

**TNO-rapport**

**KvL/P&Z 2008.106**

**Systematische Review**

**Hyperbare Zuurstoftherapie - HBOT**

Datum	Oktober 2008
Auteur(s)	Ir. M. Schoone Ir. C.J.P.M. Teirlinck Dr.ir. A.M.J. Chorus
Opdrachtgever	College voor Zorgverzekeringen
Projectnummer	031.13055
Aantal pagina's	43 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	3

Alle rechten voorbehouden. Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

## Samenvatting

Hyperbare zuurstoftherapie of HBOT (Hyperbaric Oxygenation Therapy) is traditioneel de behandeling van duikersziekte (decompressie ziekte). Bij HBOT wordt aan een patiënt zuurstof toegediend terwijl deze zich in een kamer met verhoogde druk bevindt (compressiekamer).

Inmiddels wordt met deze therapie ook geëxperimenteerd bij andere indicaties, waarover gepubliceerd wordt in de medisch wetenschappelijke literatuur. In november 2005 heeft het CVZ op basis van de beschikbare studies vastgesteld voor welke indicaties wetenschappelijk aangetoond is dat HBOT effectief is en op basis daarvan bepaald voor welke indicaties HBOT verzekerde zorg is.

In totaal werden 29 indicaties beoordeeld. Twaalf indicaties werden aangemerkt als verzekerde zorg. Twaalf indicaties werden uitgesloten van de verzekerde zorg. En voor vijf indicaties gold dat ze behoren tot de verzekerde zorg, waarbij de doelmatigheid van de therapie verder op individueel niveau beoordeeld dient te worden.

Het CVZ was daarbij voornemens om met de regelmaat van ongeveer twee jaar opnieuw te bezien of op grond van een onderzoek naar de stand der wetenschap en techniek deze indeling nog up-to-date is en zo nodig bij te stellen. Als basis voor deze besluitvorming werd een systematische literatuur review uitbesteed aan TNO Kwaliteit van Leven. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in deze rapportage.

De centrale vraagstelling voor het onderzoek is:

Is er nieuwe bewijsvoering in de literatuur over de effectiviteit van hyperbare zuurstoftherapie bij:

- a) indicaties die al naar voren kwamen in de review van 2005?
- b) nieuwe indicaties waarvan sinds 2005 klinische dan wel observationele studies zijn gepubliceerd?

Het projectteam binnen TNO dat deze studie heeft uitgevoerd bestond uit:

mw.ir. M. Schoone – Projectleider

dhr.ir. C.J.P.M. Teirlinck – Klinisch Fysicus

mw.dr.ir. A.M.J. Chorus – Epidemioloog / Methodoloog

### *Zoekstrategie*

In deze systematische literatuurreview werd een selectie gemaakt van publicaties in de periode 2005-mei 2008 uit de geautomatiseerde bestanden van de Cochrane Library, the Cochrane Controlled trials, Pubmed (Medline), DORCTHIM (database of randomized controlled trials in hyperbaric medicine), Scopus (2005-2008 inclusief Duitstalige literatuur) Deze selectie vond plaats op basis van de volgende (Engelse) trefwoorden: Hyperbaric Oxygen Therapy, Clinical Trials, Review, observational studies gecombineerd met specifieke benamingen van de reeds bekende indicaties. Om nieuwe indicaties op het spoor te komen werd ook breed in de literatuurbestanden gezocht.

### *Beoordeling van studies*

Per indicatie werd de beschikbare literatuur beoordeeld en de resultaten van de studies gerangschikt naar het niveau van bewijs, indien mogelijk vertaald naar de EBRO classificatie voor kwaliteit van de studies

- A1/A2: overtuigend wetenschappelijk bewijs
- B: vergelijkend onderzoek
- C: niet-vergelijkend onderzoek
- D: meningen van deskundigen-

### Resultaten

De search leverde 278 referenties op verdeeld over de diverse indicaties. Onder de referenties bevonden zich 14 Cochrane Systematische Reviews (C-SR) en 27 Cochrane Clinical Trials. Onder de resultaten bevonden zich een aantal recente sleutelpublicaties waarin de resultaten van door andere instanties uitgevoerde literatuur reviews waren beschreven:

- Raman G. A Horizon Scan: Uses of Hyperbaric Oxygen Therapy. Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, USA, oktober 2005
- Bennett M. The Evidence Basis of Diving and Hyperbaric Medicine – A synthesis of high level clinical evidence with meta analysis, University of New South Wales, 2006
- De Laet C. et al. Hyperbare Zuurstoftherapie: Rapid Assessment, KCE reports vol. 74a. Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Brussel, maart 2008
- Ritchie K. et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy, National Health Service, NHS Quality Improvement Scotland, mei 2008

De indicaties die in deze rapportage zijn besproken zijn gebaseerd op de CVZ indeling uit 2005 en aangevuld met in de literatuur meer dan eens genoemde toepassingen. De toepassingen van HBOT zijn beschreven verdeeld over 3 groepen:

#### Groen

Voor vier indicaties is HBOT bewezen effectief op basis van een historische grondslag en/of gebaseerd op A1 of A2 niveau van onderzoek. Dit betreft de indicaties:

- Decompressieziekte
- Gasembolie
- Koolmonoxide vergiftiging in geval van:
  - Verlaagd bewustzijn bij opname
  - Klinische, neurologische, cardiale, pulmonale of psychische symptomen
  - Zwangeren

#### Rood (6 indicaties)

Voor zes indicaties is bewezen dat HBOT-behandeling niet bijdraagt aan verbetering van klinische uitkomsten. Dit betreft de indicaties:

- Tinnitus
- Cerebrale hypoxie bij:
  - beroerte
  - acute traumatische hersenschade
- Multiple sclerose
- Acut coronair syndroom
- Maligne otitis externa

#### Oranje (30 indicaties)

Voor 30 indicaties waarbij HBOT werd toegediend bestaat geen voldoende krachtig bewijs over de werking omdat klinische studies van voldoende kwaliteit tot nu toe ontbreken.

Dit betreft de indicaties:

- Osteoradionecrose van de mandibula, behandeling en preventie bij implantaten
- weke delen infecties, anaeroob of gemengd
- acuut zacht weefsel ischemie (crush letsels, huid- en myocutane plastieken, replantatie extremiteiten)
- weefselschade na radiotherapie
- chronische refractaire osteomyelitis
- acute doofheid
- niet-diabetische ulcera
- brandwonden
- ischemische oogafwijkingen
- anoxische encephalopathie
- recidief neuroblastoom st. IV
- osteoradionecrose niet-mandibula
- radionecrose weke delen weefsel anders dan hoofd/hals kleine bekken
- chirurgie en implantaten in bestraalde weefsels anders dan in het hoofd/hals gebied
- Pneumatoxis cystoïdis intestinalis
- tumor sensitatie als gevolg van radiotherapie
- herstel botbreuk
- extreme vorm van anemie
- autisme
- cerebrale palsy
- faciale palsy
- spierpijn en blessures
- migraine
- clusterhoofdpijn
- ondersteuning tandheelkundige behandeling
- chronische hepatitis
- ziekte van Crohn
- cognitieve stoornissen
- onvruchtbaarheid
- ondersteuning chirurgische ingreep

#### *Discussie en aanbevelingen*

Op basis van deze bevindingen verdient het aanbeveling om kritisch te kijken naar de huidige situatie van vergoeding van HBOT, met name bij de indicaties binnen de groep van twijfelachtige resultaten. De afweging die hierbij gemaakt moet worden kan niet uitsluitend gebaseerd worden op bewijs, aangezien dit twijfelachtig is of zelfs geheel ontbreekt. Ook mechanismen als consensus, theoretisch (fysisch/fysiologisch) bewijs en praktijkervaringen kunnen hierbij worden meegenomen.

De toepassing van HBOT staat erg ter discussie, zowel bij voorstanders die graag meer mogelijkheden zouden benutten als bij kritische beoordelaars die zich afvragen waarom er nog steeds zo weinig overtuigend bewijs over effectiviteit van HBOT bestaat.

De beweging die er is op het terrein van HBOT rechtvaardigt in ieder geval het voornemen om de literatuur review regelmatig, met tussenpozen van ongeveer 2 jaar, te herhalen.

Het grote aantal indicaties waarbij HBOT wordt ingezet maakt deze materie voor een systematische literatuur review complex. Indicaties worden in verschillende publicaties anders benoemd of ingedeeld. Er zijn zeer veel studies naar effect uitgevoerd, maar omdat dit verdeeld is over de vele verschillende indicaties, zijn er per indicatie meestal maar enkele voorhanden.

De beoordelingen van de indicaties is gebaseerd op buitenlandse literatuur reviews naar de toepassing van HBOT. Deze referentiestudies waren van voldoende kwaliteit. Daarom is de kwaliteit van individuele studies niet meer nader beoordeeld, en werden de conclusies als zodanig overgenomen in de tabellen bij ieder van de beschouwde indicaties.

Door de conclusies te baseren op overzichten en conclusies uit door anderen uitgevoerde reviews loopt men een zeker risico. Dit risico komt voort uit het feit dat soms moeilijk te beoordelen is of een eerdere review goed is uitgevoerd. Doordat de conclusies gebaseerd zijn op 4 studies (AHRQ, thesis Bennett, KCE en NHS) van hoge kwaliteit, kon gezocht worden naar consensus over deze 4 studies en kunnen conclusies worden getrokken uit discrepanties tussen de verschillende studies.

Om verschillende redenen is de kwaliteit van bewijs van effectiviteit van HBOT voor veel indicaties laag tot zeer laag. Alleen op grond van overtuigend evidence based bewijs zou geen enkele indicatie voor vergoeding in aanmerking komen. Andere overwegingen zijn dus nodig om een goede afweging te maken.

Het verdient ook aanbeveling om na te denken over een manier om voor individuele gevallen, bv. zeldzame aandoeningen, een transparante afweging te kunnen maken voor toelating ondanks het ontbreken van dit bewijs.

# Inhoudsopgave

	<b>Samenvatting</b> .....	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b> .....	<b>7</b>
1.1	Kader van het Onderzoek .....	7
1.2	Hyperbare Zuurstoftherapie (HBOT) .....	7
1.3	Opbouw van de rapportage .....	9
<b>2</b>	<b>Aanpak van het onderzoek</b> .....	<b>11</b>
2.1	Introductie.....	11
2.2	Zoekmethode .....	11
2.3	Selectie.....	11
<b>3</b>	<b>Richtlijnen en indicaties</b> .....	<b>13</b>
3.1	Richtlijnen van toepassing in Nederland .....	13
3.2	Voorgaande studies.....	13
3.3	Presentatie van de resultaten.....	16
3.4	Toepassingen met positieve resultaten.....	16
3.5	Toepassingen met negatieve resultaten.....	20
3.6	Toepassingen met twijfelachtige resultaten .....	21
<b>4</b>	<b>Discussie en aanbevelingen</b> .....	<b>31</b>
4.1	Discussie.....	31
4.2	Aanbevelingen .....	32
<b>5</b>	<b>Literatuur</b> .....	<b>34</b>
	<b>Bijlage(n)</b>	
	A Indicaties in eerste screening	
	B Recente literatuur	
	C EBRO indeling en toelichting	

# 1 Inleiding

## 1.1 Kader van het Onderzoek

In november 2005 heeft het CVZ voor een groot aantal indicaties de beschikbare literatuur beoordeeld en vastgesteld voor welke indicaties HBOT verzekerde zorg is. In 2007 was deze beoordeling toe aan herziening.

De centrale vraagstelling voor het voorliggende onderzoek is:

De centrale vraagstelling voor het onderzoek is:

Is er nieuwe bewijsvoering in de literatuur over de effectiviteit van hyperbare zuurstoftherapie bij:

- a) indicaties die al naar voren kwamen in de review van 2005?
- b) nieuwe indicaties waarvan sinds 2005 klinische dan wel observationele studies zijn gepubliceerd?

Dit leidt tot de volgende deelvragen:

*a) Huidige indicatiestelling*

- Welke bewijskracht is er voor de indicaties voor HBOT, die nu zijn opgenomen in de verzekerde zorg?
- Welke bewijskracht is er voor de indicaties voor HBOT, die nu zijn uitgesloten van de verzekerde zorg is of waarover geen zekere uitspraak kon worden gedaan?

*b) Nieuwe indicatiestelling*

- Is er bewijskracht voor de effectiviteit van niet benoemde indicaties, i.e. nieuwe indicaties, waarvan nog niet is bepaald of deze in aanmerking komen voor opname in de verzekerde zorg?

Voor het beantwoorden van de vragen is de methodiek gevolgd voor een systematische review van de internationale literatuur, waarbij zowel gecontroleerde studies (RCT's en CCT's) als niet-gecontroleerde en observationele studies in beschouwing zijn genomen. De stappen van deze aanpak zijn nader toegelicht in hoofdstuk 2.

## 1.2 Hyperbare Zuurstoftherapie (HBOT)

Bij hyperbare zuurstoftherapie of HBOT (Hyperbaric Oxygenation Therapy) wordt aan de patiënt zuurstof toegediend terwijl deze zich in een kamer met verhoogde druk bevindt (compressiekamer). Doordat de zuurstof onder hoge druk wordt ingeademd, stijgt de hoeveelheid zuurstof die wordt opgenomen in het bloed. Hierdoor zullen weefsels waar te weinig zuurstof komt, beter van zuurstof worden voorzien. Een bekend voorbeeld is de behandeling na duikongevallen, decompressieziekte. Als een duiker te snel naar de oppervlakte komt ontstaan er gasbellen in de weefsels. Het slachtoffer wordt zo snel mogelijk in een kamer met verhoogde luchtdruk geplaatst, om daarna de druk geleidelijk te laten dalen, zodat de bellen oplossen. Deze aanpak bestaat al sinds de 19e eeuw.

In het verleden werd HBOT gebruikt voor meer dan 100 andere aandoeningen en op dit moment wordt het voor zo'n 20 aandoeningen toegepast in Nederland waaronder decompressiekoolmonoxidevergiftiging, moeilijke genezende (diabetische) wonden en weefselbeschadiging na radiotherapie.

In Nederland zijn er 5 medische behandelcentra met hyperbare voorzieningen: AMC Hyperbare Geneeskunde, Instituut voor Hyperbare Geneeskunde Hoogeveen en Rotterdam, Hyperbaar Zuurstof Centrum Rijnmond en Duikmedisch Centrum Den Helder. Daarnaast zijn er nog enkele plaatsen met behandel mogelijkheden voor duikongevallen.

### 1.2.1 *Huidige stand van zaken betreffende indicaties als verzekerde zorg*

Voor de volgende indicaties is in 2005 vastgesteld dat er voldoende wetenschappelijke gegevens zijn en er ook sprake is van brede acceptatie binnen de beroepsgroep. De HBOT is daarmee verzekerde zorg geworden voor de volgende indicaties en indien aan de beschreven voorwaarden is voldaan:

- decompressieziekte en gasembolieën
- koolmonoxide intoxicatie indien sprake is van
  - verlaagd bewustzijn bij opname,
  - klinische neurologische, cardiale, pulmonale of psychische symptomen,
  - zwangeren.
- weke delen infecties anaëroob of gemengd, als additieve behandeling bij maximale chirurgische therapie:
  - gasgangreen
  - necrotiserende fasciitis
  - anaërobe cellulitis
- crush letsels, compartiment syndromen, andere acute traumatische ischemie
- osteoradionecrose van de mandibula, zowel behandeling als preventie bij implantaten
- hemorrhagische cystitis na irradiatie indien conventionele therapie niet effectief is
- radiatie proctitis en enteritis
- huid- en myocutane plastieken indien sprake is van gecompromitteerde circulatie
- diabetische ulcera indien sprake is van onvoldoende effect van maximale conventionele behandeling
- chronische refractaire osteomyelitis
- larynx radionecrose
- replantatie van vingers/extremititeiten.

Over de volgende indicaties was in 2005 alleen een lagere klasse van evidence beschikbaar. Er was bijvoorbeeld alleen casuïstische literatuur, kleine series of het betreft een zeldzaam/ernstig ziektebeeld. Aangezien dit voor deze zeldzame aandoeningen ook niet verwacht kan worden, hanteerde het CVZ hiervoor een aangepaste beoordelingsprocedure. Op basis daarvan merkte het CVZ hyperbare geneeskunde voor deze indicaties alsnog aan als verzekerde zorg. De doelmatigheid van de therapie dient verder op individueel niveau beoordeeld te worden.

- recidief neuroblastoom gr IV
- osteoradionecrose niet-mandibula
- radionecrose weke weefsels anders dan hoofd/hals/kleine bekken
- chirurgie en implantaten in bestraalde weefsels anders dan het hoofd/hals gebied
- pneumatosis intestinalis.



HBOT behoort *niet* tot de verzekerde zorg voor de volgende indicaties, omdat er in 2005 onvoldoende wetenschappelijke gegevens waren en er ook geen sprake was van brede acceptatie binnen de beroepsgroep:

- acute doofheid
- tinnitus
- niet-diabetische ulcera, zoals decubitus, arteriosclerotische en veneuze ulcera
- cerebrale hypoxie, traumatisch of na CVA ("stroke")
- brandwonden
- ischemische oogafwijkingen
- radionecrose van het centrale zenuwstelsel
- multipele sclerose (op basis van Cochrane review 2004)
- acuut coronair syndroom (op basis van Cochrane review 2005)
- maligne otitis externa (op basis van Cochrane review 2005)
- acute traumatische hersenschade (op basis van Cochrane review 2004)
- anoxische encephalopathie.

Het CVZ heeft dit standpunt voorgelegd aan het Instituut voor hyperbare geneeskunde. Er bestaat alleen een verschil van mening over in hoeverre hyperbare geneeskunde voor arteriosclerotische ulcera en kritieke ischemie door de internationale medische wetenschap voldoende beproefd en deugdelijk is bevonden.

#### 1.2.2 *Mogelijke bijwerkingen en contra-indicaties*

HBOT lijkt vrij veilig. De occasionele bijwerkingen zijn meestal beperkt en omkeerbaar. Om ze te beperken is een zorgvuldige patiëntselectie noodzakelijk. Oorcomplicaties en pijn in bijholte zijn de meest voorkomende ongewenste effecten, maar ook hart, longen, centraal zenuwstelsel, lever en nieren kunnen sterk reageren op het ademen van zuivere zuurstof onder overdruk (barotrauma). Zeldzaam zijn effecten ten gevolge van zuurstofvergiftiging. Daarnaast is het langdurig werken onder overdruk een arbeidsrisico en levert de met zuurstof verzadigde lucht brandgevaar op.

### 1.3 **Opbouw van de rapportage**

In deze rapportage is beschreven hoe bij het uitvoeren van deze studie te werk is gegaan en welke bevindingen dit heeft opgeleverd.

In hoofdstuk 2 is een beschrijving van de aanpak te vinden. De zoekmethode is toegelicht en er wordt beschreven welke literatuur is geselecteerd om nader te bestuderen.

Hoofdstuk 3 vormt de kern van deze rapportage. Er wordt kort ingegaan op de richtlijnen die er zijn voor toepassing van HBOT in Nederland en de sleutelpublicaties van recente datum worden besproken. Vervolgens wordt per indicatie beschreven wat de stand van de wetenschap en praktijk is voor dat onderwerp. De indicaties zijn ingedeeld in 3 groepen:

groen	toepassing met voldoende bewijs voor positief resultaat (4 indicaties)
rood	toepassing met voldoende bewijs voor negatief resultaat (6 indicaties)
oranje	toepassingen met onvoldoende bewijs (30 indicaties) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. toepassing die al in de CVZ lijst 2005 voorkwamen</li> <li>b. overige toepassingen uit de literatuur</li> </ol>

In hoofdstuk 4 wordt toegelicht wat de algemene bevindingen waren bij het uitvoeren van de studie en worden aanbevelingen voor het hanteren van de resultaten gegeven en voorwaarden voor verder onderzoek.

Hoofdstuk 5 bevat de literatuurverwijzingen.

In de bijlagen zijn overzichten opgenomen van indelingen van niveaus van bewijs en niveaus van acceptatie, de zoekstrategie, indicatieoverzicht uit de literatuursearch, een overzicht van recente RCT's.

## 2 Aanpak van het onderzoek

### 2.1 Introductie

Op grond van een beoordeling van de beschikbare literatuur, wetenschappelijk onderzoek en gezaghebbende meningen van specialisten heeft CVZ in 2005 vastgesteld bij welke indicaties voldoende bewijs is voor toepassing van HBOT en opname van de behandeling in het verzekerde pakket.

CVZ heeft toen besloten om met regelmaat van ca. 2 jaar deze beoordeling te herhalen en met behulp van een literatuur search zo volledig mogelijk inzicht te krijgen in literatuur, onderzoeken, artikelen en gezaghebbende gepubliceerde meningen en opvattingen betreffende de nieuwe behandeling in binnen- en buitenland.

Het projectteam binnen TNO dat deze studie heeft uitgevoerd bestond uit:

mw.ir. M. Schoone – Projectleider

dhr.ir. C.J.P.M. Teirlinck – Klinisch Fysicus

mw.dr.ir. A.J.M. Chorus – Epidemioloog / Methodoloog

Bij de selectie van relevant materiaal en de beoordelingen van de literatuur waren steeds tenminste twee leden uit het projectteam betrokken.

### 2.2 Zoekmethode

Een systematische search is uitgevoerd op de volgende databases:

- de Cochrane library (2005-2008)
- Medline (2005-2008)
- DORCTHIM (database of randomized controlled trials in hyperbaric medicine)
- Scopus (2005-2008 inclusief Duitstalige literatuur)

Er is gezocht met behulp van de MESH (medical subject headings), zowel algemeen op Hyperbaric Oxygen Therapy, Randomized Control Trial, Review etc. als specifiek op een heel scala aan indicaties zoals chronic wounds, CO-poisoning, decompression illness, Multiple Sclerosis, Radiation tissue injury en andere. Omdat het vermoeden bestond dat de Duitstalige literatuur ook relevante publicaties zou bevatten is ook op Duitse zoektermen gezocht.

De literatuur die uit deze search is gekomen is beoordeeld op relevantie voor de vraagstelling.

De search leverde 278 referenties op verdeeld over de diverse indicaties. Onder de referenties bevonden zich ook dierexperimentele studies en artikelen betreffende toepassing van HBOT bij gezonde mensen. Deze studies werden niet opgenomen in de beoordeling van de kwaliteit.

Onder de referenties bevonden zich 14 Cochrane Systematische Reviews (C-SR) en 27 Cochrane Clinical Trials. Een overzicht van de eerste handmatige screening op indicatie is opgenomen in bijlage A.

### 2.3 Selectie

Onder de resultaten bevonden zich een aantal sleutelpublicaties waarin de resultaten van door andere instanties uitgevoerde literatuur reviews waren beschreven. Deze publicaties zijn als referentiepunt genomen.

Het betreft:

- European Committee for Hyperbaric Medicine. Congress proceedings. Lille, 2004. Het document diende ook al uitgangspunt was voor de studie van CVZ in 2005.
- Raman G. A Horizon Scan: Uses of Hyperbaric Oxygen Therapy. Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, USA, oktober 2005
- Bennett M. The Evidence Basis of Diving and Hyperbaric Medicine – A synthesis of high level clinical evidence with meta analysis, University of New South Wales, 2006
- De Laet C. et al. Hyperbare Zuurstoftherapie: Rapid Assessment, KCE reports vol. 74a. Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Brussel, maart 2008
- Ritchie K. et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy, National Health Service, NHS Quality Improvement Scotland, mei 2008

Indien na de datum van een systematische review nog studies waren uitgevoerd voor die bepaalde indicatie, zijn deze tevens beoordeeld op hun kwaliteit en bij studies van hoog niveau zijn de conclusies van die studies meegenomen in het oordeel over beschikbaar bewijs en resultaat per indicatie. Een overzicht van de recent uitgevoerde studies die apart zijn beschouwd, is te vinden in bijlage B.

## 3 Richtlijnen en indicaties

### 3.1 Richtlijnen van toepassing in Nederland

Voor toepassing van Hyperbare Zuurstof Therapie bestaan in Nederland geen officiële landelijke CBO richtlijnen.

Wel zijn er consensus toepassingen uit de wereld van de *duikgeneeskunde*.

- Richtlijn "Behandeling koolmonoxide-intoxicatie" van artsen uit klinieken met een hyperpressietank. ACJM de Pont, RA van Hulst. Ned. Tijdschrift Geneeskunde 2006; 150,12: 665-670.
- Hyperbare en duikgeneeskunde. RA van Hulst. In "Codex Medicus", 11e editie, editor prof L Feenstra, Elsevier, 2006: 1333-1342.
- Air embolism and diving injury. RA van Hulst, CM Muth, P Radermacher. In: "Mechanical Ventilation: Clinical Applications and Pathophysiology", editors: prof. P Papadacos and prof B Lachmann. Elsevier, in 2007: (in press) 15 pagina's.

Oncologische Richtlijnen. Hierin zijn de volgende aanbevelingen ter overweging opgenomen:

- Hyperbare zuurstof therapie kan overwogen worden bij de behandeling van ernstige laryngeale chondronecrose en osteoradionecrose van de mandibula.
- Het effect van hyperbare zuurstof op de osseo-integratie van implantaten na bestraling is in de literatuur nog onduidelijk.  
Uit overwegingen van kosteneffectiviteit kan het aanbrengen van dentale implantaten, als electieve ingreep, uitgesteld worden tot na het eerste controlejaar
- Bij bestralingscystitis: spoelingen met aluin of formaline in een urologisch centrum; in ernstige gevallen (laser)coagulatie of toediening van hyperbare zuurstof.

(Bron: [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl))

### 3.2 Voorgaande studies

Zoals vermeld zijn recent door een aantal gezaghebbende instanties als Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) in België en National Health Services (NHS) in Schotland studies verricht met hetzelfde doel als de onderhavige studie. Daarnaast bevat het proefschrift van Bennett een serie Cochrane reviews met meta-analyses en heeft de Amerikaanse Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) een health technology assessment studie naar toepassingen van hyperbare zuurstoftherapie uitgevoerd. Deze sleutel publicaties hebben als basis gediend voor het overzicht zoals gepresenteerd in dit rapport.

In de sleutelpublicaties zijn verschillende indelingen gebruikt voor het groeperen van indicaties en verschillende indelingen voor het benoemen van het niveau van het bewijs. Om deze verschillende indelingen toch enigszins vergelijkbaar te maken is waar mogelijk aangegeven hoe de indeling uit de sleutelpublicatie zich verhoudt tot de in Nederland vaak gehanteerde EBRO classificatie voor niveau van conclusies (1 t/m 4) en methodologische kwaliteit van individuele studies (A t/m D). In bijlage C is een overzicht van deze indeling opgenomen. Meer informatie over de indeling is te vinden op de website van het CBO ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).

- *European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM). Congress proceedings. Lille, 2004.*

Het document dat ook gebruikt is bij de studie van CVZ in 2005 beschrijft een consensus over toepassing van hyperbare zuurstof therapie voor een groot aantal indicaties. Het uitgangspunt van de ECHM is mild, veel indicaties krijgen het predicaat “accepted” alhoewel het daarbij dan handelt om bewijs van Level C dat overeenkomt met niveau C of D van de EBRO classificatie. De consensus is dus niet zozeer gebaseerd op klinisch bewijs, maar op een combinatie van ervaringen uit klinische en niet-klinische testsituaties en eigen ervaring van behandelaars en onderzoekers. De resultaten moeten daarbij ten minste net zo overtuigend zijn als de geaccepteerde standaard behandeling voor een aandoening.

#### Indeling gehanteerd door de ECHM

Type aanbeveling (consensus oordeel van deskundigen van ECHM)		
Type 1	Strongly recommended	
Type 2	Recommended	
Type 3	Optional	
Niveau van bewijs uit klinische studies, dat de aanbeveling ondersteund		vergelijkbaar met
Level A	Sterk bewijs gebaseerd op ten minste 2 grote dubbelblind RCT's	EBRO 1 (bewijs: niveau A1)
Level B	Bewijs gebaseerd op dubbelblind RCT's met methodische tekorten zoals kleine studiegroep of enkele studies	EBRO 2 en 3 (bewijs: niveau B)
Level C	Zwak bewijs gebaseerd op expert consensus of ongecontroleerde studies.	EBRO 3 en 4 (bewijs: niveau C/D)

- *Raman G. A Horizon Scan: Uses of Hyperbaric Oxygen Therapy. Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, USA, oktober 2005*

Deze rapportage betreft een HTA studie waarbij gefocuseerd is op technologie assessment studies en systematische reviews.

Doel van de studie is om beleidsmakers in de gezondheidszorg, artsen en patiënten in staat te stellen goed geïnformeerde beslissingen te nemen en zodoende de kwaliteit van de gezondheidszorg te verbeteren. Het rapport kan beschouwd worden als gelijkwaardig aan andere klinische referenties.

Om te beginnen werden alle toepassingen van HBOT bij volwassenen geïnventariseerd. Uit medische databases zoals Medline en Cochrane werd vervolgens literatuur geselecteerd op grond van de combinatie HBOT en relevant onderzoeksdesign gepubliceerd tussen 2001 en 2005 met exclusie van studies bij gezonde volwassenen en dieren. In het geval van systematische reviews werden de resultaten overgenomen zonder beoordeling van de achterliggende klinische studies. De gevonden bewijzen zijn niet doorslaggevend (evidence conflicting, inconclusive, not firm, insufficient/ insufficient data) of afwijzend (no benefit, ineffective, evidence insufficient to support) over HBOT onderbouwd met het aantal beschikbare studies van bepaalde soort (TA studie, Systematic Review, RCT, vergelijkende studie).

Van de toepassingen is tevens aangegeven welke gebruiksstatus is toegekend door zorgverzekeraars als: “standaard care”, “adjunct care”, “medically necessary”, “recognized” of “experimental”.

- *Bennett M. The Evidence Basis of Diving and Hyperbaric Medicine – A synthesis of high level clinical evidence with meta analysis, University of New South Wales, 2006*

Een groot deel van de Cochrane Systematic Reviews zijn van de hand van Bennett met verschillende co-auteurs. Al de Systematische Reviews met meta-analyses, die (mede) van de hand van Bennett zijn, zijn samengevoegd in het proefschrift. Dit levert een degelijk overzicht op voor de betrokken indicaties en inzicht in nadere specificatie van de indicaties op onderdelen. De review methodiek voldoet volledig aan de eisen voor een Cochrane Systematische Review. De conclusies uit deze reviews zijn zondermeer overgenomen. Bennett en zijn medische staf leggen zich erop toe om de bewijzen voor toepassing van HBOT systematisch te verzamelen en te beschouwen. Daartoe is een via internet toegankelijke database opgezet die steeds aangevuld wordt met recente studieresultaten van over de gehele wereld. ([www.hboevidence.com](http://www.hboevidence.com))

- *De Laet C. et al. Hyperbare Zuurstoftherapie: Rapid Assessment, KCE reports vol. 74a. Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Brussel, maart 2008*

Via een grondige zoekstrategie zijn voor de indicaties die geaccepteerd waren in de consensus bijeenkomst van de ECHM in Lille, 2004 Systematische reviews, RCT's en andere literatuur verzameld. Daarnaast zijn andere indicaties beschouwd indien daarvan studies met voldoende bewijs konden worden gevonden. Het oordeel over de effectiviteit van HBOT voor diverse indicaties is gebaseerd op bewijskracht en resultaat van de meest recent beschikbare systematische reviews aangevuld met daarna nog uitgevoerde RCT's en HTA studies. De bestudeerde indicaties zijn ingedeeld in 4 categorieën naar kwaliteit van het bewijs.

#### Indeling gehanteerd door KCE

	vergelijkbaar met
Empirical evidence and wide consensus but no major RCT's. a. level of evidence: high b. level of evidence: low	EBRO niveau B
Low quality evidence on clinical efficacy (small RCT's)	EBRO niveau B en C
Very low quality or no evidence for efficacy	EBRO niveau C of lager
Very low quality evidence for efficacy, but because of long- standing tradition there is wide consensus on its effectiveness	EBRO niveau D

- *Ritchie K. et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy, National Health Service, NHS Quality Improvement Scotland, mei 2008*

Deze studie is gebaseerd op de uitgangspunten van de AHRQ. De inzichten zijn herzien met behulp van literatuur gepubliceerd van 2005 tot juli 2007. Bewijs van effectiviteit dient gebaseerd te worden op RCT's, maar om bepaalde redenen wordt hier bij HBOT van afgeweken, bv. als er een theoretische onderbouwing is of consensus in het veld.

Bij de beoordeling van de indicaties wordt aangegeven in hoeverre “clinical evidence, theoretical basis en clinical consensus” aanwezig is. Voor verreweg de meeste indicaties geldt echter dat er “currently insufficient evidence for standard care” is.

### 3.3 Presentatie van de resultaten

In deze studie is uitgegaan van de systematische reviews voor zover beschikbaar en met name die, waarbij de systematiek van de Cochrane Systematische Review is gehanteerd. Er zijn 16 van deze reviews gevonden. In de onderstaande tabellen staan ze vermeld als Cochrane SR met eerste auteur en jaartal. In de gevallen dat Bennett een van de co-auteurs van de review is, is dezelfde review meestal ook onderdeel van de thesis van Bennett.

Van de indicaties die worden besproken in de andere sleutelpublicaties staat in de tabel de conclusie van desbetreffende instantie genoemd. In deze studie is daarbij niet opnieuw naar alle primaire studies gekeken, maar zijn de conclusies gebaseerd op de conclusies in de sleutelpublicaties ECHM (2004), AHRQ (2005), Thesis Bennet (2006), KCE (2008) en NHS (2008).

Alle meer recente individuele studies zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit. Bij voldoende kwaliteit zijn de bevindingen uit de studies per indicatie in de tekst vermeld. De studies die op deze wijze nog in beschouwing zijn genomen, zijn opgenomen in bijlage B: Recente literatuur.

Hierna zijn de toepassingen van HBOT beschreven verdeeld over 4 groepen:

#### *Paragraaf 3.4: Groen*

De indicaties waarbij een historische grondslag voor toepassing is en/of een positief resultaat is bewezen met behulp van A1 of A2 niveau onderzoek. Deze onderbouwing wordt nader beschreven in paragraaf 3.4

#### *Paragraaf 3.5: Rood*

Indicaties waarbij voldoende is duidelijk geworden uit studies dat de behandeling niet bijdraagt aan verbetering.

#### *Paragraaf 3.6: Oranje*

- De indicaties met twijfelachtig bewijs, die in het CVZ standpunt van 2005 bij de vergoede of twijfelachtige indicaties hoorden, maar waarvoor geen voldoende krachtig bewijs bestaat voor de positieve werking omdat klinische studies van voldoende kwaliteit tot nu toe ontbreken. Voor een aantal indicaties zijn deze studies ook niet verwacht, ten gevolge van te kleine aantallen betrokken patiënten.
- Overige indicaties die vaker worden genoemd in literatuur, maar waarmee nog slechts wordt geëxperimenteerd. Klinische studies van voldoende niveau over effecten zijn nog niet voorhanden.

### 3.4 Toepassingen met positieve resultaten

Deze paragraaf beschrijft indicaties waarbij een historische grondslag voor toepassing is en/of een positief resultaat is bewezen met behulp van A1 of A2 niveau onderzoek.

Het betreft de indicaties:

- Decompressieziekte
- Gasembolie



- Koolmonoxide vergiftiging in geval van
  - verlaagd bewustzijn bij opname,
  - klinische neurologische, cardiale, pulmonale of psychische symptomen,
  - zwangeren
- Diabetes en kritische ischemia

#### 3.4.1 *Decompressieziekte en gasembolie*

Decompressieziekte (DCI, decompression illness) was de eerste indicatie voor het gebruik van HBOT en wordt veroorzaakt door het ontstaan van gasbellen (gasembolie) in weefsel of in bloed door snelle decompressie, zoals bij duiken kan optreden. De indicatie gasembolie is dan ook sterk aan decompressieziekte gerelateerd maar kan ook door andere oorzaken ontstaan. Zowel gasembolie in arterieel bloed (AGE) als in veneus bloed (VGE) wordt beschreven. In eerste instantie werden de ziekteverschijnselen bestreden door het aanbieden van lucht onder verhoogde druk, zogenaamde recompressie. Later is overgegaan om dit ook onder verhoogde zuurstof druk aan te bieden. HBOT wordt op basis van historisch gebruik en op fysisch/fysiologische grondslag beschouwd als de geëigende therapie voor decompressieziekte en gasembolie. Er zijn er geen RCT resultaten m.b.t. tot het effect van HBOT zelf beschikbaar omdat het uitvoeren daarvan als onethisch wordt beschouwd. Wel zijn er RCT's m.b.t. het effect van aanvullende therapieën.

Na het CVZ rapport 2005 is er naast de vier sleutelpublicaties een Cochrane review verschenen over recompressie therapie (Bennet 2007). Wetenschappelijk bewijs is van laag niveau, vandaar dat ook practice based bewijs en consensus statements in beschouwing werden genomen. Er zijn geen resultaten die de conclusie uit het CVZ rapport uit 2005 weerspreken.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 1	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	Regarded as widely accepted as standard care with limited alternative treatment options.	
Thesis Bennett (2006) Hfdst. 20: Recompression and adjunctive therapies for the treatment of decompression illness.	Standard practice for the treatment of DCI.	Lack of high quality clinical evidence of effectiveness.
Cochrane SR (Bennett/Lehm, 2007)	Recompression with 100% oxygen has become universally accepted as the appropriate therapy.	Lack of high quality clinical evidence of effectiveness.
KCE (2008)	Decompression Illness: empirical evidence, level high, and wide consensus.	No major RCT's.
	Gas embolism: Empirical evidence, level low, and wide consensus.	No major RCT's.
NHS (2008)	DCI: empirical evidence together with the theoretical basis and clinical consensus supports HBOT.	--
	Gas embolism: empirical evidence is lacking, theoretical basis and clinical consensus supports HBOT.	--

3.4.2 *Koolmonoxide vergiftiging*

Koolmonoxide (CO) is een kleurloos en reukloos gas dat zich sterk aan hemoglobine bindt waarmee het de capaciteit van bloed om zuurstof te vervoeren sterk vermindert. De meest kwetsbare organen voor CO vergiftiging zijn de hersenen en het hart. CO-vergiftiging komt relatief vaak voor en gaat gepaard met een hoge sterftekans. Met HBOT beoogt men de negatieve effecten te bestrijden. Voor acute situaties en effecten op korte termijn is de beperkte beschikbaarheid van HBOT een probleem. Voor de effecten op lange termijn is er vooral aandacht voor neurologische effecten. Zoals ook in het CVZ rapport 2005 aangeven is er een algemene consensus het gebruik van HBOT te beperken tot de indicaties:

- verlaagd bewustzijn bij opname,
- klinische neurologische, cardiale, pulmonale of psychische symptomen,
- zwangeren.

Na het CVZ rapport 2005 en de Cochrane review uit 2005 (Juurlink 2005) zijn er nog drie RCT's m.b.t. CO intoxicatie verschenen. Deze zijn gericht op neurologische effect van CO intoxicatie, Jasper (2005) en op het gebruik van verschillende protocollen voor HBOT. Hampson (2006) en Hopkins (2007). Deze geven echter geen afwijkende informatie van de eerder beschreven conclusies. Dit geldt ook voor de vier sleutelpublicaties.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 1,	ECHM level B
Cochrane SR (Juurlink 2005)	Weak evidence for the efficacy of HBOT for the prevention of neurological symptoms.	In general no evidence to support use of HBOT.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS covered use of HBOT. Indicated use status: standard care.	--
Thesis Bennett (2006)	Indication not separately reviewed	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	Wide consensus	Very low quality for non efficacy
NHS (2008)	Empirical evidence, theoretical basis and clinical consensus for management	--

3.4.3 *Diabetes en kritische ischemia*

Vertraagde wondheling is een belangrijk probleem, vooral bij de oudere bevolkingsgroep. Veel voorkomend zijn ulcera aan de onderste extremiteiten waaronder diabetische ulcera. Hiervoor wordt HBOT algemeen als gebruikelijke zorg beschouwd, indien er sprake is van onvoldoende effect bij maximale therapie. Ook wordt algemeen het gebruik van HBOT om amputaties aan benen te voorkomen of uit te stellen ondersteund, hoewel op basis van beperkt wetenschappelijk bewijs. Na het CVZ rapport 2005 is er nog een RCT (Löndahl (2006)) verschenen die dit bevestigt. Ook de vier sleutelpublicaties bevestigen dit beeld.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 2,	ECHM level B
Cochrane SR (Kranke 2004)	--	Limited evidence to avoid amputation of amputations of lower extremities.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS covered use of HBOT. Indicated use status: adjunct care.	--
Thesis Bennett (2006)	--	HBOT significantly reduces the risk of major amputations and may improve the change of healing at 1 year.
KCE (2008)	--	Low quality evidence, to avoid major amputations.
NHS (2008)	--	Some evidence HBOT is effective in reducing the number of major amputations.

### 3.5 Toepassingen met negatieve resultaten

Deze paragraaf beschrijft indicaties waarbij voldoende duidelijk is geworden uit studies dat de behandeling niet bijdraagt aan verbetering van de klinische toestand.

#### 3.5.1 *Tinnitus*

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Not accepted,	ECHM level E
CMS, AHRQ report (2006)	CMS not covered use of HBOT.	No evidence of beneficial effects.
Cochrane SR (Bennett/Kertes 2007) en Thesis Bennett (2006)	--	There is no evidence of a beneficial effect of HBOT on tinnitus.
KCE (2008)	--	Low quality evidence for no beneficial effect.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence to support HBOT.

#### 3.5.2 *Cerebrale hypoxie, beroerte*

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Not accepted,	ECHM level D
CMS, AHRQ report (2006)	CMS not covered use of HBOT.	Insufficient evidence to support HBOT.
Cochrane SR (Bennett/Waisak 2005) en Thesis Bennett (2006)	Clinical benefit does not seem likely.	Little or no evidence.
KCE (2008)	Clinical benefit does not seem likely.	Evidence is insufficient
NHS (2008)		The evidence does not support the use of HBOT.

#### 3.5.3 *Cerebrale hypoxie, acute traumatische hersenschade*

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Not accepted,	ECHM level D
Cochrane SR (Bennett/Trytko, 2004) en Thesis Bennett (2006)	Routine application cannot be justified.	Significant reduction of risk of death but not of favorable clinical outcome.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS not covered use of HBOT.	Insufficient evidence to support HBOT.
KCE (2008)	Clinical benefit does not seem likely.	Evidence is insufficient.
NHS (2008)	--	The evidence does not support the use of HBOT.

3.5.4 *Multiple sclerose*

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Not accepted,	ECHM level F
Cochrane SR (Bennet/Heard, 2004) en Thesis Bennett (2006)	Routine use not justified	No consistent evidence to confirm beneficial effect.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS not covered use of HBOT.	Ineffective in treatment of multiple sclerose.
KCE (2008)	--	Very low quality evidence for no beneficial effect.
NHS (2008)	--	The evidence does not support the use of HBOT.

3.5.5 *Acuut coronair syndroom*

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Not accepted,	ECHM level D
Cochrane SR (Bennett/Jepson, 2005) en Thesis Bennett (2006)	Routine use not justified.	Reduction of risk of major adverse coronary events. No significant reduction of mortality.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS not covered use of HBOT.	No firm evidence to support HBOT.
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence to support HBOT.

3.5.6 *Malignant otitis externa*

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Not accepted,	ECHM level D
Cochrane SR (Philips, 2005)	--	No evidence available
CMS, AHRQ report (2006)	CMS not covered use of HBOT.	--
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	No evidence available
NHS (2008)	--	Currently insufficient evidence to support HBOT.

3.6 **Toepassingen met twijfelachtige resultaten**

Deze paragraaf beschrijft zowel indicaties die in het CVZ standpunt van 2005 tot het verzekerde pakket behoorden als indicaties waarover geen zekere uitspraak kon worden gedaan. Op basis van de huidige gegevens bestaat voor deze indicaties geen voldoende

krachtig bewijs voor de positieve werking omdat klinische studies van voldoende kwaliteit tot nu toe ontbreken of de effecten uit de beschikbare studies niet significant waren.

- 3.6.1 *Osteoradionecrose van de mandibula, behandeling en preventie bij implantaten*  
Schade ten gevolge bestraling kan ernstig zijn. HBOT kan wondgenezing na bestraling via een verbetering van de oxygenatie van het weefsel bevorderen. Dit is met name onderzocht bij bestraling van de mandibula vanwege hoofdhals tumoren. Daarnaast wordt HBOT ook preventief toegepast, vooraf aan kiesextracties in de mandibula. Na het CVZ rapport 2005 is er in 2008 een update van de Cochrane review uit 2002 (HBOT for irradiated patients who require dental implants) uitgekomen waarin slechts één RCT wordt beschreven, gericht op het effect van HBOT op dentale implantaten bij bestraalde patiënten, Schoen (2007). Hierbij werden geen positieve effecten in vergelijking met de controle groep gevonden, maar het aantal onderzochte patiënten is klein, meer uitgebreide RCT's worden aanbevolen. De vier sleutelpublicaties geven een gemêleerd beeld.

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 1,	ECHM level B
Cochrane SR (Esposito, 2008 - dental implants irradiated patients)	HBOT may not offer any appreciable clinical benefits.	HBOT appears to reduce the chance of bone death following tooth extraction.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS covered use of HBOT. Indicated use status: adjunct care.	--
Cochrane SR (Bennett/Feldmeier, 2005: late radiation tissue injury) en Thesis Bennett (2006)	HBOT is associated with improved outcome and appears to reduce the change of osteoradionecrose following tooth extraction.	--
KCE (2008)	--	Low quality evidence
NHS (2008)		Currently insufficient evidence to support HBOT.

- 3.6.2 *Weke delen infecties, anaeroob of gemengd*  
HBOT wordt gebruikt om een gemengde groep van (necrotiserende) weke delen infecties, zowel anaerobe als gemengd bacteriële infecties te bestrijden. Veel vermelde infecties zijn gasgangreen, necrotiserende fasciitis en anaerobe cellulitis. De evidence voor deze indicatie is zeer beperkt, veelal gebaseerd op pathofysiologische grondslag en historisch gebruik en data van beperkte omvang. Er zijn geen RCT's en geen Cochrane review beschikbaar. Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's verschenen. De vier sleutelpublicaties geven een gemêleerd beeld.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 1,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS covered use of HBOT. Indicated use status: standard care.	-
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality and no evidence.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence for standard care.

3.6.3 *Acute zacht weefsel ischemie (crush letsels, huid- en myocutane plastieken, replantatie extremiteiten)*

HBOT wordt gebruikt bij crush letsels en het optreden van acute traumatische perifere ischemie om via een verbeterde weefseloxygenatie de wondgenezing te verbeteren. In veel reviews, zoals door de ECHM, worden tot dezelfde groep ook reperfusie problemen na invasieve vasculaire procedures, compromised skin grafts en myocutane flaps en re-implantatie van geamputeerde extremiteiten gerekend. De evidence voor deze indicaties is zeer beperkt, veelal gebaseerd op kleine studies. Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's verschenen. De vier sleutelpublicaties geven een gemêleerd beeld.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Gustillo: Accepted, type 1	ECHM level B
	Skin grafts, myocutane flaps : Accepted, type 2	ECHM level C
	Reperfusion syndrome: Accepted, type 3	ECHM level C
	Re-implantation traumatically amputated limb segment: Accepted type 3	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS covered use of HBOT. Indicated use status: standard/adjunct care.	--
Thesis Bennett (2006)	--	Indications not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality and no evidence
NHS (2008)	--	Insufficient evidence for standard care.

3.6.4 *Weefsel schade na RT (hemorrhagische cystitis, radiatie proctitis en enteritis, larynx radionecrose, cerebrale radionecrose)*

Zoals eerder beschreven kan schade ten gevolge bestraling ernstig zijn en wordt HBOT ook bij weefsel schade gebruikt om genezing na bestraling via een verbetering van de

oxygenatie van het weefsel bevorderen. In het CVZ rapport van 2005 wordt dit voor cystitis, proctitis, en larynx beschreven (momenteel in het CVZ pakket) en voor weke weefsels anders dan in het hoofdhal en kleine bekken gebied en voor het centrale zenuwstelsel (niet in het CVZ pakket). Na het uitkomen van CVZ rapport 2005 is er een RCT over het effect van HBOT op radiation proctitis verschenen, Clarke (2008). Hierbij wordt een beter genezingsproces en een hogere kwaliteit van leven gevonden in vergelijking met de controle groep. Verder is er een case-controlled study over het effect van HBOT op radiatie schade in de hersenen bij patiënten met een hersenenmetastase, Ohguri (2007). Hierbij werd geen effect aangetoond op de ontwikkeling van radionecrose. De vier sleutelpublicaties geven een verschillende beoordeling van de beschikbare resultaten m.b.t. de verschillende indicaties. Met name t.a.v. radiatie proctitis wordt de evidence redelijk beoordeeld. Met betrekking tot de overige indicaties zijn de beoordelingen gemêleerd.

#### Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Cystitis: Accepted, type 1,	ECHM level B
	Proctitis and enteritis: Accepted, type 2	ECHM level C
	Larynx radionecrose: Accepted, type 3	ECHM level C
	Central nervous system radionecrose: Accepted, type 3	ECHM level C
Cochrane SR (Bennett/Feldmeier, 2005) en Thesis Bennett (2006)	--	Patients with late radiation tissue injury at head, neck and lower end of the bowel may have improved outcomes with HBOT.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS covered use of HBOT. Indicated use status: adjunct care.	--
KCE (2008)	--	Low quality evidence for selected cases of radiation induced tissue injury
NHS (2008)	Currently insufficient evidence for other forms of soft-tissue radionecrose to support use HBOT as adjunct to standard care.	Evidence to support use HBOT for radiation induced proctitis.

#### 3.6.5 Chronische refractaire osteomyelitis

In het CVZ rapport 2005 wordt aanbevolen de opname van chronische refractaire osteomyelitis als indicatie in het CVZ pakket te beperken tot indicaties die niet reageren op maximale conventionele behandeling. Na 2005 zijn geen nieuwe RCT's m.b.t. deze indicatie verschenen. De vier sleutelpublicaties geven een gemêleerd beeld.



## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 2,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS covered use of HBOT. Indicated use status: adjunct care.	--
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	-	Very low quality and no evidence.
NHS (2008)	--	Currently insufficient evidence to support HBOT.

3.6.6 *Acute doofheid*

Na het CVZ rapport 2005 is er in 2007 een update verschenen van de Cochrane review uit 2005: Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. In deze review zijn geen RCT's van na 2005 met nieuwe resultaten betrokken. De vier sleutelpublicaties geven een gemêleerd beeld.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 2,	ECHM level C
Cochrane SR (Bennett/Kertes, 2007)	The clinical significance of level of improvement is not clear.	With early presentation of ISSHL, HBOT significantly improves hearing loss. There is no evidence of a beneficial effect of HBOT on chronic presentation of ISSHL.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	No evidence of a beneficial effect.
Thesis Bennett (2006)	The clinical significance of the level of improvement is not clear.	With early presentation of ISSNHL the application of HBOT significantly improved hearing loss.
KCE (2008)	The clinical relevance is uncertain.	Low quality evidence, a slightly better recovery was observed with adjuvant HBOT.
NHS (2008)	--	Currently insufficient evidence to support HBOT.

3.6.7 *Niet-diabetische ulcera*

Vertraagde wondheling, vooral bij de oudere bevolkingsgroep, is een belangrijk probleem zoals besproken bij diabetische ulcera. Voor niet-diabetici wordt met name het gebruik voor veneuze ulcera, druk ulcera en andere chronische wonden gemeld. Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT

verschenen. Buiten de ECHM aanbeveling, type 3 level C (optional, consensus experts) geven de vier sleutelpublicaties geen ondersteuning voor gebruik van HBOT.

#### Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 3,	ECHM level C
Cochrane SR (Kranke, 2004)	--	The routine management of such (other than diabetic) wounds is not justified by this review.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	
Thesis Bennett (2006)	--	The routine management of such (other than diabetic) wounds is not justified at this time.
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Currently insufficient evidence to support HBOT.

#### 3.6.8

##### *Brandwonden*

Door de ECHM zijn 2<sup>e</sup> graads brandwonden van meer dan 20% oppervlak als indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 3 level C (optional, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen. De vier sleutelpublicaties beschouwen de beschikbare gegevens van onvoldoende kwaliteit.

#### Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 3,	ECHM level C
Cochrane SR (Villaneuva, 2004)	--	Not sufficient evidence to support or refute the effectiveness of HBOT.
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	Evidence is conflicting and inconclusive to recommend.
Thesis Bennett (2006)	--	Not sufficient evidence to support or refute the effectiveness of HBOT.
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Currently insufficient evidence to support HBOT.

#### 3.6.9

##### *Ischemische oogafwijkingen*

Door de ECHM wordt deze indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 3 level C (optional, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen. Er is geen Cochrane voor deze indicatie

verschenen en deze wordt ook niet apart in de thesis van Bennett behandeld. De andere sleutelpublicaties beschouwen de beschikbare gegevens van onvoldoende kwaliteit.

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 3,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	Some evidence to no benefit.
Thesis Bennett (2006)	-	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Currently insufficient evidence to support HBOT.

3.6.10 *Anoxische encephalopathie*

Door de ECHM wordt deze indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 3 level C (optional, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen. Er is geen Cochrane voor deze indicatie verschenen en deze wordt ook niet apart in de thesis van Bennett behandeld. De andere sleutelpublicaties beschouwen de beschikbare gegevens van onvoldoende kwaliteit.

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 3,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	--
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence to support HBOT.

3.6.11 *Recidief neuroblastoom st. IV*

Door de ECHM wordt deze indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 2 level C (recommended, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen. Er is geen Cochrane voor deze indicatie verschenen en deze wordt ook niet apart in de thesis van Bennett behandeld. De andere sleutelpublicaties beschouwen de beschikbare gegevens van onvoldoende kwaliteit en evidence.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 2,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	--
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Currently insufficient evidence to support HBOT.

3.6.12 *Osteoradionecrose niet-mandibula*

Door de ECHM wordt deze indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 2 level C (recommended, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 2,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	--
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence to support HBOT.

3.6.13 *Radionecrose weke weefsel anders dan hoofd/hals kleine bekken*

Door de ECHM wordt deze indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 2 level C (recommended, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen.

## Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 2	ECHM level C
Cochrane SR (Esposito, 2008)	--	No evidence for neurological tissues
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	--
Thesis Bennett (2006)	--	No useful information for other tissues
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence to support HBOT.

- 3.6.14 *Chirurgie en implantaten in bestraalde weefsels anders dan in het hoofd/hals gebied*  
Door de ECHM wordt deze indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 2 level C (recommended, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen.

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 2,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	--
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence to support HBOT.

- 3.6.15 *Pneumatosis intestinalis*  
Door de ECHM wordt deze indicatie geaccepteerd met aanbeveling, type 3 level C (optional, consensus experts). Na het CVZ rapport 2005 zijn er geen nieuwe RCT's m.b.t. het effect van HBOT verschenen. Er is geen Cochrane voor deze indicatie verschenen en deze wordt ook niet apart in de thesis van Bennett behandeld. De andere sleutelpublicaties beschouwen de beschikbare gegevens van onvoldoende kwaliteit.

Samenvatting reviews en conclusies instanties

	praktijk	wetenschap
ECHM (2004)	Accepted, type 3,	ECHM level C
CMS, AHRQ report (2006)	CMS non-covered use of HBOT.	Insufficient data
Thesis Bennett (2006)	--	Indication not separately reviewed
KCE (2008)	--	Very low quality or no evidence.
NHS (2008)	--	Insufficient evidence to support HBOT.

- 3.6.16 *Overige toepassingen en resultaten*  
Vanwege het beschikbaar hebben van de (dure) faciliteiten van een hyperbare tank en het feit dat de behandeling weinig tot geen negatieve bijwerkingen heeft, treedt het effect op dat men deze op een breed scala aan aandoeningen heeft toegepast: "baat het niet, het schaadt ook niet", of zoals Bennet [3] het beschreef: "Behandeling op zoek naar toepassingen".  
Hieronder een opsomming van deze overige indicaties, die vaker worden genoemd in literatuur, maar waarmee nog slechts wordt geëxperimenteerd. Klinische studies van voldoende niveau over effecten zijn nog niet voorhanden.

<i>Indicatie</i>	<i>Conclusies</i>
Pneumatoxis Cystoides Intestinalis	KCE: very low quality evidence AHRQ: insufficient data
Tumour sensitisation to radiotherapy	Cochrane (Bennett/Feldmeier, 2005): some evidence for cancers of head, neck cervix. KCE: very low evidence for cancers of head, neck en cervix. NHS: currently insufficient evidence to support HBOT AHRQ: no benefit in treatment cancers
Fracture healing	KCE: no evidence available NHS: evidence does not support HBOT AHRQ: insufficient data
Exceptional anaemie	KCE: very low quality, observational evidence in exceptional cases (transfusion not possible) NHS: currently insufficient evidence to support HBOT AHRQ: insufficient data
Autism	KCE: very low quality evidence
Cerebral palsy	KCE: no evidence
Facial palsy	KCE: very low quality evidence AHRQ: insufficient data
Bell's palsy	NHS: currently insufficient evidence to support HBOT
Delayed onset muscle soreness and closed tissue injury	KCE: low quality evidence NHS: currently insufficient evidence to support HBOT AHRQ: evidence insufficient to support HBOT
Migraine	KCE: very low quality evidence NHS: evidence does not support HBOT AHRQ: evidence insufficient to support HBOT
Cluster hoofdpijn	KCE: very low quality evidence NHS: evidence does not support HBOT AHRQ: evidence insufficient to support HBOT
Densistry	NHS: currently insufficient evidence to support HBOT AHRQ: Some to no benefit
Chronic hepatitis	NHS: currently insufficient evidence to support HBOT AHRQ: insufficient data
Crohn's disease	NHS: currently insufficient evidence to support HBOT AHRQ: insufficient data
Cognitive impairment	NHS: evidence does not support HBOT AHRQ: insufficient data
Infertility	NHS: currently insufficient evidence to support HBOT
Surgery	NHS: currently insufficient evidence to support HBOT AHRQ: insufficient data

## 4 Discussie en aanbevelingen

### 4.1 Discussie

Het uitgangspunt voor deze studie was het uitvoeren van een systematische review van literatuur over de toepassing van Hyperbare Zuurstoftherapie volgens de systematiek zoals gehanteerd bij Cochrane Systematic Reviews. Dit behelst een transparante zoekstrategie, een selectie van literatuur op grond van duidelijke criteria, inzet bij de beoordeling van de geselecteerde literatuur van tenminste twee onafhankelijke reviewers en presentatie van de resultaten, die het de lezer mogelijk maakt zijn eigen oordeel te vormen. Dit komt in grote lijnen overeen met de aanpak voor Beoordeling van de Stand der Wetenschap en Praktijk zoals deze door CVZ wordt beoogd. (CVZ 2007)

Door het groot aantal indicaties die bij de review betrokken dienden te worden, de lijst van CVZ uit 2005 bevat er al 30, en omdat de mogelijkheid op nieuwe indicaties moest worden meegenomen, was het samenstellen van de search een tijdrovende bezigheid.

Bij de literatuursearch en daarna aanvullend zoekwerk kwam aan het licht dat sinds de literatuurscan van CVZ in 2005 diverse instanties in het buitenland soortgelijke literatuur reviews naar de toepassing van HBOT hadden uitgevoerd. Steeds was de vraagstelling een klein beetje anders, maar 4 van die studies waren dermate omvattend dat ze als referentiemateriaal hebben kunnen dienen. De benoeming van indicaties en sub-indicaties was over de verschillende studies heen niet gestandaardiseerd, waardoor voor deze studie gekozen moest worden voor een eigen benoeming van (groepen van) indicaties en bepaald moest worden van het referentiemateriaal hoe dit op de hier gehanteerde indeling aansloot. De indeling die in deze rapportage is gehanteerd is gebaseerd op de CVZ indeling uit 2005. Enkele indicaties zijn gegroepeerd.

Door de conclusies te baseren op overzichten en conclusies uit door anderen uitgevoerde reviews loopt men een zeker risico. Dit risico komt voort uit het feit dat soms moeilijk te beoordelen is of een eerdere review goed is uitgevoerd. Doordat de conclusies gebaseerd zijn op 4 studies (AHRQ, thesis Bennett, KCE en NHS) van hoge kwaliteit, kon gezocht worden naar consensus over deze 4 studies en kunnen conclusies worden getrokken uit discrepanties tussen de verschillende studies. Wel zij nogmaals met nadruk gezegd dat de primaire studies zelf (geïncludeerde noch geëxcludeerde) niet meer opnieuw zijn beoordeeld. Nadat bepaald was dat de referentiestudies van goede kwaliteit waren zijn de conclusies van de studies niet meer nader beoordeeld, maar als zodanig overgenomen in de tabellen bij ieder van de beschouwde indicaties.

Om verschillende redenen is de kwaliteit van bewijs van de effectiviteit van HBOT laag tot zeer laag. Er zijn maar een paar indicaties waarvoor een duidelijke uitspraak kan worden gedaan. In 4 gevallen is dat een positieve aanbeveling voor toepassing en 6 andere gevallen is dat een negatieve aanbeveling voor toepassing.

**Alle wetenschappelijke bewijsvoering voor de toepassing van HBOT is gebaseerd op studies van EBRO niveau B of lager, i.e. vergelijkend onderzoek of een RCT met methodisch zwaktes.**

Voor meer dan 30 andere indicaties geeft uitgevoerd onderzoek te weinig basis voor een wetenschappelijk oordeel en is aanvullende studie noodzakelijk voor het vergroten van kennis over de toepassing of voor verdere onderbouwing van een definitieve conclusie over de effectiviteit van de behandeling. Als het gaat om toepassing bij zeldzame aandoeningen zal het verzamelen van overtuigend materiaal zelfs onmogelijk kunnen zijn.

Bij de bepaling van indicaties voor verzekerde zorg zijn in 2005 ook individuele indicatiestellingen genoemd. Deze kunnen als referentie dienen voor het onderscheiden in wel/niet verzekerde zorg.

Doel van deze rapportage is het zo overzichtelijk mogelijk presenteren van alle gevonden bewijsmateriaal over de effectiviteit van HBOT bij uiteenlopende indicaties. De indeling groen/oranje/rood houdt dan ook geen stelling name in over de wenselijkheid van het wel of niet toelaten van de behandeling voor desbetreffende indicatie tot de verzekerde zorg. De indeling blijft overigens wel voor discussie vatbaar juist omdat er zo weinig overtuigend wetenschappelijk bewijs is. De plaatsing is geschied op een afweging van bewijskracht en consensus over toepassing op historische grondslag.

## 4.2 Aanbevelingen

Er is nog weinig tot geen wetenschappelijk bewijs voor de positieve bijdrage van HBOT. Aanvullend onderzoek van hoog niveau is nodig om deze bewijzen wel te leveren, maar dit is duur en in sommige gevallen moeilijk realiseerbaar. Een kritische afweging is op zijn plaats of voor alle indicaties deze eis gesteld mag worden alvorens een toelating tot de verzekerde zorg wordt overwogen. Het verdient aanbeveling om na te denken over een manier om voor individuele gevallen, bv. zeldzame aandoeningen, een transparante afweging te kunnen maken voor toelating ondanks het ontbreken van dit bewijs.

Het verdient aanbeveling om nogmaals kritisch te kijken naar de huidige situatie van vergoeding van HBOT, met name bij de indicaties binnen de groep van twijfelachtige resultaten. De afweging die hierbij gemaakt moet worden kan niet uitsluitend gebaseerd worden op bewijs, aangezien dit twijfelachtig is of zelfs geheel ontbreekt. Ook mechanismen als consensus, theoretisch (fysisch/fysiologisch) bewijs en praktijkervaringen kunnen hierbij worden meegewogen.

De toepassing van HBOT staat erg ter discussie, zowel bij voorstanders die graag meer mogelijkheden zouden benutten als bij kritische beoordelaars die zich afvragen waarom er nog steeds zo weinig overtuigend bewijs over effectiviteit van HBOT bestaat. Dit getuige de recent uitgevoerde literatuur reviews in landen om ons heen. Uit bijlagen van deze sleutelpublicatie is ook gebleken dat er op dit moment diverse klinische studies in uitvoering zijn, waarvan dit of volgend jaar resultaten worden verwacht. Zie hiervoor bijvoorbeeld appendix 7 van de NHS studie (Ritchie 2008)

Regelmatig (laten) raadplegen van de database van [www.hboevidence.com](http://www.hboevidence.com), die door de onderzoeksgroep van Bennett (Hospital NSW, Australië) up-to-date gehouden wordt, lijkt aan te bevelen. De beweging die er is op het terrein van HBOT rechtvaardigt in ieder geval het voornemen om de literatuur review regelmatig, met tussenpozen van bijvoorbeeld 2 jaar, te herhalen.

Van alle indicaties die bij deze studie in beschouwing zijn genomen zijn alle beschikbare gegevens in een Excel datasheet samengevat. Dit overzicht kan op



eenvoudige een handige manier up-to-date gehouden worden, zodat met weinig inspanning een overzicht over veranderingen kan worden verkregen

## 5 Literatuur

- [1] European Committee for Hyperbaric Medicine. Congress proceedings. Lille, 2004.
- [2] Raman G. A Horizon Scan: Uses of Hyperbaric Oxygen Therapy. Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ, USA, oktober 2005
- [3] Bennett M. The Evidence Basis of Diving and Hyperbaric Medicine – A synthesis of high level clinical evidence with meta analysis, University of New South Wales, 2006
- [4] De Laet C. et al. Hyperbare Zuurstoftherapie: Rapid Assessment, KCE reports vol. 74a. Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, Brussel, maart 2008
- [5] Ritchie K. et al. The clinical and cost effectiveness of hyperbaric oxygen therapy, National Health Service, NHS Quality Improvement Scotland, mei 2008
- [6] Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk, CVZ publicatie 254, 2007

## A Indicaties in eerste screening

### Databases:

Cochrane library (2005-2008)

Medline (2005-2008)

DORCTHIM (database of randomized controlled trials in hyperbaric medicine)

Scopus (2005-2008: ook Duitstalige literatuur)

Aantal referenties: 278

### Cochrane:

14 systematic reviews

27 clinical trials-CCTR

### Indicaties:

(pressure) ulcers

Acute coronary syndrome (C-SR)

Acute ischaemic stroke (C-SR)

Acute pancreatitis

Amyotrophic lateral sclerosis

Bacterial infections

Bisphosphate osteonecrosis of the jaws

Brain injuries

Brown recluse spider bites

Burns

Calciphylaxis

Cerebral palsy

Chronic pain management

Chronic wounds

Chronically recurrent osteomyelitis

Clostridium septicum infections

CO poisoning (C-SR)

Cogan's syndrome

Compromised skin grafts and flaps

Critical limb ischemia

Crohn's disease

Crush injuries

Decompression illness (C-SR)

Delayed onset muscle soreness/closed soft-tissue injury (C-SR)

Dental implants in irradiated bone (C-SR)

Diabetes Mellitus and hypertension

Diabetic wound healing/foot ulcers (C-SR)

Early phase blunt chest injury

Fournier's gangrene

Fractures and non-union fractures (C-SR)

Gasembolism

Gastrointestinal radiation injury

Gliomas

Heart failure

Heat stroke

Height disease  
Hyperbaric orthopedic conditions  
Hypoxia in head/neck cancer  
Idiopathic sudden sensorineural hearing loss (C-SR 2006-2007)  
Infected free bone transplant  
Infertile patients with varicocele  
Interstitial cystitis  
Intra-uterine growth restriction  
Irradiated patients  
Irradiation of head/neck area  
Ischemia reperfusion injury  
Leukemia  
Livedoid vasculopathy  
Long term follow-up locally advanced breast cancer  
Lung cancer metastasis  
Lung transplantation  
Lyme disease  
Malignancies  
Malignant otitis externa (C-SR)  
Middle ear barotraumas  
Migraine and cluster headache (C-SR)  
Multiple Sclerosis  
Muller-Wissler syndrome  
Myocardial infarction  
Myocardial revascularization  
Necrotizing fasciitis  
Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy  
Neuroblastoma  
Osteonecrosis of jaws  
Osteonecrosis of the femoral head  
Osteoradionecrosis  
Penile replantation  
Peripheral nerve repair and regeneration  
Pneumatosis cystoides  
Postoperative infections  
Pulmonary alveolar proteinosis  
Pyoderma gangrenosum  
Radiation induced brachial plexopathy  
Radiation induced haemorrhagic cystitis  
Radiation induced hemorrhagic cystitis  
Radiation induced optic neuropathy  
Radiation induced sequelae affecting the continence organ  
Radiation tissue injury (C-SR)  
Radiation-induced proctopathy (in men treated for prostate cancer)  
Radionecrosis of tumour recurrence after radiation  
Radiosurgical complications  
Soft-tissue radionecrosis  
Squamous cell carcinoma of the mouth  
Stroke  
Sudden sensorineural hearing loss  
Tinnitus

Tissue repair  
Tissue transplantation  
Traumatic amputation  
Tumor hypoxia  
Tumour sensitisation to radiation (C-SR)  
Tympanostomy tube placement  
Wounds and trauma  
Zygomycosis

Artikelen over adverse effects  
Dierexperimentele studies

## B Recente literatuur

### Cochrane reviews HBOT

- Esposito M, e.a.: Interventions for replacing missing teeth, hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants: The Cochrane Database of Systematic reviews 2008, Issue 2.
- Bennett MH, Lehm JP e.a.: Recompression and adjunctive therapy for decompression illness. The Cochrane Database of Systematic reviews 2007, Issue 2.
- Bennett MH, Kertesz T, et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. The Cochrane Database of Systematic reviews 2007, Issue 1.
- Denton AS, Andreyev JJ, Forbes A, Maher J. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2.
- Bennett MH, Feldmeier J et al. Hyperbaric oxygen therapy for tumor sensitization to radiotherapy. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 4.
- Bennett MH, Best TM et al. Hyperbaric oxygen therapy for delayed onset muscle soreness and closed soft tissue injury. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 4.
- Bennett MH, Feldmeier J et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 3.
- Bennett MH, Wasiak et al. Hyperbaric oxygen for acute ischaemic stroke. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 3.
- Bennett M, Jepson N et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 2.
- Juurlink DN, Buckley NA et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 1.
- Philips JS, Jones SEM: Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant treatment for malignant otitis externa The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 2.
- Bennett MH, Stanford R et al. Hyperbaric oxygen therapy for promoting fracture healing and treating fracture non-union. The Cochrane Database of Systematic reviews 2005, Issue 1.
- Bennett MH, Trytko B et al. Hyperbaric oxygen for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. The Cochrane Database of Systematic reviews 2004, Issue 4.
- Villanueva E, Bennett MH et al. Hyperbaric oxygen therapy for thermal burns. The Cochrane Database of Systematic reviews 2004, Issue 2.
- Kranke P, Bennett M et al. Hyperbaric oxygen for chronic wounds. The Cochrane Database of Systematic reviews 2004, Issue 1.
- Bennett M, Heard R et al. Hyperbaric oxygen therapy for multiple sclerosis. The Cochrane Database of Systematic reviews 2004, Issue 1.

**Recent verschenen beschrijvingen in de wetenschappelijke literatuur van RCT's betreffende HBOT:**

- Alex J e.a.: Pretreatment with hyperbaric oxygen and its effects on neuropsychometric dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass: a prospective randomized double-blind trial. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 130 (6). p. 1623-1630 (2005).
- Clarke , L e.a. Hyperbaric Oxygen Treatment of Chronic Refractory Radiation Proctitis: A Randomized and Controlled Double-Blind Crossover Trial With Long-Term Follow-Up . *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* Volume 72 , Issue 1 , p. 134 - 143 (2008)
- Hampson NB e.a.: A prospective randomized controlled clinical trial comparing two hyperbaric treatment protocols for carbon monoxide poisoning. *Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society*, vol. 33 (1), p. 27-32 (2006).
- Hopkins RO e.a.: Apolipoprotein E genotype and response of carbon monoxide poisoning to hyperbaric oxygen therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 176 (10), p. 1001-1006 (2007).
- Jasper BW: Affective outcome following carbon monoxide poisoning: a prospective longitudinal study. *Cognitive and behavioral neurology*, official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology, vol. 18 (2), p. 127-134 (2005).
- Löndahl M e.a.: A prospective study: hyperbaric oxygen therapy in diabetics with chronic foot ulcers. *Journal of wound care*, vol. 15 (10), p. 457-459 (2006).
- Ohguri , H . e.a. Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases . *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* , Volume 67 , Issue 1, p. 248 – 255 (2007).
- Porubsky c e.a.: Hyperbaric oxygen in tinnitus: influence of psychological factors on treatment results. *Journal for Otorhinolaryngol and its related specialties*, vol. 69 (2), p. 107-112 (2007).
- Schoen PJ e.a.: Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effect of hyperbaric oxygen therapy. *Oral Oncology* vol. 43: 379-388 (2007).
- Steele J e.a.: Negative results of a phase II study of hyperbaric oxygen for amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis* vol. 8 (5), p. 274-275 (2007)
- Stiegler P e.a.: Hyperbaric oxygen in tinnitus: influence of psychological factors on treatment results. *Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society*, vol. 33 (6), p. 429-437 (2006).
- Yarnold J: Double blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 77(3), p. 327 (2005).

## C EBRO indeling en toelichting

### Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
<b>A1</b>	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiëntcontrole onderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

### Niveau van conclusie

	Conclusie gebaseerd op
<b>1</b>	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
<b>2</b>	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
<b>3</b>	1 onderzoek van niveau B of C
<b>4</b>	Mening van deskundigen



**Gradering van kwalitatief onderzoek**

Niveau	Studie
++	Geloofwaardige meta-synthese (synoniemen: meta-etnografie, kwalitatieve meta-analyse, meta-studie) van kwalitatieve studies
+	Geloofwaardige studie
+/-	Studie waarvan de geloofwaardigheid twijfelachtig is
-	Weinig geloofwaardige studie

**Toelichting tabel levels of evidence****Gouden standaard**

In de gezondheidszorg worden bij voorkeur diagnostische tests gebruikt die snel, eenvoudig, goedkoop en weinig belastend zijn. Vaak is men er niet helemaal zeker van of dergelijke tests ook werkelijk datgene meten wat ze geacht worden te meten. Om een diagnostische test op zijn merites te kunnen beoordelen, is het noodzakelijk in een bepaalde populatie de met behulp van deze test verkregen uitslagen te vergelijken met de uitkomsten van een ander meetinstrument. Het moet hierbij gaan om een instrument dat op een objectieve, onafhankelijke manier de aanwezigheid of het stadium van dezelfde aandoening meet en waarvan men nagenoeg zeker weet dat het een juist beeld geeft van de werkelijkheid, dat wil zeggen: 100% valide is. Een diagnostische referentietest met een erkende, ideale mate van validiteit wordt wel aangeduid met 'gouden standaard'. Enkele voorbeelden van een gouden standaard zijn de pathologisch-anatomische uitslag bij tumoren, echoscopie bij galstenen of anale temperatuurmeting met behulp van een koortsthermometer bij koorts. Voor veel aandoeningen is echter geen geaccepteerde 'gouden standaard' beschikbaar die definitief uitsluitel geeft over de aanwezigheid van de aandoening in kwestie. Denk bijvoorbeeld aan kwalen als angina pectoris, migraine of psychiatrische ziektebeelden. In dat geval kan vaak worden vergeleken met de best voorhanden zijnde test of kan het lange-termijn beloop van de aandoening als referentietest worden gebruikt. Hierbij is het van belang dat de referentietest de werkelijkheid zo goed mogelijk benadert. Toepassing van een niet-valide referentietest kan leiden tot misclassificatie van zieken en niet-zieken.

Uitkomsten van diagnostische onderzoeken kunnen onderling verschillen omdat verschillende referentietesten zijn gebruikt.

**Voldoende grote serie van patiënten**

Een vaststaand afkappunt voor 'voldoende grote serie' is niet te geven. Of een studie voldoende patiënten omvat is afhankelijk van de aandoening en de uitgangsvraag. In het algemeen kan worden gezegd dat een studie een onvoldoende grote serie van patiënten omvat indien het in de rede ligt om een groter aantal te verwachten. Bij een aandoening die veel voorkomt, bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, zal een ander aantal voldoende zijn dan bij een zeldzame aandoening, zoals familiale hypercholesterolaemie. Indien de uitgangsvraag specifiek geldt voor een klein deel van de patiënten (bijvoorbeeld patiënten met hart- en vaatziekten voor het 40e levensjaar), dan zullen studies die deze vraag beantwoorden naar verwachting minder patiënten bevatten. Dit betekent niet dat de beschikbare studies van minder groot belang zijn.

Een indruk van de nauwkeurigheid van de gevonden effectschatting wordt gegeven

door het 95%-betrouwbaarheidsinterval. Dit interval geeft de boven- en benedengrens aan waarbinnen de werkelijke waarde van het effect of de associatie met 95% aannemelijkheid zal liggen.

### **Diagnostische accuratesse**

De term accuratesse verwijst naar de mate van overeenkomst tussen de test die wordt geëvalueerd (de indextest) en de referentietest. Diagnostische accuratesse kan op verschillende manieren worden gekwantificeerd, bijvoorbeeld via de sensitiviteit, specificiteit, likelihood ratio's, odds ratio's of de 'area onder de receiver-operating characteristic (ROC) curve' (AUC).

Hierbij dient te worden opgemerkt dat een accurate test niet direct inhoudt dat de test ook relevant is voor de klinische praktijk. De vraag of een test relevant is, hangt ook samen met de gevolgen van de test voor de patiënt (hoe invasief is de test) en de verwachte bijdrage van de testuitslag aan de besluitvorming en het te voeren beleid.

### **Megatrials**

Vooralsnog worden de megatrials als een gewone trial beschouwd. Een beknopte studie van de literatuur over megatrials wijst uit dat er geen consensus of een meerderheidsstandpunt bestaat wat het niveau van bewijs van megatrials betreft. Dit is een onderwerp voor verder (literatuur-) onderzoek.

### **Prognose**

Prognostische studies zijn vanwege hun observationele karakter ingedeeld bij etiologische studies. Dit laat onverlet dat er belangrijke verschillen tussen etiologische en prognostische studies zijn. In prognostische studies is het bijvoorbeeld essentieel dat de onderzoeksgroep is samengesteld uit patiënten op een gemeenschappelijk moment in het ziektebeloop. Nader (literatuur-)onderzoek is nodig om een separate indeling voor de methodologische kwaliteit van prognostische studies te onderbouwen.

Om een oordeel te kunnen vormen over de mate waarin een richtlijn toegepast wordt is informatie vanuit de praktijk nodig. Deze informatie kan ondermeer worden verkregen gebruik te maken van indicatoren. Indicatoren zijn meetbare elementen die een aanwijzing geven over de kwaliteit van een bepaald aspect van de zorgverlening. Indicatoren hebben vooral een signalerende functie. Er wordt onderscheid gemaakt in structuur-, proces- en uitkomstindicatoren: - Structuurindicatoren geven informatie over de organisatie van een zorgsysteem of over de omstandigheden die nodig zijn om de gewenste zorg te leveren. Een concreet voorbeeld: 'Percentage diabetesteams met een podotherapeut' of 'aanwezigheid van een stroke unit'. - Procesindicatoren geven informatie over de kwaliteit van het zorgproces. Het gaat om het bepalen van het percentage gevallen waarbij een bepaalde procedure is gevolgd. Om te kijken of een richtlijn in de praktijk wordt toegepast worden vaak procesindicatoren gebruikt. Een concreet voorbeeld: 'het percentage mensen met diabetes dat jaarlijks een oogheelkundig onderzoek krijgt'. - Uitkomstindicatoren richten zich op de uitkomsten (producten/effecten) van zorg. Een concreet voorbeeld: 'het percentage mensen met diabetes dat retinopathie heeft'. Uitkomsten van de zorg hangen af van het proces maar ook van de wensen van de patiënt en van het beschikbare budget en zijn soms maar gedeeltelijk te beïnvloeden. Het ontwikkelen van indicatoren is steeds meer een vast onderdeel van het richtlijnontwikkeltraject. Het daadwerkelijk invoeren en meten van de indicatoren valt buiten de verantwoordelijkheid van de richtlijnwerkgroep. Voor concrete informatie over het ontwikkelen van indicatoren wordt verwezen naar

de online handleiding indicatorontwikkeling (zie [www.cbo.nl/thema/folder20020822130331/handleiding%20indicatorontwikkeling.pdf/view](http://www.cbo.nl/thema/folder20020822130331/handleiding%20indicatorontwikkeling.pdf/view)). Voor meer informatie over het evalueren van indicatoren wordt verwezen naar het Appraisal of Indicators through Research and Evaluation (AIRE) instrument (beschikbaar op [orde.artsennet.nl](http://orde.artsennet.nl)).

*© Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO Handleiding voor werkgroepleden, november 2007*