

## Prosjektplan for Hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose

---

**Prosjektnummer:** ID2017-088

---

**Plan utarbeidet:** 20.04.2018

---

### **Kort tittel** Hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose

**Kort ingress** Folkehelseinstituttet skal på oppdrag fra Bestillerforum RHF/Nye metoder, undersøke effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose.

### **Kort beskrivelse/sammendrag**

Osteonekrose er en beinsykdom som kan utvikle seg slik at beinstrukturen i et eller flere ledd bryter sammen. Leddprotese er ofte det eneste som kan hjelpe pasienten tilbake til normal aktivitet i slike tilfeller. Hyperbar oksygenbehandling (HBO) er foreslått som et behandlingsalternativ som kan bidra til å stoppe utviklingen av osteonekrose og dermed unngå eller utsette behovet for leddprotese. Behandlingen innebærer at pasienten puster inn ren oksygen under forhøyet lufttrykk. Hensikten med denne metodevurderingen er å undersøke effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved HBO-behandling av osteonekrose.

### **English:**

Hyperbaric oxygen therapy for osteonecrosis

The Norwegian Institute of Public Health has been commissioned to assess the effects, safety and cost-effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for osteonecrosis.

Osteonecrosis is a bone disease that can progress to collapse of bone structure in one or more joints. In severe cases, total joint replacement is often the only option that allows patients to resume normal activities. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) may be a joint preserving treatment option. HBOT involves inhaling pure oxygen under pressure. The aim of this health technology assessment is to assess the effects, safety and cost-effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for osteonecrosis.

---

**Prosjektkategori og oppdragsgiver**

---

**Produkt (programområde):** Metodevurdering

---

**Tematisk område:** Medisinsk utstyr

---

**Oppdragsgiver:** Bestillerforum RHF/Nye metoder

---

**Prosjektledelse og medarbeidere**

---

**Prosjektleder:** Hege Kornør

---

**Prosjektansvarlig:** Helene Arentz-Hansen/Øyvind Melien

---

**Interne medarbeidere:** Arna Desser, Ingrid Harboe

---

**Eksterne medarbeidere:** Bernd Mueller (Haukeland universitetssykehus), Ketil Spook (Oslo universitetssykehus), Geir Hallan (Haukeland universitetssykehus). Bidrar til utforming av prosjektplan og rapport, utvelgelse av studier, dataauthenting, kvalitetsvurdering og analyser.

---

**Fagfeller:** Ole Hyldegaard, Marianne Westberg

---

**Plan for erstatning ved prosjektdeltakers fravær:** Prosjektansvarlig utnevner nye prosjektdeltakere

---

**Oppdraget**

Folkehelseinstituttet fikk 20. november 2017 i oppdrag av Bestillerforum RHF å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av hyperbar oksygenbehandling av osteonekrose. Metodevurderingen kan begrenses til å omfatte effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet, og skal inngå som beslutningsgrunnlag når Bestillerforum RHF skal ta stilling til hvorvidt osteonekrose skal være en indikasjon for HBO-behandling i Norge.

**Mål**

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

**Bakgrunn**

*Osteonekrose*

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

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

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

**Tabell 1. Forenklet klassifisering av osteonekrose i femurhodet**

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

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

### *Utbredelse*

Vi kjenner ikke til hvor mange som får sykdommen i Norge, men i USA anslås antallet nye tilfeller hvert år (insidens) til mellom 20 000 og 30 000 (1), og osteonekrose skal ha vært årsaken til rundt 10 % av alle leddproteseoperasjoner i USA (9). I Norge var osteonekrose den primære årsaken til 226 av over 10 000 hofteproteseoperasjoner i 2016 (10).

### *Årsaker*

Osteonekrose kan inntreffe spontant, uten kjent årsak (idiopatisk osteonekrose), som en følgetilstand av for eksempel medikamentbruk, strålebehandling, høyt alkoholforbruk eller sykdom (sekundær osteonekrose), eller som følge av skader (traumatisk osteonekrose) (11). Vi har ikke kunnskap om hvordan de ulike risiko-/årsaksfaktorene forårsaker osteonekrose, men de har til felles at de fører til forstyrrelser i blodtilførselen til beinet. Årsaken til osteonekrose (etiologi) kan ha betydning for behandlingsutfallet.

### *Standard behandling*

Den norske helsetjenesten har ingen klare retningslinjer for leddbevarende behandlingsstrategier ved tidlige stadier av osteonekrose. Oppslagsverket UpToDate anbefaler kirurgiske behandlingsalternativer som oppboring av beinmarg, beinmargstransplantasjon og osteotomi uten at dette fremstår som spesielt godt dokumentert (12). Mulige ikke-kirurgiske tiltak er for eksempel smertestillende legemidler, legemidler som forbedrer blodsirkulasjonen, hvile, ekstrakorporal lydbølgeterapi, pulsete elektromagnetiske felter og hyperbar oksygenbehandling.

### *Hyperbar oksygenbehandling*

Hyperbar oksygenbehandling (HBO) innebærer at pasienten sitter eller ligger i et trykkammer, alene eller sammen med flere, og puster inn 100 % oksygen samtidig som lufttrykket øker. Når ren oksygen inhaleres ved et trykk på 2-2,5 atmosfærer absolutt (ATA), øker oksygeninnholdet i blodplasma fra 0,32 volumprosent, til 4,8-5,76 volumprosent (13). Denne økningen i oksygeninnhold forbedrer oksygentilførselen til beinvevet, reduserer beinmargsødemer og dermed det intraossøse trykket. Det stimulerer også nydanningen av blodkar (angiogenese), som anses å være avgjørende for å stanse og reversere utviklingen av osteonekrose (14). Stimulering av bendannende celler (osteoblaster) og redusert dannelse av benspisende celler (osteoklaster) er også mulige virkningsmekanismer ved HBO (15).

Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling ved Haukeland universitetssykehus har ansvaret for all planlagt (elektiv) HBO-behandling i Norge (16). Her kan mennesker med følgende tilstander få HBO-behandling:

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

I en systematisk oversikt fra Cochrane fant Rollason og medarbeidere én RCT som sammenliknet HBO i tillegg til standard behandling med standard behandling alene (17). Deltakerne i RCTen var voksne med osteonekrose i kjevebeinet etter behandling med

legemiddeltypen bisfosfonat, som brukes til å forebygge og behandle beinskjørhet. Kontrollgruppen som fikk standard behandling hadde større sannsynlighet for bedring etter tre måneder, men på sikt var det ingen forskjell mellom gruppene. RCTen var liten og metodisk svak.

I en systematisk oversikt fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten publisert i 2015 fant Lauvrak og medarbeidere tre RCTer om HBO-behandling av osteonekrose i kjevebeinet som følge av strålebehandling (18). De samme tre RCTene fant Bennett og medarbeidere i en Cochrane-oversikt året etter (19). Metaanalyseresultatene viste blant annet at HBO økte andelen pasienter hvor kjeven ble fullstendig dekket av slimhinne, sammenliknet med kontrollgruppen. De viste også at andelen pasienter med operasjonssår som åpnet seg (dehiscence) var større i kontrollgruppene enn i HBO-gruppene.

Sykdomsårsak og -lokalisasjon kan påvirke behandlingsutsiktene med HBO. For eksempel ser det ut til at sannsynligheten for leddoverlevelse er større for pasienter med idiopatisk eller traumatisk osteonekrose i femurhodet enn for pasienter med osteonekrose som følge av langtids steroidbruk (11). European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) og det amerikanske Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) anbefaler HBO som primær behandling av osteonekrose i kjevebein som følge av strålebehandling (osteoradionekrose) (20;21). Osteoradionekrose i andre bein og femurhodene krese uavhengig av årsak står dessuten på ECHMs liste over mulige indikasjoner for HBO.

HBO har vanligvis få og forbigående bivirkninger (16). Vanlige bivirkninger er vanskeligheter med å utligne trykket i ørene, tretthet og synsendringer som vanligvis går tilbake i løpet av tre måneder. Mer sjeldne bivirkninger er krampeanfallet, klaustrofobi og tannfyllinger som faller ut.

I Norge er følgende tilstander kontraindikasjoner for HBO: graviditet, svært alvorlig hjertesvikt, nylig gjennomgått lungebetennelse, kronisk lungesykdom, kunstige øreknokler, bruk av Antabus og aktiv kreftsykdom (16).

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

## Metoder og arbeidsform

### Litteratursøk

En forskningsbibliotekar utvikler søkestrategien med innspill fra prosjektgruppen. En annen forskningsbibliotekar fagfellevurderer søkestrategien. Endelig søkestrategi publiseres som vedlegg til ferdig metodevurdering. Litteratursøket vil ikke ha avgrensinger når det gjelder publikasjonsår eller språk.

Vi vil søke systematisk etter effekt, sikkerhet og helseøkonomi i følgende databaser:

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

Andre nettsider:

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

Pågående studier:

- ICTRP Search Portal
- ClinicalTrials.gov
- POP database

### Inklusjonskriterier

Populasjon:	Barn og voksne med osteonekrose i hht forfatterens definisjon og klassifiseringssystem, uavhengig av sykdommens stadium, lokalisasjon og årsak
Intervensjon:	Hyperbar oksygenbehandling som innebærer min. 60 minutter per behandlingsepisode og et trykk tilsvarende min. 10 meters dybde/2,0 atmosfærer/1,0 bar overtrykk, alene eller i kombinasjon med annen behandling
Sammenlikning:	Ingen behandling, «sham treatment», andre behandlingsformer
Utfall:	Leddoverlevelse (utsatt/forhindret behov for protese; gjelder primært osteonekrose i hofteledd), smerter, livskvalitet (som kan brukes i helseøkonomiske analyser <sup>1</sup> ), radiologiske funn, rapporterte bi-/skadevirkninger
Studiedesign:	Systematiske oversikter av middels til høy kvalitet i hht sjekklisten i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (22). Hvis vi finner flere

---

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

systematiske oversikter som dekker en og samme problemstilling, inkluderer vi den mest oppdaterte av høyest kvalitet. Hvis vi ikke finner systematiske oversikter som dekker våre inklusjonskriterier, inkluderer vi primærstudier med følgende studiedesign:

- Randomiserte kontrollerte studier
- Ikke-randomiserte kontrollerte studier
- Kontrollerte før-og-etter-studier
- Kohortstudier
- Kasus-kontrollstudier

Vi inkluderer dessuten kasserier med minst to kasus når det gjelder spørsmål om sikkerhet ved behandlingen.

**Eksklusjonskriterier:**

- Profylaktisk behandling mot utvikling av osteonekrose hos f.eks. pasienter behandlet med steroider eller bestråling
- Knusningsskader
- Kommentarer, editorials, letters, konferanseabstracts og andre korte formidlingsformer som ikke inneholder data

### *Utvelgelse av studier*

To medarbeidere fra prosjektgruppen gjør uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi bestiller utvalgte referanser i fulltekst, og gjør uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skal inkluderes. Ved uenighet trekker vi en tredje prosjektmedarbeider inn for om mulig å bidra til konsensus. Vi bruker det elektroniske verktøyet Covidence i utvelgelsesprosessen.

### *Dataauthenting*

Én av prosjektmedarbeiderne henter ut følgende data fra de inkluderte studiene:

- Studien (design, førsteforfatter, publikasjonsår, land)
- Deltakerne (antall, kjønn, alder, osteonekrosens lokalisasjon, stadium, årsak, komorbiditet)
- HBO-behandlingen (hyppighet, varighet, trykk, type trykkammer, ev. tilleggsbehandling)
- Kontrollbetingelsen (dose, hyppighet, varighet, oppfølging)
- Utfall (målemetode, måletidspunkt(er), utfallsmål, frafall)

En annen prosjektmedarbeider sjekker at dataene stemmer.

### *Kvalitetsvurdering av studier*

Vi vurderer den metodiske kvaliteten av enkeltstudiene ved hjelp av sjekklister i håndboka Slik oppsummerer vi forskning (22). Valg av sjekklister vil følge studiedesign. To medarbeidere gjør denne kvalitetsvurderingen for intern validitet, uavhengig av hverandre. Ved uenighet trekker vi en tredje prosjektmedarbeider inn for å bidra til enighet.

### *Analyser*

Vi sammenstiller resultatene fra de inkluderte studier i metaanalyser der det er mulig. Det vil si at studiene må være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon,

sammenlikning og utfallsmål. Fordi sykdomsstadium, lokalisasjon og etiologi kan ha betydning for utfallet av HBO (se bakgrunnsdelen innledningsvis i denne prosjektplanen), utfører vi subgruppeanalyser for disse faktorene der vi finner tilstrekkelig datagrunnlag. Ulike kontrollbetingelser vil også ha betydning for utfallene av HBO og vil derfor også inngå i subgruppeanalyseplanen. For dikotome utfall, som leddoverlevelse, beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For dikotome utfall i kasus-kontrollstudier beregner vi odds ratio (OR) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall, som smertegrad, beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) der utfallsmålene er identiske, og standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) der utfallsmålene er forskjellige. Også for kontinuerlige utfall vil vi beregne 95 % KI. Vi bruker random effects-modellen i analysene. Vi beregner også RR, MD og SMD med 95 % KI for enkeltstudier der forskerne ikke har oppgitt disse tallene selv. Alle analyser utføres i programvaren Review Manager (RevMan).

### *Vurdering av tillit til effektestimater*

Vi vurderer vår tillit til resultatene ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Vurderingen gjøres av to personer, uavhengig av hverandre. Vi bruker dataverktøyet [Guideline Development Tool \(GDT\)](#).

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

**Tabell 2. GRADE-kategoriens betydning for påliteligheten av effektestimater**

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

### *Helseøkonomi*

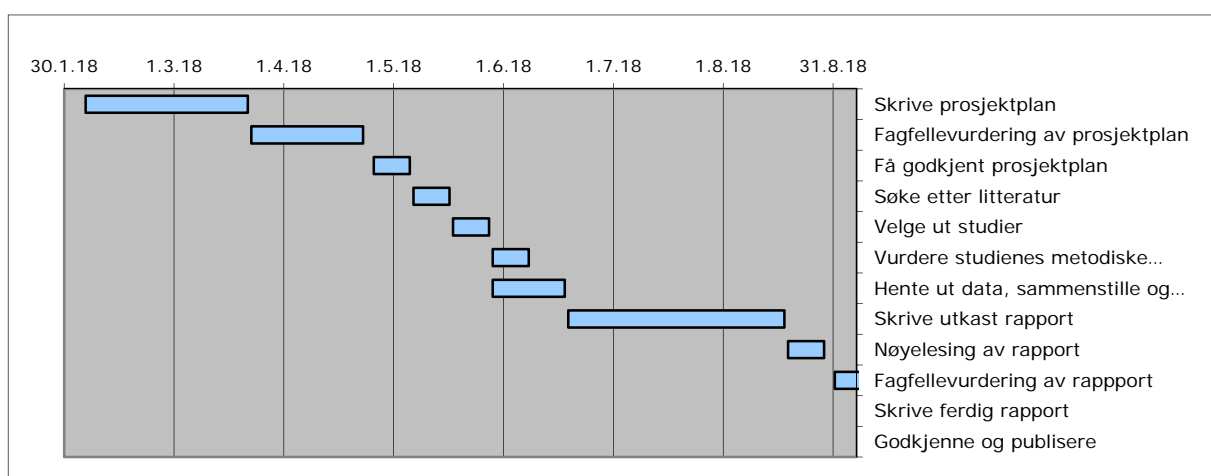
Dersom vi identifiserer helseøkonomiske studier med relevans for problemstillingene, vil vi omtale dem og bygge en egen modell basert på disse hvis det er hensiktsmessig. Vi vil utarbeide analyser basert på dokumentasjon av effekt og sikkerhet identifisert i vårt systematiske litteratursøk. Vi beregner og beskriver norske kostnader knyttet både til intervensjonen og sammenlikning. Dersom det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for klinisk effekt, vil vi utføre en kostnadseffektivitets-analyse med kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY) som utfallsmål. Dersom det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon, vil andre analyser kunne



være aktuelle. Vi vil avgjøre valg av metoder for helseøkonomiske analyser når utkast av resultater fra den systematisk oppsummerte forskningen foreligger. I tillegg vil vi utarbeide en analyse av budsjettmessige konsekvenser ved en eventuell innføring av hyperbar oksygenbehandling for pasienter med osteonekrose som rutinebehandling i Norge.

### Aktiviteter, milepæler og tidsplan

Oppgave	Ansvarlig	Startdato	Kalender- tid i dager	Sluttdato	Reelt tidsforbruk i mnd-verk (overføres budsjettet)
Skrive prosjektplan	HK	05.02.2018	45	22.03.2018	10
Fagfelleevaluering av prosjektplan	HK	23.03.2018	31	23.04.2018	3
Få godkjent prosjektplan	HK	26.04.2018	10	06.05.2018	3
Søke etter litteratur	IH	07.05.2018	10	17.05.2018	10
Velge ut studier	HK	18.05.2018	10	28.05.2018	15
Vurdere studienes metodiske kvalitet	HK	29.05.2018	10	08.06.2018	10
Hente ut data, sammenstille og gradere	HK	29.05.2018	20	18.06.2018	20
Skrive utkast rapport	HK	19.06.2018	60	18.08.2018	20
Nøyelesing av rapport	HK	19.08.2018	10	29.08.2018	3
Fagfelleevaluering av rapport	HK	01.09.2018	10	11.09.2018	3
Skrive ferdig rapport	HK	12.09.2018	30	12.10.2018	10
Godkjenne og publisere	LJ	13.10.2018	30	12.11.2018	3



**Oppstartsdato:** 20.11.2017

**Sluttdato:** 12.11.2018

### Publikasjon/formidling

Godkjent prosjektplan registreres i databasene PROSPERO (Centre for Reviews and Dissemination University of York) og POP (EUnetHTA). Den blir deretter lagt ut på FHI's hjemmesider, og det lages en kort nettomtale av prosjektet. Prosjektet vil resultere i en rapport som først og fremst er beregnet for oppdragsgiver, men som også skal kunne leses av et bredt publikum. Rapporten skal skrives i klart språk. Vi vil publisere rapporten og en nyhetssak om den på FHI.no to uker etter oversendelse til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportens innhold som en eller flere artikler i vitenskapelige tidsskrifter.

## Risikoanalyse

RISIKOELEMENT	SANNSYNLIGHET	KONSEKVENNS
<b>Stor mengde inkluderte studier</b>	Liten	Vi må involvere flere medarbeidere
<b>Vansker med å skaffe fagfelle</b>	Middels	Forsinkelse
<b>Sykdom</b>	Liten	Forsinkelse

Tiltak for å begrense risikoelementenes sannsynlighet og konsekvens:  
Avdelingsdirektørgruppen tar avgjørelser knyttet til mulig forsinkelse

## Indeksering for hjemmesiden

Osteonekrose, avaskulær nekrose, hyperbar oksygenbehandling, HBO

## Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier

Lauvrak V, Frønsdal KB, Ormstad SO, Vaagbø G, Fure B. Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår. Forskningsoversikt 2015. ISBN (elektronisk): 978-82-8121-945-8, ISSN (elektronisk): 1890-1298.

## Referanser

1. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World journal of orthopedics* 2015;6(8):590-601.
2. Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, Glyn-Jones S, Prieto-Alhambra D, Judge A, et al. The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study. *The Lancet* 389(10077):1424-30.
3. National Joint Registry for England Wales Northern Ireland and the Isle of Man. 14th Annual Report. Surgical data to 31 December 2016. [lest 16. februar]. Tilgjengelig fra: <http://www.njrreports.org.uk/Portals/0/PDFdownloads/NJR%2014th%20Annual%20Report%202017.pdf>
4. Gardeniers J. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO committee on terminology and classification. *ARCO Newsletter* 1992;4(4):41-6.
5. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67(1):3-9.
6. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(1):34-41.
7. Choi H-R, Steinberg ME, Y. Cheng E. Osteonecrosis of the femoral head: diagnosis and classification systems. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2015;8(3):210-20.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2014;72(10):1938-56.
9. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *The New England journal of medicine* 1992;326(22):1473-9.
10. Nasjonal kompetansetjeneste for leddproteser og hoftebrudd. Årsrapport. Bergen: Helse Bergen HF Ok, Haukeland universitetssjukehus; 2017.
11. Koren L, Ginesin E, Melamed Y, Norman D, Levin D, Peled E. Hyperbaric oxygen for stage I and II femoral head osteonecrosis. *Orthopedics* 2015;38(3):e200-5.
12. Jones LC, Mont MA. Osteonecrosis (avascular necrosis of bone). *UptoDate*. [oppdatert 8. nov. 2016; lest 20. feb. 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/osteonecrosis-avascular-necrosis-of-bone#H37>
13. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Ramon Y, Levin D, Norman D, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85(3):371-5.
14. Uzun G, Mutluoglu M, Ersen O, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a review of the current literature. *Undersea Hyperb Med* 2016;43(3):189-99.
15. Hadi HA, Smerdon G, Fox SW. Osteoclastic resorptive capacity is suppressed in patients receiving hyperbaric oxygen therapy. *Acta orthopaedica* 2015;86(2):264-9.
16. Helse Bergen Haukeland universitetssykehus. Hyperbarmedisin. Velkommen til behandling. Bergen: Helse Bergen Haukeland universitetssykehus; 2018.
17. Rollason V, Laverriere A, MacDonald LC, Walsh T, Tramer MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008455.
18. Lauvrak V, Frønsdal K, Ormstad S, Vaagbø G, Fure B. Effekt av hyperbar oksygenbehandling ved senskader etter stråleterapi eller diabetiske fotsår. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; helsetjenesten Nkf; 2015.
19. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;(4).
20. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med* 2017;47(1):24-32.
21. Weaver L, red. Hyperbaric oxygen therapy. Indications. 13 utg. Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2014.
22. Slik oppsummerer vi forskning. Metodebok. Folkehelseinstituttet. [lest 10. jan. 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>