade i mellom- øret Hyperoksisk anfall	65	24 1	Gj. snitt 56 md
Gavriel 2017	Kasusserie	Øreproblemer Paroksymal atrieflimmer Andre komplikasjoner	21	3 1 0	Gj. snitt 2,1 år
Hsu 2010	RCT	Svimmelhet	28	2	Behandlings- slutt
Pott 1999	Kasusserie	Nedsatt lungefunksjon	18	0	6 uker
Torp 2012	Kasusserie	Lungekomplikasjoner	10	1	0,9-259,7 md
Vudiniabola 2000	Kasusserie	Klaustrofobi	17	1	3-13 år
Wong 2008	Kasusserie	Forbigående ubehag i øret Andre komplikasjoner	4	1 0	4 år

¹ Ikke relatert til osteonekrose

Helseøkonomisk evaluering

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Både prioriteringsmeldingen og Helsedirektoratets veileder i økonomisk evaluering av helsetiltak, anbefaler å bruke en kostnadseffektivitetsanalyse med kvalitetsjusterte leveår (QALY) som kvantifisert mål på gode leveår (78;79). Valg av type analyse er imidlertid avhengig av problemstillingen og tilgjengelighet av nødvendig evidens for å lage en økonomisk modell.

Eksisterende litteratur

Fordi det kan være store forskjeller mellom ulike helsesystem i forhold til organisasjon, priser, ressursbruk, osv., er det sjelden at en eksisterende økonomisk analyse av en gitt behandling kan svare på spørsmål om behandlingen blir kostnadseffektiv i en annen sammenheng. Et litteratursøk er ofte nyttig for å avdekke økonomiske modeller som kan gjenbrukes i et annet land, eller for å samle informasjon om sykdomsprogresjon og kilder for livskvalitet ved ulike tilstander.

Vi søkte etter kostnadseffektivitetsanalyser av HBO-behandling ved osteonekrose som kunne brukes i norsk sammenheng. Vi gjennomgikk referansene fra litteratursøket for klinisk effekt (Vedlegg 1) for å finne publikasjoner som rapporterte på kostnadseffektivitet målt som kostnad per QALY eller kostnad per effektenhet, for eksempel kostnad per helbredet pasient. I tillegg søkte vi i HTAi Vortal (www.vortal.htai.org) for å finne andre relevante kostnadseffektivitetsanalyser. I HTAi Vortal kan man gjøre et felles søk på hjemmesiden til HTA-organisasjoner som er medlemmer av INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment). Vi gikk også igjennom referanselister i de inkluderte studiene for å finne relevante kostnadseffektivitetsanalyser.

Vi fant lite forskningsbasert kunnskap om kostnadseffektivitet av HBO-behandling ved osteonekrose. Litteratursøket identifiserte totalt 20 referanser som vi vurderte opp mot inklusjonskriteriene. Basert på titler og sammendrag ekskludert vi fire studier, og vurderte 16 studier i fulltekst, hvorav 13 ble ekskludert. To ekskluderte var av feil studiedesign, to hadde feil populasjon eller indikasjon, to rapporterte på galt klinisk utfall, to hadde ingen økonomiske analyser, og fire rapporterte bare kostnader av behandling. Tre artikler (en systematisk oversikt (42), en HTA-rapport (80) og en rapid review (81)) rapporterte resultater fra kostnadseffektivitetsanalyser for HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven (ORNJ). Ingen av de systematiske oversiktene rapporterte

kostnadseffektivitetsresultater for bruk av HBO-behandling ved medikamentrelatert osteonekrose eller osteonekrose i hofta.

Studier av kostnadseffektivitetsanalyser ved bruk av HBO ved osteoradionekrose i kjeven

De Laet 2008 (81) og Ritchie 2008 (42)

Både De Laet (81) og Ritchie (42) refererte til en retrospektiv kostnadseffektivitetsanalyse gjennomført i Canada av Dempsey og kolleger. Studien inkluderte 21 pasienter som fikk HBO-behandling ved Hamilton Civic Hospitals (Ontario), og ble sammenliknet med en hypotetisk kontrollgruppe på 21 pasienter som fikk konservativ behandling. Utfallet var andel helbredete pasienter, og forventet resultat for kontrollgruppen var basert på litteratur (65% helbredet før rekonstruktiv kirurgi, 23 % helbredet etter kirurgi, og 12% uten helbredet sykdom). Alle 21 HBO-pasienter ble helbredet uten kirurgi mens ca. 18 pasienter i den hypotetiske kontrollgruppen ble helbredet, 14 med og 4 uten kirurgi. Kostnadene var CA\$ 1 327 444 (63 211 per pasient) for kontrollgruppen og CA\$ 211 362 (10 064 per pasient) for HBO-gruppen. Dempsey og kolleger konkluderte at HBO-behandling var mer effektiv og mindre kostbar enn konservativ behandling.

Resultatene ble kritisert av flere årsaker. Antatt utfall i hypotetisk kontrollgruppe var basert på veldig svak evidens og helsegevinsten er derfor veldig usikker. Kostnader for konservativ behandling ble påvirket av både antall innleggelsesdager og kostnad per døgn, opplyst om uten referanser og tolket som for høy. At HBO-behandling var effektivt for alle pasienter virker usannsynlig. Både De Laet og Ritchie mente at resultatene ikke var pålitelige (42;81).

Fornier 2012 (80)

I en HTA-rapport om HBO-behandling for pasienter med stråleskader etter hode- og halskreft, fant Fornier og kolleger ingen relevante resultater om kostnadseffektivitet etter et litteratursøk. I stedet rapporterte de resultater fra en retrospektiv kohortstudie av danske pasienter som de selv gjennomførte. Studien sammenlignet ORNJ- pasienter som fikk konservativ behandling med pasienter som fikk HBO-behandling. Fra en kohort med 215 pasienter fikk 149 pasienter kurativ HBO-behandling, 25 pasienter fikk profylaktisk HBO-behandling og 41 pasienter fikk ingen HBO-behandling. Utfall i ORNJ-kohorten var andel pasienter med sykdomsgrad = 0 (ingen symptomer), mot andel med sykdomsgrad > 0 på siste oppfølging basert på Common Toxicity Criteria v. 3 (82) (Ref, NCI). Blant HBO-pasienter oppnådde 71,3 % sykdomsgrad = 0 mot 53,7 % blant pasienter som ikke fikk HBO-behandling. Studien rapporterte også antall og type kirurgiske prosedyrer blant HBO-pasienter og pasienter som ikke fikk HBO-behandling for å kunne beregne behandlingskostnader. Inkrementell kostnadseffektivitet ble beregnet ut fra effekt- og kostnadsinformasjon. Merkostnader av en ekstra sykdomsfri pasient var DK 296 000 = DK 50 340 (merkostnad) /17,6 % (sykdomsfrie pasienter).

Studien har noen svakheter. Det er vanskelig å tolke resultatene fordi det ikke var mulig å skille mellom pasienter som fikk kurativ- og profylaktisk-HBO. For en stor andel av HBO- og pasienter som ikke fikk HBO-behandling var antall og type kirurgiske prosedyrer ukjent. Dette kan føre til underestimering av kostnader og en overestimering av

verdi for penger ved HBO-behandling. Hvorvidt resultatene er relevante for norske forhold, avhenger av hvor store forskjeller det er organisatorisk og kostnadmessig på HBO-behandling i Danmark og Norge.

HELSEØKONOMISK METODE

Generelt

HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven

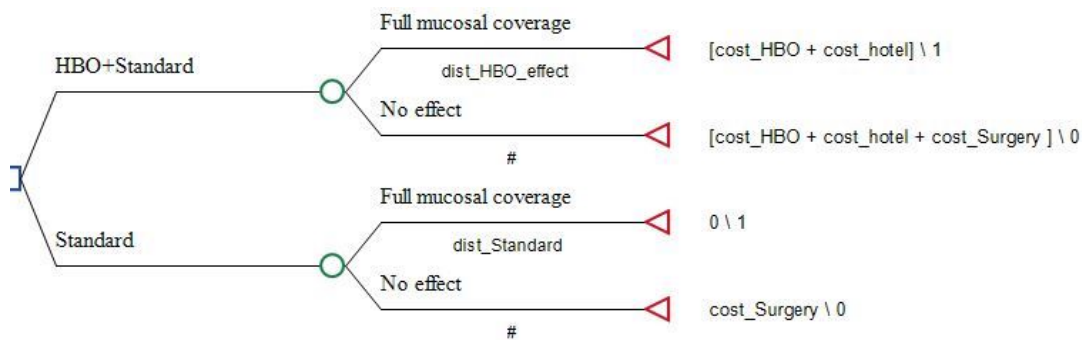
Vi brukte TreeAge (83) til å utføre en kostnadseffektivitetsanalyse («cost-effectiveness analysis», CEA) av hyperbar oksygenbehandling som tillegg til standard behandling, sammenlignet med standard behandling alene for pasienter med osteoradionekrose i kjeve. Vanligvis anbefales det å gjøre en «kostnad per QALY- analyse» («cost utility analysis») hvor effekt måles i kvalitetsjusterte leveår, men vi fant ingen relevante data som kunne brukes til en slik QALY beregning. Derfor ble effekt uttrykt i enheter «helbredet pasient», definert som «fullstendig slimhinnedekning». Relevante kostnader ble uttrykt i norske kroner per pasient, og analysen ble utført i et helsetjenesteperspektiv. Resultatene ble beskrevet i inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøker («incremental cost-effectiveness ratios», ICER), som er et mål for ekstra kostnader per ekstra helseeffekter. Usikkerhet i modellens parametere ble håndtert ved å utføre probabilistiske sensitivitetsanalyser og enveis sensitivitetsanalyser. I tillegg utførte vi en femårs budsjettvirkningsanalyse av HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven.

HBO-behandling ved andre indikasjoner

Resultatene fra kapittelet om klinisk effekt viste usikker effekt av HBO-behandling ved både osteonekrose i hofta og medikamentrelatert osteonekrose i kjeven. Resultatene var av lav eller svært kvalitet. I tillegg var det mangelfull informasjon om sykdomsprogresjon og livskvalitet som kreves i en økonomisk modell. Derfor bestemte vi oss for å bare utføre budsjettkonsekvensanalyser for de to indikasjonene.

Modellstruktur: HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven

Vi brukte en enkel beslutningstremodell (Fig. 2) med en arm for «standard» (konservativ) behandling og en arm for HBO i tillegg til standard behandling. Hver arm har to grener: (1) «fullstendig slimhinnedekning» og (2) ingen effekt.



Figur 2. Beslutningstremodell

Fordi HBO er en tilleggsbehandling, så vi bort fra kostnader ved standard behandling og inkluderte bare merkostnader relatert til HBO-behandling, samt kirurgiske kostnader som påføres av en forverring av tilstanden hvis fullstendig slimhinnedekning ikke oppnås.

Terminale noder på slutten av hver gren definerer gevinst (helseeffekt) og kostnader hvis man lander der. For eksempel, hvis man får fullstendig slimhinnedekning i HBO+standard-armen, er akkumulerte kostnader lik kostnaden av HBO-behandling pluss pasienthotell og reisekostnader (Cost_HBO i Figur 2). Helsegevinst er andel pasienter med fullstendig slimhinnedekning. Hvis behandlingen ikke har effekt, blir kostnaden summen av HBO-behandling, pasienthotell og –reise, og kirurgisk behandling og helsegevinst blir andel pasienter med behov for ytterligere kirurgisk behandling.

Vi gjorde den antakelse at det ikke var noen tilbakefall når fullstendig slimhinnedekning ble oppnådd. Fordi det ikke finnes god informasjon om sykdomsforløpet over tid, utførte vi modellen uten å ta hensyn til hvor langt tid det tar før pasienter progredierer til mer alvorlige sykdomsstadier.

Modellparametere

Klinisk effekt

Vi brukte effektdata for utfallet «fullstendig slimhinnedekning» fra kapittelet om klinisk effekt (RR: 1,30; 95% KI: 1,09 til 1,55), og brukte beta-fordelinger for å ta hensyn til usikkerhet i effektestimater. Basert på forventet absolutt effekt i Tabell 6 var sannsynlighet for fullstendig slimhinnedekning i kontrollgruppen, dvs. med standard behandling, 0,651.

Kostnader

Tabell 10 gir en oversikt av kostnader som ble brukt i modellen. Kostnaden inkluderer HBO-behandling, opphold på pasienthotell i behandlingsperioden, pasientreiser til/fra Bergen og kostnader ved kirurgi i tilfelle osteoradionekrose fortsetter å progrediere etter HBO-behandling. Beregning av ulike kostnadselementer er beskrevet nedenfor.

Tabell 10. Parametere brukt i modellen

Parameter	NOK
Kostnader per pasient	
HBO (30 behandlinger)*	64 500
Pasienthotell (42 dager, full kost)	24 728
Pasientreiser	3 000
Mindre omfattende kirurgi	82 100
Omfattende kirurgi (rekonstruksjon)	414 870
Andre parameter	
Andel pasienter med omfattende kirurgi	0,15
Andel pasienter med mindre omfattende kirurgi	0,85

* Inkluderer pasienthotell for pasienter som er innbyggere i Helse Vest-området.

Hyperbar oksygenbehandling

Kostnadsberegningen for hyperbar oksygenbehandling er basert på tall fra den årlige rapporteringen på kostnad per pasient (KPP) som danner grunnlaget for sykehusfinansiering (84). Beregningen ble gjennomført av Økonomiavdelingen, Haukeland universitetssjukehus, med innspill fra Seksjon for hyperbarmedisin. Tabell 11a viser gjennomsnittskostnader (2017) per enkeltbehandling for alle HBO-pasienter, dvs både de som trenger øyeblikkelig hjelp og de som får elektiv behandling. Tabell 11b er kostnader for pasienter som kun fikk elektiv behandling. Kostnader per elektiv behandling er beregnet til NOK 2 150 og er uavhengige av henvisningsdiagnose. Kostnadsberegningen inkluderer pasienthotellkostnader for de pasientene som er innbyggere i Helse Vest-regionen.

Tabell 11a. HBO-kostnader: alle pasienter (2017)

Kostnadstype	Beløp (2017)
Personell	9 721 870
Øvrig kostnad ^a	62 193
Forbruksmateriell	28 131
Kostnadsreduksjon ^b	- 11 319
Andre forbruksvarer	5 523
Med. teknisk	765 112
Tekstil/vaskeri	251 621
Overhead	431 220
Totalt	11 254 351
Antall behandlinger	4 631
Gjennomsnittskostnad	NOK 2 430

^a Inkluderer pasienthotell for pasienter som bor i Helse Vest-området

^b Kostnadsreduksjon: salgssinntekt tjeneste, eksport

Tabell 11b. HBO-kostnader: elektive pasienter (2017)

Kostnader kun for elektive pasienter	Beløp (2017)
Totalt:	11 254 351
Kostnader spesifikt for øyeblikkelig hjelp	1 388 823
Uten øyeblikkelig hjelp	9 865 528
Antall behandlinger:	4631
Antall øyeblikkelig hjelp-behandlinger	42
Antall uten øyeblikkelig hjelp	4 589
Gjennomsnittskostnad (elektive pasienter)	NOK 2 150

Pasienthotell og pasientreiser

For HBO-pasienter som bor utenfor Helse Vest-regionen blir pasienthotellkostnader dekket av helseforetaket pasienten er hjemmehørende i. Vi antar at disse pasienter bor på hotellet gjennom hele behandlingsperioden, dvs, et opphold på 42 dager for å få 30 i HBO-kammer. Basert på informasjon fra Helse-Bergen er gjennomsnittspris for 42 dager på Haukeland Hotell NOK 32 970, inkludert full kost.

Circa 75 % av pasientene som får elektiv HBO-behandling bor utenfor Helse Vest-regionen (85). Siden pasienthotellkostnader for pasienter som bor i Helse Vest er inkludert i kostnadsberegning for HBO-behandlingen, er gjennomsnittlig opphold på pasienthotell betalt av de andre RHFene $\text{NOK } 32\,970 \times 0,75 = \text{NOK } 24\,728$.

Pasientreiser dekkes også av helsetjenesten. For å estimere reisekostnader per pasient brukte vi gjennomsnittspris på en flybillett tur-retur Bergen fra to flyplasser i hver RHF-region multiplisert med andel HBO-pasienter fra tilsvarende region. Vi inkluderte en ekstra NOK 1 000 for å dekke reiser til og fra flyplassen. Totalt estimerte reisekostnader per pasient var NOK 3 000.

Kostnader ved kirurgi

Uten fullstendig slimhinnedekning er det stor sannsynlighet for at tilstanden forverres til mer alvorlige stadier av osteoradionekrose og kirurgi blir nødvendig. Kostnad per kirurgisk prosedyre regnes ut fra kostnad per DRG poeng (NOK 43 428, i 2018) multipliserte med prosedyrens DRG-vekt. Omfattende rekonstruksjon har en DRG-vekt på 9,553 og kostnad på ca. NOK 414 870. For mindre omfattende kirurgi er DRG-vekt 1,89 og kostnad av prosedyre ca. NOK 82 100.

Det finnes lite informasjon på andel pasienter med progrediert sykdom som får mindre omfattende kirurgi, rekonstruksjon eller både og. Vi antok i et standard scenario at 15 % av pasientene fikk rekonstruksjon og 85 % fikk mindre omfattende kirurgi, men endret tallene i en sensitivitetsanalyse. Totale kirurgiske kostnader for andel pasienter som får de ulike typer kirurgi er ca. $\text{NOK } (414\,870 \times 0,15) + (82\,100 \times 0,85) = \text{NOK } 132\,000$.

RESULTATER

Standardanalyse — inkrementelle kostnadseffektestimater (ICER)

Resultater fra modellen er uttrykt i forhold til behandling av en pasient (Tabell 12). Ved standard behandling er forventet kostnad per pasient NOK 46 070 og andel pasienter med fullstendig slimhinnedekning 0,651. HBO-behandling i tillegg til standard behandling har forventet kostnad per pasient på NOK 112 560 og forventet andel pasienter med fullstendig slimhinnedekning er 0,846. Inkrementelle kostnader av HBO-behandling er NOK 66 490 og inkrementell effekt er en andel pasienter med fullstendig slimhinnedekning på 0,195. Inkrementell kostnadseffektivitetsbrøk (ICER), som gir ekstra kostnad av å få en ekstra pasient med fullstendig slimhinnedekning, er NOK 340 975.

Tabell 12. Forventede totale kostnader og effekter for de alternative intervensjonene

Intervensjon	Kostnad per pasient (NOK)	Effekt (andel pasienter med fullstendig slimhinnedekning)
(1) HBO + Standard	112 560	0,846
(2) Standard	46 070	0,651
Inkrementelle (2-1)	66 490	0,195
Kostnad per fullstendig slimhinnedekning (= IK / IE)	340 975	

I motsetning til en kostnad per QALY-analyse finnes det ingen terskelverdi for å bestemme om en kostnad på NOK 340 975 per helbredet pasient kan tolkes som hensiktsmessig ressursbruk. Uten muligheten til å beregne QALYs har vi heller ikke grunnlag for å estimere alvorlighetsgrad av osteoradionekrose i kjeven.

Sensitivitetsanalyser

Enveis sensitivitetsanalyse

Usikkerheten om hvor mange pasienter som trenger kirurgisk rekonstruksjon kan i stor grad påvirke resultater av standard modell fordi kostnaden av kirurgi er betydelig. Vi utførte en enveis sensitivitetsanalyse for å vurdere effekten av å øke eller senke antatt andel pasienter som trenger rekonstruksjon av kjeven. Vi varierte andelen mellom 5 % og 85 % uten å endre andre variabler i modellen. I basisanalysen antok vi at 15 % av pasientene fikk kirurgisk rekonstruksjon av kjeven og 85 % fikk mindre omfattende i kirurgi. Kostnad per pasient med fullstendig slimhinnedekning var da NOK 340 975. Med en andel på 5% er kostnaden per fullstendig slimhinnedekning NOK 382 465. Hvis andelen som trenger rekonstruksjon er 85 %, er kostnaden per fullstendig slimhinnedekning bare NOK 50 570.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse

Probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres ved bruk av en fordeling i stedet for et punkttestimat på effekt. Hver gang modellen kjøres er et annet punkt plukket fra den relevante fordelingen. Vi inkluderte fordelinger for absolutt effekt av HBO-behandling i tillegg til standard behandling, og kjørte modellen 10 000 ganger. I standardanalysen var kostnad per helbredet pasient NOK 340 975. Under probabilistisk analyse med maksimal effekt (RR=1,55) av HBO-behandling var kostnad per effekt NOK 268 515, og med minimal effekt (RR=1,09) var kostnad per helbredet pasient NOK 491 000.

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten i et nasjonalt perspektiv ønskes belyst. anbefalt tidshorison for legemidler er fem år.

Budsjettvirkninger: HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven

Osteoradionekrose er en sjelden bivirkning av strålebehandling ved hode- og halskreft. De siste fire årene har i gjennomsnitt ca. 17 pasienter fått HBO-behandling for osteoradionekrose i kjeven. Kostnader per pasient ved HBO-behandling er NOK 112 560, inkludert pasienthotell og -reiser, og kirurgisk behandling av pasienter som ikke har oppnådd fullstendig slimhinnedekning. Hvis vi antar at alle prosedyrer foregår i løpet av et år, er årlig kostnad på behandling av 17 pasienter NOK 2 083 520. Uten HBO-behandling blir totale kostnader per pasient NOK 46 070, og totale kostnader per år NOK 783 190. Etter fem år med diskontering på 4 % er merkostnader av HBO-behandling NOK 6 020 392, men ca. 3,5 flere pasienter oppnår fullstendig slimhinnedekning per år (17,5 over fem år), enn hvis de hadde blitt behandlet med bare standard behandling.

Det bør bemerkes at HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven ble godkjent som en elektiv behandling ved Haukeland universitetssykehus før nye metoder startet å behandle saken. Derfor er «merkostnader» av behandlingen allerede inkludert i spesialisthelsetjenestens budsjett.

Tabell 13. Merkostnader: HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven*

År	1	2	3	4	5	Total (NOK over 5 år)
HBO + Standard	2 083 520	2 003 385	1 926 331	1 852 242	1 781 002	9 646 479
Standard	783 190	753 067	724 103	696 253	669 474	3 626 088
Merkostnad	1 300 330	1 250 317	1 202 228	1 155 989	1 111 528	6 020 392

* Diskontering: 4%

Budsjettvirkninger: HBO-behandling ved osteonekrose i hofta

Resultatene i effektkapittelet angående HBO-behandling av osteonekrose i hofta, danner ikke grunnlag for en kostnadseffektivitetsanalyse. Derimot kan vi se på forventede

behandlingskostnader for den potensielle pasientpopulasjonen. Det finnes lite dokumentasjon om forekomst av osteonekrose i hofta. En norsk rapport (9) viser at osteonekrose var hovedårsaken til 226 av nesten 9000 primære hofteproteseoperasjoner i 2016. Vi antar at 200 nye pasienter per år får behandling (30 enkeltbehandlinger). Uten informasjon om pasientenes bosted, antar vi at fordeling av hoftebruddpasienter blant RHFene gjenspeiler fordeling av total HBO-pasientpopulasjon på Haukeland universitetssykehus. Vi bruker derfor de samme kostnadene per pasienthotellopphold og pasientreiser som ble brukt for osteoradionekrose i kjeven. Uten god informasjon om sykdomsforløp etter HBO-behandling, sannsynligheten for behov for en protese og kirurgi, eller sykdomsforløp og kostnader uten HBO-behandling, er det vanskelig å vite hvilke andre behandlinger som gjøres i femårsperioden.

En økning i HBO-pasienter på 200 årlig vil ha stor innvirkning på kapasiteten ved Seksjon for hyperbarmedisin. Nåværende behandling bruker 220 av 226 mulige dager og har ventetid før innkalling til behandling på ca. tre måneder. Et tillegg på 200 flere pasienter per år, kan øke ventetiden over den maksimalt seks måneders ventetidsgrensen, og medføre behov for ekstra kapasitet. Utbygging av ekstra kamre vil medføre økte kapitalkostnader. Behov for flere rom på pasienthotell kan også oppstå.

Tabell 14. Femårs kostnader ved HBO-behandling av osteonekrose i hofta*

År	1	2	3	4	5	Total (NOK over 5 år)
HBO	18 446 000	17 736 538	17 054 364	16 398 427	15 767 718	66 957 047

* Diskontering: 4%

Budsjettvirkninger: HBO-behandling ved medikamentrelatert osteonekrose i kjeven

Den siste osteonekroseindikasjon som er inkludert i kapittelet om klinisk effekt er medikamentrelatert osteonekrose i kjeven (MRON). Kunnskapsgrunnlaget er en RCT med 46 pasienter som ikke fant noen signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen (HBO + standard behandling for MRON) og kontrollgruppen. Intervensjonsgruppen fikk 40 HBO-behandlinger fordelt på to timer to ganger per dag over fire uker. Forekomsten av MRON er lav, 110 i Norge, men muligens underrapportert (86). For å regne ut femårs kostnader for HBO-behandling av MRON brukte vi de samme kostnadene per behandling og pasientreise, men justerte pasienthotellkostnader med hensyn til et kortere opphold. Vi antar at hotellkostnader blir NOK 8500 per fire ukers opphold. HBO-kostnader er NOK 86000 og reisekostnader er NOK 3000. Antall pasienter er estimert til 50 per år.

Tabell 15. Femårskostnader for HBO-behandling av MRON*

År	1	2	3	4	5	Total (NOK over 5 år)
HBO	3 799 500	3 653 365	3 377 742	3 002 800	2 566 806	16 400 213

* Diskontering: 4%

Diskusjon

Hovedfunn – Effekt og sikkerhet

Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

Vi inkluderte to systematiske oversikter, to RCTer og 13 kasusstudier i denne metodevurderingen.

Bennett og kollegaer inkluderte tre RCTer om effekter av HBO-behandling av strålerelatert osteonekrose i kjeven (40). Flere pasienter som fikk HBO-behandling oppnådde fullstendig slimhinnedekning av kjevebenet enn i kontrollgruppene. Effektestimatet for fravær av osteonekrose etter ett år hadde et konfidensintervall som innebar flere muligheter: flere, færre eller like mange oppnår fravær av osteonekrose med HBO-behandling sammenliknet med standard behandling.

Beth-Tasdogan og kollegaer inkluderte én RCT som undersøkte effekten av HBO-behandling for medikamentrelatert osteonekrose på tilheling (47). Effektestimatet med konfidensintervall innebar flere sannsynlige muligheter: flere, færre eller like mange oppnår tilheling med HBO-behandling sammenliknet med standard behandling.

De to RCTene undersøkte effekten av HBO-behandling for osteonekrose i hofteledd, men kun én av dem rapporterte data vi kunne beregne effektestimater av. Hsu og medarbeidere sammenliknet en «cocktailbehandling» som inkluderte HBO med sjokkbølgebehandling (57). Utfallene var leddoverlevelse, radiologiske funn, smerter og livskvalitet. Effektestimatene med konfidensintervaller innebar for samtlige utfall flere sannsynlige muligheter: en fordelaktig, skadelig eller ingen effekt av «cocktailbehandling» sammenliknet med sjokkbølgebehandling.

Resultater fra 13 kasusstudier og tre RCTer (hvorav en hentet fra en systematisk oversikt) indikerte få eller ingen uønskete hendelser knyttet til HBO-behandling.

Kvaliteten på forskningsresultatene

Vi inkluderte to systematiske oversikter som vi vurderte å være av høy kvalitet. Det vil si at vi har stor tiltro til at forfatterne har brukt gode metoder for å finne, vurdere og oppsummere relevant forskning. De systematiske oversiktene så ikke ut til å være utdatert selv om litteratursøkene var fra henholdsvis desember 2015 og november 2016, for vi fant ingen nyere studier som kunne vært inkludert. Vi inkluderte to utfall fra tre RCTer i oversikten som sammenliknet HBO-behandling med standard behandling for

strålerelatert osteonekrose. Tilliten til effektestimatene (GRADE) var henholdsvis midt (for utfallet fullstendig slimhinnedekning av kjevebeinet) og svært lav (for utfallet fravær av osteonekrose etter ett år). Fra RCTen i oversikten som sammenliknet HBO-behandling med standard behandling av medikamentrelatert osteonekrose inkluderte vi ett utfall: tilheling. Tillit til effektestimatet for dette utfallet var svært lav.

Av de to RCTene vi inkluderte selv, var det kun mulig å beregne effektestimater fra den ene. Uppresise effektestimater, samt studiens risiko for seleksjons- og intervensjons-skjevheter og begrensede utvalgsstørrelse, gjør at vi har svært lav tillit til samtlige effektestimater.

Når det gjelder uønskete hendelser knyttet til HBO-behandling, var resultatene i all hovedsak basert på data fra kassuserier. Det er ikke uvanlig å inkludere observasjonsstudier for å undersøke sjeldne hendelser og hendelser som inntreffer på sikt, fordi disse hendelsene ofte ikke registreres i kontrollerte forsøk. Kassuserier innebærer en høy risiko for systematiske feilobservasjoner, og det er vanskelig å vurdere både hvorvidt forekomsten av bi- og skadevirkninger er representativ for populasjonen, og hvorvidt det er en kausal sammenheng mellom intervensjon og utfall.

Styrker og svakheter

Mulige begrensninger ved systematiske oversikter

Det er en styrke ved denne metodevurderingen at den bygger på en systematisk oversikten med et nylig og grundig litteratursøk ved hjelp av en eksplisitt søkestrategi og parvise, uavhengige vurderinger av studienes valgbarhet ([se prosjektplan](#)). Vi har også gjort parvise, uavhengige vurderinger av den metodiske kvaliteten (risiko for skjevheter) ved de inkluderte studiene, og vår tillit til effektestimatene er basert på GRADE-metodikk. Disse uavhengige vurderingene reduserer risikoen for skjevheter i vårt eget arbeid. Videre har vi kvalitetssikret den systematiske oversikten ved å rådføre oss med tre eksperter på osteonekrose og HBO-behandling, og inkorporert vurderinger fra to eksterne fagfeller i rapporten.

Selv om litteratursøket og –utvelgelsen har vært grundig, kan vi ikke utelukke at vi har gått glipp av potensielt relevante studier. En iboende svakhet ved systematiske oversikter er at de blir utdaterte når nye studier publiseres. Denne systematiske oversikten er oppdatert per april 2018.

Ettersom denne systematiske oversikten hadde til hensikt å undersøke effekt av HBO-behandling ved etablert osteonekrose, har vi ekskludert studier om profylaktisk HBO-behandling. Det er mulig noen vil oppfatte dette som en begrensning ved vår systematiske oversikt. Vi mener imidlertid at profylaktisk HBO-behandling er en egen problemstilling som bør besvares i en separat metodevurdering.

Hvor generaliserbare er resultatene?

Hvis resultatene hadde vært mer pålitelige, ville vi vurdert populasjon, tiltak og sammenlikning i studien om HBO-behandling av henholdsvis stråle- og medikamentrelatert

osteonekrose som overførbart til en norsk setting. Det er større grunn til å betvile at resultatene fra Hsu 2010 om en HBO-behandling kombinert med blant annet sjokkbølge-terapi (57) ville kunne overføres til Norge. Det er tre hovedårsaker til dette: 1) HBO-doseringen var lavere enn det som vanligvis er anbefalt, 2) kombinasjonsbehandlingen er ikke aktuell å bruke i Norge, 3) sjokkbølgebehandling brukes ikke for å behandle osteonekrose i Norge.

Overensstemmelse med andre oversikter

Stemmer den systematiske oversikten overens med andre oversikter?

Mens det foreligger flere gode og oppdaterte systematiske oversikter om HBO-behandling av henholdsvis stråle- og medikamentrelatert osteonekrose, fant vi kun to om HBO-behandling av idiopatisk osteonekrose. IQWiG 2007 hadde et utdatert litteratursøk og identifiserte ingen relevante studier (44). Li 2017 inkluderte sju kinesiske studier som hverken ble fanget opp av vårt litteratursøk eller lot seg finne på andre måter (87). I tillegg inkluderte den to vestlige studier som vi også identifiserte i vårt søk. Utover dette fanget vi opp en RCT som ikke inngikk i den kinesiske oversikten.. Li 2017 konkluderte med at HBO-behandling kan ha en betydelig «klinisk effekt» hos personer med osteonekrose i femurhodet, mens vi ikke kan konkludere om effekten av behandlingen.

Helseøkonomi

Hovedfunn

Basert på klinisk evidens i den rapporten og informasjon om kostnader fra Økonomiavdelingen, Haukeland universitetssjukehus, med innspill fra Seksjon for hyperbarmedisin, var det mulig å bygge en enkel økonomisk modell. Vi vurderte kostnadseffektivitet av hyperbar oksygenbehandling som tillegg til standardbehandling ved osteoradionekrose i kjeven, mot standardbehandling alene. Resultatene er uttrykt som en inkrementell kostnadseffektivitetsbrøk (ICER) hvor kostnader er målt i norske kroner og effekt er uttrykt som en pasient som oppnår fullstendig slimhinnedekning.

Gitt modellens antagelser, fant vi at kostnaden av en ekstra helbredet pasient var NOK 340 940. Tallet varierte med hensyn til konfidensintervallet for behandlingseffekt. Når HBO-behandling var mer effektiv var kostnad per ekstra fullstendig slimhinnedekning lavere, NOK 268 515, mens en mindre effektivbehandling førte til en høyere kostnad per fullstendig slimhinnedekning, NOK 491 000. Kostnadseffektiviteten av behandling var også påvirket av andel pasienter som krevde omfattende kirurgisk rekonstruksjon av kjeven. Med en andel pasienter på fem prosent er ICER NOK 382 465, mens hvis 85 % trenger rekonstruksjon er ICER NOK 50 570.

Budsjettvirkningsanalysen ser på merkostnader over fem år av å inføre HBO-behandling som tillegg til standardbehandling i forhold til bare å bruke standardbehandling. Det er antatt at 17 pasienter behandles hvert år. Totale merkostnader over

fem år er NOK 6 020 392, med det resultat at 17,5 ekstra pasienter blir helbredet i løpet av perioden.

På grunn av mangelfull evidens var det ikke mulig å bygge modeller for å vurdere kostnadseffektiviteten av HBO-behandling ved hverken osteonekrose i hofta eller medikamentrelatert osteonekrose i kjeven (MRON). Budsjettvirkningsanalyser viste at HBO-behandling av MRON koster NOK 16 400 213 over fem år for å behandle 50 pasienter årlig. Behandling av 200 pasienter per år med osteonekrose i hofta kan koste NOK 18 446 000 over fem år, og muligens føre til behov for ekstra HBO-kamre og flere rom på pasienthotell. I begge tilfeller var det umulig å beregne merkostnader i forhold til standard behandling.

Styrker og svakheter ved den helseøkonomiske evalueringen

Det økonomiske kunnskapsgrunnlaget om bruk av HBO-behandling ved osteonekrose er svært begrenset, med bare to studier som ser på kostnadseffektivitet av HBO-behandling. Vår helseøkonomiske modell for HBO-behandling av osteoradionekrose i kjeven gir et visst grunnlag for prioriteringsbeslutninger som tar hensyn til en norsk sammenheng.

På grunn av mangelfull informasjon om sykdomsforløp og livskvalitet, er imidlertid kostnadseffektivitetsmodellen vi utviklet svært forenklet og i stor grad basert på noen sterke antagelser som kan påvirke resultatene.

Det viktigste problemet er at resultatene ikke kan uttrykkes som kostnader per QALY og derfor mister vi muligheten til å vurdere både alvorlighetsgrad av sykdommen og om behandlingen er kostnadseffektiv gitt en grenseverdi for betalingsvillighet i forhold til kostnad per QALY. I stedet må beslutningstaker bestemme om ekstrakostnaden av en ekstra pasient som når fullstendig slimhinnedekning kan tolkes som hensiktsmessig ressursbruk.

Andre antagelser i modellen kan vurderes i forhold til hvordan resultatene endres med en forandring i antagelsen. Vi antok at pasienter er helbredet hvis fullstendig slimhinnedekning oppnås. Hvis tilbakefall er mulig vil HBO-behandling være mindre effektiv og kostnader per pasient som trolig er helbredet øker. Antagelser rundt hvor stor andel pasienter som må opereres ved sykdomsprogresjon og med hvilke typer kirurgi, påvirker kostnader. Jo større andel som får rekonstruksjonskirurgi, jo lavere blir kostnad per helbredet pasient.

Stemmer den helseøkonomiske evalueringen overens med andre studier?

Det finnes ingen direkte sammenlignbare studier om HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven. En dansk HTA-rapport (80) presenterte resultater som peker i samme retning som våre resultater, men det er uklart om pasientpopulasjonen var den samme som vi var interessert i her, og potensielle forskjeller i organisering av helsetjenester kan ha påvirkning på kostnader.

Kunnskapshull

Kunnskapsgrunnlaget er særlig mangelfullt for pasientgruppen med idiopatisk osteonekrose, hvor vi vet lite om effekt av HBO-behandling *per se*, og ikke som en del av en kombinasjonsbehandling. Videre mangler vi studier med sammenlikningsbetingelser som likner norsk standard behandling.

Også når det gjelder stråle- og medikamentrelatert osteonekrose er studiene få og effektestimaterne i all hovedsak usikre. Vi fant ingen effektstudier av barn, og ingen langtidsutfall.

Det finnes svært lite økonomisk kunnskapsgrunnlag om HBO-behandling ved osteoradionekrose i kjeven, medikamentrelatert osteonekrose og osteonekrose i hofta. Ufullstendig informasjon om sykdomsforløp for alle indikasjoner gjør det vanskelig å bygge en pålitelig kostnadseffektivitetsmodell. I tillegg er det nødvendig med bedre informasjon om sykdomsforløp. For å kunne vurdere kostnadseffektivitet av HBO-behandling er det særlig nødvendig med informasjon om livskvalitet målt med en MAUI (multi-attribute utility instrument) som EQ-5D, SF-6D, 15-D eller Health Utilities Index (HUI). En MAUI gjør det mulig å oversette livskvalitetsinformasjon fra pasienter til QALY-verdier som er nødvendig for å bestemme om en behandling er kostnadseffektiv og om sykdom kan tolkes som alvorlig.

Konklusjon

HBO-behandling av strålerelatert osteonekrose kan føre til at flere pasienter oppnår fullstendig slimhinnedekning av kjevebeinet enn med standard behandling. Denne behandlingsformen kan tolkes som kostnadseffektiv hvis en tar utgangspunkt i en betalingsvillighet for en ekstra pasient som når fullstendig slimhinnedekning på mer enn ca. NOK 341 000. Tallet avhenger av antakelser om hvor stor andel pasienter som trenger rekonstruksjonskirurgi, og hvor mange pasienter som progredierer til mer alvorlige stadier hvis fullstendig slimhinnedekning ikke oppnås. Budsjettvirkningsanalysen viser at totale merkostnader over fem år er ca. NOK 6 020 400.

Det forskningsbaserte kunnskapsgrunnet er for usikkert til svare på spørsmålet om effekt og sikkerhet ved HBO-behandling på andre utfall og andre typer osteonekrose. Vi vet altså ikke om HBO i tillegg til standard behandling gir bedre, dårligere eller like resultater sammenlignet med annen eller ingen behandling, når det gjelder noen av utfallene i de inkluderte studiene.

For å kunne gi bedre forskningsbaserte svar på spørsmål om effekt av HBO-behandling, bør framtidige studier både ha store nok utvalg, gode, kontrollerte og prospektive design, langtidsoppfølging og relevante utfall. Barn bør også inkluderes i studiene.

Referanser

1. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World journal of orthopedics* 2015;6(8):590-601.
2. Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, Glyn-Jones S, Prieto-Alhambra D, Judge A, et al. The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study. *The Lancet* 389(10077):1424-30.
3. National Joint Registry for England Wales Northern Ireland and the Isle of Man. 14th Annual Report. Surgical data to 31 December 2016. [lest 16. februar]. Tilgjengelig fra:
<http://www.njrreports.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2014th%20Annual%20Report%202017.pdf>
4. Gardeniers J. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO committee on terminology and classification. *ARCO Newsletter* 1992;4(4):41-6.
5. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67(1):3-9.
6. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(1):34-41.
7. Choi H-R, Steinberg ME, Y. Cheng E. Osteonecrosis of the femoral head: diagnosis and classification systems. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2015;8(3):210-20.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2014;72(10):1938-56.
9. Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd. Årsrapport. Bergen: Helse Bergen HF Ok, Haukeland universitetssjukehus; 2017.
10. Koren L, Ginesin E, Melamed Y, Norman D, Levin D, Peled E. Hyperbaric oxygen for stage I and II femoral head osteonecrosis. *Orthopedics* 2015;38(3):e200-5.
11. Jones LC, Mont MA. Osteonecrosis (avascular necrosis of bone). *UptoDate*. [oppdatert 8. nov. 2016; lest 20. feb. 2018]. Tilgjengelig fra:
<https://www.uptodate.com/contents/osteonecrosis-avascular-necrosis-of-bone#H37>
12. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Ramon Y, Levin D, Norman D, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85(3):371-5.
13. Uzun G, Mutluoglu M, Ersen O, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a review of the current literature. *Undersea Hyperb Med* 2016;43(3):189-99.
14. Hadi HA, Smerdon G, Fox SW. Osteoclastic resorptive capacity is suppressed in patients receiving hyperbaric oxygen therapy. *Acta orthopaedica* 2015;86(2):264-9.

15. Helse Bergen Haukeland universitetssykehus. Hyperbarmedisin. Velkommen til behandling. Bergen: Helse Bergen Haukeland universitetssykehus; 2018.
16. Rollason V, Laverriere A, MacDonald LC, Walsh T, Tramer MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008455.
17. Lauvrak V, Frønsdal K, Ormstad S, Vaagbø G, Fure B. Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; helsetjenesten Nkf; 2015.
18. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;(4).
19. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2017;47(1):24-32.
20. Weaver L, red. Hyperbaric oxygen therapy. Indications. 13 utg. Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2014.
21. Slik oppsummerer vi forskning. Metodebok. Folkehelseinstituttet. [lest 10. jan. 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>
22. Curi MM, Dib LL, Kowalski LP. Management of refractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;29(6):430-4.
23. Gawronski KM, Prasad MR, Backes CR, Lehman KJ, Gardner DK, Cordero L. Neonatal outcomes following in utero exposure to buprenorphine/naloxone or methadone. *SAGE Open Med* 2014;2:2050312114530282.
24. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.
25. Barilaro G, Masala IF, Parracchini R, Iesu C, Caddia G, Sarzi-Puttini P, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in orthopedics and rheumatological diseases. *Israel Medical Association Journal* 2017;19(7):429-34.
26. Bessereau J, Annane D. Treatment of osteoradionecrosis of the jaw: The case against the use of hyperbaric oxygen. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;68(8):1907-10.
27. Camporesi E, Vezzani G, Zanon V, Manelli D, Enten G, Quartesan S, et al. Review on hyperbaric oxygen treatment in femoral head necrosis. *Undersea & Hyperbaric Medicine* 2017;44(6):497-508.
28. Gunes A, Aktas S. A review of hyperbaric oxygen therapy for avascular necrosis. *Acta medica mediterranea* [Internet]. 2017; 33(1):[29-34 s.]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/609/CN-01327609/frame.html>
29. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment.[Erratum appears in *Diving Hyperb Med*. 2017 Jun;47(2):131-132; PMID: 28641327]. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2017;47(1):24-32.
30. Mitton C, Hailey D. Hyperbaric oxygen treatment in Alberta 1998. Tilgjengelig fra: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=31998008642>
31. Osmani F, Thakkar S, Vigdorchik J. The utility of conservative treatment modalities in the management of osteonecrosis: A systematic review. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2017;75(3):186-92.
32. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: The evidence base for treatment-

- dependent frequency, current management strategies, and future studies. Supportive Care in Cancer 2010;18(8):1089-98.
33. Pitak-Arnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chainé A, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: An analysis of evidence. European Journal of Surgical Oncology 2008;34(10):1123-34.
 34. Roth A, Beckmann J, Smolenski U, Fischer A, Jäger M, Tingart M, et al. [S3 guideline. Part 2: Non-Traumatic Avascular Femoral Head Necrosis in Adults - Untreated Course and Conservative Treatment]. Zeitschrift für Orthopädie & Unfallchirurgie 2015;153(5):488-97.
 35. Saunders P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts and crush injury (Structured abstract)2000; (2):[52 s.]. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12000008582/frame.html>
 36. Sultan A, Hanna GJ, Margalit DN, Chau N, Goguen LA, Marty FM, et al. The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline.[Erratum for Oncologist. 2017 Mar;22(3):343-350; PMID: 28209748]. Oncologist 2017;22(11):1413.
 37. Uzun G, Mutluoglu M, Ersen O, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a review of the current literature. Undersea & hyperbaric medicine: journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc 2016;43(3):189-99.
 38. Wang C, Schwaartzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J, Yang GP, et al. Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. Archives of Surgery 2003;138(3):272-80.
 39. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2005;(3):CD005005.
 40. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (4). Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005005.pub4/abstract>
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005005.pub4/abstract;jsessionid=8847BAF69FA3B0DD48DB35B686331D76.f01t03>
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005005.pub4/abstract;jsessionid=CEBC4857B6BFCC1C43704DD27E888904.f02t01>
 41. Boudreau R MK, McGill S. Hyperbaric oxygen therapy for difficult wound healing: systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010. Tilgjengelig fra: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/M0016_HBOT_L3_e.pdf
 42. Ritchie K BS, Craig J, Macpherson K, Mandava L, McIntosh H, Wilson S. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy. HTA programme: Systematic Review 2. 2008.
 43. Villanueva E, Johnston R, Clavisi O, Burrows E, Bernath V, Rajendran M, et al. Hyperbaric oxygen therapy (Structured abstract)2000; (2):[131 s.]. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12002008117/frame.html>
 44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Hyperbare Sauerstofftherapie bei der idiopathischen Femurkopfnekrose des Erwachsenen. Köln: IQWiG; 2007. IQWiG-Berichte. 23. Tilgjengelig fra: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/non-drug->

- [interentions/n-projekte/n06-01d-hyperbaric-oxygen-therapy-for-idiopathic-osteonecrosis-of-the-femoral-head-in-adults.1174.html](https://www.cochrane.org/rev59/interentions/n-projekte/n06-01d-hyperbaric-oxygen-therapy-for-idiopathic-osteonecrosis-of-the-femoral-head-in-adults.1174.html)
45. Li W, Ye Z, Wang W, Wang K, Li L, Zhao D. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis : A systematic review and meta-analysis. *Orthopade* 2017;46(5):440-6.
 46. Rollason V, Laverriere A, Macdonald LCI, Walsh T, Tramer MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;2016 (2) (no pagination)(CD008455).
 47. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2017 (10) (no pagination)(CD012432).
 48. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Géhanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2004; 22(24):[4893-900 s.]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/883/CN-00501883/frame.html>
 49. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 1985;111(1):49-54.
 50. Marx R. Bony reconstruction of the jaw. I: Kindwall EP, Whelan HT, red. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2 utg. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company; 1999.
 51. Freiburger J, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman H, Kraft K, Stolp B, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of oral and maxillofacial surgery* [Internet]. 2012; 70(7):[1573-83 s.]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/977/CN-00830977/frame.html>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239112004314?via%3Dihub>
 52. NCT00760682. Hyperbaric Oxygen Treatment of Mandibular Osteoradionecrosis. A Randomized Clinical Study[lest]. Tilgjengelig fra: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760682>
 53. NCT00989820. Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Osteoradionecrosis[lest]. Tilgjengelig fra: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989820>
 54. NCT02932501. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Registry: ClinicalTrials.gov [oppdatert 3 . juli 2018; lest]. Tilgjengelig fra: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932501>
 55. NCT00462098. Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen in Patients Who Have Taken Bisphosphonates[lest]. Tilgjengelig fra: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00462098>
 56. Camporesi E, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek T. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. *Journal of arthroplasty* [Internet]. 2010; 25(6 Suppl):[118-23 s.]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/444/CN-00768444/frame.html>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540310003190?via%3Dihub>
 57. Hsu S, Wang C, Lee M, Chan Y, Huang C, Yang K. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* [Internet]. 2010; 130(1):[23-9 s.]. Tilgjengelig fra:

<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/538/CN-00785538/frame.html>

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00402-009-0918-5.pdf>

58. Niezgoda JA, Serena TE, Carter MJ. Outcomes of Radiation Injuries Using Hyperbaric Oxygen Therapy: An Observational Cohort Study. *Advances in Skin & Wound Care* 2016;29(1):12-9.
59. Gaggl A, Maier A, Schultes G, Santler G, Karcher H, Schmolle-Juttner F. The role of postoperative hyperbaric oxygen therapy for the treatment of severe osteoradionecrosis of the mandible. *Stomatologie (bucharest, romania)* [Internet]. 2000; 97(6):[147-53 s.]. Tilgjengelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/880/CN-00359880/frame.html>
60. Lin HY, Ku CH, Liu DW, Chao HL, Lin CS, Jen YM. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-associated tissue necroses: is it safe in patients with locoregionally recurrent and then successfully salvaged head-and-neck cancers? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009;74(4):1077-82.
61. Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;38(3):173-6.
62. Sawhney R, Ducic Y. Management of pathologic fractures of the mandible secondary to osteoradionecrosis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2013;148(1):54-8.
63. Adkinson C, Anderson T, Chavez J, Collier R, MacLeod S, Nicholson C, et al. Hyperbaric oxygen therapy: a meeting place for medicine and dentistry. *Minnesota medicine* 2005;88(8):42-5.
64. Aitasalo K, Grenman R, Virolainen E, Niinikoski J, Klossner J. A modified protocol to treat early osteoradionecrosis of the mandible. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* 1995;22(2):161-70.
65. Aitasalo K, Niinikoski J, Grenman R, Virolainen E. A modified protocol for early treatment of osteomyelitis and osteoradionecrosis of the mandible. *Head and Neck* 1998;20(5):411-7.
66. Ashamalla HL, Thom SR, Goldwein JW. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced sequelae in children: The University of Pennsylvania experience. *Cancer* 1996;77(11):2407-12.
67. Bernbeck B, Christaras A, Krauth K, Lentrodt S, Strelow H, Schaper J, et al. Bone marrow oedema and aseptic osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia or Non-Hodgkin-lymphoma treated with hyperbaric-oxygen-therapy (HBO): An approach to cure? *BME/AON and hyperbaric oxygen therapy as a treatment modality. Klinische Padiatrie* 2004;216(6):370-8.
68. Davis JC, Dunn JM, Gates GA, Heimbach RD. Hyperbaric oxygen. A new adjunct in the management of radiation necrosis. *Archives of Otolaryngology* 1979;105(2):58-61.
69. Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Lepawsky M, Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: a long-term follow-up study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 1997;83(6):657-62.
70. Fledelius HC, Jansen EC, Thorn J. Refractive change during hyperbaric oxygen therapy. A clinical trial including ultrasound oculometry. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2002;80(2):188-90.
71. Freiburger JJ, Yoo DS, de Lisle Dear G, McGraw TA, Blakey GH, Padilla Burgos R, et al. MultiModality Surgical and Hyperbaric Management of Mandibular

- Osteoradionecrosis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009;75(3):717-24.
72. Gavriel H, Eviatar E, Abu Eta R. Hyperbaric oxygen therapy for maxillary bone radiation-induced injury: A 15-year single-center experience. *Head and Neck* 2017;39(2):275-8.
 73. McKenzie MR, Wong FLW, Epstein JB, Lepawsky M. Hyperbaric oxygen and postradiation osteonecrosis of the mandible. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 1993;29(3):201-7.
 74. Pott F, Westergaard P, Mortensen J, Jansen EC. Hyperbaric oxygen treatment and pulmonary function. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* 1999;26(4):225-8.
 75. Torp KD, Carraway MS, Ott MC, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA, et al. Safe administration of hyperbaric oxygen after bleomycin: a case series of 15 patients. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* 2012;39(5):873-9.
 76. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;29(6):435-8.
 77. Wong T, Wang CJ, Hsu SL, Chou WY, Lin PC, Huang CC. Cocktail therapy for hip necrosis in SARS patients. *Chang Gung Medical Journal* 2008;31(6):546-53.
 78. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak. Veileder i økonomisk evaluering av helsetiltak. . 2012.
 79. Helse-og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering. 2015-2016.
 80. Forner L. Does hyperbaric oxygen have the potential to improve quality of life in irradiated patients? What is the evidence? An editorial perspective. *Undersea and Hyperbaric Medicine* 2013;40(6):475-7.
 81. De Laet CO, C; Ramaekers, D; Van De Sande, S; Neyt, M. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Rapid Assessment. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre; 2008. KCE reports. vol. 74C.
 82. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 Washington, DC: Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes for Health [lest]. Tilgjengelig fra: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
 83. TreeAge Software. TreeAge Pro (2018). Williamstown, MA.
 84. Helsedirektoratet. Nasjonal spesifikasjon for KPP-modellering 2012. 2012. IS-2033. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/673/Nasjonal-spesifikasjon-for-KPP-modellering-2012-IS-2033.pdf>
 85. Årsrapport: Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling. Helse Vest RHF; 2014-2017. eRapport. Tilgjengelig fra: <https://forskningsprosjekter.ihelse.net/senter/rapport/NK-HB3/2014>
 86. Schiodt M, Larsson Wexell C, Herlofson BB, Giltvedt KM, Norholt SE, Ehrenstein V. Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw - work in progress and challenges. *Clin Epidemiol* 2015;7:107-16.
 87. Akinsanya A, Marwaha R, Tampi RR. Prazosin in Children and Adolescents With Posttraumatic Stress Disorder Who Have Nightmares: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2017;37(1):84-8.

Vedlegg 1. Søkestrategi

Søkelogg - Hyperbar oksygenbehandling (HBO)

Dato: 2018.03.13. /2018.04.05.

Søk utført av: Ingrid Harboe, fagfellevurdert av Elisabet Hafstad

Søkefilter: ikke lagt til

Databaser	Treff	Treff etter duplikat-sjekk
<i>Effekt og sikkerhet</i>		
Cochrane Library: Systematic reviews; Other reviews; Technology Assessments (HTA); Economic evaluations; Central	39	
Centre for Reviews and Dissemination: DARE; Technology Assessments Database; Economic evaluations	14	
Embase (Ovid)	579	
Ovid MEDLINE	135	
PubMed (pubmednotmedline)	8	
Epistemonikos	5	
SveMed+	0	
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	18	
NICE Evidence	0	
SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering)		
CEA Registry (Health economic evaluations)	0	
<i>Pågående prosjekter/studier</i>	16	
Clinical Trials (US)	4	
ICTRP (WHO)	0	
POP database	0	
Totalt	823	772

Database: Cochrane Library

Dato: 2018.04.04

Treff: 11 Cochrane reviews, 3 Other reviews, 8 Technology Assessments, 17 Clinical trials, 0 Economic evaluations

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Osteoradionecrosis] this term only	24
#2	MeSH descriptor: [Osteonecrosis] this term only	83
#3	MeSH descriptor: [Femur Head Necrosis] this term only	107
#4	MeSH descriptor: [Femur Head] this term only	98
#5	(osteoradionecros* or osteonecros* or ((bone or avascular or aseptic or atraumatic or ischemic or ischaemic) near/4 necros*) or bone infarction*):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	1455
#6	(osteoradionecros* or osteonecros* or ((bone or avascular or aseptic or atraumatic or ischemic or ischaemic) near/4 necros*) or bone infarction*) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	177
#7	((femor* or femur or hip) near/4 necros*):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	224
#8	((femor* or femur) near/2 (head or caput)) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	56
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1779
#10	MeSH descriptor: [Hyperbaric Oxygenation] this term only	443
#11	(hyperbari* or hbo or hbot):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	2290
#12	(hyperbari* or hbo or hbot) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	137
#13	(high oxygen pressure):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	1922
#14	(high oxygen pressure) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	195
#15	(high near (pressure or tension) near/2 oxygen*):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	48

#16	(high near (pressure or tension) near/2 oxygen*) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	2
#17	(((atmospher* near exposure) or pressure) near/2 chamber*):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	151
#18	(((atmospher* near exposure) or pressure) near chamber*) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	6
#19	(high atmospher* pressure):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	79
#20	(high atmospher* pressure) in Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	10
#21	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	4652
#22	#9 and #21 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials, Technology Assessments and Economic Evaluations	39

Database: Centre for Reviews and Dissemination

Dato: 2018.03.13

Treff: 0 (ingen) i NHS EED

1	MeSH DESCRIPTOR Osteoradionecrosis EXPLODE ALL TREES	11
2	MeSH DESCRIPTOR Osteonecrosis EXPLODE ALL TREES	42
3	MeSH DESCRIPTOR Femur Head Necrosis EXPLODE ALL TREES	20
4	MeSH DESCRIPTOR Femur Head EXPLODE ALL TREES	10
5	((osteoradionecros* or osteonecros*))	68
6	(((bone or femoral or femur) near4 (necros*)))	24
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	93
8	MeSH DESCRIPTOR Hyperbaric Oxygenation EXPLODE ALL TREES	92
9	(hyperbari* or hbo or hbot)	151
10	((high near oxygen near pressure))	2
11	((high near (pressure or tension) near oxygen*))	1
12	(((atmospher* near exposure) or pressure) near chamber*))	2
13	((high near atmospher* near pressure))	0
14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	155
15	#7 AND #14	14
16	(#15) IN NHSEED	0
17	(#15) IN HTA	9

Databaser: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present; Embase 1974 to 2018 March 02

Dato: 2018.03.13

#	Searches	Results
1	Osteoradionecrosis/	8042
2	Osteonecrosis/	15014
3	Femur Head/	20296
4	bone necrosis/	19733
5	femur head necrosis/ or legg-calve-perthes disease/	14901
6	(osteoradionecros* or osteonecros* or ((bone or avascular or aseptic or atraumatic or ischemic or ischaemic) adj4 necros*) or bone infarction*).tw.	47062
7	((femor* or femur or hip) adj4 necros*).tw.	8733
8	((femor* or femur) adj2 (head or caput)).tw.	31489
9	or/1-8	88057
10	Hyperbaric Oxygenation/	12199
11	hyperbaric oxygen therapy/	12206
12	(hyperbari* or hbo or hbot or (high adj2 oxygen adj2 pressure)).tw.	30923
13	((high adj2 (pressure or tension) adj2 oxygen*) or (((atmospher* adj2 exposure) or pressure) adj2 chamber*)).tw.	4988
14	(high adj2 atmospher* adj2 pressure).tw.	149
15	or/10-14	37987
16	9 and 15	1115
17	remove duplicates from 16	714
18	17 use oomezd	579
19	17 use ppez	135

Database: PubMed

Dato: 2018.03.13

Treff: 8

Search (((((((((osteoradionecrosis[MeSH Terms]) OR osteonecrosis[MeSH Terms]) OR femur head necrosis[MeSH Terms]) OR (osteoradionecros*[Title/Abstract] OR osteonecros*[Title/Abstract] OR (bone necros*[Title/Abstract] OR (femoral necros*[Title/Abstract] OR (femur necros*[Title/Abstract] OR avascular necrosis of femur head[MeSH Terms]) OR avascular necrosis of bone[MeSH Terms]) OR avascular necros*[Title/Abstract]))))))

AND ((hyperbaric oxygenation[MeSH Terms]) OR (hyperbari*[Title/Abstract] OR hbo[Title/Abstract] OR hbot[Title/Abstract] OR (high oxygen pressure)[Title/Abstract] OR (high pressure oxygen*[Title/Abstract])))
AND pubmed not medline

Database: Epistemonikos

Dato: 2018.04.05

Treff: 5 unike SR

(title OR abstract:((title:(((hyperbaric OR "high pressure" OR "high tension" AND oxygen*) OR HBO OR HBO2 OR HBOT OR "high oxygen pressure"))

AND (title OR abstract:((osteonecro* OR osteradionegro* OR osteoradionegro* OR avascular necros* OR ((femur OR femoral OR bone) AND necro*)))

Database: Web of Science

Dato: 2018.04.05

Søk: I

(hyperbaric oxygen therapy) AND TOPIC: (necros* or osteo*) AND DOCUMENT TYPES: (Abstract of Published Item OR Meeting Abstract OR Article OR Review)

Treff: 142

Timespan: 2000-2018. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI.

Søk: II

TOPIC: (hyperbaric oxygen therapy) AND TOPIC: (necros* or osteo*) AND TOPIC: (economic evaluation or cost effectiveness or cost utility or cost-effectiveness)

DOCUMENT TYPES: (Article OR Review) AND TOPIC: ("hyperbaric oxygen therapy") AND TOPIC: ((necros* or osteo*))

Timespan: All years. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI

Treff: 11

Vedlegg 2. Ekskluderte studier

Feil studiedesign

1. Aanderud L, Seland JH, Molvaer OI. Hyperbaric oxygen therapy. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 1994;114(21):2467-8.
2. Amanatullah DF, Strauss EJ, Di Cesare PE. Current management options for osteonecrosis of the femoral head: part 1, diagnosis and nonoperative management. American Journal of Orthopedics 2011;40(9):E186-92.
3. Anonymous. NHLBI workshop summary. Hyperbaric oxygenation therapy. The American review of respiratory disease 1991;144(6):1414-21.
4. Antonini F, Pereira CCS, Parente EV, Azambuja FG. Management of osteonecrosis of the jaws in patients with history of bisphosphonates therapy. Journal of Craniofacial Surgery 2010;21(6):1962-6.
5. Babis GC, Sakellariou V, Parvizi J, Soucacos P. Osteonecrosis of the Femoral Head. Orthopedics 2011;34(1):39-48.
6. Bratlebö G, Aanderud L, Risberg J, Eidsvik S. Hyperbaric oxygen therapy. Now an established treatment in Norway. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 1996;116(14):1675-8.
7. Brizel D, Yoo D, Carroll M, MacFall J, Barboriak D, Broadwater G, et al. Early therapy changes in vascular permeability predict long term outcome in head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology 2010;118(1):S42.
8. Brown DH, Evans AW, Sandor GK. Hyperbaric oxygen therapy in the management of osteoradionecrosis of the mandible. Advances in Oto-Rhino-Laryngology 1998;54:14-32.
9. Brown JM. Re-extraction HBO: empiricism or science? Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 1997;55(10):1193.
10. Bruno E, Manacorda M, Verga Loiaconi E, Villa G. Hyperbaric oxygen therapy in the therapy of mandibular osteoradionecrosis. [Italian]. Dental Cadmos 1987;55(6):67-75.
11. Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiberger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. Oral Diseases 2017;23(2):141-51.
12. Cheriex K, Nijhuis THJ, Mureau MAM. Osteoradionecrosis of the Jaws: A Review of Conservative and Surgical Treatment Options. Journal of Reconstructive Microsurgery 2013;29(2):69-75.
13. Cochard G. Hyperbaric oxygen therapy. [French]. Annales de Biologie Clinique 2003;61(2):207-11.
14. Conti V, Tassy J, Leonardelli M, Ohresser P. Limits to hyperbaric oxygenation in the treatment of aseptic osteonecrosis of the femur head. Maroc Medical 1970;50(536):389.
15. Cornwell WV, Jr. The prevention and treatment of osteoradionecrosis. Journal - Alabama Dental Association 1977;61(1):22-7.
16. Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, et al. New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. Head and Neck 2016;38(11):1708-16.
17. Costantino PD, Friedman CD, Steinberg MJ. Irradiated bone and its management. Otolaryngologic Clinics of North America 1995;28(5):1021-38.
18. Cronje FJ. A review of the Marx protocols: prevention and management of osteoradionecrosis by combining surgery and hyperbaric oxygen therapy. Journal of the South African Dental Association 1998;53(10):469-71.
19. Danesh-Sani SA, Shariati-Sarabi Z, Feiz MR. Comprehensive Review of Hyperbaric Oxygen Therapy. Journal of Craniofacial Surgery 2012;23(5):E483-E91.

20. Darling MD, Peterson JD, Fabi SG. Impending necrosis after injection of hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: report of 2 cases treated with hyperbaric oxygen therapy. *Dermatologic Surgery* 2014;40(9):1049-52.
21. Daum RE, Negus TW. Hyperbaric oxygen in osteoradionecrosis of the mandible. *Journal of the Royal Naval Medical Service* 1988;74(1):51-4.
22. Davis JC. Hyperbaric medicine. *Transactions of the Association of Life Insurance Medical Directors of America* 1985;67:114-25.
23. Davis JC, Dunn JM, Heimbach RD. Indications for hyperbaric oxygen therapy. *Texas Medicine* 1980;76(8):44-7.
24. Debus S. Hyperbaric oxygen treatment for osteomyelitis, osteoradionecrosis and recurrent ear infections. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 2007;7(3):281-3.
25. Delbruck H, Vogt M, Tingart M, Mertens R. Chemotherapy-associated osteonecrosis in childhood and adolescence. *Osteologie* 2012;21(4):279-84.
26. Dhanda J, Pasquier D, Newman L, Shaw R. Current Concepts in Osteoradionecrosis after Head and Neck Radiotherapy. *Clinical Oncology* 2016;28(7):459-66.
27. Eldh G. High pressure saves lives. *Forskning och Framsteg* 2011;46(3):18-21.
28. Espenel S, Raffoux C, Vallard A, Garcia MA, Guy JB, Rancoule C, et al. Hyperbaric oxygen and radiotherapy: From myth to reality. *Cancer Radiotherapie* 2016;20(5):416-21.
29. Fastag E. Hyperbaric oxygen therapy for neonatal patients: When and why? *Critical Care and Shock* 2012;15 (3):67-8.
30. Feldmeier JJ. Hyperbaric oxygen therapy and delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis): 2012 update. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* 2012;39(6):1121-39.
31. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc* 2002;29(1):4-30.
32. Felsenberg D, Armbrrecht G. Osteoradionecrosis of the jaw. *Osteologie* 2012;21(3):180-5.
33. Friedman RB. Osteoradionecrosis: causes and prevention. *NCI Monographs* 1990;(9):145-9.
34. Fung CY, Lo S. Applications of hyperbaric oxygen therapy in otorhinolaryngology. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 2010;1):S137.
35. Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. *Journal of Periodontology* 1992;63(4):310-6.
36. Gomez-Castillo JD, Bennett MH. The cost of hyperbaric therapy at the Prince of Wales Hospital, Sydney. *South Pacific Underwater Medicine Society Journal* 2005;35(4):194-8.
37. Gomez-Garcia F. [Review of non-surgical treatment of avascular necrosis of the femoral head]. *Acta ortopedica mexicana* 2013;27(4):265-72.
38. Goto Y, Kawano S, Hayashida J, Ikari T, Kurahara S, Toyoshima T, et al. Resistant factors of the conservative therapy to BRONJ. *Oral Diseases* 2010;16 (6):554.
39. Green Y, Berney JY. Elective indication for hyperbaric oxygen therapy. *Revue Medicale Suisse* 2009;5(213):1615-8.
40. Guernsey LM, Clark JM. Hyperbaric oxygen therapy with subtotal extirpation surgery in the management of radionecrosis of the mandible. *International Journal of Oral Surgery* 1981;10(Suppl 1):168-77.
41. Guo S, Counte MA, Romeis JC. Hyperbaric oxygen technology: An overview of its applications, efficacy, and cost-effectiveness. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2003;19(2):339-46.
42. Hadley T, Song C, Wells L, Lehnhardt J, Rogers MW, Anderson J, et al. Does hyperbaric oxygen therapy have the potential to improve salivary gland function in irradiated head and neck cancer patients? *Medical Gas Research* 2013;3(1):15.
43. Haltern C, Siekmann UPF, Rump AFE, Rossaint R. Hyperbaric oxygen therapy (HBO): Current standing. [German]. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2000;35(8):487-502.
44. Hamada S. Surgical treatment with hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014;1):e91-e2.
45. Hartmann A, Almeling M, Carl UM. [Hyperbaric oxygenation (HBO) in the treatment of radiogenic side effects]. *Strahlentherapie und Onkologie* 1996;172(12):641-8.
46. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncology* 2010;46(11):795-801.

47. Karakinaris G, Triantafillidou K, Antoniadis K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Treatment protocol including hyperbaric oxygen therapy and surgical intervention. *Oral Oncology* 2013;1):S88.
48. Kot J, Mathieu D. Controversial issues in hyperbaric oxygen therapy: A European committee for hyperbaric medicine workshop. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2011;41(2):101-4.
49. Larsen AK, Hvilsom GB, Ahm Sørensen J, Thygesen TH. Sparse evidence of hyperbaric oxygen for osteoradionecrosis of the mandible. *Tandlægebladet* 2016;120(4):324-9.
50. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. ABC of oxygen: Hyperbaric oxygen therapy. *British Medical Journal* 1998;317(7166):1140-3.
51. Lee A, Forner L, Jansen EC. Patient's Perspective on Hyperbaric Oxygen Treatment of Osteoradionecrosis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2014;96.
52. Lubek JE, Hancock MK, Strome SE. What is the value of hyperbaric oxygen therapy in management of osteoradionecrosis of the head and neck? *Laryngoscope* 2013;123(3):555-6.
53. Marcinow A, Teknos T, Agrawal A, Ozer E, Carrau R, Schuller D, et al. A retrospective case-control cohort evaluation of the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) for the prevention of postoperative complications in patients undergoing salvage or reconstructive head-and-neck surgery following radiation or chemoradiation management of recurrent head-and-neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2014;88 (2):504-5.
54. Michaud A, Mongredien-Taburet H, Barthelemy L. Contribution of hyperbaric oxygen therapy (HBO) to the treatment of radiation necrosis. [French]. *Journal Europeen de Radiotherapie* 1985;6(3):153-62.
55. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 2006;88A(5):1117-32.
56. Mont MA, Jones LC, Seyler TM, Marulanda GA, Saleh KJ, Delanois RE. New treatment approaches for osteonecrosis of the femoral head: an overview. *Instructional Course Lectures* 2007;56:197-212.
57. Moutray M, Brotkowski E, Gray J, Militsakh O, Desa V. Long-term follow-up analysis of dental implant success in radiated fibular free flaps and hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015;73 (9 Supplement 1):e52.
58. Mutschler W, Muth CM. [Hyperbaric oxygen therapy in trauma surgery]. *Unfallchirurg* 2001;104(2):102-14.
59. Myers RA, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monographs* 1990;(9):151-7.
60. Nastro E, Musolino C, Allegra A, Oteri G, Cicciu M, Alonci A, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematologica* 2007;117(3):181-7.
61. Osterberg M, Holmlund A, Sunzel B, Tranaeus S, Twetman S, Lund B. Knowledge Gaps in Oral and Maxillofacial Surgery: A Systematic Mapping. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2017;33(1):93-102.
62. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S, Mathieu D, Baumann M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: A literature review. *Radiotherapy and Oncology* 2004;72(1):1-13.
63. Perrier M, Moeller P. Osteoradionecrosis. A review of the literature. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* 1994;104(3):271-7.
64. Ramli R, Ngeow WC, Rahman RA, Chai WL. Managing complications of radiation therapy in head and neck cancer patients: Part IV. Management of osteoradionecrosis. *Singapore Dental Journal* 2006;28(1):11-5.
65. Ravi P, Vaishnavi D, Gnanam A, Krishnakumar Raja VB. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck - a systematic review of literature. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* 2017;118(6):359-62.
66. Remenschneider AK, Chambers K, Meier J, Herr M, Lin A, Lin D, et al. The use of hyperbaric oxygen therapy in the management of osteoradionecrosis of the skull base. *Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base Conference: 23rd Annual Meeting North American Skull Base Society Miami, FL United States Conference Publication: 2013;74(SUPPL. 1)*.
67. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LF. The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland* 2015;13(2):101-9.

68. Rodriguez-Lozano FJ, Onate-Sanchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 2016;21(5):e595-e600.
69. Roncero R, Pardo J, Jimenez EJ, Morera D, Aymar N, Vidal M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for improvement of radiation-induced late toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017;99 (2 Supplement 1):E213-E4.
70. Roncero R, Pardo J, Jimenez-Jimenez E, Morera D, Aymar N, Ortiz I, et al. Improvement of radiation-induced late toxicity after hyperbaric oxygen treatment. *Radiotherapy and Oncology* 2017;123 (Supplement 1):S562.
71. Salcedo Gil CA, Iriarte Ortabe JI, Pastor Fortea MJ, Lasa Menendez V, Batle Vidal JM. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013;42 (10):1190.
72. Sandow P, Werning J, Napoli A. Does hyperbaric oxygen therapy affect local-regional control rate for oropharyngeal cancer? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269 (4):1344-5.
73. Saunders PJ. Hyperbaric oxygen therapy in the management of carbon monoxide poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin grafts, and crush injury. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2003;19(3):521-5.
74. Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: Treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011;49(1):2-8.
75. Singh S, Gambert SR. Hyperbaric oxygen therapy: A brief history and review of its benefits and indications for the older adult patient. *Annals of Long-Term Care* 2014;22(7-8):37-42.
76. Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Oral Diseases* 2015;21(8):927-36.
77. Spiegelberg L, Djasim UM, Van Neck HW, Wolvius EB, Van Der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced injury in the head and neck region: A review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;68(8):1732-9.
78. Spivakovsky S. Treatment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Evidence-based dentistry* 2017;18(2):56.
79. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2017;59:79-92.
80. Tebbit CL, Pilkington T, Cieccko S, Kaylie D, Tucci D. Management of temporal bone osteoradionecrosis: Surgical and adjunctive therapies. *Laryngoscope* 2009;119(SUPPL.3):S295.
81. Teng MS, Futran ND. Osteoradionecrosis of the mandible. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2005;13(4):217-21.
82. Thiel HJ. Hyperbaric oxygenation in osteoradionecrosis of the mandible. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 1994;[et al]. 170(10):614-5.
83. Touhey JE, Davis JC, Workman WT. Hyperbaric oxygen therapy. *Orthopaedic Review* 1987;16(11):829-33.
84. Uzun G, Mutluoglu M, Ozdemir Y. Osteonecrosis of femoral head and hyperbaric oxygen therapy. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2009;129(11):1583-4.
85. Van Merkesteyn Ph JR. Indications and contraindications of use of hyperbaric oxygen in maxillofacial surgery. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1986;130(10):445-8.
86. Vanderpuye V, Goldson A. Osteoradionecrosis of the mandible. *Journal of the National Medical Association* 2000;92(12):579-84.
87. Vescovi P. Bisphosphonates and osteonecrosis: An open matter. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2012;9(3):142-4.
88. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatologica* 2010;59(4):181-203, 4.
89. Wang C, Peng J, Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: A review. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2014;8(3):700-6.
90. Westermarck A, Sindet-Pedersen S, Jensen J. Osteoradionecrosis, pathogenesis, treatment and prevention. *Tandlaegebladet* 1990;94(16):669-73.
91. Westhoff B, Jager M, Krauspe R. [Osteonecrosis after chemotherapy in children]. *Orthopade* 2008;37(1):56-62.
92. Wu B, Dong Z, Li S, Song H. Steroid-induced ischemic bone necrosis of femoral head: Treatment strategies. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2015;31(2):471-6.

Feil populasjon

1. Hyperbaric oxygen therapy (Structured abstract)2001; (1):[131 s.]. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32002000065/frame.html>
2. Al Hadi H, Smerdon GR, Fox SW. Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *Journal of Dentistry* 2015;43(3):382-8.
3. Calhoun KH, Shapiro RD, Stiernberg CM, Calhoun JH, Mader JT. Osteomyelitis of the mandible. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1988;114(10):1157-62.
4. Chuang SK. Limited evidence to demonstrate that the use of hyperbaric oxygen (HBO) therapy reduces the incidence of osteoradionecrosis in irradiated patients requiring tooth extraction. *The Journal of Evidencebased Dental Practice* 2011;11(3):129-31.
5. Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. *Journal of Dental Education* 2003;67(1):64-8.
6. Gerlach NL, Barkhuysen R, Kaanders JHAM, Janssens GORJ, Sterk W, Merckx MAW. The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008;37(3):255-9.
7. Giebfried JW, Lawson W, Biller HF. Complications of hyperbaric oxygen in the treatment of head and neck disease. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1986;94(4):508-11.
8. Guida RA, Finn DG, Buchalter IH, Brookler KH, Kimmelman CP. Radiation injury to the temporal bone. *American Journal of Otology* 1990;11(1):6-11.
9. Hollander MHJ, Boonstra O, Timmenga NM, Schortinghuis J. Hyperbaric Oxygen Therapy for Wound Dehiscence After Intraoral Bone Grafting in the Nonirradiated Patient: A Case Series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2017;75(11):2334-9.
10. Jamil MU, Eckardt A, Franko W. Hyperbaric oxygen therapy. Clinical use in treatment of osteomyelitis, osteoradionecrosis and reconstructive surgery of the irradiated mandible. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG* 2000;4(5):320-3.
11. Kawashima M. Bone disease with pain. Osteomyelitis in the long bone. *Clinical Calcium* 2008;18(6):836-43.
12. Khan B, Evans W, Easterbrook M. Hyperbaric oxygen therapy and refractive changes: A prospective study. *Clinical and Surgical Ophthalmology* 2005;23(10):370-3.
13. King GE, Scheetz J, Jacob RF, Martin JW. Electrotherapy and hyperbaric oxygen: promising treatments for postradiation complications. *The Journal of prosthetic dentistry* 1989;62(3):331-4.
14. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 1987;64(4):379-90.
15. Narozny W, Sicko Z, Kot J, Stankiewicz C, Przewozny T, Kuczkowski J. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head and neck area. *Undersea and Hyperbaric Medicine* 2005;32(2):103-10.
16. Passavanti G, Tanasi P, Brauzzi M, Pagni MR, Aloisi AM. Can hyperbaric oxygenation therapy (HOT) modify the blood testosterone concentration? *Urologia* 2010;77(1):52-6.
17. Pedesini G, Oriani G, Gaietta T, Guarino A. Hyperbaric oxygen therapy (HOT) in radionecrosis. *Mi-nerva Medica* 1982;73(42):2977-81.

Krever oversettelse

1. Matsushita H, Nemoto K, Ogawa Y, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy (HBO) on radiation-induced late sequelae. [Japanese]. *Journal of JASTRO* 2007;19(3):147-55.
2. Nagler R, Kuten A, Rosenblatt E, Laufer D. Osteoradionecrosis of the jaws. [Hebrew]. *Harefuah* 1995;129(7-8):254-6, 94.
3. Sun YG. Clinical observation of osteoradionecrosis (ORN) of the jaw. [Chinese]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Chinese journal of stomatology* 1989;24(4):194-6, 254.
4. Wei N, Shi ZD. Systematic evaluation of Chinese literatures on therapy of osteoradionecrosis of the jaws. [Chinese]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2004;8(35):7909-11.
5. Wu J, Jiang QS, Hong N, Di Q. The effect of hyperbaric-oxygen-therapy on stage I avascular necrosis of femoral head in SARS patients. [Chinese]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2008;24(4):608-10.

Feil utfall

1. Al Hadi H, Smerdon G, Fox SW. Osteoclastic resorptive capacity is suppressed in patients receiving hyperbaric oxygen therapy. *Acta Orthopaedica* 2015;86(2):264-9.
2. Corcoran T, Ting S, Mas E, Phillips M, O'Loughlin E, Barden A, et al. Hyperbaric oxygen therapy is not associated with oxidative stress assessed using plasma F2-isoprostanes and isofurans. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2017;127:16-9.
3. Evanger K, Haugen OH, Irgens A, Aanderud L, Thorsen E. Ocular refractive changes in patients receiving hyperbaric oxygen administered by oronasal mask or hood. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2004;82(4):449-53.
4. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015;30(1):3-23.
5. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-93.

Feil intervensjon

1. ChiCTR-INR-16009582. Clinical management of Stage 0-I osteoradionecrosis of jaws: A multi-center, prospective, randomized clinical trial[lest]. Tilgjengelig fra: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=16345>
2. Jager M, Werner A, Lentrodt S, Modder U, Krauspe R. Pain management in non-juvenile, aseptic osteonecrosis. *Schmerz* 2004;18(6):481-91.
3. Kelishadi SS, St.-Hilaire H, Rodriguez ED. Is simultaneous surgical management of advanced craniofacial osteoradionecrosis cost-effective? *Plastic and Reconstructive Surgery* 2009;123(3):1010-7.
4. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: Review of the literature. *Oral Diseases* 2008;14(1):40-4.
5. Wang CJ, Cheng JH, Huang CC, Yip HK, Russo S. Extracorporeal shockwave therapy for avascular necrosis of femoral head. *International Journal of Surgery* 2015;Part B. 24:184-7.

Dubletter

1. Evidence Note HBOT revised May 07.
2. Institut fQuWiG. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic osteonecrosis of the femoral head in adults (Structured abstract)2007; (4). Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32007000717/frame.html>
3. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International* 2016;27(3):853-9.
4. Pedesini G, Oriani G, Gaietta T, Guarino A. [Hyperbaric oxygen therapy in radionecrotic lesions]. *Minerva Medica* 1982;73(42):2977-81.

Fulltekst utilgjengelig

1. Graupera BB. Osteoradionecrosis of the mandible. *Radiologic Technology* 1977;49(2):139-42.
2. Patterson J. Hyperbaric oxygen therapy for central osteoradionecrosis (Structured abstract)2002; (4):[9 s.]. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32004000054/frame.html>

Vedlegg 3. Kvalitetsvurderinger

Sjekkliste

1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?
2. Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. Endepunkter)?
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?
6. Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?
7. Er metodene som ble brukt, da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet på en forsvarlig måte?
9. Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?
10. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

Vurderinger

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Barilaro 2017	Uklar	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklar	Lav
Bennett 2005	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Bennett 2016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Bessereau 2010	Ja	Ja	Ja	Uklar	Nei	Nei	Nei	Uklar	Uklar	Lav
Beth-Tasdogan 2017	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Boudreau 2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Uklar	Ja	Middels
Camporesi 2017	Nei	Uklar	Nei	Uklar	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklar	Lav

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Gunes 2017	Uklar	Uklar	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Lav
IQWiG 2007	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Li 2017	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklar	Nei	Nei	Middels
Mathieu 2017	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Lav
Mitton 1998	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Lav
Osmani 2017	Nei	Uklar	Uklar	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklar	Lav
Peterson 2010	Ja	Nei	Ja	Ja	Uklar	Nei	Nei	Nei	Ja	Lav
Pitak-Arnnop 2008	Ja	Ja	Uklar	Uklar	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Lav
Ritchie 2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Uklar	Nei	Uklar	Ja	Middels
Rollason 2016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Roth 2015	Uklar	Nei	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklar	Lav
Saunders 2000	Uklar	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklar	Lav
Sultan 2017	Nei	Uklar	Ja	Uklar	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Lav
Uzun 2016	Uklar	Nei	Uklar	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklar	Lav
Villanueva 2000	Ja	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Wang 2003	Ja	Nei	Ja	Uklart	Nei	Nei	Nei	Nei	Uklar	Lav

Vedlegg 4. Risiko for skjevheter i inkluderte RCTer

	Hsu 2010	Camporesi 2010	
	+	?	Random sequence generation (selection bias)
	+	?	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	?	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	?	?	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	Other bias

Figur A. Risiko for skjevheter i inkluderte RCTer

Tabell A. Risiko for skjevheter: Hsu 2010

Domene	Vurderingsgrunnlag	Vurdering av risiko
Seleksjonsskjevhet		
Fordelingssekvens.	with early ONFH were recruited in the study. Patients were randomly divided into two groups according to the medical record numbers. Group A consisted of 31 patients (55 hips)	Høy
Allokeringsmetode		Høy
Intervensjonsskjevhet		
Blinding av deltakere personell	Ingen blinding.	Høy
Måleskjevhet		
Blinding av utfallsmåling	Ikke beskrevet.	Uklar
Frafallsskjevhet		
Manglende utfallsdata	Ingen manglende data. Frafall forklart og jevnt fordelt på de to gruppene.	Lav
Rapporteringsskjevhet		

<i>Selektiv rapportering</i>	Ingen protokoll funnet	Uklar
Andre skjevheter		
<i>Andre kilder til skjevheter</i>		Lav

Tabell B. Risiko for skjevheter: Camporesi 2010

Domene	Vurderingsgrunnlag	Vurdering av risiko
Seleksjonsskjevhet		
<i>Fordelingssekven.</i>	"...each patient was randomly assigned to either arm of the study".	Uklar
<i>Allokeringsmetode</i>	"...each patient was randomly assigned to either arm of the study".	Uklar
Intervensjonsskjevhet		
<i>Blinding av deltakere personell</i>	"The physician overseeing their daily treatments was aware of their random assignments"	Høy
Måleskjevhet		
<i>Blinding av utfallsmåling</i>	"...physician evaluating their progress after 10, 20, and 30 treatments was blinded to their assignments..."	Lav
Frafallsskjevhet		
<i>Manglende utfallsdata</i>	"...one female patient assigned to the HBA group dropped out after the first few treatments for personal reasons and was excluded from the study..."	Lav
Rapporteringsskjevhet		
<i>Selektiv rapportering</i>	Ingen protokoll funnet	Uklar
Andre skjevheter		
<i>Andre kilder til skjevheter</i>		Lav

Vedlegg 5. Ekskluderte observasjonsstudier

Referanse	Land	Osteonekroseårsak	Osteonekrose-lokalisasjon	Kommentar
Andriani 2012	Italia	Behandling med bis-fosfonater	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Ang 2003	Canada	Strålebehandling	Kjeve, skalle	Ingen sikkerhetsutfall for HBO-behandling
Beumer 1984	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Biasotto 2009	Italia	Behandling med bis-fosfonater	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Biddeci 2016	Italia	Behandling med celle-gift og steroider	Albue, skulder, ankel, hofte, kne	Ingen sikkerhetsutfall. Barnepopulasjon
Bui 2004	USA	Strålebehandling	Ukjent	Sikkerhetsutfall slått sammen for ON og andre indikasjoner
Chen 2016	Taiwan	Strålebehandling	Ukjent	Ingen sikkerhetsutfall
Chiu 2010	Taiwan	Behandling med bis-fosfonater	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Curi 2000	Brasil	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
D'Souza 2007, 2017	UK	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
David 2001	Canada	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Deveci 2013	Tyrkia	Idiopatisk, alkohol-bruk, behandling med steroider	Hofte	Ingen sikkerhetsutfall
Dieleman 2017	Nederland	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Donovan 2005	USA	Strålebehandling	Nakke	Ingen sikkerhetsutfall
Feldmeier 1995	USA	Strålebehandling	Bryst-/ribbein	Ingen sikkerhetsutfall
Freiberger 2007	USA	Behandling med bis-fosfonater	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Gal 2003	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Gevorgyan 2013	Canada	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Gupta 2013	India	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Hahn 1983	Taiwan	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Hampson 2012	USA	Strålebehandling	Kjeve	Sikkerhetsutfall slått sammen for ON og andre indikasjoner
Hao 1999	Taiwan	Strålebehandling	Hode, nakke	Ingen sikkerhetsutfall

Referanse	Land	Osteonekroseårsak	Osteonekrose-lokalisasjon	Kommentar
Harding 2008, 2012	UK	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Hart 1976	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Heimbach 1976, O'Quigley 1983	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Jedrusik-Pawlowska 2010	Polen	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Jisander 1999	Sverige	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Kadokia 2017	USA	Strålebehandling	Tinning	Ingen sikkerhetsutfall
Koren 2015	Israel	Idiopatisk, traume, behandling med steroider	Hofte	Ingen sikkerhetsutfall
Lackner 2005	Østerrike	Behandling med steroider	Hofte, kne, albue	Ingen sikkerhetsutfall. Barnepopulasjon
Lin 2009	Taiwan	Strålebehandling	Hode, nakke	Verken effekt eller sikkerhet (kohort)
London 1998	USA	Strålebehandling	Hode, nakke	Sikkerhetsutfall slått sammen for ON og andre indikasjoner
Maier 2000, Gaggi 2000	Østerrike	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Mainous 1974, 1975	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Mansfield 1981, Marx 1983	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Mounsey 1993	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Mowschowitzsch 1986	Russland	Idiopatisk	Hofte	Ingen sikkerhetsutfall
Niezgoda 2015	USA	Strålebehandling	Uspesifisert	Verken effekt eller sikkerhet (kohort)
Nolen 2014	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Reis 2003	Israel	Idiopatisk, behandling med steroider	Hofte	Ingen sikkerhetsutfall
Sawhney 2013	USA	Strålebehandling	Kjeve	Verken effekt eller sikkerhet (kohort)
Scherer 2000, 2001	Tyskland	Behandling med cellegift	Albue, kjeve, skulder, ankle, hofte, kne, legg, fot (hos barn)	Ingen sikkerhetsutfall
Sharon 2014	USA	Strålebehandling	Tinning	Ingen sikkerhetsutfall
Skeik 2014	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Sulaiman 2003	USA	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Tahir 2015	Australia	Strålebehandling	Hode, nakke	Sikkerhetsutfall slått sammen for ON og andre indikasjoner
Teixera 1991	Tyskland	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Turati 1991	Italia	Idiopatisk	Hofte	Ingen sikkerhetsutfall

Referanse	Land	Osteonekroseårsak	Osteonekrose-lokalisasjon	Kommentar
Van Merkesteyn 1995	Nederland	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall
Vezzani 2017	Italia	Idiopatisk, traume, behandling med steroider	Hofte	Ingen sikkerhetsutfall
Wood 1996	UK	Strålebehandling	Kjeve	Ingen sikkerhetsutfall

ON: osteonekrose

Vedlegg 6. Inkluderte kassuserier

Referanse Land	Osteonekroserelaterte karakteristika	HBO-behandling
Adkinson 2005 USA	Strålebehandling	30 ganger á 90 minutter før operasjon; 10 ganger etter operasjon; 2,4 ATA
Aitasalo 1995, 1998 Finland	ORN i kjeven (N=17)	5-7 ganger á 120 minutter før operasjon og 5-7 ganger etter operasjon; 2,5 ATA monokammer eller 2,8 ATA i felleskammer
Ashamalla 1996 USA	Barn/unge med ORN i rygg, skalle (N=10)	2 x 60 minutter per dag, 6 dager per uke; 2,0 ATA, felleskammer
Bernbeck 2004 Tyskland	Barn med ON i albue, skulder, ankel, hofte, kne etter behandling med cellegift (N=19)	13-80 ganger á 90 minutter; 2,4 ATA
Davis 1979 USA	ORN i kjeven (N=23)	Gj. snitt 45 (29-90) ganger á 90 minutter; 2,4 ATA; felleskammer
Epstein 1997, McKenzie 1993 Canada	ORN i kjeven; Epstein-Wong stadium II eller III (N=20)	90 minutter per gang (tot. antall ganger individuelt tilpasset); 2,4 ATA; felleskammer
Fledelius 2002 Danmark	ORN i kjeven (N=17)	30 ganger á 120 minutter over 6 uker; 2,5 ATA, felleskammer
Freiberger 2009 USA	ORN i kjeven (N=65)	30 ganger á 120 minutter x 2 per dag før operasjon; 10 ganger etter operasjon; 2,0 ATA, felleskammer
Gavriel 2017 Israel	ORN i kjeven (N=21)	20-30 ganger á 90 minutter, 6 dager per uke; 2,0 ATA; felleskammer
Pott 1999 Danmark	ORN i kjeven (N=18)	30 ganger á 90 minutter over 4 uker; 2,4 ATA; monokammer
Torp 2012 USA	ON i kjeven etter cellegift-behandling (bleomycin) (N=10)	2,0 ATA á 120 minutter; uklart antall ganger/varighet
Vudiniabola 2000 Australia	ORN i ansiktsbein; Marx stadium I-III (N=17)	Uklart
Wong 2008 Taiwan	ON i hofte etter behandling med steroider (N=4); ARCO stadium I-III	100 ganger á 90 minutter, 5 dager per uke; 2,5 ATA; felleskammer; + sjokkbølge- og alendronatbehandling

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Januar 2019
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no