

Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 4-2015

Systematisk oversikt



 kunnskapssenteret

Ved hyperbar oksygenbehandling puster en pasient inn 100 prosent oksygen i et trykkammer. I Norge behandles rundt 200 pasienter årlig med elektiv hyperbar oksygenbehandling. Hovedvekten av disse har senskader etter stråleterapi og det er få som henvises for andre indikasjoner. I flere andre land brukes behandlingen i større grad også ved diabetiske fotsår. I denne systematiske oversikten har vi oppsummert forskning om effekt av hyperbar oksygen i behandling av pasienter med senskader etter stråleterapi, og til pasienter med diabetiske fotsår. Vi fant:

- at hyperbar oksygenbehandling etter stråleterapi i hode-hals-regionen kan gi tilbakegang eller bedring av symptomer
- ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi i andre deler av kroppen
- at hyperbar oksygenbehandling ved diabetiske fotsår kan gi sårheling og bedring av symptomer
- ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til om hyperbar oksygenbehandling kan påvirke antall amputasjoner eller dødsfall grunnet diabetiske fotsår
- ikke

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-945-8 ISSN 1890-1298

nr 4-2015



||| kunnskapssenteret

grunnlag til å konkludere med hensyn til om hyperbar oksygenbehandling kan påvirke livskvalitet, bivirkninger eller behov for oppfølging. Studiene er små, har få hendelser og risiko for skjevhet. Nye studier kan endre konklusjonene og resultatene må tolkes med forsiktighet.

Tittel	Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår
English title	Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in patients with Late Radiation Tissue Injury or Diabetic Foot Ulcer
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret)
Ansvarlig	Magne Nylenna, direktør
Forfattere	Vigdis Lauvrak, prosjektleder, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Katrine B.Frønsdal, <i>seniorforsker, Kunnskapssenteret</i> Sari S. Ormstad, <i>forskningsbibliotekar, Kunnskapssenteret</i> Guro Vaagbø, <i>seksjonsoverlege, Seksjon for hyperbarmedisin, Yrkesmedisinsk avd., Haukeland Universitetssjukehus</i> Brynjar Fure, <i>forskningsleder, Kunnskapssenteret</i>
ISBN	978-82-8121-945-8
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 4 – 2015
Prosjektnummer	634
Publikasjonstype	Systematisk overisktt
Antall sider	61 (79 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Haukeland Universitetssjukehus ved fagdirektør
Emneord(MeSH)	Hyperbaric oxygenation, Diabetic foot, Radiation injuries
Sitering	Lauvrak V, Frønsdal KB, Ormstad SO, Vaagbø G, Fure B. Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 4–2015. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2015.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helse- direktoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Jari Suvilehto, Tuija Ikonen og Ulla- Maija Rautakorpi for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, mars 2015

Hovedfunn

Ved hyperbar oksygenbehandling puster en pasient inn 100 prosent oksygen i et trykkammer. I Norge behandles rundt 200 pasienter årlig med elektiv hyperbar oksygenbehandling. Hovedvekten av disse har senskader etter stråleterapi og det er få som henvises for andre indikasjoner. I flere andre land brukes behandlingen i større grad også ved diabetiske fotsår.

I denne systematiske oversikten har vi oppsummert forskning om effekt av hyperbar oksygen i behandling av pasienter med senskader etter stråleterapi, og til pasienter med diabetiske fotsår. Vi fant:

- at hyperbar oksygenbehandling etter stråleterapi i hodehalsregionen kan gi tilbakegang eller bedring av symptomer
- ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi i andre deler av kroppen
- at hyperbar oksygenbehandling ved diabetiske fotsår kan gi sårheling og bedring av symptomer
- ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til om hyperbar oksygenbehandling kan påvirke antall amputasjoner eller dødsfall grunnet diabetiske fotsår
- ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til om hyperbar oksygenbehandling kan påvirke livskvalitet, bivirkninger eller behov for oppfølging

Studiene er små, har få hendelser og risiko for skjevhet. Nye studier kan endre konklusjonene og resultatene må tolkes med forsiktighet.

Tittel:

Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Haukeland Universitetssjukehus

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet April 2014

Fagfeller:

Olav M. Sivertsen, overlege, Universitetssykehuset i Nord Norge,
Åse Skår, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret og
Ingvil Sæterdal, seniorforsker, Kunnskapssenteret.

Sammendrag

Hyperbar oksygenbehandling eller hyperbar oksygenterapi (HBOT) er en behandlingsform hvor en pasient påføres forhøyet omgivelsestrykk i et trykkammer og puster inn 100 prosent oksygen. Tilbud om planlagt HBOT i Europa varierer. I land hvor det gis et slikt tilbud er stråleskader i hode- halsregionen og diabetiske fotsår de vanligste indikasjonene. Tilstandene kjennetegnes av kroniske vevskader og ødelagt mikrosirkulasjon. HBOT er forventet å virke ved at økt blod- og oksygentilførsel påvirker sårhelingsprosesser og stimulerer dannelse av nye kapillærer. Det finnes få effektive behandlingsalternativer.

I Norge foregår all planlagt HBOT ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen. Antall pasienter er i underkant av 200 per år. Hovedvekten har senskader etter stråleterapi, særlig i hode-/ halsregionen, men også i bekkenregionen. I Norge tilbys ikke HBOT ved stråleindusert lymfeødem eller stråleskader i nervesystemet. HBOT brukes sjeldent i behandling av diabetiske fotsår i Norge, men kan tilbys som tilleggshandling dersom optimal behandling ikke har ført frem, og det er god sirkulasjon i de store blodårene. HBOT er ansett å være relativt trygt, men er assosiert med kjente risikoer som f.eks. oksygenforgiftning, forbigående synsforstyrrelser, forbigående skader i ører og bihuler på grunn av trykkutligningsproblemer og klaustrofobi.

Metode

Problemstillingen i denne rapporten er effekt av planlagt HBOT i behandling av pasienter med senskader av stråleterapi eller diabetiske fotsår sammenlignet med placebo eller standard behandling. Oppsummeringen er avgrenset til studier med en tilfeldig (randomisert) fordeling til tiltaks- og kontrollgruppen (randomized controlled trials, RCTer). På forhånd definerte utfallsmål ble knyttet til dødelighet, sykkelighet, livskvalitet, bivirkninger og behov for oppfølging. Vi har oppsummert og vurdert resultater i henhold til Kunnskapssenterets metodebok og spørsmål hentet fra EUnetHTA Core Model®, utviklet av Det europeiske nettverket for metodevurdering (EUnetHTA). I mars 2012 utførte vi det første systematiske litteratursøket. Fra dette søket inkluderte vi de mest oppdaterte systematiske oversiktene av høy kvalitet som overlappet med våre inklusjonskriterier. Andre systematiske oversikter og metodevurderinger publisert i 2005 og senere ble gjennomgått som kilder til yt-

terligere studier. I 2014 utførte vi et søk etter RCTer publisert i 2012 og senere. Data for relevante utfallsmål ble ekstrahert og analysert med programvaren RevMan 5. Vi har vurdert tillit til effektestimater ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

Resultater

Det første søket ga 55 potensielt relevante systematiske oversiktsartikler. Vi hentet inn 24 publisert i 2005 eller senere til gjennomgang i fulltekst. Vi vurderte to Cochrane-oversikter med søk oppdatert i 2012 til å være de mest oppdaterte relevante oversiktene av høy kvalitet. Oversiktene hadde identifisert 15 RCTer omfattet av våre inklusjonskriterier. Etter litteratursøket i april 2014 gjennomgikk vi 26 treff i fulltekst og inkluderte ytterligere to relevante RCTer. Gjennomgang av andre systematiske oversikter ga ingen ytterligere RCTer. Totalt omfattet dokumentasjonen 17 RCTer med 1117 pasienter. I tabellene S1 og S2 har vi gjengitt våre hovedfunn. Ingen av studiene rapporterte om statistisk signifikante forskjeller i disfavør av HBOT. I tabellen nedenfor har vi bare gjengitt estimater for hoved-utfallsmål dersom resultatene ga grunnlag til en konklusjon. Estimater for alle utfallsmål er gjengitt i selve rapporten.

Tabell S1 Hovedfunn HBOT i behandling av pasienter med senskade etter stråleterapi sammenlignet med standard behandling eller placebo

Utfall	Effekt (95 % KI)		Antall deltakere (studier)	Kvalitet (GRADE)
	Relativ	Absolutt*		
Alle utfall			681 (9 RCTer)	
Dødelighet	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere		68	⊕⊕⊕⊕
Dødsfall etter ett år			(1 RCT)	lav
Sykelighet			634 (8 RCTer)	
Fullstendig tilbakegang av symptomer:				
- pasienter med behov for rekonstruksjon av kjeve	RR 1,41 (1,14 til 1,75)	268 flere per 1000 (fra 92 flere til 490 flere)	104 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ lav
-pasienter med vedvarende osteoradionekrose	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere		68 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
-pasienter med stråleindusert brakial pleksopati	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere		34 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ lav
-pasienter med stråleindusert proktitt	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere		120 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
Full slimhinnedekking kjever:	RR 1,3 (1,09 til 1,55)	I favør av HBOT	246	⊕⊕⊕⊕
-pasienter med stråleskader i hode-halsregionen.		195 flere per 1000 (fra 59 flere til 358 flere)	(3 RCTer)	lav
Sårheling målt med LENT-SOMA skår:	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere		150 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
-pasienter med proktitt				
Livskvalitet	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere		41 (2 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
Bivirkninger og uønskede hendelser	Ingen av studiene rapporterte om bivirkninger basert på gruppeallokering.		0	-
Endring i oppfølging eller ressursbruk	Ingen av studiene rapporterte resultater relevant for dette utfallet		0	-

KI = Konfidens intervall RCT = randomiserte kontrollerte studier, RR = Risk Ratio, MD = Mean difference (gjennomsnittlig forskjell) *Absolutt effekt per 1000 behandlet med HBOT er basert på relative effekt og antall hendelser i kontrollgruppen.

Tabell S2 Hovedfunn for HBOT i behandling av diabetiske fotsår sammenlignet med standard behandling eller placebo

Utfall	Effekt (95 % KI)		Antall deltakere (studier)	Kvalitet (GRADE)
	Relativ	Absolutt*		
Alle utfall			436 (8 RCTer)	
Dødelighet	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere		164	⊕⊕⊕⊕
Antall dødsfall			(2 RCTer)	svært lav
Sykelighet			436 (8 RCTer)	
Fullstendig heling av sår etter ett år	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere basert på sammenlagte resultater		212 (3 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
- enkeltstudie med placebo som sammenligning og lav risiko for skjevhet	RR1,9 (1,10 til 3.34)	240 flere per 1000 (fra 27 flere til 624 flere)	94 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ lav
Store amputasjoner, samlet og enkeltvis	Vi fant ikke grunnlag til å slå sammen resultater fra studiene. Vi fant ikke grunnlag til å konkludere basert på resultater fra enkeltstudier		312 (5 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
Mindre amputasjoner, samlet og enkeltvis	Vi fant ikke grunnlag til å slå sammen resultater fra studiene. Vi fant ikke grunnlag til å konkludere basert på resultater fra enkeltstudier		312 (5 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
Livskvalitet	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere basert på denne studien		94 (1 RCT) Bare 33 med avgitt svar	⊕⊕⊕⊕ svært lav
Bivirkninger og uønskede hendelser	Vi fant ikke grunnlag til å konkludere basert på disse studiene		48 (2 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav
Endring i oppfølging og ressursbruk Med unntak av amputasjonsrate (se over), rapporterte ingen av studiene utfall relatert til behov for oppfølging eller ressursbruk.				
<i>KI = Konfidensintervall RCT = randomiserte kontrollerte studier, RR = Risk Ratio, MD = Mean difference (gjennomsnittlig forskjell). *Absolutt effekt per 1000 behandlet med HBOT er basert på relative effekt og antall hendelser i kontrollgruppen.</i>				

Vår vurdering av kvalitet (GRADE kvalitet) gjenspeiler tillit til effektestimater. Ulikheter i populasjon, utfall og sammenligning ga begrenset grunnlag for sammenslåing. Nedgradering fra høy kvalitet skyldes hovedsakelig at studiene har få deltakere, få hendelser og/eller risiko for skjevhet.

Konklusjon

Sammenlignet med standard behandling kan bruk av planlagt HBOT ved senskader etter stråleterapi i hode- halsregionen og ved diabetiske fotsår gi flere pasienter som opplever tilbakegang eller bedring av symptomer. For andre lokaliteter av senskader etter stråleterapi og andre utfall ga dokumentasjonen ikke grunnlag til å konkludere. Studiene var små med metodologiske svakheter og risiko for skjevhet. Nye studier kan endre konklusjonen.

Diskusjon

Vår konklusjon er i samsvar med hovedkonklusjonene i de inkluderte Cochrane-oversiktene og de fleste andre nye systematiske oversikter som belyser problemstillingen.

Vår vurdering har vært avgrenset til effekt undersøkt i RCTer. Vi fant noen nye systematiske oversikter som i tillegg til RCTer, hadde inkludert ikke-randomiserte studier med kontrollgrupper. Disse studiene viste seg å være få, små eller med opplagte risikoer for skjevhet. Vi tror derfor ikke at inklusjon av ikke-randomiserte studier ville redusert vår usikkerhet knyttet til kunnskapsgrunnlaget om effekt.

Ingen av RCTene var designet med tanke på å vurdere bivirkninger. Kjente bivirkninger oppgis å være sjeldne, men verken vår oversikt, de inkluderte systematiske oversiktene eller andre oversikter som vi hentet inn i fulltekst tallfester hva det vil si. En full gjennomgang av spørsmål relatert til sikkerhet bør omfatte oppsummering av ikke-kontrollerte studier.

Vår begrensede tillit til effektestimater medfører at vi vil ha begrenset tillit til anslag av helsegevinst i form kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnadseffektivitet.

Behovet for videre forskning, inkludert konsekvensanalyser, avhenger av om de avdekkede kunnskapshullene er kritiske for videre anbefalinger. For HBOT i behandling av diabetiske fotsår er det igangsatt en RCT (DAMOCLES-studien) som kan avklare noen spørsmål. Studien er planlagt ferdigstilt i 2016. Pågående RCTer med pasienter som har senskader av stråleterapi er gjennomgående små og vil sannsynligvis i liten grad redusere usikkerhet omkring effekt og sikkerhet.

Key messages (English)

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a treatment modality where the patient breaths 100% oxygen in a pressure chamber. In Norway all planned (elective) HBOT is provided by Haukeland University Hospital in Bergen. The major indication for the approximately 200 patients receiving the treatment in Norway is late radiation tissue injury (LRTI). In several other countries, diabetic foot ulcer (DFU) is a more common indication. We have therefore assessed clinical effectiveness of HBOT in patients with LRTI or DFU compared to standard treatment or placebo. We found the assessed studies to indicate that:

- HBOT may contribute to regression or improvement of symptoms associated with LRTI due to radiation of the head and neck region
- no conclusion can be made with regard to HBOT in treatment of LRTI in other body localisations
- HBOT may contribute to more patients with DFU experiencing regression of symptoms or improved healing
- no conclusion can be made with regard to number of amputations due to DFU
- no conclusions can be made with regard to quality of life, number of adverse events or the need for subsequent treatment.

The identified studies are small, with few events and risk of bias. Our confidence in estimates of clinical effectiveness and efficacy is limited. New studies may change the conclusions and the results have to be interpreted with care.

Title:

Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in patients with Late Radiation Tissue Injury or Diabetic Foot Ulcer

Type of publication:

Systematic review

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
 - No health economic evaluation
 - No recommendations
-

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: April 2014.

Peer review:

Olav M. Sivertsen, senior medical doctor (MD), The University Hospital of North Norway,
Åse Skår, senior medical consultant, The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services,
Ingvil Sæterdal, senior researcher The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Executive summary (English)

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a treatment modality where a patient placed in a pressure chamber is breathing 100% oxygen and is exposed to elevated ambient pressure. There is great variations in the access to elective HBOT in Europe. In countries offering HBOT, LRTI of the head and neck region and DFU are the most common indications. These indications are characterized by chronic tissue damage and poor micro circulation. There are few effective treatment alternatives for these indications. In Norway, all elective HBOT is provided by Haukeland University Hospital in Bergen. Approximately 200 patients are treated per year and the most common indication is LRTI, in particular of the head and neck region, but also LRTI of the pelvic region. In Norway, HBOT is not offered for treatment of LRTI associated lymphoedema or LRTI of the central nervous system. Patients with DFU may be offered HBOT if all other treatment has failed and macro circulation in the large blood vessels is maintained, but few patients with DFU are referred to HBOT. HBOT is considered to be relatively safe, though with some acknowledged increased risks for adverse events such as oxygen toxicity, barotrauma, visual disturbances and claustrophobia.

Methods

The objectives of this report was to assess clinical outcomes of HBOT in terms of mortality, morbidity, quality of life, need for subsequent treatment, and adverse effects in patients with LRTI or DFU compared to standard treatment or placebo. We have based the assessment on guidance provided by our handbook and questions derived from the EUnetHTA Core Model®, developed by The European network for health technology assessment (HTA). In 2012, we performed exhaustive searches for systematic reviews (SRs) and included the most updated SRs of high quality fulfilling our inclusion criteria. Other SRs and HTAs published in 2005 or later were inspected for additional information. In April 2014, we performed a search for RCTs published in 2012 or later. For all relevant outcomes, data were extracted and analyzed using the RevMan5 program. We used GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) to report our confidence in the evidence of all predefined outcomes.

Results

In March 2012, we identified 55 potentially relevant systematic reviews (SRs) or HTA reports covering HBOT and LRTI and/or DFU. Of these, we retrieved 24 published in 2005 or later for full text examination. We included two Cochrane-reviews updated in 2012 as the most relevant SRs of high quality answering to our inclusion criteria. The Cochrane reviews had included 15 RCTs fulfilling our inclusion criteria. We found no additional relevant RCTs to be included by other SRs. In April 2014, we retrieved 26 studies in full text and identified two additional RCTs. The assessed documentation consists of 17 RCTs with 1117 participants. We found none of the included studies to reveal statistically significant results in disfavor of HBOT. In table S1 and S2 we have provided a short summary of our major findings. In cases where we found no grounds for conclusion, we have not revealed estimates of effect in this summary, but all estimates are presented in the result part of this SR.

Table S1 Summary of findings for HBOT compared to standard therapy or placebo in treatment of patients with LRTI compared to standard therapy or placebo

Outcome	Effect		Number of participants (studies)	Quality (GRADE)
	Relative (95% CI)	Absolute (95%CI)*		
All outcomes			681 (9 RCTs)	
Mortality	We found no grounds for conclusion		68 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ low
Death at 1 year				
Morbidity:			634 (8 RCTs)	
Complete resolution of symptoms, patients requiring hemimandibular reconstruction due to LRTI	RR 1.41 (1.14 to 1.75)	In favor of HBOT 268 more per 1000 (from 92 more to 490 more)	104 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ low
Complete resolution of symptoms, patients with ORN	We found no grounds for conclusion		68 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ very low
Complete mucosal cover of jaws, patients with radiation LRTI in the head and neck region.	RR 1.3 (1.09 to 1.55)	195 more per 1000 (from 59 more to 358 more) In favor of HBOT	246 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ low
Complete resolution of symptoms, patients with brachial plexopathy	We found no grounds for conclusion		34 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ very low
Complete resolution of symptoms, patients with radiation proctitis	We found no grounds for conclusion		120 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ very low
Wound healing in LENT-SOMA skale, patients with proctitis	We found no grounds for conclusion		150 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ low
Quality of life	We found no grounds for conclusion		41 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ low
Adverse effects and events	No studies reported adverse events based on group allocation		0	
Change in management and need for other technologies	No studies reported results relevant for this outcome		0	

RCT = Randomized controlled trial. RR = Risk ratio. MD = mean difference. CI = Confidence interval. ORN = Osteo radio necrosis. *For dichotomous outputs the anticipated absolute effect per 1000 patients is based on the relative effect and the event rate in the control group

Table S2 Summary of findings for HBOT compared to standard therapy or placebo in treatment of patients with DFU

Outcomes	Effect (95 % CI)		No of Participants (studies)	Quality (GRADE)
	Relative	Absolute*		
All outcomes			436 (8 RCTs)	
Mortality	We found no grounds for conclusion		164 (2 RCTs)	⊕⊖⊖⊖
Number of deaths				very low
Morbidity			436 (8 RCTs)	
Complete healing after one year	We found no grounds for conclusion based on pooled estimates		212 (3 RCTer)	⊕⊖⊖⊖
-single study with placebo as comparator (low risk of bias)	RR1.9 (1.10 to 3.34)	In favor of HBOT 240 more per 1000 (from 27 more to 624 more)	94 (1 study)	⊕⊕⊖⊖
Major amputations	We found no grounds for conclusion		312 (5 RCTer)	⊕⊖⊖⊖
Minor amputations, all studies	We found no grounds for conclusion		312 (5 RCTs)	⊕⊖⊖⊖
Quality of life	We found no grounds for conclusion		94 (1 RCT) Only 33 replying	⊕⊖⊖⊖
Adverse effects and events	No events		48 (2 RCTs)	⊕⊖⊖⊖
Change in management and need for other technologies	With exception of amputations (see above), no studies reported relevant outcomes		0	very low

RCT = Randomized controlled trial. RR = Risk ratio. MD = mean difference. CI = Confidence interval. *For dichotomous outputs the anticipated absolute effect per 1000 patients is based on the relative effect and the event rate in the control group

The grading of quality (GRADE) reflects our confidence in estimates. Differences in populations, outcomes and comparators provided limited grounds for meta-analysis. Downgrading from high quality was primarily based on few participants, few events and risk of bias in the included studies.

Conclusion

Compared to standard treatment, HBOT in treatment of LRTI of the head and neck region or DFU may provide more patients with resolution or improvement of symptoms. Elective HBOT may provide that. For other outcomes or for patients with LRTI in other locations we were unable to conclude. The identified studies are small, with few events and risk of bias. Our confidence in estimates of clinical effectiveness and efficacy is limited. New studies may change the conclusions.

Discussion

Our conclusion is in line with main conclusions of the included Cochrane-reviews as well as most other systematic reviews on the same topic.

We have based our assessment on RCTs. Some of the excluded SRs and HTAs had included studies of other design than RCTs. However, a check for additional evidence in these SRs and HTAs, revealed either few and small studies or studies with obvious risk of bias. Thus, we do not believe that inclusion of non-RCTs would make us more certain in our conclusions.

None of the identified RCTs were designed to address safety. Acknowledged adverse effects are claimed to be few. However, we have no estimates on what this means. For evaluation of safety it is relevant to assess well performed non-controlled studies.

The need for further research (additional evidence generation) depends on the identified knowledge gaps being critical for advice on technology usage. Larger and more standardized RCTs may have the power to reduce the uncertainty. For HBOT in treatment of DFU one ongoing RCT (DAMOCLES) may provide answers to some questions. However, ongoing RCTs on HBOT and LRTI are small and few and they will probably not contribute to greater confidence in results.

Due to lack of confidence in estimates of effect based on the included studies, our confidence in estimates of quality adjusted life years (QALY) and economical models based on the results will be low as well.

Innhold

FORORD	14
PROBLEMSTILLING	15
INNLEDNING	16
Hyperbar oksygenterapi (HBOT)	16
Sikkerhetsaspekter	18
Produsenter og regulering av markedsføring	19
Elektiv HBOT i Norge	19
Elektiv HBOT i internasjonalt	20
Senskader av stråleterapi (Late Radiation Tissue Injury, LRTI)	21
Diabetiske fotsår (Diabetic Foot Ulcer, DFU)	23
METODE	25
Formulering av forskningsspørsmål og inklusjonskriterier	25
Systematiske søk	26
Uthenting av data og analyser	28
Vurdering av risiko for skjevhet og tillit til effektestimater	28
Presentasjon av resultater	29
Informasjon gitt i innledningskapitlet	29
RESULTATER	30
Systematiske søk	30
Registrerte og pågående studier	30
Effekt av HBOT i behandling av senskader etter stråleterapi sammenlignet med standard behandling eller placebo	33
Effekt av HBOT i behandling av diabetiske fotsår sammenlignet med standard behandling eller placebo	41
DISKUSJON	48
Hovedfunn	48
Styrker og begrensinger av metoder brukt i rapporten	50
Registrerte og pågående studier	53
Nivå av dokumentasjon relativt til andre metoder	53
Betydning for praksis og behov for videre forskning	54
KONKLUSJON	56

REFERANSER	57
VEDLEGG	62
Vedlegg 1 HTA-Core Model spørsmål og utfall definert ved PICO modellen	62
Vedlegg 2 Søkestrategier	63
Vedlegg 3 Sjekkliste for systematiske oversikter	64
Vedlegg 4 Inkluderte studier	66
Vedlegg 5 Ekskluderte studier	73
Vedlegg 6 registrerte og pågående RCTer (april 2014))	76
Vedlegg 7 GRADE profiler kritiske utfallsmål	78

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Kunnskapssenteret) har på forespørsel fra Haukeland Universitetssjukehus og Universitetssykehuset Nord Norge vurdert kunnskapsgrunnlaget om effekt av planlagt Hyperbar oksygenbehandling. Etter planen skulle arbeidet gjennomføres som et nordisk samarbeid som skulle resultere i to systematiske oversikter, en om effekt og en om sikkerhet. Imidlertid ble samarbeidsprosjektet av ressursmessige grunner ikke mulig å gjennomføre. Vi har ferdigstilt den planlagte systematiske oversikten om effekt.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: seniorforsker Vigdis Lauvrak, Kunnskapssenteret
- Interne prosjektmedarbeidere: seniorforsker Katrine B. Frønsdal og forskningsbibliotekar Sari S. Ormstad, Kunnskapssenteret
- Ekstern prosjektmedarbeider: seksjonsoverlege Guro Vaagbø, Seksjon for hyperbarmedisin, Yrkesmedisinsk avd, Haukeland Universitetssjukehus

En stor takk til Jari Suvilehto, Director, Medioxigen, Helsinki, Finland, Tuija Ikonen, Senior Medical Officer and Ulla-Maija Rautakorpi, Chief Medical Officer, The Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA) for bidrag til avgrensning av problemstilling, beskrivelse av behandling og indikasjoner. Takk også til: Olav M. Sivertsen, Overlege, Anestesiavdelingen, OP-IN klinikken, Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø, Åse Skår, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret og Ingvil Sæterdal, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret som har gjennomgått og gitt innspill til et utkast av rapporten.

Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Seksjonsleder

Vigdis Lauvrak
Prosjektleder

Problemstilling

Rapportens mål er å besvare følgende forskningsspørsmål:

Hvilken effekt har planlagt hyperbar oksygenterapi (HBOT) i behandling av pasienter med senskader av stråleterapi eller diabetiske fotsår sammenlignet med standard behandling eller placebo?

På forhånd definerte utfallsmål utfall ble knyttet til dødelighet, sykelighet, livskvalitet, behov for oppfølging og bivirkninger. Studiedesign ble avgrenset til randomiserte kontrollerte studier (RCTer).

Innledning

Hyperbar oksygenbehandling eller oksygenterapi (HBOT) er en behandlingsform hvor en pasient plassert i et trykkammer puster 100 prosent oksygen og samtidig utsettes for et omgivelsestrykk større enn en atmosfære absolutt (> 1 ATA). Til tross for at det er begrenset kunnskapsgrunnlag i form av kontrollerte studier, er HBOT ansett som etablert behandling ved akutte indikasjoner som dykkersyke (dekompressjonssykdom og arteriell gassemboli), alvorlige kullsforgiftninger og visse alvorlige infeksjoner. Det er imidlertid større usikkerhet og uenighet forbundet med effekt og indikasjoner for HBOT til planlagt behandling (elektiv HBOT).

Hyperbar oksygenterapi (HBOT)

Omgivelsestrykket ved havoverflaten tilsvarer 1 ATA og luften vi puster inn består av 21 prosent oksygen og 79 prosent nitrogen. HBOT er en behandling hvor en pasient i et trykkammer utsettes for et omgivelsestrykk større enn ved havnivå (> 1 ATA) og puster 100 prosent oksygen. Ved HBOT gis vanligvis et trykk på minimum 1,4 ATA og opptil ca 2,4-2,8 ATA (1). Behandlingen kan enten gis i et enmannskammer eller et flermannskammer (se figur 1). I Norge gis all planlagt behandling i enmannskammer (2).

A)



B)



Figur 1 Hyperbar oksygenterapi (HBOT). A) Enmannskamre, B) Flermannskammer. Bildene er fra [Nasjonal behandlingsteneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling](#) ved Haukeland Universitetssjukehus. All planlagt behandling ved Haukeland Universitetssjukehus foregår i enmannskamre.

Akuttbehandling av dykkersyke (inkludert dekompresjonssykdom og arteriell gass-emboli) har siden slutten av 1930-tallet vært den viktigste indikasjonen for HBOT. Begrepet elektiv HBOT brukes om HBOT gitt som planlagt ikke-akutt behandling. Særlig etter 1960 har elektiv HBOT blitt vurdert som aktuell behandling ved et stort antall andre indikasjoner. Elektiv HBOT kan gis som et tillegg til annen behandling og omtales i så tilfelle som adjuvant terapi. Vanligvis gis elektiv HBOT i sesjoner med en varighet på inntil to timer inkludert kompresjon (økning av omgivelsestrykket) og dekompresjon (reduksjon av omgivelsestrykket). Behandlingen gjentas avhengig av indikasjon. Ved akutt behandling gis noen få sesjoner, mens ved planlagt behandling gis gjerne inntil 40 sesjoner i en periode på flere uker. Å bare puste inn 100 prosent oksygen, bare utsette deler av kroppen for 100 prosent oksygen eller bare utsette kroppen for omgivelsestrykk over 1 ATA omfattes ikke av definisjonen for HBOT (1).

Virkningsmekanismer og forklaringsmodeller

Antatte virkningsmekanismer og forklaringsmodeller for effekt av HBOT avhenger av indikasjon. På slutten av 1800 tallet ble HBOT tatt i bruk for behandling av karbonmonoksid (kullos-) forgiftning. Karbonmonoksid har sterkere affinitet til hemoglobin enn det oksygen har. Vanligvis holder det å tilføre 100 prosent oksygen, men økt trykk bidrar til at en større mengde oksygen kan tas opp i blodet slik at karbonmonoksid lettere fortrenses fra hemoglobin og større mengder oksygen leveres direkte til vev. På slutten av 1930 tallet ble HBOT tatt i bruk i behandling av dykkersyke, hvorav den vanligste formen er dekompresjonssykdom. Dekompresjonssykdom skyldes dannelse av nitrogengassbobler i blodomløpet og i kroppens vev. Boblene oppstår på grunn nitrogenovermetning og forflytning fra høyt trykk (under havnivå) til lavere trykk (normal trykk). Tilførsel av rent oksygen under forhøyet omgivelsestrykk bidrar til å minske størrelsen på gassbobler og gir raskere eliminering av løst nitrogen.

Oksygen er nødvendig for alle kroppens celler, men høye konsentrasjoner av oksygen og oksygenderivater kan være toksiske og fremkalle oksidativt stress. En høy konsentrasjon av oksygen kan ha ulike virkningsmekanismer på ulike celler og vev. Økt omgivelsestrykk fører til at langt mer oksygen vil løses i blodbanen enn under normale forhold. Oksygen i høy konsentrasjon vil dermed være tilgjengelig for celler og vev uten at det må fraktes av hemoglobin. Drivtrykket av oksygen øker også, slik at hvert kapillær forsyner et større volum vev med oksygen. HBOT er blitt testet ut og brukt for en lang rekke ulike indikasjoner inkludert behandling av kroniske sår og vev som på grunn av skade eller sykdom har for lav blodtilførsel (iskemisk eller hypoksisk vev). Dette er et fellestrekk for både senskader etter stråleterapi og diabetiske fotsår med mikroangiopati. Både den økte mengden oksygen i seg selv, oksidativt stress og toksiske oksygenderivater er antatt å kunne bidra til en positiv effekt ved å påvirke ulike cellulære reaksjoner. Behandlingen er derfor antatt å gi økt sårheling ved at den har en direkte antibakteriell effekt, kan virke antiinflammatorisk, kan bedre effekten av enkelte antibiotika og kan føre til nydannelse av kapillærer i hy-

poksisk vev (neo-vaskularisering). Forklaringsmodeller for elektiv HBOT er undersøkt i ulike dyremodeller (1, 3, 4).

Sikkerhetsaspekter

Bruken av HBOT er begrenset av at oksygen i store doser under høyt trykk er toksisk med fare for skader i sentralnervesystemet (CNS skader) som kan fremkalle epileptiske anfall og forbigående synsdring. Andre kjente og vanlige bivirkninger er forbigående skader grunnet mangelfull utligning av omgivelsestrykket i ulike organer (barotrauma). Barotraumene involverer særlig hørsel og lunger. I sjeldne tilfeller kan barotraumer være alvorlige og omfatte pneumothorax (luft i brysthinnen) og gassemboli (gassbobler i blod) (1). Klaustrofobi er også en vanlig observert bivirkning som kan føre til at behandlingen må avsluttes. Det er også en teoretisk risiko for at HBOT kan stimulere tumorvekst (5).

Det er etablert konsensus for antatt sikre tids-, oksygendose- og behandlingstrykk-grenser for HBOT, og forekomst av kjente bivirkninger oppgis å være sjeldne (1, 6). I denne rapporten er spørsmål avgrenset til klinisk effekt og studiedesign avgrenset til RCTer. Vi har derfor ikke systematisk gjennomgått alle relevante studiedesign for å vurdere sikkerhet og gir ikke sikre anslag på forekomst av komplikasjoner. En gjennomgang av registrerte tilfeller av komplikasjoner de siste fem årene ved Haukeland Universitetssjukehus gir ingen indikasjoner på at alvorlige skader under og rett etter selve behandlingen forekommer ofte (ikke publiserte resultater innhentet av Guro Vaagbø):

Tretthet (forbigående): 42 % av pasientene

Tannkomplikasjoner (mistet plombe) 0,3 % av pasientene

Oksygenutløste kramper: 0,1 % av pasientene

Forbigående synsdringer: 20 % av pasientene

Klaustrofobi som trenger medisiner: 5 % av pasientene

Barotraume av øre som krever tiltak: 5,7 % av pasientene

Barotraume av bihuler: 0,6% av pasientene

Retrospektive data-analyser av denne typen tolkes med forsiktighet.

Bruk av HBOT gir også risiko for ansatte og omgivelsene. Oksygen under trykk er særlig forbundet med fare for brann. Om det oppstår brann i et kammer trykksatt med oksygen vil en person som oppholder seg i kammeret med stor sannsynlighet dø, og man får en eksplosjonsartet brann som vil kunne skade andre som oppholder seg i rommet kammeret står i. Selv om ansatte tilstede i flermannskamre ikke puster 100 prosent oksygen, er det risiko for barotraumer og dekompresjonssykdom. Det foreligger derfor en rekke prosedyrer, barrieretiltak og sikkerhetsrutiner ved behandlingssentre som gir tilbud om HBOT.

Produsenter og regulering av markedsføring

I Europa omfattes trykkamre for HBOT av regelverk for medisinsk utstyr klasse IIb. Det betyr at bruk av utstyret er assosiert med betydelig risiko. Spesifikasjoner for produksjon og bruk er gitt av direktivene for medisinsk utstyr, direktivene for trykkutstyr (pressure equipment), og et direktiv for flermannskamre (7-9). For markedsføring som medisinsk utstyr i Europa påfører produsenten trykkamrene et CE-merke som deklarasjon om at kravene er møtt. Et kontrollorgan oppnevnt av myndighetene i produksjonslandet (såkalt «Notified body») kan utføre inspeksjoner som sikrer at deklarasjonene er i tråd med faktiske forhold. Produsenten er ikke pliktig til å dokumentere en klinisk effekt av å bruke HBOT.

Elektiv HBOT i Norge

I Norge foregår all elektiv behandling med HBOT ved [Nasjonal behandlingsteneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling](#) ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen. Mellom 2009-2013 ble i gjennomsnitt 180 pasienter behandlet med elektiv HBOT hvert år. Per år omfattet dette i gjennomsnitt 3726 elektive behandlinger. Indikasjonene er vist i tabell 1.

Tabell 1 Indikasjoner for elektiv HBOT i Norge

Indikasjon	Prosent av totalt 898 pasienter behandlet fra 2009-2013
Stråleskade i hode-halsregionen (inkludert osteoradionekrose)	69,5%
Stråleskade i mage tarm region (inkludert proktitt o.l.)	16 %
Stråleskade i blæreregionen (cystitt)	11 %
Andre typer stråleskader	4 %
Kronisk behandlingsresistent ostemylitt	2 %
Kroniske behandlingsresistente diabetiske fotsår	2 %
Andre ikke-helende sår med hypokisk vev	0,5 %

Tallene er basert på informasjon fra Nasjonal behandlingsteneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland Universitetssjukehus i Bergen

Hovedvekten av henviste pasienter har senskader etter stråleterapi, særlig i hode-/halsregionen, men også i bekkenregionen. I Norge tilbys ikke HBOT ved stråleindusert lymfødem eller stråleskader i nervesystemet. HBOT som adjuvant behandling av kroniske diabetiske fotsår kan tilbys dersom optimal behandling ikke har ført frem, og sirkulasjonen i de store blodårene er velbevart. I Norge vurderes pasientenes mikrosirkulasjon for å avgjøre om det er indikasjon for HBOT. Det er få pasienter med diabetiske fotsår som henvises for HBOT i Norge. Indikasjonene for HBOT i Norge har i hovedsak vært uendret siden behandlingstilbudet ble opprettet i 1994 og det foreligger ikke planer om å utvide antallet indikasjoner. Kontraindikasjoner for HBOT omfatter ikke-drenert pneumothorax, emfysematøse bullae, underventilerte lungeavsnitt, alvorlig KOLS, alvorlig hjertesvikt, aktiv cancersykdom, gjennomgått bleomycinholdig kjemoterapi, bruk av antabus, kunstige ørebeinsknokler (må vurderes avhengig av type) og graviditet (2).

Antall pasienter som mottok HBOT pr 100.000 innbyggere i helseregionen er i Helse Sør-Øst 3,15, Helse-Vest 3,61, Helse Midt-Norge 3,31, Helse Nord-Norge 5,75 (gjennomsnitt siste fem år, ikke publiserte data innhentet av Guro Vaagbø).

Behandlingen foregår i 20-30 polikliniske sesjoner i enmannskammer over en periode på fire til seks uker. De fleste pasientene bor på pasienthotell i behandlingsperioden. Bare de som er hjemmehørende i Bergensregionen bor hjemme. Alle pasienter hvor det er indikasjon og det ikke foreligger kontraindikasjon for HBOT får behandling uansett hvor i landet de henvises fra. Geografiske forskjeller avspeiler derfor ulik henvisningspraksis. Mellom 2009-2013 har gjennomsnittlig 31 pasienter årlig fått akuttbehandling med HBOT i Bergen. Antall akuttbehandlinger har i samme periode vært gjennomsnittlig 138. I 2011 var 50 % av akuttpasientene dykkere, mens de resterende 50 % var intensivpasienter med bløtvevsinfeksjoner. De øvrige år har det vært noe flere dykkere enn intensivpasienter. Akuttbehandling med HBOT gis også i Tromsø og Oslo. Vi har ikke innhentet tall for antall akuttbehandlinger i Oslo og Tromsø.

Elektiv HBOT i internasjonalt

Europa

I 2004 ble det avholdt en europeisk konsensuskonferanse om bruk av HBOT i regi av det europeiske selskapet for hyperbarmedisin (10).

Tabell 2 Indikasjoner for bruk av HBOT vurdert som aksepterte av European committee for hyperbaric medicine i 2004 (10)

Indikasjoner for akutt behandling med HBOT	Evidensnivå i 2004*
CO- forgiftning	B
Knusningsskade B	
Dykkersyke	B
Arteriell gassemboli	C
Alvorlige bløtvevs infeksjoner	C
Alvorlige brannskader	C
Trombose i art. centralis retinae	C
Reimplantasjon av lemmer	C
Indikasjoner for elektiv behandling av typen senskader etter stråling	Evidensnivå i 2004*
Osteoradionekrose –kjeveben B	
Osteoradionekrose -andre ben	C
Chondroradionekrose –larynx C	
Strålecystitt	B
Stråleinduserte bløtvevslesjoner	C
Stråleproktitt og –enteritt C	
Stråleinduserte skader i sentralnervesystemet (CNS)	C
Kirurgi og implantasjoner i stråleskadet vev (preventiv)	C
Andre indikasjoner for elektiv behandling med HBOT	Evidensnivå i 2004*
Diabetiske fotsår (DFU)	B
Andre kroniske ikke helende sår	C
Arterielle sår	C
Plutselig døvhhet	C
Kronisk behandlingsresistent osteomyelitt	C
Nevroblastom nivå IV	C
Pneumatois cystoides intestinalis	C
Post anoksisk encefalopati	C
Ischemi-reperfusjonsskade C	
Frie lapper med truet sirkulasjon	C

Tabellen og evidensnivå fra 2004 er basert på Marroni mfl 2004 (10). Inndeling i akutt og elektiv samt klassifisering av senskader etter stråling er gjort av oss.

Evidensnivå A: Minst to samsvarende større dobbelt blindede RCTer uten metodologiske skjevheter.

Evidensnivå B: RCTer med metodologiske svakheter, få deltagere eller bare en enkelt studie.

Evidensnivå C: Ingen RCTer, akseptert behandling på bakgrunn av konsensus.

Som resultat av konferansen ble det laget en liste over indikasjoner som ble vurdert som aksepterte indikasjoner for HBOT. Listen omfatter både akutt og planlagt behandling (se tabell 2).

Et nytt europeisk konsensumøte om bruk av HBOT som adjuvant terapi (tilleggsbehandling) ved sårheling ble avholdt i 2006 (11). Møtet konkluderte med at HBOT kunne vurderes som adjuvant terapi for utvalgte ikke-helende sår. En kartlegging av bruk av HBOT i Europa fra 2008 viste stor variasjon både i bruk og i hvorvidt behandlingen ble dekket av gjennom offentlige finansiering og/eller forsikring. Fravær av finansiering var i hovedsak begrunnet med utilstrekkelig dokumentasjon av effekt (12).

Andre land

En liste over aktuelle indikasjoner for HBOT er også utarbeidet av det amerikanske selskapet for hyperbarmedisin UHMS (13). Også denne listen omfatter utvalgte ikke-helende sår (inkludert diabetiske fotsår) og senskader av stråleterapi. I følge en ikke-publisert undersøkelse utført av finske FinOHTA i 2010 dekkes flere indikasjoner av amerikanske forsikringselskap og Medicare. Listen over aksepterte indikasjoner i USA er mer begrenset enn den europeiske, og de norske indikasjonene for HBOT er mer i tråd med de amerikanske. I følge FinOHTAs undersøkelse fra 2010 ble bare behandling av diabetiske fotsår dekket av offentlig helsevesen i Canada. I Australia ble det i 2011 gitt offentlig dekning av utgifter for HBOT for flere indikasjoner inkludert senskader etter stråleterapi, diabetiske fotsår og andre kroniske helende sår. I 2012 ble dekningen for behandlingen av ikke-diabetiske kroniske sår trukket grunnet manglende dokumentasjon av effekt (14).

Senskader av stråleterapi (Late Radiation Tissue Injury, LRTI)

Stråleterapi er en vanlig behandlingsform for kreft. Ioniserende stråling forårsaker vevskade ved cellulær toksisitet og DNA skader. Skader av stråleterapi kan ramme mange ulike vev avhengig av hvilket område eller organ som bestråles. Akutte stråleskader er som regel selvhelende og symptomene avtar etter mer eller mindre kort tid. Noen pasienter opplever imidlertid senskader som kan oppstå måneder og år etter bestråling. I denne rapporten har vi fokusert på en type av senskader av stråleterapi som på engelsk faller inn under begrepet «late radiation tissue injury (LRTI)». LRTI er et samlebegrep for en rekke ulike tilstander karakterisert av redusert tetthet av små blodårer i slimhinnene (reduisert submukosal mikrovaskulær tetthet eller hypovaskularitet) og erstatning av normalt vev med fibrøst vev (hypocellularitet og fibrose). Dette resulterer i et permanent underskudd av oksygen i vevet (hypoksisk vev) som kan medføre nekrose og fisteldannelse (15-17).

Indikasjoner omfatter blant annet proktitt og cystitt grunnet stråling av bekkenregionen og osteroradionekrose grunnet stråleskader i beinvev (ulike lokalisasjoner, men særlig kjeve). Andre typer vev og vev i ulike lokalisasjoner kan ha tilsvarende

eller lignende skader inkludert senskader av stråling i hode, hals og bryst. Alvorlighetsgrad av senskader av stråling kan i mange tilfeller beskrives og klassifiseres ved hjelp av LENT-SOMA (Late effects of normal tissue/Subjective objective management and analytical Scales)(19).

Andre senskader av stråleterapi som er omfattet av inklusjonskriteriene for denne rapporten er lymfeødem og senskader av stråling i sentralnervesystemet. Lymfeødem skyldes hovedsakelig fjerning av lymfeknuter, men vevskade grunnet stråling kan ha betydning for utvikling av ødem. For lymfeødem er det vanlig å beskrive skaden basert på lokalitet (arm, ben) og volum (omkrets). Skader i sentralnervesystemet beskrives avhengig av skadetype.

Symptomer, progresjon og alvorlighetsgrad av senskader etter stråleterapi

Senskader etter stråleterapi utvikles gradvis, og det kan ta måneder og år før pasienten får symptomer og opplever skaden som plagsom. Utviklingen avhenger av stråledoser og lokalitet av stråling. Osteoradionekrose kan utvikles spontant over tid eller etter et kirurgisk inngrep, for eksempel etter tannekstraksjon eller innsetting av implantat i underkjeven. Beinene blir nekrotisk og etter hvert blottlagt som et ikke-helende sår. Osteoradionekrose er assosiert med betydelig smerte og nedsatt livskvalitet. Symptomer på stråleskader i bekkenområdet omfatter diare, dårlig opptak av næringsstoffer, hyppig vannlating, kraftig avføringstrang, forstoppelse, inkontinens, smerter og blødning. Lymfeødem er assosiert med væskeansamling, hevelse, ubehag, smerte og økt risiko for infeksjoner. Senskader etter stråleterapi kan gi betydelig nedsatt livskvalitet (15, 17). Vi har ikke opplysninger om hvorvidt senskader av stråleterapi påvirker livslengde.

Forekomst av senskader etter stråleterapi

Det er vanskelig å finne tall for forekomst av senskader. Noen anslag ligger på at mellom 5 og 15 % langtidsoverlevende etter stråleterapi vil oppleve betydelige symptomer som kan karakteriseres som senskader (20). I Sverige blir ca 20 % av pasienter med prostatakreft behandlet med stråling, og antall nye tilfeller (insidens) av senskader i rektum og blære er anslått til å forekomme hos ca 5-10 % av disse (16). For andre organer kan det imidlertid være høyere tall. Bedre behandlingsmetoder, mindre bruk av stråling og økt forebygging vil muligens gi redusert forekomst på sikt.

Senskader av stråling og HBOT

HBOT anses å være aktuell behandling når symptomene er alvorlige og ikke bedres av konvensjonell behandling. Det er antatt at HBOT gjennom både direkte gjennom økt sårheling og nydannelse av små blodkar kan helbrede, redusere og forebygge omfanget av skade, og/eller redusere symptomer og dermed gi økt livskvalitet.

Behandlingsalternativ for senskader etter stråleterapi

Det finnes svært begrenset dokumentasjon av effektive alternativer til HBOT for behandling av senskader etter stråleterapi. For senskader av stråleterapi i kjeven er innledende behandling lokal kirurgisk med fjerning av skadd, dødt og infisert vev i et sår (débridement) og bruk av antibiotika. I alvorlige tilfeller kan det være nødvendig med bein eller vevstransplantasjon. Anbefalinger for behandling kan være basert på grad av skade målt ved LENT-SOMA skala, og mange ulike behandlingsformer er utprøvd. Ved stråleproktitt omfatter dette symptomlindrende stoppende behandling, ulike former for antiinflammatorisk behandling og behandling for å stanse eventuell blødning (15, 17, 21, 22). For lymfødem omfatter behandling også bruk av fysioterapi og komprimerende strømper og bandasjer.

Diabetiske fotsår (Diabetic Foot Ulcer, DFU)

Diabetiske fotsår omfatter hudlesjoner på foten av ulike alvorlighetsgrader hos pasienter med diabetes. I følge WHO kan en diabetisk fot defineres som en gruppe syndromer hvor tap av følelse (nevropati), tap av blodomløp (iskemi), og infeksjon fører til nedbryting av vev, morbiditet og eventuelt amputasjon (23, 24).

Vanlig brukte klassifiseringssystem omfatter Wagner skala og Texas skala. Wagner skala vektlegger lokalisasjon, størrelse og dybde av sår i grad I til grad V. Texas skala vektlegger i tillegg infeksjon og tap av blodomløp og beskrives ved stadium A til D pluss grad 0 til grad III (25, 26).

Symptomer, progresjon og alvorlighetsgrad av diabetiske fotsår

Symptomer og tegn på diabetiske fotsår avhenger av lokalisasjon og alvorlighetsgrad. Tap av følelse er vanlig og fører til at ytre belastning ikke registreres slik at pasienten ikke merker at det oppstår et sår. Helingsraten i en større studie fra 2012 hvor pasientene fikk standardisert behandling var 85 % etter ett år (27), men tilbakefallsraten er høy, og tilstanden blir ofte kronisk. I alvorlige tilfeller kan det bli nødvendig med amputasjon. Basert på data fra helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) er dødelighet ved diabetiske fotsår i Norge ca 2,5 ganger høyere enn i normalbefolkningen og 40 % høyere enn for pasienter med diabetes uten fotsår (28). Dødeligheten ved amputasjon grunnet diabetiske fotsår er omkring 10 %, noe som kan tilskrives høy alder og ko-morbiditet som tilleggsrisiko (29).

Forekomst av diabetiske fotsår og amputasjoner grunnet fotsår

Vi kjenner ikke det totale antallet personer med diabetes i Norge i dag. Tall fra Re-septregisteret viser at cirka 125 000 personer under 75 år brukte medisiner mot diabetes i 2012. Dette omfatter både type 1 og type 2 diabetes og forekomsten er økende (30). Blant pasienter med type 1 eller type 2 -diabetes i Skandinavia er sårdannelse på foten anslått til å ligge mellom 3 % og 8 %, mens insidens (antall personer som

har ett nytt fotsår i løpet av ett år) er anslått til mellom 2 % og 6 %. Livstidsrisikoen for at en pasient med diabetes får fotsår er opptil 15 % (23).

Hvor mange diabetiske fotsår som er kroniske ikke helende sår er usikkert. I en metodevurdering fra Västra Götland i Sverige med en populasjonstetthet på 1,6 millioner anslås en forekomst av ikke-helende diabetiske fotsår til ca 100-150 per år. Forfatterne påpeker at det er vanskelig å si hvor mange av disse som vil være aktuelle for HBOT (16). I følge nasjonale retningslinjer for diabetes foretas det årlig mellom 800 og 1000 amputasjoner grunnet diabetes i Norge (31). I ulike studier varierer prevalens av amputasjon hos pasienter med diabetes fra 0,2 % til 4,8 % med en insidens på mellom 0,05% til 0,9%. Nye studier tyder på at insidensraten er minkende (27, 32).

Diabetiske fotsår og HBOT

HBOT ansees bare å være aktuell behandling når pasienten har kronisk fotsår som ikke bedres av optimal konvensjonell behandling. Det er antatt at HBOT gjennom høyt nivå av oksygen kan stimulere sårtilheling i hypoxisk vev, hemme anaerob bakterievekst, virke ødemreducerende og bidra til nydannelse av små blodkar (kapillærer). Disse effektene til sammen vil kunne bidra til at såret gror, og dermed gi økt livskvalitet, færre amputasjoner og økt overlevelse. En forutsetning for effekt er antatt å være rimelig velbevart makrosirkulasjon, noe som ikke alltid er tilfelle for pasienter med diabetiske fotsår. Sannsynligvis dreier det seg derfor bare om et lite antall pasienter med kroniske ikke helende diabetiske fotsår som er egnet for HBOT. HBOT kommer i tillegg til annen behandling.

Behandlingsalternativ ved diabetiske fotsår

God blodsukkerkontroll og forebyggende tiltak er svært viktig. Senkomplikasjoner av diabetes som nevropati gir nedsatt følelse som gjør pasienten spesielt utsatt for sår på føttene. I følge nasjonale retningslinjer for diabetes bør alle pasienter med diabetes få undersøkt føttene årlig og få opplæring i fotstell (31). Behandling av alvorlige diabetiske fotsår er vanskelig, og krever tverrfaglig ekspertise. Behandlingen rettes mot å forebygge og behandle infeksjon, optimalisere sirkulasjonen i føttene og avlaste trykkpunkter og sår, sårbunnsopptimalisering og revaskularisering (kirurgisk rekonstruksjon av blodårer). Hva som er standard terapi vil kunne variere. Det finnes flere veiledere for behandling, inkludert norske anbefalinger basert på WHO-retningslinjer fra 2007 (33). HBOT inngår ikke i disse anbefalingene.

Metode

Formulering av forskningsspørsmål og inklusjonskriterier

I samråd med norske og finske fagekspertter ble følgende overordnede forskningsspørsmål formulert:

Hvilken effekt har elektiv HBOT i behandling av pasienter med senskader av stråleterapi eller kroniske ikke-helende fotsår sammenlignet med konvensjonell behandling eller placebo?

Det overordnede forskningsspørsmålet ble deretter, også i samråd med fagekspertter, presisert gjennom spørsmål hentet fra EUnetHTA Core Model (se vedlegg 1) og PICOS modellen (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design) (se tabell 3).

Tabell 3 Presisering av forskningsspørsmål og inklusjonskriterier (PICOS)

Population (Populasjon)	Pasienter med senskader av stråleterapi av typen late radiation tissue injury (LRTI) eller kroniske diabetiske fotsår
Intervention (Intervensjon)	Elektiv hyperbar oksygen terapi (HBOT) brukt som adjuvant behandling administrert intermitterende (gjettatte ganger) i et trykkammer. Antall behandlinger og tid for behandling skal være beskrevet og trykket skal være mellom 1,5 og 3 atmosfærer absolutt (ATA)
Comparator (Sammenligning)	Konvensjonell behandling alene eller placebo (inkludert trykk mellom 1,0 og 1,5 ATA)
Outcomes ¹ (Utfall)	Dødelighet (Mortalitet): <ul style="list-style-type: none">- Total dødelighet (en måned, seks måneder, ett år, fem år)- Dødelighet grunnet senskader av stråleterapi eller diabetiske fotsår (en måned, seks måneder, ett år, fem år)- Andre årsaker til død (død grunnet komplikasjoner, eller ikke ønskede hendelser (adverse events)) Sykelighet (Morbiditet): <ul style="list-style-type: none">- Alvorlighetsgrad av sykdom (fullstendig tilbakegang av nekrose eller vevsskade, forbedring av nekrose eller vevsskade målt i LENT-SOMA skala eller andre relevante skalaer, forbedring av nekrose eller vevsskade målt med billeddiagnostikk)- Symptomer (tilbakegang av smerte, hevelse, eller andre symptomer av sykdom)- Kort- og langtids progresjon og tilbakevending av sykdom- Uønskede effekter (kort- og langtidskader øre, sinus, lunge og syn, klaustrofobi, oksygen forgiftning, kort- og langtidsrapporter om maligne eller benigne tumorer, andre ikke ønskede effekter og hendelser) Endringer i oppfølging: <ul style="list-style-type: none">- Behov for sykehusinnleggelse (kort- og langtids)- Behov for annen behandling og ressurser (kort- og langtids inkludert amputasjoner grunnet

**Study design
(Studiedesign)**

sykdom, medisinerer grunnet sykdom, andre endringer i ressurser og bruk av metoder)

Helserelatert livskvalitet:

- Global bedret funksjon (bedring i funksjonelle skår relevant for sykdommen)
 - Sykdomsspesifikk livskvalitet (livskvalitetsskår, tilbakevending til arbeid, daglige aktiviteter)
- Systematiske oversikter² av høy til middels kvalitet³ som har inklusjonskriterier som dekker våre utfallsmål og inkludert randomiserte kontrollerte studier (RCTer). Dersom slike oversikter er tilgjengelige, RCTer publisert etter siste søk i de inkluderte oversiktene. Dersom slike oversikter ikke er tilgjengelige, relevante RCTer.

¹ Utfallene er formulert i samråd med fageksperter og gruppert basert på spørsmål gitt av HTA Core Model®, ² Omfatter også systematiske oversikter i metodevurderinger (HTA-rapporter), ³ Kvalitet vurdert ved Kunnskapscenterets sjekklister for systematiske oversikter

Vi utførte to systematiske litteratursøk (beskrevet nedenfor og i vedlegg 2). I det første søket så vi bare etter systematiske oversikter. De nyeste oversiktene av høy kvalitet som til sammen dekket våre inklusjonskriterier ble inkludert, andre nye oversikter publisert i 2005 eller senere ble gjennomgått som kilde til eventuelle RCTer oversett av de inkluderte oversiktene. I det andre søket så vi etter RCTer publisert etter siste versjon av de inkluderte systematiske oversiktene. Vi hadde ingen språkavgrensing i søkene, men bare engelske, tyske, franske, finske, norske, svenske og danske publikasjoner ble hentet inn i fulltekst.

Eksklusjonskriterier

- Systematiske oversikter av lav kvalitet
- Systematiske oversikter som ikke har inkludert relevante RCTer
- Ikke-randomiserte studier
- Studier som ikke oppgir tid, frekvens og trykk ved behandling
- Studier hvor separate data for senskader etter stråleterapi og diabetiske fotsår ikke kan trekkes ut
- Systematiske oversikter og studier hvor riskestimer ikke kan trekkes ut eller beregnes

Mindre oppdaterte oversikter enn de mest oppdaterte av høy kvalitet identifisert i første søk og systematiske oversikter identifisert i søk nummer to ble bare gjennomgått i fulltekst som kilde til eventuelt oversette studier.

Systematiske søk

Alle søkestrategier ble utviklet av en forskningsbibliotekar (SO) ved å kombinere tekstord og emneord for HBOT (se vedlegg 2).

Søk etter systematiske oversikter og metodevurderinger

Filtre for systematiske oversikter og metodevurderinger ble benyttet der det var hensiktsmessig. Ingen tidsavgrensing ble benyttet for det første søket. Databaser og datoer for søk er vist i tabell 4. Andre gjennomgåtte kilder er vist i tabell 5.

Tabell 4 Søk etter systematiske oversikter og metodevurderinger om HBOT

Database	første søk	siste søk*
Cochrane Database of Systematic Reviews	15.03.2012	07.04.2014
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	15.03.2012	09.04.2014
Health Technology Assessment Database (HTA database)	15.03.2012	09.04.2014
Ovid MEDLINE	16.03.2012	09.04.2014
Ovid Embase	16.03.2012	09.04.2014

*Oversikter identifisert i siste søk ble bare benyttet som kilde til RCTer

Tabell 5 Andre kilder for systematiske oversikter og metodevurderinger

Kilde	Dato
Prepublication list of Cochrane reviews	Mai – September 2012
EUnetHTA POP –database over pågående HTA prosjekter	Mai 2012
Prospero database over pågående systematiske oversikter	Mai 2012

Søk etter nye og pågående RCTer

Siden de inkluderte oversiktene var oppdatert i hhv januar og mars 2012, ble det utført et oppdateringssøk (se vedlegg 2) for RCTer avgrenset til studier publisert i 2012 eller senere. Søket ble kombinert med et nytt søk etter oversikter og metodevurderinger publisert i 2012 og senere. Referanselister i potensielt relevante systematiske oversikter ble gjennomgått.

Vi utførte også et søk etter registrerte RCTer i WHO International Clinical Trials Registries Platform portal (ICTRP). Søket i ICTRP databasen ble utført ved å kombinere tekstordene «hyperbaric» med «oxygen». Lenker til alle treffene ble gjennomgått og RCTer identifisert. Kilder og datoer for søk er vist i tabell 6.

Tabell 6 Søk etter publiserte og registrerte RCTer

Database	Første søk	Siste oppdatering
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	17.10.2012	07.04.2014
Ovid Embase	16.10.2012	09.04.2014
Ovid MEDLINE	16.10.2012	09.04.2014
PubMed	17.10.2012	09.04.2014
WHO International Clinical Trials Registries Platform portal	27.11.2012	13.04.2013
EVIDENT Database of additional evidence generation	27.11.2012	13.04.2013

Inklusjonsprosess

To medarbeidere (VL og KB) gikk uavhengig av hverandre gjennom alle titler og sammendrag fra de systematiske søkene. Resultatet ble sammenlignet og samstemt basert på konsensus. Potensielt relevante oversikter og metodevurderinger ble hentet inn i fulltekst og gjennomgått uavhengig av hverandre av VL og KB dersom de var publisert i 2005 eller senere. Oversiktene ble sortert basert på populasjon og etter hvorvidt våre på forhånd definerte hovedutfall (mortalitet, morbiditet, endring i oppfølging, livskvalitet) var omfattet av oversikten. Bare de mest oppdaterte systematiske oversiktene av høy kvalitet fra første søk ble inkludert. De nyeste relevante systematiske oversiktene identifisert i første søk ble kvalitetsvurdert ved hjelp av vår

sjekklister for systematiske oversikter. De(n) mest oppdaterte av høy kvalitet som dekket våre på forhånd definerte utfallsmål, ble inkludert. For inklusjon av RCTer ble en tilsvarende prosess gjennomført.

Uthenting av data og analyser

For hvert av våre på forhånd definerte utfallsmål har vi trukket ut relevante data fra de to inkluderte systematiske oversiktene (se vedlegg 4 for samsvar mellom våre utfallsmål og utfallsmål i inkluderte oversikter) og de to inkluderte RCTene. Av hensyn til oppdatering og for å kunne re-analysere resultatene hadde vi på forhånd bestemt at alle data skulle legges inn i RevMan 5. I noen tilfeller, var det derfor nødvendig å hente inn primærstudier inkludert av oversiktene i fulltekst.

På forhånd hadde vi bestemt at de to hoved-populasjonene, det vil si senskader etter stråleterapi og diabetiske fotsår skulle analyseres separat. Sammenslåing av resultater, subgruppe-analyser og heterogenitet i analysene innenfor hver hovedpopulasjon ble derfor vurdert på bakgrunn av forskjeller i populasjon (diagnose, alder og ko-morbiditet), behandling (behandlingstrykk, frekvens, varighet og type utstyr), og risiko for skjevhet (intern validitet). Ved stor ulikhet i studiedesign, utfallsmål, metoder og/eller risiko for skjevhet hadde vi på forhånd sagt at vi ikke skulle utføre meta-analyser.

På forhånd hadde vi angitt at relative og absolutte risikoestimer med 95 % konfidensintervaller skulle presenteres. Om mulig skulle effekttestimat beregnes som risk ratio (RR) eller gjennomsnittlig endring (mean deviation MD) ved bruk av «random effect model» slik det er anbefalt i Cochrane handbook (34). Dette var bare delvis gjort av de inkluderte systematiske oversiktene. For dikotome utfall (utfall som kan besvares med ja eller nei) har vi i tillegg til RR beregnet en korresponderende absolutt effekt av å behandle 1000 relevante pasienter med HBOT basert på risk ratio og, om ikke annet er oppgitt, raten av hendelser i kontrollgruppen.

Vurdering av risiko for skjevhet og tillit til effekttestimat

Vi hadde på forhånd angitt at risiko for skjevhet i inkluderte studier (dvs intern validitet) skulle vurderes ved hjelp av Cochrane samarbeidets «Risk of Bias tool (RoB)» for RCTer, mens tillit til eventuelle effekttestimat (dvs kombinasjonen av intern og ekstern validitet) skulle vurderes ved bruk av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) slik det er beskrevet i Cochrane Handbook (34) og siste oppdatering av GRADE (www.gradeworkinggroup.org) per juni 2013.

Siden de inkluderte systematiske oversiktene hadde brukt RoB, har vi i stor grad basert oss på RoB vurderingene i oversiktene, men i noen oppgitte tilfeller har vi sjek-

ket vurderingen opp mot primærstudiene. For nye RCTer har vi brukt det samme redskapet.

Selv om de inkluderte oversiktene hadde brukt GRADE for noen få utfall, har vi gjort egne vurderinger av tillit til effektestimater. Der våre vurderinger skiller seg fra vurderinger gjort av de inkluderte systematiske oversiktene er dette diskutert. GRADE vurdering gir følgende kvalitet av dokumentasjonen basert på tillit til effektestimater:

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

Middels kvalitet: Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

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

Presentasjon av resultater

Vi har gjengitt alle resultater av analyser i tekst og/eller tabeller basert på sammenligning og på forhånd definerte utfallsmål innen områdene dødelighet, sykkelighet, bivirkninger, helserelatert livskvalitet og behov for oppfølging slik det er anbefalt av CoreModel spørsmålene (se vedlegg 1). Vi har beskrevet resultater slik de fremkommer av de inkluderte oversiktene i tekst, men i tilfeller der vi ikke var enige med de oversiktens bruk av meta-analyser har vi presentert egne analyser og/eller resultater fra enkeltstudier. Årsaker til avvik fra resultater i de inkluderte oversiktene er oppgitt og konsekvenser for resultatet er diskutert. Vi har også gjengitt egne analyser der vi fant tilleggsinformasjon i RCTer publisert etter inkluderte oversikter og i tilfeller der valg av analyse modell ikke samsvarte med vår på forhånd angitte modell.

Informasjon gitt i innledningskapitlet

Sammen med våre finske samarbeidspartnere (FinOHTA) valgte vi 33 spørsmål fra EUnetHTA CoreModel om metode (teknologi) og sykdom som om mulig skulle besvares. FinOHTA utarbeidet et utkast til besvarelse (ikke publisert). Vi har brukt dette utkastet, noen tilleggsreferanser og erfaring fra Haukeland Universitetssjukehus for å utforme innledningen. Alle siterte referanser er hentet inn og sjekket.

Resultater

Systematiske søk

Det første søket etter systematiske oversikter og metodevurderinger ble utført i mars 2012. Kombinert med søk i andre kilder ga dette 278 unike publikasjoner etter fjerning av dubletter. På bakgrunn av tittel og sammendrag ekskluderte vi 154 publikasjoner fordi de enten ikke omhandlet HBOT, ikke var systematiske oversikter eller ikke var metodevurderinger. Ytterligere 73 ble ekskludert fordi de ikke omhandlet relevante populasjoner. Fire relevante referanser ble identifisert fra andre kilder. Etter første søk satt vi igjen med 55 potensielt relevante systematiske oversikter. Av disse ble 25 publikasjoner fra 2005 eller senere vurdert som nye og hentet inn i fulltekst.

Basert på fulltekstgjennomgang og kvalitetsvurdering valgte vi å inkludere oppdaterte versjoner av to systematiske oversikter fra Cochrane samarbeidet (Cochrane-oversikter) publisert i 2012 (15, 35) som de mest relevante oversiktene av høy kvalitet som svarer på våre inklusjonskriterier. De inkluderte oversiktene hadde søk som var oppdatert i hhv januar 2012 og mars 2012.

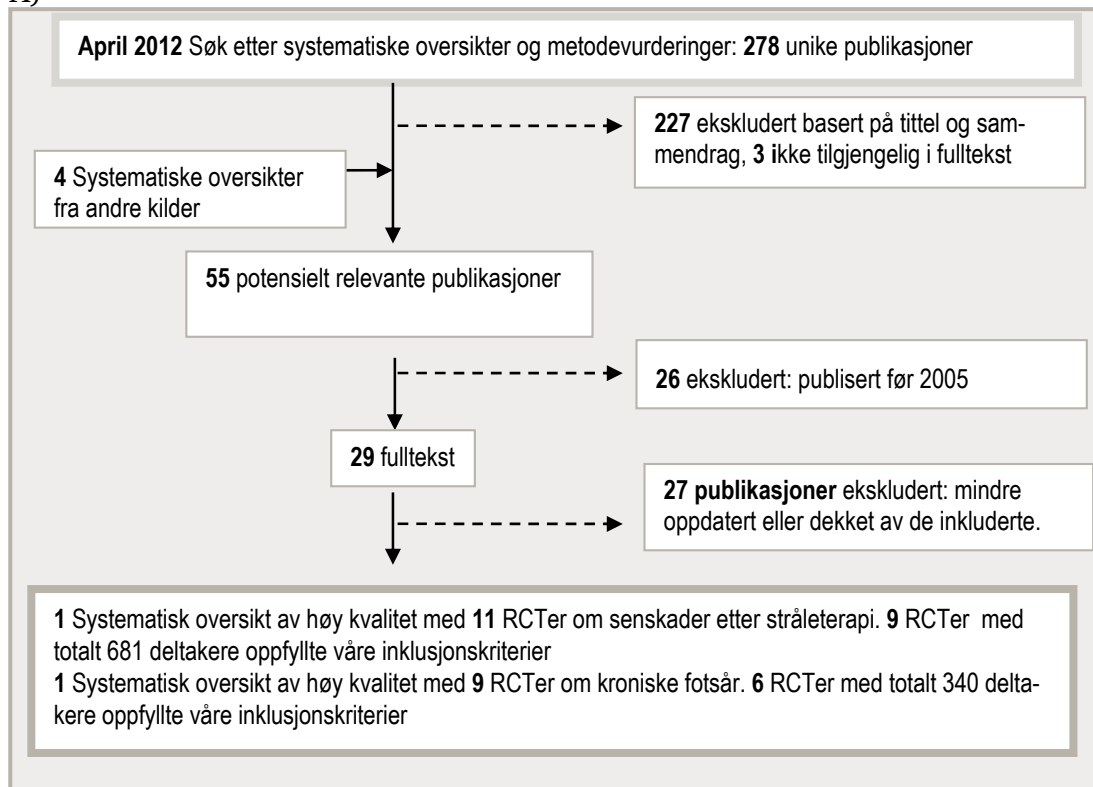
I det siste søket utført i april 2014, søkte vi etter RCTer publisert i 2012 og senere. Dette søket ga 965 unike treff hvorav 29 ble gjennomgått i fulltekst. Ti av disse var nye systematiske oversikter. Blant de øvrige treffene fant vi tre nye RCTer om HBOT og diabetiske fotsår. Den ene av disse ble ekskludert siden data for ti pasienter med diabetiske fotsår ikke kunne skilles fra data fra pasienter med andre typer kroniske sår. Gjennomgang av referanselistene til relevante oversikter publisert i 2005 eller senere (se vedlegg 5) ga ingen ytterligere RCTer. En grafisk fremstilling av inklusjonsprosessen er vist i figur 2. Ekskluderte referanser gjennomgått i fulltekst og årsak til eksklusjon er vist i vedlegg 5.

Registrerte og pågående studier

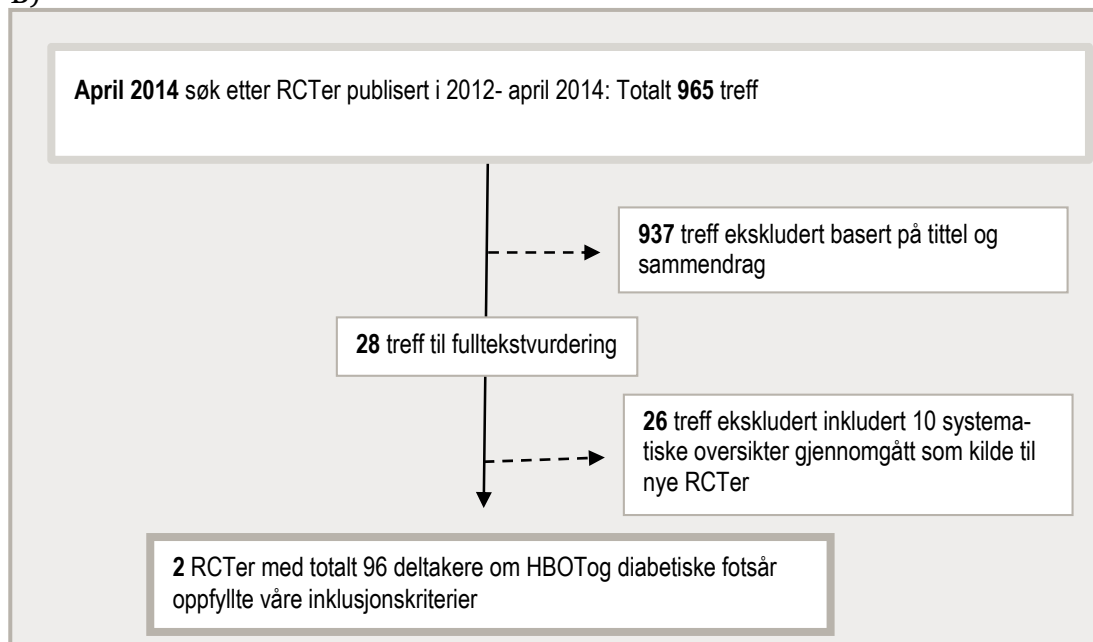
Et søk etter registrerte og pågående RCTer i ICTRP databasen (se vedlegg 6) ga 16 registrerte RCTer om HBOT og pasienter med senskader etter stråleterapi, tre av disse (N= 80, 80 og 60) er sannsynligvis pågående. Tilsvarende fant vi åtte RCTer om pasienter med diabetiske fotsår hvorav tre (N = 250, 80 og 112) sannsynligvis er pågående. Vi fant ingen nye publikasjoner (det vil si publikasjoner ikke fanget opp

av de inkluderte oversiktene) av resultater fra registrerte studier. For en av de pågående studiene om HBOT og diabetiske fotsår (DAMOCLES studien fra Nederland) fant vi en publisert protokoll (36). Studien er planlagt til å omfatte 250 pasienter og startet innrulling i 2013. Hovedutfallsmål er amputasjoner og sårheling, men også sikkerhet er planlagt systematisk registrert.

A)



B)



Figur 2 Inklusjonsprosessen: A) Første søk, B) Siste søk

Totalt omfatter den inkluderte dokumentasjonen 17 RCTer med 1117 pasienter som oppfyller våre inklusjonskriterier. Vi har gitt en kort beskrivelse av inkluderte over-

sikter og studier i tabell 8 og under oppsummering av resultater for hver hovedpopulasjon. En mer detaljert beskrivelse er gitt i vedlegg 4.

Tabell 8 Inkluderte systematiske oversikter og studier

A) Systematiske oversikter

Forfatter	År	Kvalitet ¹	Studier	Populasjon	Inkludert for	Søk
Bennett mfl (15)	2012	Høy	9 (11) ² RCTer	Senskader etter stråleterapi (Late radiation tissue injury)	Senskader etter stråleterapi/alle hovedutfall	Mars 2011/ oppdatert Mars 2012
Kranke mfl (35)	2012	Høy	6 (9) ³ RCTer	Kroniske sår bein og fot (Chronic wounds of the lower limb)	Diabetiske fotsår/alle hovedutfall	Januar 2012

B) RCTer fra søk april 2014

Forfatter	År	Deltagere	Populasjon	Relevante utfall
Khandelwal mfl (37)	2013	60 (tre grupper)	Diabetiske fotsår	Morbiditet –heling av sår
Ma mfl (38)	2013	36	Diabetiske fotsår	Morbiditet –heling av sår

¹ Kvalitet av de inkluderte systematiske oversiktene ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter, ²Bare ni av elleve av disse hadde ekstraherbare data relevante for vår rapport, ³Bare seks av ni med data relevante for vår rapport

Vi har sammenfattet resultater basert på populasjon og våre på forhånd definerte utfallsmål (se PICO i metoder og vedlegg 5). Gradering av tillit til effektestimater er gitt i tabeller i resultatkapitlet. For kritiske utfall med grunnlag for konklusjon har vi lagt ved GRADE profiler (vedlegg 7).

Effekt av HBOT i behandling av senskader etter stråleterapi sammenlignet med standard behandling eller placebo

Kunnskapsgrunnlag

Den inkluderte Cochrane-oversikten hadde funnet 11 RCTer i 15 publikasjoner hvor bruk av HBOT i behandling av pasienter med senskader av stråleterapi ble sammenlignet med enten placebo (sham) eller «standard oppfølging uten HBOT». For to studier fant forfatterne at det ikke var mulig å ekstrahere relevante data. Oppsummeringen er derfor basert på ni studier. Vi fant at det var 681 deltakere i de ni aktuelle studiene (se tabell 9). Vårt oppdateringssøk fra april 2014 ga ingen publiserte data fra senere studier.

Tabell 9 RCTer om HBOT i behandling av pasienter med senskader av stråleterapi

Studie ID ¹	Deltagere	Intervensjon/kontroll	Utfall	Risiko for skjevhet*
Senskader av stråleterapi i hode- halsregionen inkludert ORN				
Annane 2004(39)	68 pasienter med vedvarende ORN i hode-halsregionen tiltross for antibiotikabehandling og kirurgi	2,4 ATA, 100 % oksygen, 90 minutter x 30 i 3 uker/ Placebo: Ikke oppgitt trykk, 9 % oksygen,	Dødelighet; Sykelighet	Lav risiko seleksjons-skjevhet, men et uvanlig behandlingsopplegg hvor mange pasienter ble ekskludert
Hulshof 2002 (42)	7 pasienter med nedsatt kognitive evne 1,5 år etter bestråling av hjernen med minst 3000 cGy	3 ATA 100 % oksygen, 115 minutter x 30 i fem dager per uke/ Ingen informasjon om behandling av kontrollgruppen	Livskvalitet	Høy risiko for skjevhet
Marx 1985 (43)	74 pasienter med behov for tannekstraksjon grunnet ORN i hode- halsregionen (eksponert for minst 6000 cGy)	2,4 ATA 100 % oksygen, 90 minutter x 20 pre op. og 10 x post op. i fem dager per uke/ Ikke HBOT	Sykelighet	Uklar risiko for alle kilder til skjevhet (manglende informasjon)
Marx 1999a (44)	104 pasienter med behov for hemimandibular rekonstruksjon (tidligere eksponert for stråleterapi med minst 6400 cGy)	2,4 ATA 100 % oksygen, 90 minutter x 20 før operasjon og 10 etter operasjon, fem dager per uke/ Ingen informasjon om behandling av kontrollgruppen	Sykelighet	Høy eller uklar risiko alle kilder til skjevhet.
Marx 1999b (45)	160 pasienter med behov for bløtvevs kirurgi og transplantasjon i bestrålt område (hovedsakelig hode-halsregion, eksponert for minst 6400 cGy)	2,4 ATA 100 % oksygen, 90 minutter x 20 før operasjon og 10 etter operasjon, fem dager per uke / Ingen informasjon om behandling av kontrollgruppen	Sykelighet	Uklar risiko for alle kilder til skjevhet (manglende informasjon)
Schoen 2007 (47)	26 pasienter med behandlet tumor i hode- halsregionen med behov for tannimplantater i nedre kjeve	2,4 ATA 100 % oksygen, 80 minutters x 20 ganger før operasjon og 10 ganger etter operasjon, fem dager per uke/ Ingen informasjon om behandling av kontrollgruppen	Dødelighet (totalt, ikke per gruppe); Sykelighet	Høy eller uklar risiko (manglende informasjon)
Senskader etter stråleterapi i bekkenregionen				
Clarke 2008 (40)	150 pasienter med behandlingsresistent strålerelatert proktitt	2,0 ATA 100 % oksygen, 90 minutter x 30 i 6-8 uker/ Placebo: 1,1 ATA, normal luft	Dødelighet (totalt, ikke per gruppe); Sykelighet; Uønskede hendelser	Lav risiko for skjevhet de fleste punkter, men risiko for skjevhet relater til oppfølging (30 av 150 pasienter uten oppfølgingsdata)
Senskader etter stråleterapi andre lokalisasjoner				
Gothard 2010 (41)	58 pasienter med vedvarende unilaterale lymfødem grunnet bestråling av bryst.	2,4 ATA 100 % oksygen 90 minutter x 30 i 6 uker + standard behandling/ Standard behandling	Sykelighet Uønskede hendelser	Høy risiko for skjevhet.
Pritchard 2001 (46)	34 pasienter med stråleterapi induisert nerveskade med følge for følelse i arm (brachial pleksopati) grunnet bestråling av bryst.	2,4 ATA, 100 % oksygen, 100 minutter x 30 ganger fem dager per uke/ Placebo: 1,1 ATA 41 % oksygen	Sykelighet Livskvalitet	Lav risiko for alle vurderte kilder for skjevhet

*ORN = Osteoradionekrose. *Risiko for skjevhet (bias) omfattet følgende kilder: Seleksjons-skjevhet (tilfeldig sekvens og allokering), utfører og deteksjonsskjevhet (blinding), ukomplett data (attrition bias), rapporteringsskjevhet (selektiv rapportering av resultater), andre former for skjevhet.*

Tre studier hadde brukt placebo, tre av disse ble av Cochrane-forfatterne vurdert å ha lav risiko for skjevhet. En av disse (Clarke 2008) hadde frafall som ikke ble forklart (30 av 150). Vi har derfor vurdert at det er risiko for skjevhet også knyttet til denne studien. Forfatterne av Cochrane-oversikten fremholder at beskrivelse av kontrollgruppen i studier uten bruk av placebo var veldig variabel og til dels svært mangelfull. Det er derfor ikke alltid mulig å bedømme om HBOT er den eneste variabelen i behandlingen som var ulik. Gjennomgående har både vi og forfatterne av Cochrane-oversikten vurdert at studiene som ikke har placebo som sammenligning er assosiert med risiko for skjevhet.

Bare en studie rapporterte utfall vurdert ved bruk av standardiserte målemetoder. På grunn av forskjeller i populasjon og behandlingsprotokoller oppga forfatterne av Cochrane-oversikten at utfall bare ble slått sammen i meta-analyser hvor det var lite heterogenitet, øvrige resultater ble presentert per studie. Vi støtter avgjørelsen om ikke å slå sammen data i meta-analyser dersom populasjonene er svært forskjellige. Resultater fra meta-analyser med ulik risiko for skjevhet og/eller ulikheter knyttet til behandlingen på tvers av studiene i tiltaks og kontrollgruppen må også vurderes med forsiktighet. Cochrane rapporten hadde ikke delt opp analyser på bakgrunn av kontrollgruppe (placebo eller standardbehandling). Dette gir usikkerhet til noen av analysene, men vi har likevel valgt å presentere resultater fra meta-analyser slik de er rapportert i Cochrane-oversikten. Der det er usikkerhet knyttet til ulik risiko for skjevhet av studier i en meta-analyse har vi angitt om tilliten til enkeltstudier eller studier med lik komparator kan være høyere enn det samlede estimatet.

Vi har i samsvar med Cochrane rapporten valgt å presentere resultatene basert på tre hoved populasjoner: pasienter med skader i hode-halsregionen (inkludert osteoradionekrose i hode- halsregionen), pasienter med skader i bekkenregionen og pasienter med skader i andre deler av kroppen.

Dødelighet (morbiditet)

Senskader etter stråleterapi er i seg selv ikke forventet å gi økt dødelighet, men behandling med HBOT kan ha til dels alvorlige bivirkninger. Disse kan tenkes å kunne påvirke dødelighet f.eks ved å stimulere vekst av gjenværende svulstvev . Ingen av studiene var utformet for å undersøke dødelighet. Tre studier rapporterte antall dødsfall (tabell 10). Men bare en av studiene (Annane 2004) rapporterte antall dødsfall basert på gruppeallokering Totalt var antall dødsfall i studiene mellom 3 og 7 % (se tabell 10). Studien som rapporterte dødsfall basert på gruppeallokering hadde sammenlignet HBOT med placebo. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i antall dødsfall etter ett år i studien. Vi har begrenset tillit til effektestimater (GRADE kvalitet lav $\oplus\oplus\ominus\ominus$, se tabell 10).

Dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til om HBOT påvirker dødelighet hos pasienter med senskader av stråleterapi.

Tabell 10 Antall dødsfall -pasienter med senskader etter stråleterapi

Dødsfall i løpet av studien	HBOT	Kontroll	Relativ effekt (95 % KI)	Absolutt effect (95 % KI)*	N (studier)	Kvalitet (GRADE)
Pasienter med senskader etter stråleterapi i hode-halsregionen						
Pasienter med ORN	2/37 (5,4 %)	2/31 (6,5 %)	RR 0,84 (0,13 to 5,61)	10 færre per 1000 (fra 56 færre til 297 flere)	68 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ lav ¹
<small>RCT = Randomisert kontrollert studie, ORN = osteoradionekrose, RR = Risk Ratio. KI = Konfidens Intervall. N = antall deltagere, *Absolutt effekten per 1000 pasienter basert på relativ effekt og hendelser i kontrollgruppen. Årsaker til nedgradering: ¹ Bare en studie med svært få deltagere og få hendelser (nedgradert to nivå)</small>						

Sykelighet(morbiditet)

Fullstendig tilbakegang av hovedproblem og symptombedring er de viktigste utfallene for å vurdere om HBOT kan påvirke sykkelighet ved senskader etter stråleterapi. Åtte studier med totalt 634 deltagere rapporterte utfall relevant for spørsmål om sykkelighet etter behandling med HBOT. For ingen av utfallene relatert til sykkelighet rapporterte studiene statistisk signifikante resultater i disfavør av HBOT. Detaljer omkring måling er ikke eller i liten grad beskrevet i Cochrane-oversikten.

Fullstendig tilbakegang av sykdom eller symptomer

Fire studier rapporterte utfall som kan knyttes til fullstendig tilbakegang (resolusjon) av vevskade eller nekrose (Annane 2004, Clarke 2008, Marx 1999a, Pritchard 2001, se tabell 11). Målingene ble foretatt ved behandlingsslutt eller inntil tre måneder etter endt behandling. Resultatene ble ikke slått sammen i meta-analyser. Type utfall som gjenspeiler hovedproblem er noe uklart på bakgrunn av informasjon i Cochrane-oversikten, men i hovedteksten og ved ettersyn i tilgjengelige primærstudier fant vi at det dreier seg om fullstendig tilbakegang av vevsskade eller nekrose.

En studie av pasienter med behov for hemimandibulær rekonstruksjon etter stråleterapi, rapporterte fullstendig tilbakegang av hovedproblem (tap av implantat). Studien ga en RR på 1,4 (95 % KI 1,14 til 1,75) i favør av HBOT. Vi har begrenset tillit til estimatet (GRADE kvalitet lav ⊕⊕⊖⊖, se tabell 11).

De andre studiene som rapporterte fullstendig tilbakegang av hovedproblem eller symptomer ga ingen statistisk signifikante effekter, vi har svært liten tillit til estimatene (GRADE kvalitet svært lav ⊕⊖⊖⊖, se tabell 11).

Resultatene tyder på at HBOT i behandling av utvalgte pasienter med stråleskader i hode- halsregionen kan gi flere pasienter som opplever fullstendig tilbakegang av hovedproblem knyttet til sykdom. For pasienter med senskader etter stråleterapi i andre deler av kroppen og osteoradionekrose gir dokumentasjonen ikke grunnlag til å konkludere.

Tabell 11 Fullstendig tilbakegang av vevsskade eller nekrose -pasienter med senskader etter stråleterapi.

Fullstendig tilbakegang av symptomer	HBOT	Kontroll	Effekt		N (studier)	Kvalitet (GRADE)
			Relativ (95 % KI)	Absolutt* (95 % KI)		
Pasienter med senskader etter stråleterapi i hode-halsregionen (inkludert ORN i hode-halsregionen)						
Resolusjon av vevsskade-pasienter med behov for hemimandibulær rekonstruksjon	48/52 (92,3 %)	34/52 (65,4 %)	RR 1,41 (1,14 til 1,75)	268 flere per 1000 (fra 92 flere til 490 flere) I favør av HBOT	104 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2}
Resolusjon av nekrose-pasienter med vedvarende ORN	6/31 (19,4 %)	12/37 (32,4 %)	RR 0,6 (0,25 til 1,4)	130 færre per 1000 (fra 243 færre til 130 flere per 1000) Ingen statistisk signifikant forskjell	68 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ svært lav ^{1,3}
Pasienter med senskader etter stråleterapi i bekkenregionen						
Pasienter med proktitt	5/64 (7,8 %)	0/56 (0)	RR 9,65 (0,55 til 170,66)	(Ingen hendelser i kontrollgruppen) Ingen statistisk signifikant forskjell	120 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ svært lav ^{1,3}
Pasienter med senskader etter stråleterapi andre lokalisasjoner						
Pasienter med brakial pleksopati grunnet bestråling av bryst	0/17 (0)	0/17 (0)	-	(Ingen hendelser) Ingen statistisk signifikant forskjell	34 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ svært lav ^{1,3}

RCT = Randomisert kontrollert studie, ORN = osteoradionekrose, RR = Risk Ratio. KI = Konfidens Intervall. N = antall deltagere, *Absolutt effekten per 1000 pasienter basert på relativ effekt og hendelser i kontrollgruppen.

Årsaker til nedgradering: ¹ Risiko for skjevhet (nedgradert ett nivå), ² En liten studie og/eller få hendelser/målinger (nedgradert et nivå), ³ En liten studie og/eller svært få eller ingen hendelser/målinger (nedgradert to nivå)

Symptombedring og progresjon av sykdom

Fem studier rapporterte dikotome utfall relatert til symptombedring og progresjon av sykdom (Annane 2004, Marx 1985, Marx 1999a, Marx 1999b, Gothard 2010 og Pritchard 2001) (se tabell 12). Fire studier (Clarke 2008, Gothard 2010, Pritchard 2001 og Schoen 2007) rapporterte kontinuerlige utfall relatert til symptombedring og progresjon av sykdom (se tabell 13).

Pasienter med senskader av stråleterapi i hode-halsregionen

For pasienter med senskader av stråleterapi i hode-halsregionen, inkludert osteoradionekrose ble fullstendig dekking med slimhinne (mukosa) i kjeve rapportert i tre studier (Annane 2004, Marx 1985, Marx 1999a). Resultatene ble i Cochrane-oversikten analysert i en meta-analyse som ga en samlet RR på 1,3 (95 % KI 1,09 til 1,55) i favør av HBOT (se tabell 12). Heterogenitet i meta-analysen var lav ($I^2 = 27\%$). Dette er det eneste resultatet som er GRADE vurdert i Cochrane-oversikten. Forfatterne har høy tillit til estimatet (GRADE kvalitet høy ⊕⊕⊕⊕). På grunn av risiko for skjevhet knyttet til studiene og totalt sett få hendelser har vi imidlertid begrenset tillit til det samme resultatet (GRADE kvalitet lav ⊕⊕⊖⊖, se tabell 12). Vi har svært liten tillit til resultater fra enkeltstudiene (ikke vist) som alle har risiko for

skjevhet og alene ikke gir grunnlag til å konkludere på grunn av svært få hendelser og risiko for skjevhet. Resultatet må derfor vurderes med stor grad av forsiktighet.

En studie av pasienter med senskader av stråleterapi i hode- halsregionen rapporterte om sammenhengende beinstruktur (bony continuity) etter 18 måneder med en RR på 1,41 (95 % KI 1,14 til 1,75) i favør av HBOT. En annen studie rapporterte om heling av tannsegg etter tannekstraksjon i favør av HBOT etter 6 måneder med en RR på 1,35 (95 % KI 1,08 til 1,68). Vår tillit til resultatet er lavt (GRADE kvalitet lav, se tabell 12). En tredje studie ga statistisk ikke-signifikante forskjeller i disfavør av HBOT med hensyn til tap av tannimplantater.

To studier rapporterte utfallet sårlukking med en sammenlagt RR fra på 4,22 (95 % KI 1,06 til 16,83) i favør av HBOT. Heterogenitet ($I^2 = 70$) var høy og forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant. Vi har svært liten eller begrenset tillit til de ulike estimatene for disse utfallene (GRADE kvalitet svært lav $\oplus\ominus\ominus\ominus$, se tabell 12 og 13). Konklusjonen vil ikke endres basert på resultater fra enkeltstudier.

En studie av pasienter med osteoradionekrose i hode-halsregionen eller risiko for å utvikle dette, rapporterte millimeter forskjell i tap av beinstruktur rundt tannimplantat målt ved røntgen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant. En svært liten studie med syv deltakere med nedsatt kognitiv funksjon etter bestråling av hode hadde sett på utfall i 25 nevropsykologiske tester. Resultatet viste ingen forskjell mellom gruppene. Vi har svært liten tillit til resultatene (GRADE kvalitet svært lav $\oplus\ominus\ominus\ominus$, se tabell 13)

Pasienter med senskader av stråleterapi i bekkenregionen

Med hensyn til pasienter med senskader av stråleterapi i bekkenregionen rapporterte en studie av pasienter med proktitt endring i LENT-SOMA skår. Studien ga en liten signifikant forskjell i favør av HBOT, men vi er usikre på den kliniske verdien av dette. Vi har svært liten tillit til estimatet (GRADE kvalitet svært lav $\oplus\ominus\ominus\ominus$ (se tabell 13).

Pasienter med senskader av stråleterapi andre deler av kroppen

Med hensyn til pasienter med senskader etter bestråling av andre lokaliteter rapporterte en studie utfall relatert til bedring av hevelse grunnet lymfeødem etter bestråling av bryst. En studie rapporterte utfall relatert til bedring av hevelse og endring av gjennomsnittlig sensorisk terskeltemperatur for å oppfatte varme og smerte hos pasienter med nerveskade i arm (brakial pleksopati) etter bestråling av bryst. Studiene ga ingen signifikante forskjeller. Vi har svært liten tillit til estimater basert på studiene (GRADE kvalitet svært lav $\oplus\ominus\ominus\ominus$, se tabell 12 og 13).

Tabell 12 Symptombedring og progresjon av sykdom -pasienter med senskader etter stråleterapi, dikotome utfall

Symptombedring og progresjon	HBOT	Kontroll	Relativ (95 % KI)	Effekt Absolutt* (95 % KI)	N (studier)	Kvalitet (GRADE)
Pasienter med senskader etter stråleterapi i hode-halsregionen (inkludert ORN)						
Fullstendig slimhinne- nedekking kjeve	101/120 (84,2 %)	82/126 (65,1 %)	RR 1,3 (1,09 til 1,55)	195 flere per 1000 (fra 59 flere til 358 flere) I favør av HBOT	246 (3 RCTer)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2}
Etablering av sammenhengende beinstruktur	48/52 (92,3 %)	34/52 (65,4 %)	RR 1,41 (1,14 til 1,75)	268 flere per 1000 (fra 92 flere til 490 flere) I favør av HBOT	104 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2}
Suksessfull heling av tannseeng	35/37 (94,6 %)	26/37 (70,3 %)	RR 1,35 (1,08 til 1,68)	246 flere per 1000 (fra 56 flere til 478 flere) I favør av HBOT	74 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ lav ^{1,2}
Tap av dentalt implantat	5/13 (38,5 %)	2/13 (15,4 %)	RR 2,50 (0,59 til 10,64)	231 flere per 1000 (fra 63 færre til 1000 flere) Ikke signifikant	26 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ svært lav ^{1,3}
Sårlukking	37/132 (28 %)	8/132 (6,1 %)	RR 4,23 (1,06 til 16,83)	196 flere per 1000 (fra 4 flere til 959 flere) I favør av HBOT	264 (2 RCTer)	⊕⊖⊖⊖ svært lav ^{1,3,4}
Pasienter med senskader etter stråleterapi i bekkenregionen						
--						
Pasienter med senskader etter stråleterapi andre lokalisasjoner						
Mer enn 8 % volum reduksjon, pasienter med ensidig lymfødem arm	9/30 (30,0 %)	3/16 (18,8 %)	RR 1,6 (0,50 til 5,09)	113 flere 1000 (fra 94 færre til 767 flere) Ingen statistisk signifikant forskjell	46 (1 RCT)	⊕⊖⊖⊖ svært lav ^{1,3}
Antall pasienter med reduksjon av hevelse, pasienter med brachial pleksopati	2/17 (11,8 %)	0/17 (0,0 %)	RR 5,0 (0,26 til 97,00)	Ikke beregnet siden ingen hendelser i kontrollgruppen	34 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ lav ³

RCT = Randomisert kontrollert studie, ORN = osteoradonekrose RR = Risk Ratio, KI = Konfidens Intervall, N = antall deltagere, H = antall hendelser, *For dikotome utfall (hendelser/ikke hendelser) er absolutt effekten per 1000 pasienter basert på relativ effekt og raten av hendelser i kontrollgruppen.

Grunner til nedgradering: ¹ Risiko for skjevhet (nedgradert ett nivå), ²Få deltagere eller få hendelser (nedgradert ett nivå), ³En liten studie og/eller svært få eller ingen hendelser/målinger (nedgradert to nivå), ⁴Stor heterogenitet samlet estimat ($I^2 > 50\%$)

Resultatene tyder på at HBOT i behandling av utvalgte pasienter med stråleskader i hode- halsregionen kan gi flere pasienter som opplever symptombedring. For pasienter med senskader etter stråleterapi i andre deler av kroppen gir resultatene ikke grunnlag for å konkludere.

Tabell 13 Symptombedring og progresjon av sykdom - pasienter med senskader etter stråleterapi, kontinuerlige utfall

Symptombedring og progresjon, kontinuerlige utfall	HBOT M (SD) N	Kontroll M (SD) N	Effekt (95 % KI)		
Pasienter med senskader etter stråleterapi i hode-halsregionen (inkludert ORN)					
Beintap rundt implantat målt med røntgen	+ 0,6 (0,6) 10	+ 0,7 (0,7) 10	MD 0,1 lavere (fra 0,67 lavere til 0,47 høyere)	20 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2}
			Ingen statistisk signifikant forskjell		
Antall signifikant forbedrede nevropsykologiske tester etter tre måneder (25 tester totalt), pasienter med kognitiv svikt	3,3 (3,4)	1,3 (1,2)	MD 2 høyere (1,6 lavere til 5,6 høyere)	7 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2}
			Ingen statistisk signifikant forskjell		
Antall signifikant forbedrede nevropsykologiske tester etter tre måneder (25 tester totalt), pasienter med kognitiv svikt	3 (4,5)	2 (1)	MD 1 høyere (3,55 lavere til 5,55 høyere)	7 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2}
			Ingen statistisk signifikant forskjell		
Pasienter med senskader etter stråleterapi i bekkenregionen					
Endring i LENT-SOMA skår, pasienter med proktitt	+ 5,00 (4,55) 75	+ 2,61 (4,82) 75	MD 2,39 høyere i HBOT gruppen (fra 0,89 til 3,89 høyere) I favør av HBOT	150 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2}
Pasienter med senskader etter stråleterapi andre lokalisasjoner					
Relative reduksjon av volum (mm endring affisert arm versus ikke affisert arm), pasienter med unilateral lymfødem arm	2,9 (18,2)-	0,3 (56,4)-	MD 2,6 lavere (fra 13,54 lavere til 18,74 høyere)	56 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2}
			Ingen statistisk signifikant forskjell		
Sensorisk varmeterskel (endring i centigrader etter en uke), pasienter med brakial pleksopati	-0,12 (5,01)17	1 (3,92)17	MD 1,12 høyere (fra 1,9 lavere til 4,14 høyere)	34 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ lav ²
			Ingen statistisk signifikant forskjell		
Sensorisk varmeterskel (endring i centigrader etter ett år) pasienter med brakial pleksopati	1,4 (5,54)17	0,53 (3,43)17	MD 0,87 lavere (fra 3,97 lavere til 2,23 høyere)	34 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ lav ²
			Ingen statistisk signifikant forskjell		

RCT = Randomisert kontrollert studie, ORN = osteoradionekrose MD = gjennomsnittlig differanse, KI = Konfidens Intervall, N = antall deltagere, H = antall hendelser, M = Mean (gjennomsnitt), SD = Standard deviation (standard avvik), MD = Mean Difference (gjennomsnittlig differanse), *For dikotome utfall (hendelser/ikke hendelser) er absolutt effekten per 1000 pasienter basert på relativ effekt og raten av hendelser i kontrollgruppen,

Årsaker til nedgradering: ¹ Risiko for skjevhet (nedgradert ett nivå), ²En studie og/eller svært få eller ingen hendelser/målinger (nedgradert to nivå)

Bivirkninger

HBOT er assosiert med både kjente og potensielle bivirkninger. Ifølge den inkluderte Cochrane-oversikten hadde ingen av studiene rapportert data på uønskede helse-relaterte hendelser basert på gruppeallokering. To studier (Clarke 2008 og Gothard 2010) rapporterte totalt antall uønskede hendelser (se tabell 14), men gir ikke grunnlag til å trekke noen konklusjoner.

Tabell 14 Uønskede hendelser* - pasienter med senskader etter stråleterapi

Våre på forhånd definerte utfall	Rapportert
Dødsfall grunnet behandling	Nei
Oksygen forgiftning	Nei
Kort og langtidsskade hørsel	16 % øreverk (Clarke 2008), 5 % ble tilbudt ventilasjonsdren (Gothard 2010)
Kort og langtidsskade sinus	Nei
Kort og langtidsskade lunger	Nei
Kort og langtidsskade syn	Forbigående nærsynthet (myopia) 3 % (Clarke 2008), og 8 % (Gothard 2010)
Klaustrofobi	Nei
Forekomst av tumorer	Nei
Andre uønskede hendelser	Engstelse 2 % (Clarke 2008)

*Ingen av RCTene var planlagt for å vurdere sikkerhet og ingen av studiene rapporterte utfall basert på gruppetilhørighet

Helserelatert livskvalitet

En liten studie (Pritchard 2001) rapporterte resultater av å bruke Short Form 36 Health Survey (SF-36) for å bedømme livskvalitet hos pasienter med senskader etter bestråling av bryst. Som vist i tabell 15 ble det ikke rapportert om signifikante forskjeller mellom gruppene, vi har svært liten tillit til effektestimaterne (GRADE kvalitet svært lav ⊕⊖⊖⊖). Dokumentasjonen ga ikke grunnlag til å konkludere.

Tabell 15 Helserelatert livskvalitet - pasienter med senskader etter stråleterapi

Helserelatert livskvalitet	HBOT M (SD)	Kontroll M(SD)	MD (95 % KI)	N (studier)	Kvalitet (GRADE)
Pasienter med senskader etter stråleterapi i hode-halsregionen (inkludert ORN)					
--		-	-	0	-
Pasienter med senskader etter stråleterapi i bekkenregionen					
-	--		-	0	-
Pasienter med senskader etter stråleterapi andre lokaliteter					
Generell helse etter ett år	58,8	61,1	MD 2,3 lavere	34	⊕⊖⊖⊖
Gjennomsnittlig skår SF36*, pasienter med nerveskade arm (brakial pleksopati)	(23,9)	(25,6)	(18,95 lavere til 14,35 høyere) Ingen statistisk signifikant forskjell	(1 RCT)	svært lav ^{1,2}
Fysisk skår etter ett år	53,5	57,5	MD 4 lavere	34	⊕⊖⊖⊖
Gjennomsnittlig skår SF36*, pasienter med nerveskade arm (brakial pleksopati)	(23,5)	(22,3)	(19,4 lavere til 11,4 høye- re) Ingen statistisk signifikant forskjell	(1 RCT)	svært lav ^{1,2}

RCT = Randomisert kontrollert studie, N = Antall deltagere, SD= standard deviation (standard avvik), KI = Konfidensintervall, M = Mean, MD Mean difference (gjennomsnittlig forskjell), *SF36 Score 0-100 hvor høy skår indikerer færre helserelaterte problemer

Årsaker til nedgradering: ¹Risiko for skjevhet (nedgradert ett nivå) ²En svært liten studie (nedgradert to nivå)

Endringer i oppfølging og ressursbruk pasienter med senskader av stråleterapi

Den inkluderte Cochrane-oversikten hadde ikke sykehusinnleggelse, oppfølging eller ressursbruk som utfallsmål. Ingen RCTer ble ekskludert av oss eller Cochrane-oversikten på grunn av irrelevant utfall. Gjennomgang av primærstudier viste ingen relevante utfall.

Effekt av HBOT i behandling av diabetiske fotsår sammenlignet med standard behandling eller placebo

Kunnskapsgrunnlag

Den inkluderte Cochrane-oversikten (35) hadde inkludert ni RCTer. Pasientene hadde fått HBOT som tillegg til standard behandling sammenlignet med standard behandling alene eller placebo. Syv studier omfattet deltagere med diabetiske fotsår og to studier omfattet pasienter med andre kroniske fot- og leggsår. Bare studier av diabetiske fotsår var omfattet av våre inklusjonskriterier. En av studiene rapporterte ingen utfall relevant for oss. Fra Cochrane-oversikten inkluderte vi derfor data fra seks RCTer med totalt 340 deltakere. Vi fant i tillegg to relevante nye RCTer. Totalt ga dette åtte relevante RCTer med 436 deltagere med diabetiske fotsår (se tabell 16).

Tabell 16 Relevante RCTer som har sammenlignet pasienter med diabetiske fotsår som får HBOT med standard behandling eller placebo

Fra den inkluderte Cochrane-oversikten (35)				
Studie ID ¹	Deltagere	Intervensjon/Kontroll	Relevante utfall	Risiko for skjevhet*
Abidia 2003 (48)	18 pasienter med diabetiske fotsår 1 til 10 cm i diameter uten tegn til heling etter 6 uker med behandling	100 % oksygen, 2,4 ATA, 90 minutter 30 sesjoner/ Hyperbar luft (trykk ikke oppgitt). Alle: Standardisert sårpleie og antibiotika ved infeksjon. (Placebo)	Sykelighet	Uklar risiko for seleksjonsskjevhet, høy risiko for rapporterings-skjevhet (ukomplette data ikke gjort rede for).
Doctor 1992 (49)	30 pasienter med diabetes og kroniske fotsår	100 % oksygen 3,0 ATA, 4 x over 4 uker/ Standard behandling	Sykelighet	Uklar risiko for skjevhet
Duzgun 2008 (50)	100 voksne med diabetes og infiserte fotsår etter mer enn fire ukers standard behandling	100 % oksygen 2,0 ATA, 90 minutter 20 til 30 dager/ standard behandling. Alle: spesifisert standard behandling	Sykelighet	Lav risiko for seleksjonsskjevhet, uklar risiko andre kilder
Faglia 1996 (51)	70 pasienter med diabetes og fotsår kategori Wagner grad II til IV	100 % oksygen 2,2 til 2,5 ATA 90 minutter med ett snitt på 39 sesjoner/ Standard behandling. Alle: standard behandling spesialisert multidisciplinært team.	Dødelighet; Sykelighet	Lav risiko for seleksjonsskjevhet, uklar risiko andre kilder
Kessler 2003 (52)	28 pasienter med diabetes og fotsår i kategori Wagner grad I, II og III	100 % oksygen 2,5 ATA 90 minutter, 2 x daglig 10 dager (totalt 20 sesjoner)/ Standard behandling. Alle: standard behandling inkludert glykemisk kontroll	Sykelighet	Lav risiko for seleksjonsskjevhet, uklar risiko andre kilder
Londahl 2010 (53)	94 voksne med diabetes og fotsår under ankelnivå for minst 3 måneder. Behandling i klinikk i minst 2 måneder	100 % oksygen 2,5 ATA, 85 minutter 40 sesjoner 8 til 10 uker/Sham behandling med luft (Placebo)	Dødelighet; Sykelighet, Livskvalitet	Uklar risiko for seleksjonsskjevhet, lav risiko andre kilder de fleste utfallene, men høy risiko for skjevhet livskvalitet pga fratfall
Fra oppdateringsøket				
Studie ID	Deltagere	Intervensjon/Kontroll	Relevante utfall	Risiko for skjevhet*
Khandelwal 2013 (37)	60 pasienter eldre enn 18 år med type 1 eller 2 diabetes og diabetiske fotsår i stadium III til IV i minst åtte uker	HBOT (N= 20) 2,5 ATA, 60 minutter 30 sesjoner eller inntil fullstendig heling/Antiseptisk forbinding (N= 20) eller Platecelle derivert vekstfaktor (PDGF) behandling (N=20)	Sykelighet	Høy risiko for skjevhet alle kilder
Ma 2013 (38)	36 pasienter med diabetes med minst ett fotsår under ankelen (Wagner grades III eller lavere) i minst tre måneder og standard behandling i minst to måneder	100 % oksygen to ganger daglig 90 minutter 2,5 ATA, fem dager per uke i to uker (20 sesjoner) /Standard behandling. Alle: standard behandling utført av et spesialisert multidisciplinært team.	Sykelighet	Lav risiko for seleksjonsskjevhet. Høy risiko for skjevhet grunnet mangel på blinding

*Risiko for skjevhet (bias) omfattet følgende kilder: Seleksjonsskjevhet (tilfeldig sekvens og allokering), utfører og deteksjonsskjevhet (blinding), ukomplett data (attrition bias), rapporterings-skjevhet (selektiv rapportering av resultater), andre former for skjevhet.

To av studiene hadde sammenlignet HBOT med placebo, mens de øvrige hadde sammenlignet HBOT med standard behandling. Cochrane-oversikten hadde valgt å utføre meta-analyser uavhengig av sammenligning og presenterte sammenlagte resultater for alle utfall. Studien hadde ulik risiko for skjevhet særlig knyttet til komparator, frafall og hvor lik behandlingene var mellom gruppene. Det var også usikkerhet knyttet til hvor lik oppfølging av pasientene var på tvers av studiene (se tabell 16).

En god standard behandling er avgjørende for diabetiske fotsår og HBOT bør gis som en tilleggsbehandling. Vi har på grunn av dette og heterogenitet i analysene gjennomgående svært lav tillit til sammenlagte resultater fra studiene slik de ble rapportert av Cochrane-oversikten uavhengig av komparator. Gjennomgående har vi også svært lav tillit til resultater fra enkeltstudier med svært få hendelser (nedgradering to nivå) og risiko for skjevhet (nedgradering ett nivå). Vår tillit til enkeltstudier uten risiko for skjevhet kan være større. Vi har derfor, i motsetning til forfatterne av Cochrane rapporten, valgt å gjengi resultater av analyser som forrest plot uten sammenlagte estimat. Bare en studie (Londhal 2010) hadde lav risiko for skjevhet, vår tillit til resultater fra denne studien har vi derfor gjengitt for hvert enkelt utfall.

Dødelighet (mortalitet)

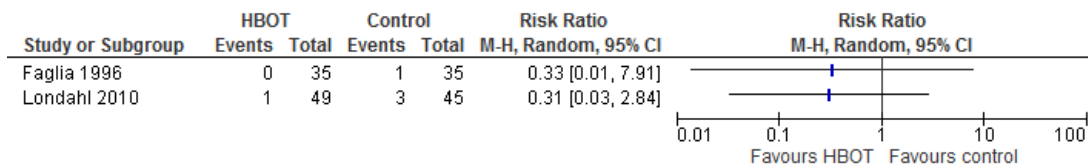
Økt risiko for amputasjon gir økt risiko for dødelighet hos pasienter med diabetes. Dødsfall kan også teoretisk være en potensiell bivirkning av behandlingen. Dødelighet var ikke et predefinert utfall i den inkluderte Cochrane-oversikten. Vi valgte derfor å hente inn alle studiene i fulltekst. Ingen av studiene var planlagt for å undersøke dødelighet, men to (Londahl 2010 og Faglia 1996) hadde rapporter antall dødsfall per gruppe (se figur 3 og tabell 17). Forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant. Siden det var uik risiko for skjevhet knyttet til studien valgte vi å ikke slå sammen resultatene. Studien med lav risiko for skjevhet ga ingens ignifikant forskjell (Londahl 2010) vår tillit til effektestimater fra denne studien er begrenset (GRADE kvalitet lav). Siden antall hendelser er veldig få gir resultatet ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til om HBOT i behandlingen av pasienter med diabetiske fotsår kan påvirke antall dødsfall.

Tabell 17 Dødelighet - pasienter med diabetiske fotsår.

Utfall	HBOT	Kontroll	Effekt (95 % KI)		N (studier)	Kvalitet (GRADE)
			Relativ	Absolutt*		
Antall dødsfall	Vi har svært liten tillit til både sammenlagte resultater fra studiene og enkeltstudien med risiko for skjevhet				164 (2 RCTer)	⊕⊖⊖⊖ svært lav ^{1,2}
Studie med lav risiko for skjevhet	1/49 (2,0 %)	3/45 (6,7 %)	RR 0,31 (0,03 til 2,84)	46 fewer per 1000 (fra 65 færre til 123 flere)	94 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ lav ¹

RCT = Randomisert kontrollert studie, N = antall, KI = konfidens intervall, *Absolutt effekt basert på hendelser i kontrollgruppen og den relative effekten

Grunner til nedgradering: ¹Svært få hendelser (nedgradert to nivå), ²Risiko for skjevhet grunnet ikke forklart frafall i en av studiene



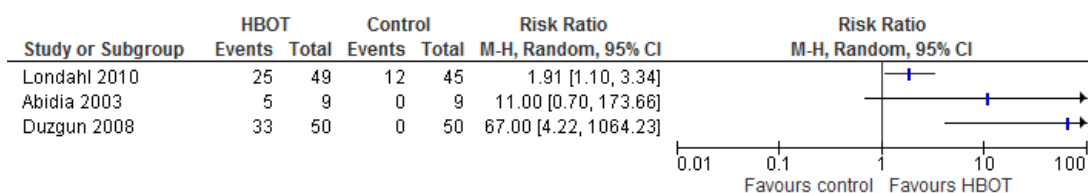
Figur 3 Antall dødsfall

Sykelighet (morbiditet)

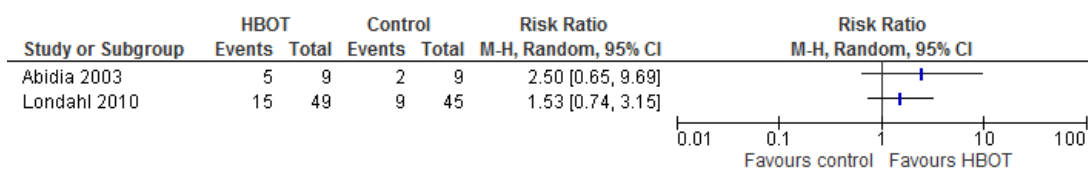
Alle de inkluderte studiene rapporterte minst ett utfall relevant for å vurdere om HBOT kan påvirke sykelighet av diabetiske fotsår. Vi har presentert resultatene nedenfor og i tabell 18.

Fullstendig tilbakegang av symptomer

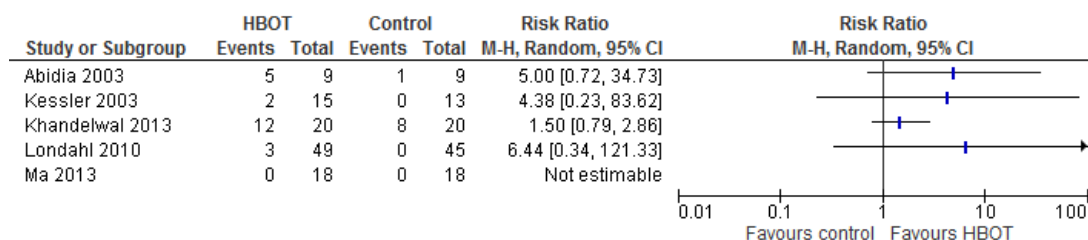
Cochrane-oversikten hadde identifisert tre studier (Abidia 2003, Kessler 2003 og Londahl 2010), og vi identifiserte to nye studier (Khandewal 2013 and Ma2013) som rapporterte andel fullstendig helede fotsår. Ingen studier oppga kriterier for fullstendig heling. Fullstendig heling av diabetiske fotsår tar tid, tilbakefall er vanlig og lang oppfølgingstid er derfor nødvendig for å kunne konkludere om effekt av behandling.



Figur 4 Fullstendig heling av diabetiske fotsår etter ett år. HBOT sammenlignet med standard behandling eller placebo



Figur 5. Andel fotsår helet etter seks måneder



Figur 6. Andel fotsår helet ved behandlingsslutt

Tre av studiene rapporterte data ett år etter behandling. Cochrane-oversikten gjenga resultater i form av en meta-analyse som ga en ikke signifikant RR på 9,53 (0,44 til

207,76) i favør av HBOT. Det var betydelig heterogenitet i analysen ($I^2 = 85\%$). Cochrane-oversikten rapporterte middels tillit til dette effektestimatet (GRADE kvalitet middels), blant annet fordi effekten er stor. Grunnet få hendelser, få deltagere, og stor heterogenitet har vi svært liten tillit til et samlet effektestimat uavhengig av metode for analyse. Forrest plot for analysene uten et sammenlagt effektestimat er vist i Figur 4. Studien med lav risiko for skjevhet (Londahl 2010) ga en signifikant RR på 1,91 (95 % KI 1,10 til 3,34) i favør av HBOT. Det er verdt å legge merke til at det i denne studien var langt flere pasienter med fullstendig helling i kontrollgruppen enn i de andre studiene (se figur 4). Vår tillit til estimatet fra denne studien er begrenset (GRADE kvalitet lav $\oplus\oplus\ominus\ominus$, se tabell 18).

Andel fotsår helet etter seks måneder ble rapportert av to studier. Cochrane-oversikten hadde benytte en fixed effects modell som ga en samlet ikke-signifikant RR på 1,70 (95 % KI 0,90 til 3,20). Vår re-analyse uten samlet effektestimat er vist i figur 5. Vår tillit til resultatet til studien med lav risiko for skjevhet er begrenset (GRADE kvalitet lav $\oplus\oplus\ominus\ominus$, se tabell 18).

Tabell 18 Fullstendig tilbakegang av symptomer (fullstendig heling av sår) – diabetiske fotsår

Utfall	HBOT	Kontroll	Effekt (95 % KI)		N deltagere (studier)	Kvalitet (GRADE)
			Relativ	Absolutt		
Fullstendig tilbakegang av symptomer (fullstendig heling av sår)						
Etter ett år, alle studier samlet	63/108 (58,3 %)	12/104 (11,5 %)	Vi har ikke beregnet estimat på tvers av studiene		212 (3 RCTer)	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ svært lav ^{1,2,4}
Etter ett år, studie med lav risiko for skjevhet	25/49 (51%)	12/45 (26,6%)	RR1,9 (1,10 til 3,34)	240 flere per 1000 (fra 27 flere til 624 flere) I favør av HBOT	94 (1 RCT)	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ lav ³
Etter 6 mnd, alle studier samlet	20/58 (34 %)	11/54 (20,4 %)	Vi har ikke beregnet estimat på tvers av studiene		112 (2 RCTer)	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ svært lav ^{1,2}
Etter 6mnd, studie med lav risiko for skjevhet	15/49 (30,6 %)	9/45 (20,0%)	RR 1.53 (0,74 til 3,15)	106 flere per 1000(fra 52 færre til 430 flere)	94 (1 RCT)	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ lav ³
Ved behandlingsslutt, alle studier samlet	22/111 (19,8 %)	9/105 (8,6%)	Vi har ikke beregnet estimat på tvers av studiene		140 (5 RCTer)	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ svært lav ^{1,2}
Ved behandlingsslutt, studie med lav risiko for skjevhet	3/49 (6,1 %)	0/45 (0,0 %)	RR 6,44 (0,34 til 121,33)	Ingen hendelser i kontrollgruppen	94 (1 RCT)	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ lav ³

RCT = Randomisert kontrollert studie, N = antall, KI = konfidens intervall

Grunner til nedgradering: ¹ Risiko for skjevhet (nedgradert ett nivå), ²Få deltagere eller få hendelser (nedgradert et nivå), ³Svært få deltakere eller hendelser (nedgradert to nivå), ⁴Heterogenitet > 50 %

Alle fem studiene rapporterte heling ved behandlingsslutt eller studieslutt (tid ikke oppgitt, men som regel 6-9 uker). En av studiene (Khandewal 2013) undersøkte tre grupper (det vil si HBOT, antiseptisk bandasje og behandling med blodplatederivert vekstfaktor (PDGF)), fokus var om PDGF kunne ha effekt. PDGF var ikke omfattet

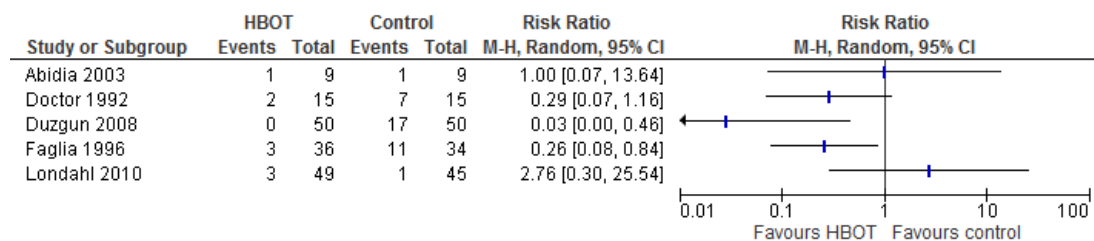
av våre inklusjonskriterier og vi har ikke gjengitt resultatet av denne sammenligningen. Vår analyse av dataene uten samlet effektestimert er vist i figur 6. Vi har begrenset tillit til effektestimert fra studien med lav risiko for skjevhet (GRADE kvalitet lav, se tabell 18). På grunn av bredt konfidensintervall kan vi ikke trekke noen konklusjoner.

Resultatene tyder på at HBOT kan bidra til at flere pasienter opplever en fullstendig heling av diabetiske fotsår etter ett år. Nye studier kan endre konklusjonen.

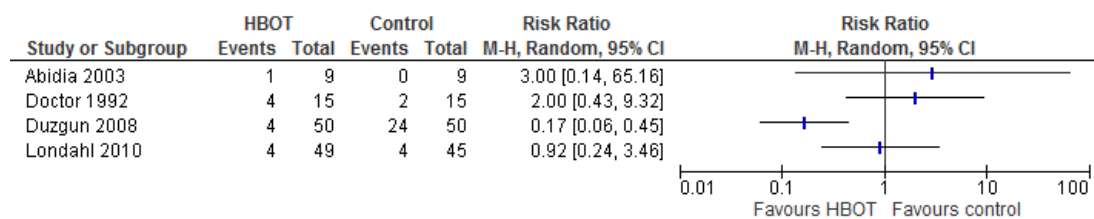
Symptombedring og progresjon av sykdom

Amputasjoner

En fryktet konsekvens av diabetiske fotsår er amputasjoner. Cochrane-oversikten hadde inkludert fem studier (Abidia 2003, Doctor 1992, Duzgun 2008, Faglia 1996 og Londahl 2010) som rapporterte andel pasienter med behov for amputasjoner. Vi fant ingen ytterligere RCTer som rapporterte dette utfallet. Alle fem studiene hadde rapportert andel pasienter med behov for store amputasjoner, definert som amputasjoner over ankelen. Den inkluderte Cochrane oversikten rapporterte en statistisk ikke-signifikant samlet effekt med en RR på 0,36 (95% KI 0,11 til 3,34). Analysen viste heterogenitet (I^2 50 %). Cochrane-oversikten hadde gradert tillit til estimert til middels (GRADE kvalitet middels). Vår tillit til det samlede estimert er derimot svært lav. Vi har derfor gjengitt analysen uten effektestimert på tvers av studiene (figur 7).



Figur 7 Store amputasjoner (amputasjoner over ankelen) HBOT sammenlignet med placebo eller standard behandling.



Figur 8 Små amputasjoner HBOT sammenlignet med placebo eller standard behandling.

Studien med lav risiko for skjevhet ga heller ikke noen statistisk signifikant effekt med en RR på 2,76 (0,30 til 25,54) (GRADE kvalitet lav $\oplus\oplus\ominus\ominus$, se tabell 19). Det er verdt å legge merke til at den svenske studien med lav risiko for skjevhet (Londahl 2010) ga langt færre pasienter i kontrollgruppen med behov for store amputasjoner

enn i de andre studiene. På grunn av bredt konfidensintervall som omfatter ingen effekt ga studien ikke grunnlag til å konkludere.

Tabell 19 Effekt av HBOT sammenlignet med placebo eller standard behandling -diabetiske fotsår. Utfall knyttet til symptombedring og progresjon av sykdom

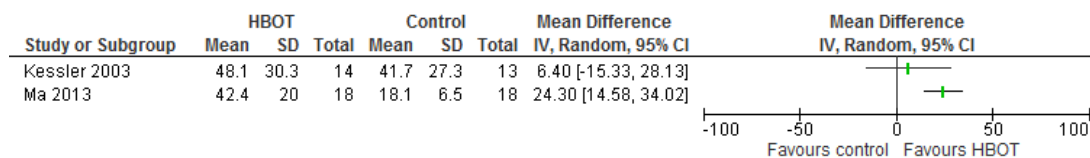
Utfall	HBOT	Kontroll	Effekt (95 % KI)		N deltagere (studier)	Kvalitet (GRADE)
			Relativ	Absolutt		
Reduksjon av sårareal ved behandlingsslutt						
Alle studier	-	-	Vi har svært liten tillit til både samlet estimat og estimat av enkeltstudier med risiko for skjevhet		63 (2 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2}
Større amputasjoner						
Alle studier	9/159 (5,7%)	37/153 (24,2%)	Vi har svært liten tillit til både samlet estimat og estimat av enkeltstudier med risiko for skjevhet		312 (5 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2,4}
Studie med lav risiko for skjevhet	3/49	1/45	RR 2,76 (0,30 to 25,54)	39 flere per 1000 (fra 16 færre til 545 flere) Ingen signifikant forskjell	94 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ lav ²
Små amputasjoner						
Alle studier	13/123 (10,6%)	30/119 (25,2%)			242 (4 RCTer)	⊕⊕⊕⊕ svært lav ^{1,2,4}
Sammenlignet med placebo, svensk studie	4/49 (8,2%)	4/45 (8,9%)	RR 0,92 (0,24 til 3,46)	7 færre per 1000 (fra 68 færre til 219 flere)	94 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ lav ³

RCT = Randomisert kontrollert studie, N = antall, KI = konfidensintervall

Grunner til nedgradering: ¹ Risiko for skjevhet (nedgradert ett nivå), ² En liten studie og/eller svært få eller ingen hendelser/målinger (nedgradert to nivå), ⁴ Stor heterogenitet samlet estimat ($I^2 > 50\%$)

Fire av studiene (Abidia 2003, Doctor 1992, Duzgun 2008 og Londahl 2010) rapporterte andel pasienter med behov for små amputasjoner. Meta-analysen ga en ikke-signifikant effekt med en RR på 0,76 (0,19 til 3,1) (se tabell 18). Analysen viste betydelig heterogenitet ($I^2 70\%$). Vi har gjengitt forrest plot av analysen uten samlet effektestimert i figur 8. Den svenske studien som sammenlignet HBOT med placebo (Londahl 2010) ga heller ikke noen statistisk signifikant effekt med en RR på 0,92 (0,24 til 3,46), vi har begrenset tillit til dette estimatet (GRADE lav ⊕⊕⊕⊕, se tabell 19). På grunn av bredt konfidensintervall som omfatter ingen effekt ga studien ikke grunnlag til å konkludere.

Cochrane-oversikten hadde identifisert en studie som rapporterer sårareal (Kessler 2003). Vi fant at de to nye RCTene også hadde målt sårareal. Den ene (Khandelwal 2013) rapporterte bare at forskjellene ikke var signifikante. Vi kunne derfor ikke inkludere resultatene. Vår analyse av resultatene uten samlet effektestimert er vist i figur 9. Vår tillit til effektestimertene er svært liten (GRADE kvalitet)



Figur 9 Endring av sårareal ved behandlingsslutt hos pasienter med diabetiske fotsår

Reduksjon av nekrose ifølge LENT-SOMA eller andre relevante skaler, tilbakegang av smerte eller hevelse var ikke på forhånd definerte utfall for den inkluderte Cochrane-oversikten. Inspeksjon av studiene viste at dette ikke var rapporterte utfall.

Resultatene tyder på at HBOT kan bidra til at flere pasienter opplever bedring av diabetiske fotsår. Siden antall hendelser er svært få kan vi ikke konkludere med hensyn til om HBOT påvirker antall amputasjoner. Nye studier kan endre konklusjonen.

Livskvalitet

En studie med 94 deltakere (Londahl 2011) rapporterte livskvalitetsdata ett år etter behandling. Cochrane-oversikten oppga at 23 av 49 i HBOT gruppen og 10 av 45 i kontrollgruppen hadde besvart livskvalitetsskjemaet (36 Item Short-Form Health survey (SF 36)). Cochrane-oversikten fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene med funksjonell SF-36 skår og mental SF-36 skår med gjennomsnittlig forskjell (MD) på henholdsvis 0,2 lavere (95 % KI 8,58 lavere til 8,18 høyere), og 6,6 høyere (95 % KI 3,93 lavere til 17,13 høyere) i HBOT gruppen. På grunn av bare en studie med få deltakere og stort frafall er vi svært usikre på om HBOT kan påvirke livskvaliteten til pasienter med diabetiske fotsår (GRADE svært lav $\oplus\ominus\ominus\ominus$ med hensyn til ingen forskjell).

Bivirkninger

Bare to studier med 48 deltakere (Doctor 1992, Abidia 2003) hadde definert bivirkninger som utfall. Ingen uheldige hendelser eller effekter ble rapportert av studiene. Cochrane- oversikten hadde undersøkt om årsak til frafall ga grunnlag til å si noe om uønskede hendelser. Ingen av studiene oppga dødsfall som årsak til frafall. En av studiene (Kessler 2003) rapporterte om barotraume av øre som årsak til frafall og en studie (Londahl 2010) rapporterte om to tilfeller av klaustrofobi som årsak til frafall. På bakgrunn av de identifiserte RCTene kan vi ikke trekke noen konklusjoner med hensyn til sikkerhet av HBOT i behandling av pasienter med diabetiske fotsår.

Endringer i oppfølging og ressursbruk

Med unntak av behov for amputasjoner hadde den inkluderte Cochrane-oversikten ikke sett på sykehusinnleggelse eller ressursbruk. Ingen RCTer ble ekskludert av oss eller Cochrane-oversikten på grunn av irrelevante utfall. Gjennomgang av primærstudier ga ingen relevante funn med hensyn til ressursbruk. Det er derfor lite sannsynlig at det foreligger relevante studier som har sett på disse spørsmålene.

Diskusjon

Senskader av stråleterapi og diabetiske fotsår er ulike tilstander som kjennetegnes ved nedsatt oksygenforsyning av skadd vev. Begge tilstandene gir betydelig nedsatt livskvalitet. Effekten av planlagt HBOT er omdiskutert, men det er antatt at HBOT kan bidra positivt ved å stimulere sårhelingsprosesser og nydannelse av små blodårer (kapillærer). Ved prosjektstart var det håp om at det kunne foreligge RCTer som kunne avklare noe av usikkerheten forbundet med dokumentasjon av effekt.

Hovedfunn

Dokumentasjonen som ligger til grunn for vår oppsummering omfatter 17 RCTer med 1117 deltakere. RCTene var publisert i perioden 1985 til 2013. Studiene var små, og de fleste hadde betydelige svakheter i design og risiko for skjevhet. På grunn av ulikheter i populasjon, gjennomføring av behandling og ulike utfallsmål, var det begrenset grunnlag for å slå sammen resultater i meta-analyser. Resultatene kan tyde på at HBOT kan ha en positiv effekt i behandling av utvalgte pasienter med senskader etter stråleterapi i hode- halsregionen og pasienter med diabetiske fotsår. Vår tillit til effektestimaterne er imidlertid begrenset og funnene må vurderes med forsiktighet.

Dødelighet

Pasienter med diabetiske fotsår har økt risiko for dødelighet knyttet til økt antall amputasjoner. Vi har ikke grunnlag for å anta at senskader etter stråleterapi gir økt dødelighet grunnet skaden alene, men dødelighet er alltid et relevant utfallsmål når det gjelder behandling som kan ha til dels alvorlige bivirkninger. Ingen av de identifiserte studiene var planlagt for å se på dødelighet som utfall. Ingen av RCTene fulgte pasientene lengre enn ett år. For begge hoved-populasjonene lå antall dødsfall i studiene, der dette ble rapportert, lå mellom ca 3 og 8 % (uavhengig av gruppe). Tre studier rapporterte dødsfall basert på gruppeallokering med ingen signifikant forskjell som resultat. Siden studiene var små kan vi ikke utelukke at nye studier vil gi andre resultater.

Sykkelighet

Vi har begrenset til svært liten tillit til effektestimater basert på de inkluderte studiene. Dette skyldes særlig risiko for skjevhet og at studiene er små med få hendelser. Utfallsmål knyttet til fullstendig tilbakegang eller bedring av symptomer på sykdom bør dersom det er mulig måles ved standardiserte målemetoder i randomiserte kontrollerte studier. Tilnærmet ingen av de identifiserte RCTene hadde brukt standardiserte metoder for å beskrive symptomer på sykdom eller sårheling. Vi har i liten grad trukket for dette i vurderingen.

Ideelt sett bør HBOT gis som tillegg til optimal standard behandling og sammenlignes med placebo (sham) som tillegg til optimal standard behandling. Vi fant at tre av ni studier hadde brukt placebo ved behandling av stråleskader, og at to av åtte studier hadde brukt placebo ved behandling av diabetiske fotsår. Vi har forståelse for at det er vanskelig å rekruttere pasienter med store plager som er motivert til å gjennomgå 20 til 30 sesjoner (4-6 uker) med placebobehandling i trykkammer før eventuelt cross-over med nye 20-30 sesjoner (4-6 uker) med reell HBOT. Vi valgte derfor også å inkludere studier der kontrollgruppen får optimal standard behandling. For det sistnevnte vil det være risiko for skjevhet knyttet til mangel på blinding. I studiene som ikke hadde brukt placebo var behandlingen av kontrollgruppen ofte dårlig beskrevet. I tillegg til usikkerhet som kan relateres til mangel på blinding, vil det derfor være usikkerhet knyttet til om kontrollbehandlingen var optimal, og om det var andre ulikheter mellom gruppene enn bare HBOT som kan bidra til utfallene. Dette har påvirket vurderingen.

For tilsynelatende like populasjoner har det vært vanskelig å vurdere om pasientene, behandlingen og utfallene er direkte sammenlignbare. Ulikheter mellom tilsynelatende like populasjoner kan skyldes variasjon i hvilken oppfølging pasientene mottar før og etter behandlingen, varierende ko-morbiditet og inklusjon etter ulike kriterier. Studiene som inkluderte pasienter med diabetiske fotsår hadde i liten grad oppgitt å ha vurdert makrosirkulasjon som kriterium for HBOT som adjuvant behandling. Antall pasienter med utfall som sårheling og amputasjon i kontrollgruppen viste stor variasjon på tvers av studiene og frafall var ikke alltid gjort rede for.

Vi er kritiske til å gjennomføre meta-analyser på tvers av studier med ulik risiko for skjevhet, ulik komparator og/eller usikkerhet omkring behandlingsopplegget. Vi er også kritiske til å trekke konklusjoner basert på studier med risiko for skjevhet og svært få hendelser. For diabetiske fotsår var det en studie med lav risiko for skjevhet som var utført i en kontekst som er sammenlignbar med norske forhold. For diabetiske fotsår valgte vi derfor å vektlegge resultater fra denne studien i større grad enn andre studier, og vi valgte å ikke slå sammen resultatene fra denne studien med studier med høy risiko for skjevhet.

Livskvalitet

Bare to studier rapporterte data relatert til livskvalitet, studiene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Frafallet var stort og det er stor usikkerhet knyttet til resultatet.

Endring i ressursbruk

Ingen av RCTene rapporterte utfall relevant for å vurdere om HBOT vil påvirke ressursbruk (f.eks antall sykehusinnleggelser, tilleggsoperasjoner og lignende).

Bivirkninger

HBOT er ikke uten bivirkninger, men av eksperter vurdert å være trygg forutsatt at pasientene ikke har kontraindikasjoner. Kontraindikasjoner omfatter for eksempel alvorlig lungesykdom, alvorlig hjertesvikt og aktiv kreft. Vi hadde opprinnelig planlagt å utarbeide en egen systematisk oversikt om planlagt HBOT og sikkerhet. Som forarbeid til denne oversikten gjennomgikk vi 65 systematiske oversikter og metodevurderinger publisert i perioden 1998 til 2013. Vi fant at det med ett unntak (pasienter med osteoradionekrose) ikke var utført systematiske søk for å kartlegge forekomst av uønskede hendelser. Et søk (ikke publiserte egne data) etter relevant litteratur ble gjennomført i 2012 og ga over 20 000 treff på potensielt relevante studier. En grov-sortering av disse har gitt oss en indikasjon på at det sannsynligvis foreligger studier som ser på hyppighet av erkjente bivirkninger som oksygentoksisitet, barotraume og klaustrofobi. Det finnes sannsynligvis også retrospektive studier som kan gi anslag på forekomst av andre uheldige hendelser som direkte kan knyttes til HBOT, f.eks dødsfall under behandling. Vi er mer usikre på om en systematisk gjennomgang av kliniske studier kan gi sikre svar på mer potensielle risikoer som for eksempel stimulering av tumorvekst. I følge en dansk metodevurdering om HBOT og osteoradionekrose (5) som spesielt har sett på risiko for stimulering av tumorvekst ble det ikke funnet relevante kliniske studier. Forfatterne hadde derfor gjennomgått dyrestudier, men heller ikke denne gjennomgangen ga sikre konklusjoner.

Styrker og begrensinger av metoder brukt i rapporten

Bruk av systematiske oversikter

Totalt fant vi over 30 potensielt relevante systematiske oversikter oppdatert i 2005 eller senere. Det betyr at det er flere relevante systematiske oversikter enn gode primærstudier. Man kan stille spørsmål om det var behov for nok en oversikt om effekt av HBOT for disse to indikasjonene. Da vi startet prosjektet, var det imidlertid håp om at det kunne foreligge resultater fra nye RCTer som kunne gi bedre dokumentasjon av effekt.

Vi valgte å ikke lage en oversikt over alle oversiktene, men tok utgangspunkt i to Cochrane -oversikter som vi vurderte å være av høy kvalitet. Dette ble gjort for å unngå duplisering av arbeid. Litteratursøket i oversiktene var veldig grundig, men etter inklusjon og nøye gjennomgang ser vi at oversiktene har noen svakheter som vi har kommentert. Svakheterne har ikke medført at hovedkonklusjonene blir forskjellige. Andre relevante systematiske oversikter og et oppdateringssøk ble brukt som kilde til RCTer ikke inkludert av oversiktene. Vi anser det som lite sannsynlig at vi har oversett viktige RCTer.

Avgrensning av indikasjon

Fire metodevurderinger publisert i 2007 til 2008 ble gjennomgått i fulltekst (se referanse 1-4 i listen over ekskluderte studier vedlegg 5). Disse hadde alle systematisk gjennomgått en lang rekke ulike indikasjoner for HBOT. I likhet med rådene vi fikk fra norske og finske fagekspertter konkluderte oversiktene med at dokumentasjonen for HBOT gjennomgående er mangelfull, men at en mulig effekt av planlagt HBOT ikke kan utelukkes, og at dette særlig gjelder for senskader etter stråleterapi og diabetiske fotsår.

Avgrensning til RCTer

RCTer er gullstandard for å påvise årsakssammenhenger mellom tiltak og effekt. Vi mener at RCTer for de valgte indikasjonene er mulig å gjennomføre. Kunnskap om effekt fra RCTer kan suppleres med kunnskap fra godt gjennomførte studier av annet design med kontrollgrupper. Vi fant at noen nye systematiske oversikter i tillegg til RCTer, hadde inkludert ikke-randomiserte studier med kontrollgrupper. Dette gjelder f.eks for diabetiske fotsår (16, 54), og stråleskader i bekkenregionen (cystitt og proktitt) (16) og for osteoradionekrose (5). For diabetiske fotsår og stråleskader i bekkenregionen var slike studier få og små. Studiene rapporterte om effekt i favør av HBOT, men effektestimatene var ikke spesielt store og studiene var forbundet med betydelig risiko for skjevhet. For osteoradionekrose alene ble det i en dansk metodevurdering fra 2012 (5) inkludert 29 studier. Studiene rapporterte om svært ulik tilhelingsprosent. Forfatterne av den danske metodevurderingen fremhever at det var betydelige metodologiske svakheter ved alle studiene. Forfatterne utførte også selv en retrospektiv journalgjennomgang og fremhever at de er usikre på resultatene og at det for behandling av osteoradionekrose mangler dokumentasjon i form av godt gjennomførte RCTer. Vi tror derfor ikke at inklusjon av andre studiedesign ville ha redusert usikkerheten omkring effekt. Inklusjon av bare RCTer er imidlertid ikke tilstrekkelig for vurdering av sikkerhet.

Utfallsmål

Våre på forhånd definerte utfallsmål var særlig knyttet til død, sårheling, symptombedring, livskvalitet, ressursbruk og bivirkninger. Vi ekskluderte studier som ikke rapporterte de av oss på forhånd definerte utfallsmålene. Det omfatter blant annet studier som bare rapporterte oksygennivå i vev og måling av mikrosirkulasjon. Et

norsk doktorgradsarbeid av Jarle Svalestad fra 2013 («Effect of hyperbaric oxygen therapy in irradiated tissue. Microcirculation, tissue oxygenation and microvascular morphology of the facial skin and oral mucosa» (under publisering)) omfatter RCTer under publisering som viser innvekst av nye kapillærer i biopsier fra bestrålt munn-gulv etter HBOT og bedret sirkulasjon og oksygenering i bestrålt vev hos samme pasienter målt ved laser-Doppler flowmetri og oksygentensjonsmålinger. Denne typen studier belyser forklaringsmodeller for effekt og kan ha betydning for å vurdere om det er grunnlag for å gjennomføre nye RCTer med utfallsmål knyttet til sårheling, symptombedring og livskvalitet for utvalgte pasientgrupper.

Kvalitetsvurdering og tillit til effektestimat

For vurdering av kvalitet av systematiske oversikter brukte vi Kunnskapssenterets sjekkliste (vedlegg 3). I bruk av sjekklisten vektlegges at oversikten er i samsvar med internasjonale metodologiske føringer for systematiske oversikter og at resultatene støtter opp om hovedkonklusjoner.

For vurdering av tillit til effektestimat har vi brukt redskapet GRADE. Redskapet er utviklet som støtte til å vurdere oppsummert forskning i retningslinjearbeid. Vurderingen vil avhenge av skjønn og kontekst. I GRADE vurderingene har vi hovedsakelig trukket for at studiene var små med få hendelser og risiko for skjevhet. Ingen av studiene ga statistisk signifikante resultater som tyder på en negativ effekt av HBOT. Vi kan ikke utelukke publiseringsskjevhet, det vil si at negative resultater ikke er publisert, men har ikke trukket eksplisitt for dette. Vi har heller ikke trukket for mangel på overføring til norske forhold. Vi har vurdert tillit til alle estimat for alle på forhånd definerte utfallsmål. De inkluderte Cochrane-oversiktene hadde bare valgt å presentere GRADE vurdering for et lite utvalg utfallsmål. For disse utfallsmålene hadde oversiktene trukket mindre i kvalitet enn hva vi har gjort. Noe ulik GRADE vurdering i de inkluderte Cochrane-oversiktene og våre vurderinger har imidlertid ikke gitt ulike hovedkonklusjoner.

Bruk av spørsmål hentet fra EunetHTA CoreModel

Arbeidet med denne rapporten startet som et parallelt nordisk samarbeid om bruk av EunetHTA Core Model® (www.eunetha.eu) i metodevurderinger. Modellen skal gi grunnlag for mer standardisert metodevurdering i Europa, deling av informasjon og mer effektiv gjennomføring av nasjonale metodevurderinger. En fullstendig metodevurdering basert på Core Model® bygger på spørsmål i ni domener (Teknologi-beskrivelse; Sykdomsbeskrivelse og behandlingalternativer; Sikkerhet; Klinisk effekt; Kostnader og økonomisk evaluering; Ethiske analyser; Organisatoriske aspekter; Sosiale aspekter og Juridiske aspekter). I denne rapporten har vi besvart spørsmål fra domenet om klinisk effekt (se vedlegg 1). Innholdet i innledningen er delvis basert på et utkast fra vår finske søsterorganisasjon FinOHTA som har besvart spørsmål hentet fra domenenene for beskrivelse av teknologi og sykdom (ikke publisert). En

engelsk versjon av metoder og resultater i CoreModel formatet er tilgjengelig for våre samarbeidspartnere.

Avvik fra prosjektplan

I prosjektplanen oppga vi at forfattere av pågående og registrerte studier skulle kontaktes. Dette har vi ikke fulgt opp siden det ble gjort av de inkluderte Cochrane-oversiktene i 2011/2012. For studier registrert etter Cochrane-oversikten gjennomførte sine søk er det foreløpig lite sannsynlig at det foreligger data.

Registrerte og pågående studier

Med unntak av DAMOCLES-studien fra Nederland, er alle pågående RCTer relativt små (se vedlegg 6 for registrerte og pågående RCTer). Basert på informasjonen tilgjengelig i ICTRP-registeret er det usikkert hvor robuste de er. DAMOCLES-studien har en publisert protokoll (36) som viser at studien er planlagt å omfatte 250 pasienter med diabetiske fotsår. Studien er planlagt for å besvare om HBOT kan redusere behov for amputasjoner og kostnader forbundet med dette i Nederland. Studien foregår i en kontekst som kan sammenlignes med Norge. Studien startet innrulling i 2013, og vil forhåpentligvis avklare noe av usikkerheten relatert til HBOT og behandling av pasienter med diabetiske fotsår.

Vårt søk etter registrerte og pågående studier omfattet bare søk etter RCTer. Vi er derfor usikre på om det foreligger større igangsatte registerstudier som særlig kan være relevante for vurdering av bivirkninger og sikkerhet. Det er etablert et nordisk forskningssamarbeid mellom sentrene som tilbyr HBOT og det pågår en multisentert studie på HBOT ved cystitt grunnet bestråling av bekkenregionen, RICH-ART, hvor man ser på biopsimateriale før og etter HBOT for å få bedre objektive endepunkt i tillegg til standardiserte symptomskår og livskvalitetsskår. Bivirkninger og negative hendelser blir likeledes registrert, og pasientene blir fulgt i flere år. Det arbeides med å opprette et fellesnordisk kvalitetsregister for all HBOT. Det er ønske om å kunne høste gode data ettersom pasientgrunnlag og behandling er relativt lik i de nordiske landene.

Nivå av dokumentasjon relativt til andre metoder

Behandling med HBOT er ikke klassifisert som legemiddelbehandling selv om oksygen er den aktive komponenten i behandlingen. Tradisjonelt har ikke-legemidler blitt tatt i bruk på nye indikasjoner (det vil si pasienter med ulike diagnoser) med begrenset klinisk dokumentasjon(56). Sammenlignet med legemidler foreligger det sannsynligvis færre ressurser til å studere metoder som HBOT. Dette gjør at de få studiene som gjennomføres ikke har et optimalt design for hverken å belyse sikkerhet eller effekt.

Betydning for praksis og behov for videre forskning

I dag er det i underkant av 200 pasienter hvert år som får behandling med elektiv HBOT i Norge. Indikasjonene er hovedsakelig ulike senskader av stråleterapi. HBOT gis som tillegg til annen optimal behandling. Pasientene har svært begrenset utbytte av annen behandling. I Norge har HBOT i liten grad vært benyttet i behandling av diabetiske fotsår. Vi kjenner ikke til at det foreligger noen norske kostnadseffektivitetsanalyser for bruk av HBOT.

I vurdering av effekt (helsegevinst) må både forventede positive effekter og eventuelle negative effekter vektlegges. Kostnadene bør stå i rimelig forhold til forventet effekt og ses i sammenheng med prioriteringer som gjøres i helsevesenet som helhet. Den forskningsbaserte dokumentasjonen må ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientens behov, preferanser og klinisk erfaring. Basert på usikkerhet knyttet til effekt og sikkerhet vil konsekvensanalyser for å vurdere kostnadseffektivitet (helsegevinst i form av kvalitetsjusterte leveår (QUALY) relativ til kostnader) også gi usikre resultater. Vi anser derfor at eventuelle konsekvensanalyser av å gi eller ikke gi et tilbud om HBOT vil gi usikre svar.

Et behov for videre forskning avhenger av om kunnskapshullene ansees å være kritiske for videre anbefalinger, om ny forskning kan gi sikrere svar, om verdien av forskningen overskrider kostnadene ved å utføre den. Før nye studier igangsettes kan det derfor være behov for en systematisk vurdering av sikkerhet. En slik vurdering kan sannsynligvis gi sikrere svar med hensyn til forekomst av erkjente komplikasjoner, men muligens ikke for ikke-erkjente komplikasjoner.

Små studier uten standardisert design og utfallsmål vil ikke fylle kritiske kunnskapshull. Større RCTer som følger pasienter i en lengre periode vil være mulig å utføre og vil kunnet gi sikrere svar i hvert fall med hensyn til hovedutfallsmål for effekt som dødelighet, sykelighet, livskvalitet og behov for oppfølging. En forutsetning for gjennomføring må være bruk av standardiserte utfallsmål og målemetoder. Det finnes noen pågående RCTer. For diabetiske fotsår vil det sannsynligvis ikke være behov for å igangsette nye RCTer om effekt før svarene fra DAMOCLES-studien foreligger. For pasienter med senskader etter stråleterapi kan det derfor være behov for nye RCTer som omfatter flere pasienter (f.eks multisenterstudier).

Særlig av hensyn til kartlegging av potensielle ikke-erkjente komplikasjoner kan, registerstudier være et supplement til RCTer. For å kunne sammenligne resultater fra flere sentre bør registerstudier planlegges som et multisenterregister med

standardiserte utfallsmål. Det nordiske forskningssamarbeidet er i så måte et godt tiltak.

Konklusjon

Vi fant at HBOT etter stråleterapi i hode-halsregionen kan gi tilbakegang eller bedring av symptomer. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til effekt av HBOT ved senskader etter stråleterapi i andre deler av kroppen.

HBOT i behandling av pasienter med diabetiske fotsår kan gi sårheling og bedring av symptomer. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å konkludere med hensyn til om HBOT kan påvirke antall amputasjoner eller dødsfall grunnet diabetiske fotsår.

Verken for senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår fant vi grunnlag til å konkludere med hensyn til om HBOT kan påvirke livskvalitet eller behov for oppfølging. Dette skyldes mangel på RCTer som har rapportert disse utfallene.

Verken for senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår fant vi grunnlag til å konkludere med hensyn til sikkerhet av HBOT. Dette skyldes både mangel på RCTer som har rapportert bivirkninger og at inklusjon av bare RCTer ikke er tilstrekkelig til å vurdere sikkerhet.

De inkluderte studiene er små, har få hendelser og risiko for skjevhet. Nye studier kan endre konklusjonene med hensyn til effekt av HBOT.

Referanser

1. Lind F ÖG, Lindén V, Eriksson BM, Frostell C: Treatment with Hyperbaric Oxygen (HBO) at the Karolinska University Hospital, FOKUSRAPPORT 2011.
2. Nasjonal behandlingsteneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland sjuke-hus. <http://www.helse-bergen.no/no/OmOss/Avdelinger/yrkesmedisinsk-avdeling/nasjonal-behandlingsteneste-for-elektiv-hyperbar-oksygenbehandling/Sider/default.aspx> (URL sjekekt oktober 2014).
3. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011;127 Suppl 1:131S-141S.
4. Ritchie K BS, Craig J, Macpherson K, Mandava L, McIntosh H, et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy [Internet]. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland; 2008. Available from: http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/ClinicalGovernance_ClinicalAndCostEffectivenessOfHBOT_OCTo8.pdf.
5. Forner L, Lee A, Kruse M, Jansen EC, Sørensen J. Hyperbaric oxygen treatment of radiation-induced oral tissue injury - a health technology assessment. *Health Technology Assessment Database* 2012(1).
6. Plafki C PP, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2000;71(2):119-124.
7. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. *Official Journal of the European Communities* No L 169/1 - 169/43 - 14 June 1993. .
8. Council Directive 97/23/EC of 29 May 1997 concerning pressure equipment. *Official Journal of the European Communities* No L 181/1 - 181/55 - 9 July 1997.
9. European Committee for Standardisation prEN14931:2004 "Pressure vessels for huma occupancy (PVHO) - Multi-place pressure chamber systems for hyperbaric therapy. - Performance, safety requirements and testing". European Committee for Standardisation (CEN) - Brussels - Belgium. 2004.

10. Marroni A MD, Wattel F eds. ECHM 2004 consensus conference in Lille. In: The ECHM Collection. Flagstaff, Az, Best Publishing Company; 2007// European committee for hyperbaric medicine. 7th European consensus conference on hyperbaric medicine. 2004 December 3-4; Lille, France. 2004.
11. Marroni A. European Committee for Hyperbaric Medicine and European Tissue Repair Society Ravenna, 27 – 28 October, 2006 Recommendations by the International Jury. <http://www.echm.org/ECHM-Conferences.htm> (URL sjekekt oktober 2014).
12. De LC, Obyn C, Ramaekers D, Van De Sande S, Neyt M. Hyperbaric oxygen therapy: a rapid assessment, available from <https://kce.fgov.be/publication/report/hyperbaric-oxygen-therapy-a-rapid-assessment>. 2008
13. The Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) <http://membership.uhms.org/> (lenke sjekket September 2014).
14. Australian Government, Medical Services Advisory Committee (MSAC). Public Summary Document Reconsideration of Application 1054.1: Hyperbaric Oxygen Treatment (HBOT) for non-diabetic chronic wounds. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1054.1>.
15. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;5:CD005005.
16. Arnell P, Ekre O, Oscarsson N, Rosén A, Eriksson M, Svanberg T, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis. Health Technology Assessment Database 2012(1).
17. Denton AS CN, Maher J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. . Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3 Art No: CD001773 DOI: 101002/14651858CD001773.
18. ICD-10 Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer 10. revisjon - 2014, Helsedirektoratet , <http://finnkode.kith.no/#|icd10|ICD10SysDel|-1|flow>
19. Anacak Y, Yalman D, Özşaran Z, Haydaroğlu A. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 2001;50(5):1107-1112.
20. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. Lancet Oncol 2003;4(9):529-536.
21. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22(1):70-83.
22. 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

23. Sundhedsstyrelsen, Sundhedsdokumentation. Diabetiske fodsår – en medicinsk teknologivurdering København: Sundhedsstyrelsen, Sundhedsdokumentation, 2011 Medicinsk Teknologivurdering 2011; 13(2) <http://www.sst.dk/mtv>.
24. Krans HMJ PM, Keen H, Staehr Johansen K (eds). Copenhagen: World Health Organisation, 1995. World Health Organisation. Diabetes care and research in Europe: the St Vincent Declaration Action Programme Implementation Document (2nd Edition). .
25. Oyibo SO JE, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, and Boulton AJM. A Comparison of Two Diabetic Foot Ulcer Classification Systems: The Wagner and the University of Texas wound classification systems. Diabetes Care 24:84-88, 2001.
26. NICE National Institute for Health + Clinical Excellence. Diabetic foot problems - inpatient management (CG119). GIN eIGL.
27. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28(Suppl 1): 21-26.
28. Iversen MM, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Ostbye T, Graue M, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trondelag Health Study, Norway. Diabetes Care 2009;32(12):2193-2199.
29. Vardakas KZ HM, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80:344-351. .
30. Folkehelseinstituttet. Forekomst av diabetes - faktaark med helsestatistikk <http://www.fhi.no/artikler/?id=70814> (URL sjekket oktober 2014).
31. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer, Diabetes, Forebygging, diagnostikk og behandling, <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-diabetes/Sider/default.aspx>. 2009.
32. Ikonen TS SR, Venermo M, Winell K. Fewer major amputations among individuals with diabetes in Finland in 1997-2007: a population-based study. Diabetes Care. 2010 Dec;33(12):2598-603. Epub 2010 Aug 31.
33. NIFS Norsk Interessefaggruppe for Sårheling www.nifs-saar.no og Norges DiabetesforbundNIFS 2009 (www.diabetes.no) Praktiske retningslinjer: Den diabetiske fot - behandling og forebygging WHO retningslinjer (2007) for behandling av den diabetiske fot, omarbeidet til norsk <http://www.nifs-saar.no/retningslinjer.html>.
34. Higgins JPT GSe. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

35. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;4:CD004123.
36. Stoekenbroek RM SK, Koelemay MJ, van Hulst RA, Legemate DA, Reekers JA, et al. Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. *J Diabetes* 2014.
37. Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, Saxena N, Singh RAK, Biswal UC. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputations. *Clinics and Practice* 2013;3(1):20-24.
38. Ma L LP, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013;59(3):18-24.
39. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno 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. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4893-4900.
40. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):134-143.
41. Gothard L, Haviland J, Bryson P, Laden G, Glover M, Harrison S, et al. Randomised phased II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. [German] Randomisierte phase-II-studie zur hyperbaren sauerstofftherapie von krebspatienten mit chronischem armlymphodem nach bestrahlung. *Vasomed* 2011;23(6):302-303.
42. Hulshof MC, Stark NM, van der Kleij A, Sminia P, Smeding HM, Gonzalez Gonzalez D. Hyperbaric oxygen therapy for cognitive disorders after irradiation of the brain. *Strahlenther Onkol* 2002;178(4):192-198.
43. Marx R JR, Kline S. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *Journal of the American Dental Association* 1985;111(1):49-54. .
44. Marx R. Bony reconstruction of the jaw. In: Kindwall EP et al Best Publishing, 1999:460-3. (Marx 1999a).
45. Marx RE. Soft tissue flaps. In: Kindwall EP Best Publishing, 1999:464-8. (Marx 1999b).
46. Pritchard J AP, Broome J, Davis C, Gothard L, Hall E, et al. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiotherapy and Oncology* 2001;58(3):279-86. .

47. Schoen P, JAU RG, Bouma JAU, Reintsema HAU, Vissink AAU, Sterk WAU, et al. Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effects of hyperbaric oxygen therapy. *Oral Oncology* 2007;43(4):379–88.
48. Abidia A LG, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2003(25):513–518.
49. Doctor N PS, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *Journal of Postgraduate Medicine* 1992;38(3):.
50. Duzgun AP SH, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 2008; 47(6):515–9.
51. Faglia E FF, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12).
52. Kessler L BP, Ortéga F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygen accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003;26:2378–82.
53. Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(5):998-1003.
54. O'Reilly D PA, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen JM, et al. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care / Volume 29 / Issue 03 / July 2013*, pp 269-281.
55. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
56. Hulstaert F NM, Vinck I, Stordeur S, Huic M, Sauerland S, et al. . Premarket clinical evaluations of innovative high-risk medical devices in europe. *Int J Technol Assess Health Care* 2012;28(3):278-84.

Vedlegg

Vedlegg 1 HTA-Core Model spørsmål og utfall definert ved PICO modellen

Issues and research questions of HTA CoreModel	Selection	Corresponding outcomes of the PICO model
Mortality		
What is the effect of the intervention on overall mortality?	Selected	- Overall mortality (one month, six month, one year, five years)
What is the effect of the intervention on the mortality caused by the target disease?	Selected	- Mortality caused by LRTI or DFU (one month, six month, one year, five years)
What is the effect of the intervention on the mortality due to other causes than the target disease?	Selected	- Other cause of mortality (due to complications or short term or long term adverse events)
What is the mortality related to the technology studied?	- Not selected	-
Morbidity		
How does the intervention modify the severity and frequency of symptoms and findings?	Selected	- Severity of disease (complete resolution of necrosis or tissue damage, improvement of necrosis or tissue damage in LENT-SOMA scale and other relevant scales, improvement of necrosis or tissue damage by X-ray or other scan appearance)
How does the intervention modify the progression of disease?	Selected	- Short term and long term progression or recurrence of disease
How does the intervention modify the recurrence of symptoms and findings?	Selected	- Symptoms (resolution of pain, resolution of swelling, resolution of any other symptom of disease)
What is the morbidity related to the intervention?	Selected	- Morbidity not related to disease (Adverse effects and events including short and long term damage to the ears, sinuses, lungs and vision), claustrophobia, oxygen poisoning, short and long term reports of malignant tumors, short and long term reports of benign tumors, any other adverse event)
Change in management		
How does the technology modify the need for hospitalization?	Selected	- Need for hospitalization (short term and long term)
How does the technology modify the need for other technologies and use of resources?	Selected	- Need for other technologies and resources (short term and long term including: amputations due to disease, medication due to disease, other changes in technologies and resources)
Health related quality of life		
What is the effect of the intervention on global improvement of function?	Selected	- Global improvement of function (improvement in functional scores relevant for disease)
What is the effect of the technology on health-related quality of life?	Selected	
What is the effect of the intervention on disease specific quality of life?	Selected	- Disease specific quality of life (improvement in quality of life scores, return to work, activities of daily living)
What is the effect of the intervention on return to work?	Selected	
What is the effect of the intervention on return to previous living conditions?	Selected	
How does the use of technology affect activities of daily living?	Selected	
Was the use of technology worth it?	Not-selected	-
Would the patient be willing to use the technology again?	Not-selected	-

Vedlegg 2 Søkestrategier

Søk etter systematiske oversikter og metodevurderinger (første søk 02.2012 siste søk 04.2014)

Database	Search strategy
The Cochrane Library: CDSR; DARE; HTA	#1 (hyperbaric or hbo or hbot or high pressure oxygen* or high tension oxygen*):ti,ab,kw
Centre for Reviews and Dissemination (CRD): DARE and HTA database	1. MeSH DESCRIPTOR Hyperbaric Oxygenation EXPLODE ALL TREES 2. (hyperbaric) OR (hbo OR hbot) OR (high pressure oxygen*) OR (high oxygen* pressure) OR (high tension oxygen*) 3. #1 OR #2
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	1. Hyperbaric Oxygenation/ 2. hyperbaric.tw. 3. (hbo or hbot).tw. 4. high oxygen\$ pressure.tw. 5. high pressure oxygen\$.tw. 6. high tension oxygen\$.tw. 7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 8. limit 7 to "reviews (maximizes specificity)"
Ovid Embase 1974 to present	1. hyperbaric oxygen/ 2. hyperbaric.tw. 3. (hbo or hbot).tw. 4. high oxygen\$ pressure.tw. 5. high pressure oxygen\$.tw. 6. high tension oxygen\$.tw. 7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 8. limit 7 to "reviews (maximizes specificity)"
Other sources of information	Cochrane updates on new and updated systematic reviews, the Prospero database (http://www.crd.york.ac.uk/prospero/search.asp) and Pop-database (http://eunetha.dimdi.de/PopDB/faces/ShowRecordPage.xhtml?id=602), information sent by collaborating partners.

Søk etter RCTer (første søk 10.2012, siste søk 04.2014)

Database	Search strategy
The Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	#1 hyperbari* or hbo or hbot:ti,ab,kw OR (high next oxygen* next pressure):ti,ab,kw OR (high next (pressure or tension) next oxygen*):ti,ab,kw OR (((atmosphere next exposure) or pressure) next chamber*):ti,ab,kw OR (high next atmospheric next pressure):ti,ab,kw #2 (atmospheric next pressure):ti,ab,kw AND oxygen:ti,ab,kw #3 #1 or #2 from 2012 to present, in Trials
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	Comments: 1. We used the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE (sensitivity-maximizing version) to limit the search to RCTs. 2. The search was limited to publications from 2012 and later (not shown). 1. Hyperbaric Oxygenation/ or Atmosphere Exposure Chambers/ 2. hyperbari\$.tw. 3. (hbo or hbot).tw. 4. high oxygen\$ pressure.tw. 5. (high adj (pressure or tension) adj oxygen\$).tw. 6. ((atmosphere exposure or pressure) adj chamber\$).tw. 7. high atmospheric pressure.tw. 8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 9. Atmospheric Pressure/ 10. atmospheric pressure\$.tw. 11. 9 or 10 12. Oxygen/ 13. oxygen.tw. 14. 12 or 13 15. 11 and 14 16. 8 or 15 17. randomized controlled trial.pt. 18. controlled clinical trial.pt. 19. randomized.ab. 20. placebo.ab. 21. drug therapy.fs. 22. randomly.ab. 23. trial.ab.

	<p>24. groups.ab. 25. or/17-24 26. exp animals/ not humans.sh. 27. 25 not 26 28. 16 and 27</p>
Ovid Embase	<p>Comments: The search was limited to publications from 2012 and later (not shown). 2. Records containing any of the following publication types were excluded from the update search: conference proceeding, conference paper, conference abstract.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. hyperbaric oxygen/ or hyperbarism/ or pressure chamber/ 2. hyperbari\$.tw. 3. (hbo or hbot).tw. 4. high oxygen\$ pressure.tw. 5. (high adj (pressure or tension) adj oxygen\$.tw. 6. ((atmosphere exposure or pressure) adj chamber\$.tw. 7. high atmospheric pressure.tw. 8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 9. atmospheric pressure/ 10. atmospheric pressure\$.tw. 11. 9 or 10 12. oxygen/ 13. oxygen.tw. 14. 12 or 13 15. 11 and 14 16. 8 or 15 17. limit 16 to "therapy (maximizes sensitivity)"
PubMed	<p>Comments: The search was limited to publications from 2012 and later (not shown).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ((hyperbari* or "hbo" or "hbot") AND publisher [sb])) (Therapy/Broad[filter]) AND (#1)

Vedlegg 3 Sjekkliste for systematiske oversikter

	Yes	Unclear	No
1. Is the specific purpose (question to be answered) stated?			
Comment:			
2. Are the sources and search methods used to find evidence (primary studies) on the questions to be answered stated?			
Comment:			
3. Is the search strategy for evidence reasonably comprehensive?			
Comment:			
4. Are explicit criteria used for deciding which studies to include in the review?			
Comment:			
5. Is bias in the selection of articles likely to be avoided?			
Comment:			
6. Are the criteria used for assessing the internal validity of the studies reported?			
Comment:			
7. Is the validity of all the studies to be reviewed assessed using appropriate criteria?			
Comment:			
8. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies reported?			
Comment:			
9. Are the methods used to combine the findings of the relevant studies appropriate to the questions to be answered by the review?			
Comment:			
10. Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or the analysis reported in the review?			
Comment:			

Overall quality:
Assessed by/date:

*Adapted from the Cochrane EPOC group appraisal list for systematic reviews. Grimshaw et.al 2003.

High Quality: All or most criteria from the checklist met. It is very unlikely that weaknesses of the review process has affected the conclusions.

Medium Quality: Some criteria from the checklist met. It is unlikely that weaknesses of the review process has affected the conclusions.

Inadequate Quality: Few or no criteria in the checklist met. It is likely that the study conclusions may be affected weaknesses of the review process.

Vedlegg 4 Inkluderte studier

Systematiske oversikter

Bennett 2012		
Article	<i>Full reference</i> Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD005005. (Ref ID: 444, NOKC 634)	
Project details	Reviewed by	VL/KBF
	Date of review	23.10.12 (date for quality assessment – checklist for systematic reviews)
	Project title	Hyperbaric oxygen therapy
	Project ID	NOKC 634
Study type	Type of publication	Cochrane review
	Country (area) Year	Australia/international 2012
	Last search	March 2011 (updated March 2012)
Research question	<i>Overall question of included review:</i> What are the benefits and harms of HBOT versus no HBOT for treating or preventing LRTI.	
Included for	<i>Our research question:</i> What is the clinical effect of HBOT treatment of patients with LRTI compared to conventional therapy only or to placebo?	
Study Design	The review included randomized controlled trials (RCTs) and pseudo-RCTs that compared the effect of a regimen including HBOT on any form of LRTI, with any treatment regimen not including HBOT.	
Included Studies	11 trials and 15 publications with 669 participants in total were included by the SR, but data could only be extracted from nine RCTs with a total of 681 participants.	
Sources of information	<i>Databases:</i> Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), (The Cochrane Library, Issue 1), MEDLINE, EMBASE, DORCTIHM <i>Other sources of information:</i> Reference lists of articles.	
Population	LRTI (including necrosis) of whatever tissue, including relatively early necrosis (e.g. radio-surgery to a brain lesion).	
Intervention	HBOT administered in a compression chamber between pressures of 1.5ATA and 4.0ATA, and treatment times between 30 minutes and 120 minutes daily or twice daily.	
Comparison	Any standard treatment regimen designed to promote tissue healing or prevent further deterioration not including HBOT.	
Outcomes	Predefined outcomes of the SR were almost 100% overlapping with our predefined outcomes. For details on outcomes see table* below. For details on results see GRADE profiles and the report.	
Main Conclusion	<i>Main conclusions of the review</i> These small trials suggest that for people with LRTI affecting tissues of the head, neck, anus and rectum, HBOT is associated with improved outcome. HBOT also appears to reduce the chance of ORN following tooth extraction in an irradiated field. There was no such evidence of any important clinical effect on neurological	

	tissues. The application of HBOT to selected patients and tissues may be justified. Further research is required to establish the optimum patient selection and timing of any therapy. An economic evaluation should be undertaken.										
Quality assessment (Based on check list for systematic reviews)											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Quality	
Yes	yes	yes	yes	yes	yes	s ¹	no ²	yes	yes	Unclear ³	High ³
<p>Comments:</p> <p>¹Risk of bias was reported to have been assessed across the items: Selection bias (randomization and allocation), Performance and detection bias (blinding), Attrition bias (incomplete reporting), Reporting bias (selective reporting), Other bias. However, although probably relevant reporting bias seems not to be considered as relevant for the authors of the review</p> <p>²GRADE was used, but only for one outcome (Complete mucosal cover in patients with osteoradionecrosis) – The outcome was graded as medium quality, however in our opinion it should have been further downgraded.</p> <p>³High quality, but in our opinion, the following sentence of the authors conclusion “The application of HBOT to selected patients and tissues may be justified” is not supported by data of the review alone as adverse effects and events are not assessed in depth.</p>											

***Predefined outcomes this report vs outcomes of Bennett 2012:**

Outcomes predefined by us	Corresponding outcome predefined by the included SR
Mortality	
- Overall mortality (one month, six month, one year, five years) - Mortality caused by LRTI or DFU (one month, six month, one year, five years) - Other cause of mortality (due to complications or short term or long term adverse events)	Survival
Morbidity	
All types of LRTI: Complete resolution of necrosis or tissue damage; Improvement of necrosis or tissue damage in LENT-SOMA scale and other relevant scales; Improvement of necrosis or tissue damage by X-ray or other scan appearance; Resolution of pain; Resolution of swelling; Resolution of any other symptoms; Short term and long term progression or recurrence of disease	All anatomical sites: Complete resolution of necrosis or tissue damage; Improvement in LENT-SOMA; Resolution of pain; Resolution of swelling Head and neck soft tissue: Improvement in swelling or 'woodiness' of tissue; Wound dehiscence; Major vessel bleeding; Speed of wound healing Osteoradionecrosis: Improvement in X-ray appearance; Development of ORN in tooth socket following extraction or following implants Urinary bladder: Improved cystoscopic appearance; Healing with complete tissue coverage; Resolution of sinus tract between bone and skin mucosa; Resolution of fracture; Re-establishment of bony continuity Neurological tissue: Improvement in X-ray or scan appearance; Improvement in objective motor function; Improvement in visual acuity and improvement of sensory function. Urinary bladder: Resolution of bleeding and dysuria. Bowel: Resolution of bleeding and improvement in pain score.
Morbidity not related to disease (adverse effects and events)	
Oxygen poisoning; Short and long term damage to the ears, sinuses, lungs and vision; Claustrophobia; Short and long term reports of malignant tumors; Short and long term reports of benign tumors; Any other adverse effects or events	Oxygen toxicity (short term); Visual disturbance (short and long term); Damage from pressure (aural, sinus or pulmonary barotrauma, in the short and long term); Recurrence of tumor (locally or remote); Any other adverse event; Withdrawal from treatment for any reason.
Change in management	
Need for hospitalization and need for other technologies and use of resources.	Need for hospitalization in general was not assessed by the included SR (Bennett 2012). Surgical removal of larynx and reversal of tracheostomy (surgical breathing hole in the trachea) for head and neck soft tissues; Removal of bladder and urine diversion procedures for urinary bladder, operations such as colostomy; ileostomy or resection for the bowel; Reduction in steroid dose for neurological tissue
Health related quality of life	
Global improvement of function (improvement in functional scores relevant for disease) Disease specific quality of life (improvement in quality of life scores, return to work, activities of daily living)	Health-related quality of life

Kranke 2012	
Article	<i>Full reference</i> Kranke P, Bennett MH, Martyn-St JM, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane database of systematic reviews 2012;(4):CD004123. Ref ID: 452
Project details	<i>Reviewed by</i> VL and KBF
	<i>Date of review</i> 25.10.2012
	<i>Project name</i> Hyperbaric oxyegen therapy
	<i>Project ID</i> NOKC 634
Study type	<i>Type of publication</i> Cochrane systematic review
	<i>Country (area)</i> Australia/International
	<i>Year</i> 2012
	<i>Last updated search</i> January 2012
Research question	<i>Overall question of included review:</i> What are the benefits and harms of adjunctive HBOT for treating chronic ulcers of the lower limb. (Patients with DFU treated with HBOT (1.5- 3.0 ATA) versus no HBOT (any standard treatment regime promoting healing))
Included for	<i>Our research question:</i> What is the clinical effect of HBOT treatment of patients with LRTI or DFU compared to conventional therapy only or to placebo? (Patients with DFU treated with elective adjunctive HBOT (1.5 to 3 ATA) versus conventional therapy or placebo (including sham 1-1.5 ATA))
Study design	Randomised controlled trials (RCTs) that compare the effect on chronic wound healing of treatment with HBOT compared with no HBOT.
Included studies	9 included trials, 14 reports (publications) 471 participants. Relevant for our assessment: 6 trials 340 participants Ongoing studies (protocol) identified by review: <i>O'Reilly 2011:</i> Participants with diabetes and non-healing lower limb ulcer, HBOT 2.4 ATA 30 sessions compared to sham treatment 0.3 ATA on air.
Population	Any person in any healthcare setting with a chronic wound associated with venous or arterial disease, <u>diabetes mellitus</u> or external pressure. Chronic wounds were described as in the retrieved papers (prolonged healing or healing by secondary intention), but there must have been some attempt at treatment by other means prior to the application of HBOT.
Intervention	What intervention(s) are defined by the review: Wound care regimens which included HBOT, compared with similar regimens that excluded HBOT. Where co-interventions differed significantly between trials, these were stated and the implications were discussed. HBOT administered in a compression chamber between pressures of 1.5 ATA and 3.0 ATA and treatment times between 30 minutes and 120 minutes daily or twice daily.
Comparison	No HBOT treatment -any standard treatment regimen designed to promote wound healing. The salient feature of the comparison group was that these measures had failed before enrolment in the trials. Subgroup analysis to evaluate the impact of different comparator strategies was planned.
Outcomes	Predefined outcomes of the SR were almost 100% overlapping with our predefined outcomes on DFU. For details on outcomes see table* below. For details on results of the SR assessed by us see GRADE profiles and the report.
Sources of information	<i>Databases:</i> Cochrane Wounds Group Specialised Register (searched 12 January 2012); the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2011, Issue 4); Ovid MEDLINE (1950 to January Week 1 2012); Ovid MEDLINE (In-Process & Other Non-Indexed Citations, 11 July 2012); Ovid EMBASE (1980 to 2012 Week 01); and EBSCO CINAHL (1982 to 6 January 2012).
	<i>Other sources of information:</i> Bibliographies of all retrieved and relevant publications to identify any further eligible trials.

Main Conclusion	<i>Main conclusions of the review authors</i> In people with foot ulcers due to diabetes, HBOT significantly improved the ulcers healed in the short term, but not the long term, and the trials had various flaws in design and/or reporting that means we are not confident in the results. More trials are needed to properly evaluate HBOT in people with chronic wounds, these trials must be adequately powered and designed to minimise all kinds of bias.										
	Quality assessment (Based on check list for systematic reviews)										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Quality	
yes	yes	yes	yes	yes	yes	no ²	yes	yes	yes	High	
Comments: ¹ Risk of bias was reported to have been assessed across the items: Selection bias (randomization and allocation), Performance and detection bias (blinding), Attrition bias (incomplete reporting), Reporting bias (selective reporting), Other bias. However, although probably relevant reporting bias seems not to be considered as relevant for the authors of the review ² GRADE was used, but only for two outcomes were GRADED by the review (Diabetic ulcers healed at one year and major amputations). We have re-graded all outcomes and downgraded our confidence in estimates for these two estimates to low quality.											

***Predefined outcomes this report vs outcomes of Kranke 2012:**

Outcomes predefined by us	Corresponding outcomes predefined by the included SR
Mortality	
- Overall mortality (one month, six month, one year, five years) - Mortality caused by LRTI or DFU (one month, six month, one year, five years) - Other cause of mortality (due to complications or short term or long term adverse events)	Mortality was not a predefined outcome of the included SR, the RCTs were inspected by us for data on this
Morbidity	
Complete resolution of necrosis or tissue damage; Improvement of necrosis or tissue damage in LENT-SOMA scale and other relevant scales; Improvement of necrosis or tissue damage by X-ray or other scan appearance; Resolution of pain; Resolution of swelling; Resolution of any other symptoms; Short term and long term progression or recurrence of disease	Primary outcomes: Proportion of ulcers healed; Proportion of people undergoing major amputation (defined as amputation of the lower or upper extremity above the ankle or the wrist, respectively); Proportion undergoing minor amputation (defined as amputation of a hand or foot or any parts of either) Secondary outcomes: Time to complete healing; wound size reduction; recurrence rate; transcutaneous oxygen tensions (TOT-not reported by us)
Morbidity not related to disease (adverse effects and events)	
Oxygen poisoning; Short and long term damage to the ears, sinuses, lungs and vision; Claustrophobia; Short and long term reports of malignant tumors; Short and long term reports of benign tumors; Any other adverse effects or events	Proportion of people with visual disturbance (short and long-term); barotrauma (aural, sinus, pulmonary in the short and longterm); oxygen toxicity (short-term) with respect to HBOT obtained from the included trials; any other adverse events. Proportion of people withdrawn from treatment for any reason related to the frequency and dose of HBOT where possible.
Change in management	
Need for hospitalization and need for other technologies and use of resources.	Overlapping with outcomes reported by us under morbidity: Proportion of people undergoing major amputation; Proportion undergoing minor amputation
Health related quality of life	
Global improvement of function (improvement in functional scores relevant for disease) Disease specific quality of life (improvement in quality of life scores, return to work, activities of daily living)	Secondary outcome: quality of life

RCTer publisert etter siste oppdatering av inkluderte systematiske oversikter

Khandelwal 2013		
Khandelwal S, Chaudhary P, Poddar DD, Saxena N, Singh RAK, Biswal UC. Comparative study of different treatment options of grade III and IV diabetic foot ulcers to reduce the incidence of amputations. Clinics and Practice 2013;3(1):20-24.		
Study type	Study name/number	NA

	Sponsor N	A		
	Study objective	Compare the efficacy of antiseptic dressings, hyperbaric oxygen therapy (HBOT), and recombinant human platelet derived growth factor (rhPDGF)		
	Study method	Randomized controlled trial, single centre		
	Place of study	India		
Population	Disease/condition: Inclusion criteria: Age >18 years with type 1 or 2 diabetes and stage III and IV DFU for at least 8 weeks duration, absence of vascular insufficiency involving large and medium sized arteries proximal to the ulcer demonstrated by Doppler study Exclusion criteria: Uncontrolled diabetes, established gangrene, compromised vascularity, osteomyelitis, pregnant and lactating, neoplasm at the local site, patients on any immunosuppressive agents, presence of multiple ulcers, HIV seropositive, known drug allergy, presence of concomitant life threatening infections, chronic renal insufficiency (serum creatinine >3 mg/dL), high risk of asthma/ emphysema, trouble with pressure equalization ear.			
	Patient characteristics:	Intervention (HBOT)	Control 1 (Antiseptic dressing)	Control 2 (rh PDGFT)
	N 20		20	20
	Age 43,8	±9,4	45±7,6	43,4±8,1
	Sex Male	11	10	11
Intervention/Comparator	Intervention 2,5	ATA, 60 minutes 30 times (daily or alternate days) or until complete healing. Surgical debridement first when required. Only dressed with saline dressings (no antiseptics were used)	EUSOL immersement, Hydrogen peroxide and povidone iodide, saline gauze: change of dressing every 24h. Surgical debridement first visit.	Daily local application of PDGF gel. Surgical debridement first visit and when required.
	Follow up	10 weeks or until complete healing		
	Drop-offs and withdrawals	5 (25%)	6 (30%)	1 (5%)
Outcomes	Percentage of ulcers showing complete healing, mean ulcer healing time, mean ulcer size.			
Internal validity (Risk of bias based on Higgins 2011)				
		Judgement	Description	
	Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were randomly divided into three different treatment groups	
	Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No statement on allocation procedure	
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	No blinding	
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	No blinding	
	Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Outcomes per protocol not stated	
	Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes per protocol not stated	
	Other bias	High risk	Unexplained larger % of drop-offs in HBOT and antiseptic dressing group, how this might have influenced the outcome is not stated (only percentage not actual numbers given). No information on differences in antibiotic usage.	
	Summary	High risk	Bias may alter the results seriously, high risk of bias for one or more key domains	
External validity				
	Relevant patient group	yes		
	Relevant intervention	Partly, but HBOT was not given as an adjunctive therapy		
	Relevant comparator	Partly, uncertain to whether PDGF is considered part of standard treatment, no information on medication (antibiotics)		
	Relevant endpoint measures	yes		

Ma 2013

Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013;59(3):18-24.

Study type	Study name/number	NA
------------	-------------------	----

	Sponsor	Subei Peoples Hospital of Yangzhou University	
	Study objective	Investigate the effect of HBO on diabetic foot ulcer (DFU) healing and oxidative stress.	
	Study method	Randomized controlled trial	
	Place of study	China	
Population	Disease/condition:	Inclusion criteria: Diabetes with at least one full-thickness wound below the ankle (Wagner grades III or less) for >3 months, receiving standard care for >2 months, normal palpation of arterial pulses at lower extremities, normal lower limb Doppler scan results, TcPo ₂ >30 mm Hg at the dorsum of the foot; and no abnormal x-ray findings that may be indicative of chronic bone infection. Exclusion criteria: Severe arteriopathy; upper respiratory infection; emphysema; history of thoracic surgery; malignant disease; middle ear barotraumas; pregnancy; and smoking or abstention <1 month.	
	Patient characteristics:	Intervention (HBOT)	Control
	N 18		18
	Age 59.8	±6.5	60.4±5.6
	Sex M/F	11	12
	Diabetes mellitus	18	18
	Hypertension 11		7
	Wagner grade I/grade II/grade III	4/4/10 5/6/	7
	Average ulcer surface (cm ²)	4.21±0.99 4.35	±1.04
Wound duration (months)	11.3±8.5 14.3	±11.6	
Intervention/Comparator	Description of intervention	Hospitalization for 2 weeks provided standard care by a multidisciplinary team (see control). 100% oxygen twice a day for 90 minutes at 2.5 ATA, five days a week for two weeks (20 sessions), multiperson chamber.	Hospitalization for 2 weeks provided standard care by a multidisciplinary team. Standard care included: offloading, footwear and non-weight bearing affected foot, antibiotics based on culture tests, daily change of dressings, silver impregnated dressings for infected ulcers, absorptive cotton in uninfected ulcer, cleaning with saline daily wound curettage or debridement by surgeons.
	Drop-offs and withdrawals	81 eligible patients registered, 43 excluded 36 patients randomized.	
Outcomes	Transcutaneous oxygen pressure (TcPO ₂); Ulcer size by standardized photographs on day 0, 7 and 14; Ulcer biopsy at day 10 and 20 to measure oxidative stress (malondialdehyde (MDA) and antioxidant enzymes)		
Internal validity (Risk of bias based on Higgins 2011)			
		Judgement	Description
	Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Using a randomization table
	Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Using a randomization table
	Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	No
	Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	No information on blinding
	Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No
	Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No information on outcomes per protocol
	Other bias	Low risk	
	Summary	High risk	Bias may alter the results seriously, high risk of bias for one or more key domains
External validity			
	Relevant patient group	Yes	
	Relevant intervention	Yes	
	Relevant comparator	Yes	
	Relevant endpoint measures	Yes	

Vedlegg 5 Ekskluderte studier

Fulltekstgjennomgang søk etter systematiske oversikter publisert i 2005 eller senere (mars 2012).

HBOT and any condition including DFU and LRTI	Reason for exclusion
1. De LC, Obyn C, Ramaekers D, Van De Sande S, Neyt M. Hyperbaric oxygen therapy: a rapid assessment. 2008	Less updated*, no additional relevant RCTs
2. Haute Autorite de Sante (French National Authority for Health). Hyperbaric oxygen therapy.: Haute Autorite de Sante (French National Authority for Health) (HAS); 2007.	Less updated, no additional relevant RCTs
3. Ritchie K, Baxter S, Craig J, Macpherson K, Mandava L, McIntosh H, et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBOT). 2008	Less updated, no additional relevant RCTs
4. Rouleau G, Moqadem K, Pineau G. Indications for hyperbaric oxygen therapy: update.: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS); 2008.	Less updated, no additional relevant RCTs
HBOT and wounds including DFU	
5. Boudreau R, Moulton K, McGill S. Hyperbaric oxygen therapy for difficult wound healing: systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness. 2010.	Less updated, no additional relevant RCTs
6. Eskes AM, Ubbink DT, Lubbers MJ, Lucas C, Vermeulen H. Hyperbaric oxygen therapy: solution for difficult to heal acute wounds? Systematic review. World J Surg 2011;35(3):535-42.	Less updated, no additional relevant RCTs
7. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. PM R 2009;1(5):471-89.	Less updated, no additional relevant RCTs
8. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. Br J Surg 2005;92(1):24-32.	Less updated, no additional relevant RCTs
HBOT and DFU	
9. Berendt AR. Counterpoint: hyperbaric oxygen for diabetic foot wounds is not effective. Clin Infect Dis 2006;43(2):193-8.	Less updated, no additional relevant RCTs
10. Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Perry DC. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. Int J Technol Assess Health Care 2008; 24(2):178-183.	Less updated, no additional relevant RCTs
11. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2012;28 Suppl 1:119-41.	Less updated, no additional relevant RCTs
12. Hailey D, Jacobs P, Perry DC, Chuck A, Morrison A, Boudreau R. Overview of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2007.	Less updated, no additional relevant RCTs
13. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2008;24 Suppl 1:S119-S144.	Less updated, no additional relevant RCTs
14. Hunt D. Diabetes: foot ulcers and amputations. Clin Evid (Online) 2009.	No SR, no additional relevant RCTs
15. Medical Advisory Secretariat/Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS). Hyperbaric oxygen therapy for non-healing ulcers in diabetes mellitus: an evidence-based analysis.: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS); 2005.	Less updated, no additional relevant RCTs
16. Peters EJJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2012;28 Suppl 1:142-62.	No relevant outcomes, no additional relevant RCTs/
HBOT and LRTI- any population	
17. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. cochrane database of systematic reviews 2005;(3):CD005005.	Previous version of included SR
HBOT LRTI specific populations	
18. Craighead P, Shea-Budgell MA, Nation J, Esmail R, Evans AW, Parliament M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury in gynecologic malignancies. Current Oncology 2011;18(5):220-7.	Less updated, no additional relevant RCTs
19. Esposito M, Grusovin MG, Patel S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. cochrane database of systematic reviews 2008;(1):CD003603.	Less updated, no additional relevant RCTs
20. Fomer L, Lee A, Kruse M, Jansen EC, Sørensen J. Hyperbaric oxygen treatment of radiation-induced oral tissue injury - a health technology	High quality, covered by the included, no additional RCT

	assessment. Health Technology Assessment Database 2012(1).	
21.	Levy RL, Miller NR. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced optic neuropathy. <i>Ann Acad Med Singapore</i> 2006;35(3):151-7.	Less updated, no additional relevant RCTs
22.	Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. <i>Int J Oral Maxillofac Surg</i> 2011;40(3):229-43.	Less updated, no additional relevant RCTs
23.	NHS Q, I. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) for the prevention and treatment of osteoradionecrosis following radiotherapy of head and neck cancer.: NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS); 2006.	Less updated, no additional relevant RCTs
24.	Pitak-Arnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chaine A, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. <i>Eur J Surg Oncol</i> 2008;34(10):1123-34.	Less updated, no additional relevant RCTs

**Less updated than the included SRs*

Fulltekst gjennomgang RCTer og systematiske oversikter publisert I 2012 og senere (april 2014)

Reference potentially fulfilling basic inclusion criteria	Reason for exclusion
HBOT DFU and LRTI	
1. Arnell P, Ekre O, Oscarsson N, Rosén A, Eriksson M, Svanberg T, Samuelsson O. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis [Hyperbar oxygenterapi av kroniska fotsår hos pasienter med diabetes mellitus och av sena strålskador i lilla bäckenet hos pasienter som tidligere genomgått radioterapi]. Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centre; 2012. HTA-rapport 2012:44	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
HBOT and chronic wounds including DFU	
2. Greer N, Foman NA, MacDonald R, Dorrian J, Fitzgerald P, Rutks I, et al. Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers: a systematic review. <i>Ann Intern Med</i> 2013;159(8):532-542.	SRy used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
3. Bishop AJ, Mudge E. Diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: A review of the literature. <i>International Wound Journal</i> 2014;11(1):28-34.	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
4. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> 2013(1):166-175.	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
5. O'Reilly D, Pasricha A, Campbell K, Burke N, Assasi N, Bowen JM, et al. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic ulcers: systematic review and meta-analysis. International Journal of Technology Assessment in Health Care / Volume 29 / Issue 03 / July 2013, pp 269-281	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
6. Soh CR, Kim SJ, Chong SJ. Hyperbaric oxygen therapy for chronic diabetic wounds. <i>Trends in Anaesthesia and Critical Care</i> 2013;3(5):279-282.	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
7. Liu R, Li L, Yang M, Boden G, Yang G. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers. <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> 2013(1):166-175.	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
HBOT LRTI specific populations	
8. Allen CT, Lee CJ, Merati AL. Clinical assessment and treatment of the dysfunctional larynx after radiation. <i>Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)</i> 2013;149(6):830-839	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
9. Esposito M, Worthington Helen V. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013(9):CD003603.	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
10. Nooh N. Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. <i>Int J Oral Maxillofac Implants</i> 2013;28(5):1233-1242.	SR used as source of new RCTs, no additional relevant RCTs
Not fulfilling basic inclusion criteria	
1. Brolmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, van der Horst CM, Vermeulen H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. <i>Br J Surg</i> 2012;99(9):1172-1183.	Not a relevant design
2. Chambrone L, Mandia JJ, Shibli JA, Romito GA, Abrahao M. Dental implants installed in irradiated jaws: a systematic review. <i>J Dent Res</i> 2013;92(12):119S-130S.	Not a relevant intervention
3. 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. [Reprint of <i>J Evid Based Dent Pract</i> . 2011 Sep;11(3):129-31; PMID: 21855809]. <i>The Journal of Evidencebased Dental Practice</i> 2012;12(3 Suppl):248-250.	No SR
4. Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence. <i>Diabetes/Metabolism Research Reviews</i> 2012;28	No SR

	Suppl 1:64-71.	
5.	Londahl M. Hyperbaric oxygen therapy as treatment of diabetic foot ulcers. <i>Diabetes/Metabolism Research Reviews</i> 2012;28 Suppl 1:78-84.	No SR
6.	Londahl M. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of diabetic foot ulcers. <i>Med Clin North Am</i> 2013;97(5):958-980.	No SR
7.	Moen I, Stuhr LEB. Hyperbaric oxygen therapy and cancer - A review. <i>Target Oncol</i> 2012;7(4):233-242.	No SR
8.	Ozturk F, Turel Ermertcan A, Inanir I. Hyperbaric oxygen therapy for the management of chronic wounds. <i>Cutan Ocul Toxicol</i> 2013;32(1):72-77.	No SR
9.	Treatment of Cancer in the head and Neck: The Role of Hyperbaric Oxygen in Reducing Swallowing Problems. EUCTR 2012.	EUCTR2012-001416-27-NL Ongoing study, no publication found
10.	Bennett M. Hyperbaric oxygen therapy did not improve arm volume or functional scores in post-radiation lymphoedema. <i>Diving Hyperb Med</i> 2012;42(1):45.	Assessment of included study
11.	Jansen E. Hyperbaric oxygen therapy for delayed post-radiation injury. <i>Diving Hyperb Med</i> 2012;42(1):46-47.	Survey on professionals understanding the HBOT literature
12.	Kaur S, Pawar M, Banerjee N, Garg R. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. <i>J Anaesthesiol Clin Pharmacol</i> 2012;28(1):70-75.	DFU and other chronic wounds -Not possible to extract data on 10 patients with DFU
13.	Londahl M, Hammarlund C, Katzman P. Survival in diabetic foot ulcer patients after hyperbaric oxygen therapy. <i>Diabetes</i> 2012;61:A116.	Conference abstract
14.	Nakada T, Nakada H, Yoshida Y, Nakashima Y, Banya Y, Fujihira T, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: A long-term follow-up study. <i>Urol Int</i> 2012;89(2):208-214.	No RCT
15.	Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. <i>BJU Int</i> 2012;109(5):691-694.	Not a relevant control
16.	Stoekenbroek RM, Santema KB, Koelemay MJ, van Hulst RA, Legemate DA, Reekers JA, et al. Is additional hyperbaric oxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial. <i>J Diabetes</i> 2014.	Protocol ongoing study NTR3944 275 diabetic patients with ischemic leg ulcers

Vedlegg 6 registrerte og pågående RCTer (april 2014)

HBOT og senskader av stråleterapi/HBOT and LRTI

Main ID	Public Title	Date of Registration	Sample size	Included by SR-status ICTRP
EUCTR2012-001416-27-NL	Treatment of Cancer in the head and Neck: The Role of Hyperbaric Oxygen in Reducing Swallowing Problems	29/06/2012	80	No-ongoing (no information on estimated completion)
EUCTR2012-001381-15-SE	Radiation Induced Cystitis treated with Hyperbaric Oxygen. A Randomized controlled Trial	16/04/2012	80	No-ongoing (no information on estimated completion)
ACTRN12612000084886	Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation Induced Xerostomia (Dry Mouth)	17/01/2012	60	No-ongoing (no information on estimated completion)
EUCTR2009-016668-35-DK	Hyperbaric Oxygen - a new treatment modality in patients with salivary gland radiation injury	02/12/2009	60	No- status uncertain
NCT00989820	Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Osteoradionecrosis	05/10/2009	132	No- status uncertain
EUCTR2008-001972-55-NL	Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of late radiation damage, osteoradionecrosis, of the lower jaw. - Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw	11/06/2008	Not stated	No- status uncertain
NCT00682747	Hyperbaric Oxygen for the Treatment of a Dry Mouth Which Occurred After Radiotherapy	16/05/2008	100	No- status uncertain
EUCTR2007-007842-36-DK	Hyperbaric oxygen treatment of mandibular osteoradionecrosis. A randomized clinical trial.	21/04/2008	114	No – (terminated- according to Forner 2012)
ISRCTN86894066	A trial looking at Hyperbaric Oxygen (HBO) Treatment for people who have long term side effects following radiotherapy for pelvic cancer	31/03/2008	75	No- Completed –no publication?
EUCTR2007-006225-27-GB	A study looking at a treatment to prevent jaw bone damage in head and neck cancer	26/03/2008	Not stated	No- (mentioned in included SR as awaiting assessment)
NTR617	Prevention of radiotherapy side-effects by early hyperbaric oxygen administration.	03/03/2006	180	No- (only early results Teguh 2009)
ISRCTN43727802	Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial for treatment of breast symptoms with hyperbaric oxygen after breast-preserving operation and radiation	28/10/2005	Not stated	No Completed (no publication)
ISRCTN85456814	Hyperbaric Oxygen Radiation Tissue Injury Study - IV (Radiation proctitis)	18/05/2005		Yes -Clarke 2008
EUCTR2004-004952-38-GB	Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for early breast cancer (HOT) - HOT	23/02/2005	Not stated	No uncertain status
NCT00087815	Hyperbaric Oxygen Therapy in Treating Patients With Radiation Necrosis of the Brain	14/07/2004	30	No uncertain status
NCT00077090	Hyperbaric Oxygen Therapy Compared With Standard Therapy in Treating Chronic Arm Lymphedema in Patients Who Have Undergone Radiation Therapy for Cancer	10/02/2004		Yes Gothard 2010

HBOT og diabetiske fotssår/HBOT and DFU

Main ID	Public Title	Date of Registration	Sample size	Included by SR- status ICTRP
NTR3944	Does Applying More Oxygen Cure Lower Extremity Sores? (DAMOCLES)	09/04/2013	250	No
NCT02042339	Hyperbaric Oxygenation in Diabetic Ulcer	20/01/2014	80	No -Estimated compl 2016
NCT01954901	Hyperbaric Oxygen for Wagner II Diabetic Lower Extremity Ulcers	27/09/2013	112	No- Estimated compl 2016
NCT00953186	Hyperbaric Oxygen Therapy as Adjunctive Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers	28/07/2009		Yes Lofdahl 2010
NCT00953186 (Lofdahl)	Hyperbaric Oxygen Therapy as Adjunctive Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers	28/07/2009		Yes (Lofdahl 2010)
NCT00621608	Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) for Chronic Diabetic Lower Limb Ulcers	29/01/2008	107	No- completed (mentioned in SR as awaiting assessment – no results published yet)
EUCTR2008-003731-20-SE	Postoperative Hyperbaric Oxygen treatments to reduce complications in Diabetic patients undergoing Vascular Surgery (HODIVA) - A double blind, randomized controlled study - HODIVA	06/08/2008	Not stated	No- not yet published
NCT00475202	Hyperbaric Oxygen Therapy and Angiogenesis in Diabetic Patients With Foot Ulcers	16/05/2007		Same as NCT00621608?

Vedlegg 7 GRADE profiler kritiske utfallsmål

Nedenfor har vi gjengitt GRADE profiler for kritiske utfallsmål der vi var i stand til å konkludere. For andre utfallsmål se hovedteksten.


Patients with LRTI: HBOT in combination with standard treatment vs standard treatment and placebo or standard treatment alone

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	HBOT in addition to standard treatment	standard treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality: No conclusions could be made												
Morbidity:												
Complete resolution of tissue damage or necrosis:												
1 randomised	trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	48/52 (92.3%)	34/52 (65.4%)	RR 1.41 (1.14 to 1.75)	268 more per 1000 (from 92 more to 490 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Complete mucosal cover in patients with osteoradionecrosis, patients requiring tooth extraction, and patients requiring hemimandibular reconstruction												
3 randomised	trials	serious ³	not serious	not serious	serious ²	none	101/120 (84.2%)	82/126 (65.1%)	RR 1.3 (1.09 to 1.55)	195 more per 1000 (from 59 more to 358 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Establishment of bony continuity in patients requiring hemimandibular reconstruction												
1 randomised	trials	serious ⁴	not serious	not serious	serious ²	none	48/52 (92.3%)	34/52 (65.4%)	RR 1.41 (1.14 to 1.75)	268 more per 1000 (from 92 more to 490 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Quality of life, Adverse effects and events, and Change in management: No conclusions could be made												

RR – relative risk, Reasons for downgrading:

1. Risk of bias can not be ruled out due to serious lack of information in primary study, downgrading one level
2. Few events, downgrading one level
3. Risk of bias in all three studies, downgrading one level
4. An unusual treatment protocol with exclusion of many patients, downgrading one level

Patients with DFU: HBOT in combination with standard treatment vs standard treatment and placebo

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	HBOT in addition to standard treatment	standard treatment	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality: No conclusions could be made due to only two studies with very few events												
Morbidity:												
Healed at one year												
1 r	andomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	none	25/49 (51.0%)	12/45 (26.7%)	RR 1.91 (1.1 to 3.34)	243 more per 1000 (from 27 more to 624 more)	 LOW	CRITICAL
Quality of life, Adverse effects and events, and Change in management: No conclusions could be made												

RR – relative risk, Reasons for downgrading: ¹Very few events, downgrading two levels