

Hyperbar syrgasbehandling är effektiv vid fotsår hos diabetiker

Nya randomiserade kontrollerade studier har gett bättre kunskapsläge

ANDERS ROSÉN, specialistläkare anders.rosen@vgregion.se
NICKLAS OSCARSSON, doktörand, specialistläkare
PER ARNELL, överläkare; samtliga anestesikliniken, Sahlgrenska

universitetssjukhuset/Östra
OLA SAMUELSSON, docent, överläkare, HTA-centrum, Västra Götalandsregionen; samtliga Göteborg

Hyperbar syrgasbehandling given i tryckkammare används i Sverige vid ett antal väldefinierade sjukdomstillstånd [1]. Internationellt förekommer metoden som behandling vid betydligt fler tillstånd, men för många av dem saknas övertygande vetenskaplig dokumentation. Det faktum att man internationellt under lång tid rutinmässigt använt hyperbar syrgasbehandling delvis utan stöd i forskningen har gett upphov till ett berättigt ifrågasättande av metoden. Det är av stor vikt att hyperbar syrgasbehandling tillämpas enbart där det finns en påvisbar effekt – av såväl medicinska och etiska som resursmässiga skäl.

Hyperbar syrgasbehandling innebär att patienten får andas ren syrgas under förhöjt omgivningstryck. Behandlingen genomförs i en tryckkammare, som vanligtvis trycksätts till 240–280 kPa, motsvarande ungefär 14–18 meters vattendjup. Hela kroppen utsätts för det ökade trycket. Den inandade syrgasen har ett pO_2 på 240–280 kPa jämfört med ca 21 kPa vid luftandning under normalt atmosfärstryck (ca 100 kPa). Mängden löst syrgas i blodet ökar markant, från ca 3 ml O_2 /l till ca 50–60 ml O_2 /l plasma.

Den ökade syrgastensionen i blodet gör att syrgasen kan diffundera uppemot 2–3 gånger längre från varje kapillär än vid vanlig luftandning. Mängden syrgas som når intilliggande vävnad ökar därmed mer än 10 gånger [2]. Resultatet blir att en större mängd vävnad kan syresättas med befintliga kapillärer. Leukocyternas förmåga till fagocytos är nedsatt i hypoxisk vävnad. Hyperbar syrgasbehandling reverserar hypoxi och förbättrar därmed den bakteriedödande förmågan [3]. Den hyperoxiska miljön är dessutom fördelaktig vid infektioner där anaeroba bakterier ingår.

Hyperbar syrgasbehandling stimulerar angiogenes i hypoxisk vävnad genom en uppreglering av vaskulär endotelcellväxtfaktor (VEGF) [4, 5]. Den hyperbara syrgasbehandlingen leder även till en NO-medierad mobilisering av stamceller till hypoxisk vävnad, vilket ger upphov till ökad fibroblastaktivitet, kärlnybildning och epitelisering av sår [6, 7]. Det höga syrgastrycket ger en minskning av ödem via hyperoxisk vaso-konstriktion [8].

Tryckförändring i mellanöron vanligaste biverkning

Vid behandling av diabetesfotsår ges hyperbar syrgasbehandling som en serie behandlingar, vanligen en gång per vardag i 6–8 veckor. En behandling tar vanligtvis 90 minuter. Det är således krävande för patienten, eftersom mycket tid tas i anspråk.

Behandlingen har ett antal väl kända biverkningar. De vanligaste är relaterade till tryckförändringar i mellanöron och bihålor med framför allt värk och svårigheter att tryckutjämna. Mer sällan förekommer blödningar i mellanörat eller trumhinneruptur. Progressiv myopi förekommer, vanligen

efter mer än 20 behandlingar. Uppkomstmekanismen är inte fullt klarlagd, men besvären går nästan alltid helt i regress efter avslutad behandling. Det höga partialtrycket av syrgas kan ge upphov till påverkan på lungparenkymet och generella kramper. Det sistnämnda tillståndet är ovanligt, incidensen anges ofta i litteraturen till mindre än 1/1000 behandlingar [9, 10]. Klaustrofobi kan omöjliggöra eller försvåra genomförande av planerad behandling. Det är känt att hyperbar syrgasbehandling kan öka insulinkänsligheten, och därmed finns en risk för hypoglykemi [11].

METOD

Health technology assessment (HTA) är en systematisk genomgång av det vetenskapliga underlaget för en medicinsk åtgärd. Processen är tydligt strukturerad och utgår från en väl definierad frågeställning. HTA-analysen syftar till att vara ett stöd för medicinska beslutsfattare [12].

Under 2011 gjordes en HTA-analys med syfte att klarlägga evidensläget för behandling av kroniska diabetesfotsår med adjuvant hyperbar oxygenbehandling. Analysen genomfördes av läkare vid anestesikliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra, Göteborg, med stöd av HTA-centrum i Västra Götalandsregionen.

Frågeställningen som låg till grund för analysen var: Är tillägg av adjuvant hyperbar oxygenterapi en effektivare behandling av diabetiska fotsår än konventionell standardbehandling?

För att systematiskt kunna göra en litteratursökning måste först ett sk PICO definieras. Detta står för P = patient, I = intervention, C = comparison och O = outcome.

Studier publicerade mellan 1970 och 2011 som uppfyllde nedanstående PICO-kriterier inkluderades i analysen.

P – patienter med diabetes mellitus och fotsår som funnits i minst 4 veckor trots optimal standardbehandling och hos vilka revaskularisering av benets och fotens cirkulation inte varit möjlig

I – behandling med hyperbar syrgasbehandling som tillägg till konventionell standardbehandling

C – konventionell standardbehandling eller placebo

O – utfallsmåtten var sårhäkning, amputationsfrekvens, livskvalitet och komplikationer.

Under april 2011 gjordes en systematisk litteratursökning i PubMed, Cochrane Library, CINAHL, EMBASE och i ett an-

SAMMANFATTAT

Nya studier har förändrat evidensläget avseende behandling av kroniska fotsår hos diabetiker.

En HTA-analys (dvs en systematisk genomgång av litteraturen inom området) visar att hyperbar syrgasbehandling ger nästan fördubblad andel utläkta fotsår hos diabetiker jämfört med konventionell sårbehandling.

Det föreligger fortfarande

oklarhet avseende effekten på amputationsfrekvens och livskvalitet.

Hyperbar syrgasbehandling är en säker behandlingsform med få och hanterbara biverkningar.

Metoden är kostnadseffektiv. **Förbättrad sårhäkning** innebär vinster för såväl den enskilde diabetespatienten som samhället.

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

TABELL I. Bedömning av risken för systematiska fel i kontrollerade studier av effekt av hyperbar syrgasbehandling av kroniska diabetessår. + = låg risk för systematiskt fel; ? = oklar risk för systematiskt fel; - = hög risk för systematiskt fel.

Studie	Randomiseringsmetod	Gruppindelning (allocation concealment)	Blindning av provvare och studiedeltagare	Blindning av utvärdering	Ofullständiga utfallsdata	Selektiv rapportering	Annan typ av systematiskt fel
<i>Randomiserade kontrollerade studier</i>							
[13] 2003	+	+	+	+	+	+	+
[16] 2010	+	+	+	+	+	+	+
[15] 2008	+	?	-	-	+	+	+
[14] 2003	+	?	-	+	?	-	+
<i>Icke-randomiserade studier med kontrollgrupp</i>							
[21] 2008	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	-	+	+	-
[20] 2002	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	-	+	+	+
[19] 1996	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	-	+	+	-
[18] 1997	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	+/- ^a	+	+	+
[17] 1990	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	Inte tillämpligt	-	+	+	+

^aBlindad utvärdering av sårtyta men inte av övriga utfallsmått.

TABELL II. Bedömning av extern validitet (generaliserbarhet) och statistisk precision i kontrollerade studier av effekt av hyperbar syrgasbehandling av kroniska diabetessår. + = låg risk för systematiskt fel; ? = oklar risk för systematiskt fel; - = hög risk för systematiskt fel.

Studie	Extern validitet	Precision
<i>Randomiserade kontrollerade studier</i>		
[13] 2003	?	-
[16] 2010	?	+
[15] 2008	?	?
[14] 2003	?	?
<i>Icke-randomiserade studier med kontrollgrupp</i>		
[21] 2008	?	-
[20] 2002	?	?
[19] 1996	?	?
[18] 1997	?	-
[17] 1990	?	-

tal HTA-databaser. Referenslistor i funna artiklar användes för att hitta ytterligare publikationer. De artiklar som inte uppfyllde PICO uteslöts. Enbart kontrollerade studier inkluderades. Fyra randomiserade kontrollerade studier [13-16] och fem icke-randomiserade kontrollerade studier [17-21] som adresserade den aktuella frågeställningen identifierades.

Samtliga kontrollerade studier granskades enligt mallar från SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) avseende intern validitet (risk of bias), extern validitet (directness, dvs studiens generaliserbarhet till hela den tilltänkta bakgrundspopulationen) samt statistisk precision. Resultaten av denna granskning presenteras i Tabell I och II enligt den struktur som många HTA-enheter alltmer börjat använda [Andy Oxman, Oslo, pers medd; 2012]. Därefter fastställdes kvaliteten av det vetenskapliga underlaget för varje utfalls-



Figur 1. Kroniskt fotsår hos diabetiker, där såret inte läkt vid konventionell behandling.

Figur 2. Samma patient några månader efter avslutad behandling i tryckkammar.

mått enligt GRADE-systemet (Grading of recommendations assessment, development and evaluation) [22].

Utöver kontrollerade studier användes även fallserier, men då endast för att redovisa komplikationer. Det gjordes även en analys av kostnaden för att behandla kroniska diabetesfotsår med hyperbar syrgasbehandling.

HTA-analysen genomgick en extern granskning av kvalitetssäkringsgruppen vid HTA-centrum. Deras omdöme bifogades den HTA-rapport som publicerades i februari 2012 [23].

RESULTAT OCH DISKUSSION

Sårsläkning

Tre randomiserade och tre icke-randomiserade kontrollerade studier redovisade sårsläkning som utfallsmått. Det totala antalet patienter i studierna var 340, varav 212 ingick i de randomiserade studierna. Uppföljningstiden i två av de randomiserade studierna var 1 år, och en icke-randomiserad studie hade en uppföljningstid på 3 år. Alla sex studierna hade brister i den externa validiteten.

Samtliga studier visade en ökad andel utläkta sår bland dem som fått hyperbar syrgasbehandling (Figur 1 och 2). Ungefär två av tre sår läkte fullständigt. Detta motsvarar en nästan dubbelt så hög utläkningsfrekvens jämfört med standardbe-

TABELL III. Antal patienter med helt utläkta sår i sex kontrollerade studier av hyperbar syrgasbehandling av kroniska diabetessår.

Studie	Design	Patienter, antal	Patienter med utläkta sår, antal	
			Hyperbar syrgasbehandling	Standardbehandling
[13] 2003	Randomiserad kontrollerad studie	16	1 år: 5/8 (62 procent); P=0,03	1 år: 0/8 (0 procent)
[16] 2010	Randomiserad kontrollerad studie	94	1 år: 25/48 (52 procent); P=0,03	1 år: 12/42 (29 procent)
[15] 2008	Randomiserad kontrollerad studie	100	33/50 (66 procent); P<0,0001	1,5-2 år: 0/50 (0 procent)
[20] 2002	Icke-randomiserad kontrollerad studie	38	3 år: 13/17 (76 procent); P=0,10	3 år: 10/21 (48 procent)
[17] 1990	Icke-randomiserad kontrollerad studie	80	59/62 (95 procent); P<0,001	? månader: 12/18 (67 procent)
[18] 1997	Icke-randomiserad kontrollerad studie	10	6 månader: 4/5 (80 procent); P=0,20	6 månader: 1/5 (20 procent)

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

TABELL IV. Sår-läkningsfrekvens: statistisk jämförelse mellan hyperbar syrgasbehandling och placebo. Oddskvoten har beräknats med Mantel-Haenszel-teknik. Heterogenitet: $\chi^2=1,82$; df (frihetsgrad)=1 (P=0,18); $I^2=45$ procent (heterogenitet uttryckt i procent); sammanvägd effekt (Test for overall effect Z=3,10 [P=0,002]). KI=konfidensintervall.

Studie eller subgrupp	Hyperbar syrgasbehandling		Placebo		Viktning, procent	Oddskvot (95 procents KI)
	Utläta sår, antal	Patienter, antal	Utläta sår, antal	Patienter, antal		
[13] 2003	5	8	0	8	3,1	26,71 [1,14–624,23]
[16] 2010	25	49	12	45	96,9	2,86 [1,20–6,81]
Totalt	30	57	12	53	100	3,60 [1,60–8,09]

handling (Tabell III). En metaanalys av de två randomiserade studier som hade låg risk för systematiskt fel (Tabell I) gav en oddskvot på 3,60 (95 procents konfidensintervall 1,60–8,09) (Tabell IV).

Det bör noteras att i de två randomiserade studierna ovan hade patienterna haft sina diabetesfotsår betydligt längre än 4 veckor innan de inkluderades i respektive studie, i medeltal ca 6–10 månader [13, 16] (Tabell III).

Slutsats: Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att hyperbar syrgasbehandling ger ökad sår-läkningsfrekvens hos patienter med kroniska diabetesfotsår.

Minskning av såryta

Sår-läkning redovisades i studierna även som relativ minskning av sårytan. Två randomiserade och två icke-randomiserade kontrollerade studier redovisade detta utfallsmått. Det totala antalet patienter i studierna var 94. De två randomiserade studierna hade en uppföljningstid på 6 månader respektive 4 veckor. Uppföljningstiden var 7 respektive 8 veckor i de icke-randomiserade studierna. I alla studierna observerades en mer uttalad minskning av sårytan i patientgruppen som fått hyperbar syrgasbehandling. Minskningen av sårytan hos dem var 30–100 procent jämfört med 15–95 procent hos patienterna i kontrollgruppen.

Alla studierna hade brister i den externa validiteten, och det förelåg en ganska stor spridning i storleken av effekt mellan studierna.

Slutsats: Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att hyperbar syrgasbehandling är mer effektiv än standardbehandling för att minska sårytan hos patienter med kroniska diabetesfotsår.

Amputationsfrekvens

Tre randomiserade och tre icke-randomiserade kontrollerade studier redovisade amputationsfrekvensen. Det totala antalet patienter i studierna var 445. Alla randomiserade studier hade en uppföljningstid på 1 år. En icke-randomiserad studie följde patienterna i 3 år. Två av de randomiserade kontrollerade studierna fann ingen skillnad i amputationsfrekvens mellan behandlingsgrupperna. De övriga studierna observerade en minskad andel amputationer i gruppen som fått hyperbar syrgasbehandling. Det förelåg en ganska stor spridning i storleken av effekt i studierna, med en variation i amputationsfrekvens mellan 2 och 72 procent i de olika kontrollgrupperna och mellan 5 och 22 procent i de studiegrupper där patienterna fått hyperbar syrgasbehandling. Samtliga studier hade brister i den externa validiteten.

Slutsats: Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten av hyperbar syrgasbehandling på amputationsfrekvensen hos patienter med kroniska diabetesfotsår är otillräckligt.

Livskvalitet

Två randomiserade studier rapporterade effekten av hyperbar syrgasbehandling på livskvalitet [13, 24]. Det totala antalet pa-

tienter var 91. Uppföljningstiden var 1 år. Den större randomiserade studien visade en förbättrad livskvalitet hos den grupp av syrgasbehandlade patienter som helt läkte ut sina sår [24]. Däremot såg man ingen skillnad i livskvalitet då alla patienter som fått hyperbar syrgasbehandling jämfördes med respektive kontrollgrupp. Den externa validiteten av studierna var osäker.

Slutsats: Ingen positiv effekt av hyperbar syrgasbehandling på livskvalitet kunde påvisas. Det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekten på livskvalitet hos patienter med kroniska diabetesfotsår är begränsat.

Komplikationer

Totalt granskades 13 kontrollerade studier och fallserier avseende komplikationer. I dem ingick sammanlagt 1775 patienter som fått hyperbar syrgasbehandling. I sex av studierna saknades emellertid redovisning av komplikationer. De övriga sju studierna innefattade 432 syrgasbehandlade patienter. Allvarliga biverkningar som syreutlösta kramper, medvetlöshet eller död rapporterades i en frekvens av 0–5 procent. Mindre allvarliga biverkningar rapporterades i en frekvens av 0–28 procent i de olika studierna.

De dödsfall (totalt 6 fall) som inträffade under studierna berodde enligt författarna på multiorgandysfunktion, hjärtinfarkt och sepsis. Det är oklart vilken tidsmässig relation dessa hade till den givna syrgasbehandlingen. Det finns en omfattande dokumentation av kända komplikationer. Multiorgandysfunktion, hjärtinfarkt och sepsis anses inte vara relaterade till hyperbar syrgasbehandling, varför dödsfallen i studierna sannolikt kan förklaras av att studiepatienterna till stor del var äldre diabetiker med multipla sjukdomskomplikationer [10].

Kostnad och vinst

Tre publikationer [25–27] som undersökte kostnaden för hyperbar syrgasbehandling av diabetesfotsår inkluderades i HTA-analysen. Resultaten av dem talar för att adjuvant hyperbar syrgasbehandling är kostnadseffektiv jämfört med standardbehandling. Även om vården blir dyrare i samband med behandlingen, leder den ökade utläkningsfrekvensen till att de långsiktiga kostnaderna minskar. Kostnaden för 30 behandlingar vid tryckkammarenheten, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra uppskattades till 78 000 kronor (2011).

Om behandlingen av kroniska fotsår kan förbättras ytterligare, finns mycket att vinna för den enskilde diabetespatienten, och sannolikt även samhällsekonomiskt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

REFERENSER

- Lind F, Arnell P, Oscarsson N, et al. Riktlinjer för hyperbar oxygenbehandling - HBO. SFAI:s referensgrupp för hyperbarmedicin; 2011. http://sfai.se/files/Riktlinje_%20HBO_111212_0.pdf
- Mathieu D. Handbook on hyperbaric medicine. 1st ed. Netherlands: Springer; 2006. p. 49-68.
- Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing - more than a nutrient. *World J Surg.* 2004;28(3): 294-300.
- Fok TC, Jon A, Peel SAF, et al. Hyperbaric oxygen results in increased vascular endothelial growth factor (VEGF) protein expression in rabbit calvarial critical-sized defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(4):417-22.
- Lee CC, Chen SC, Tsai SC, et al. Hyperbaric oxygen induces VEGF expression through ERK, JNK and c-Jun/AP-1 activation in human umbilical vein endothelial cells. *J Biomed Sci.* 2006;13(1):143-56.
- Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(4): H1378-86.
- Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis - effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery.* 1981;90(2): 262-70.
- Nylander G, Lewis D, Nordström H, et al. Reduction of posts ischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76(4): 596-603.
- Hampson N, Atik D. Central nervous system oxygen toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med.* 2003;30(2):147-53.
- Gesell LB. Hyperbaric oxygen therapy indications. 12th ed. Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2008.
- Wilkinson D, Chapman IM, Heilbronn LK. Hyperbaric oxygen therapy improves peripheral insulin sensitivity in humans. *Diabet Med.* 2012;29(8):986-9.
- Thorin I. HTA-centrum Sahlgrenska universitetssjukhuset 2012:44. <http://www.sahlgrenska.se/hta-centrum>
- Abidia A, Landen G, Kuhan BF, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(6):513-8.
- Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2378-82.
- Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg.* 2008;47(6):515-9.
- Löndahl M, Katman P, Nilsson A, et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):998-1003.
- Oriani G, Meazza D, Favales F, et al. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. *Journal of Hyperbaric Medicine.* 1990;5(3):171-5.
- Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, et al. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med.* 1997;24(3):175-9.
- Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care.* 1996;19(12): 1338-43.
- Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, et al. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications.* 2002;16(2):153-8.
- Lyon KC. The case for evidence in wound care: investigating advanced treatment modalities in healing chronic diabetic lower extremity wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2008;35(6):585-90.
- Atkins D, Best D, Briss P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
- Arnell P, Ekre O, Oscarsson N, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers and late radiation tissue injuries of the pelvis. HTA-rapport 2012:44.
- Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med.* 2011;28(2):186-90.
- Guo S, Counte MA, Gillespie KN, et al. Cost-effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic ulcers. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(4): 731-7.
- Hailey D, Jacobs P, Perry DC, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer: an economic analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, et al. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008;24(2):178-83.

SUMMARY

Health technology assessment (HTA) is a systematic evaluation of effects of health care technologies. Its main purpose is to inform technology-related policymaking in health care. Four randomised, controlled trials (RCT) and five non-randomised, controlled cohort studies that reported the effects of hyperbaric oxygen (HBO) on chronic non-healing diabetic foot ulcers were identified in our HTA. A higher rate of complete ulcer healing in the HBO groups was observed, with about two out of three completely healed ulcers, an almost doubled healing rate compared to conventional therapy. No difference in the amputation rates was found. However, the studies were too small to adequately address the issue. There were no differences in quality of life scores with HBO treatment. Cost-effect analyses indicate that adjunctive HBO for diabetic foot ulcers is cost-effective compared to standard care. HBO is effective as an adjunctive therapy in treating non-healing, chronic diabetic foot ulcers.