

Protokol

Titel:

Automatiseret ilttilførsel med O2matic til indlagte patienter med forværring i KOL.

Forsøgsansvarlige:

Koordinerende forsøgsansvarlig: Ejvind Frausing Hansen¹

Forsøgsansvarlige: Ejvind Frausing Hansen¹, Jens Dahlgaard Hove¹, Christian N. Meyer², Uffe Bødtger³, Lise Notander Clausen⁴ og Jens Ulrik Stæhr Jensen⁵

Forsøgssteder:

1. Amager og Hvidovre Hospital, Medicinsk Enhed, Kettegaard allé 30, 2650 Hvidovre
2. Sjællands Universitetshospital, Roskilde, Medicinsk afdeling, Sygehusvej 10, 4000 Roskilde
3. Næstved Sygehus, Lungemedicinsk afdeling M1, Ringstedgade 61, 4700 Næstved
4. Nordsjællands Hospital, Hillerød, Lunge- og infektionsmed. afd., Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød
5. Herlev-Gentofte Hospital, Medicinsk afdeling, Niels Andersensvej 65, 2900 Hellerup

Sponsor:

O2matic ApS, Nørrelundvej 10, 2730 Herlev, CVR-nummer: 38896636

Kontaktperson: Okan Görgen

Øvrige deltagende institutioner og firmaer:

Pactor A/S, Nørrelundvej 10, 2730 Herlev, Tel: +45 70 25 60 50, www.pactor.dk

Kontaktpersoner: Farzad Saber

Greendale Medical Engineering AG, Mettlenstrasse 11, 6363 Fürigen, NW, Switzerland,

Tel: +45 40 24 42 41, www.greendaleag.com

Kontaktperson: Lars Seier-Petersen

Danmarks Tekniske Universitet, Institut for elektroteknologi, Elektrovej, Bygning 326, 2800 Kgs. Lyngby, www.dtu.dk

Kontaktpersoner: Nils Axel Andersen, Søren Hansen

Innovationsfonden, Østergade 26A, 4 sal, 1100 København K, <https://innovationsfonden.dk>

Kontaktperson: Lars Winther

Version 1.3

Dato: 24. September 2018

Indholdsfortegnelse

Baggrund	Side 3
Formål	Side 5
Design	Side 6
Metode	Side 8
Sikkerhed	Side 10
Follow-up	Side 10
Datahåndtering og statistisk analyse	Side 10
Kvalitetskontrol	Side 11
Monitorering	Side 12
Uddannelse og træning	Side 13
Publikation	Side 13
Projektets varighed og afslutning	Side 14
Risikohåndtering	Side 14
Rekruttering af forsøgspersoner	Side 14
Projektstyring og ansvar	Side 15
Etiske overvejelser	Side 16
Budget	Side 16
Finansiering	Side 17
Protokoltillæg per 12. februar 2018	Side 18
Referencer (protokol)	Side 19
Bilag 1: Litteraturstudie	Side 20
Referencer (litteraturstudie)	Side 23

Baggrund

Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL) er en progredierende kronisk lungesygdom som medfører tiltagende symptomer i form af åndenød, hoste og slim samt tiltagende destruktion af lungevævet. Der er ofte en betydelig angstkomponent betinget af frykten for ikke at kunne få luft. Dertil kommer episodiske forværringer i sygdommen, hvor åndenød ved anstrengelse ledsages af åndenød i hvile, som ikke forsvinder trods øget inhalationsmedicinsk behandling med luftvejsudvidende medicin. Exacerbation i KOL defineres som en akut forværring af de respiratoriske symptomer ved KOL som medfører behov for en supplerende behandling. Symptomerne omfatter øget dyspnø, øget sputum-volumen, øget sputum-purulens og hoste (1). Forværringerne inddeles i milde, moderate og svære, hvor de sidstnævnte medfører hospitalsindlæggelse eller skadestuebesøg (1). I Danmark er der skønnet 430.000 personer med KOL hvoraf 40.000 har spirometrisk svær eller meget svær KOL med en lungefunktion under 50 % af forventet (2). I takt med at lungefunktionen forringes øges risikoen for forværringer, herunder risikoen for svære forværringer som medfører indlæggelse. Under indlæggelse vil patienterne blive behandlet med højdosis inhaleret bronkodilaterende medicin, systemisk steroid, ilttilskud, ofte antibiotika og i de sværeste tilfælde noninvasiv eller invasiv ventilationsstøtte. Trods denne behandling er indlæggelser med KOL exacerbation forbundet med en høj dødelighed, idet 10 % dør indenfor 30 dage efter indlæggelsen (3). Under indlæggelsen har mange patienter både et hypoksisk og hyperkapnisk respirationssvigt, og 11 % vil modtage non-invasiv ventilation for at understøtte deres vejrtrækning (3). Der var i 2016 godt 23.000 indlæggelser på danske sygehuse med KOL exacerbation med et skønnet forbrug af sengedage på ca. 100.000 per år (3).

Iltbehandlingen af hypoksien er en central del af behandlingen af de indlagte patienter med KOL exacerbation, og størstedelen af de indlagte patienter modtager supplerende ilttilskud i en del af indlæggelsesforløbet – oftest startende med moderat-højt ilttilskud, som så aftrappes i takt med, at tilstanden stabiliseres. Iltbehandlingen er ofte livreddende og det vil af etiske årsager være umuligt at undersøge effekten af iltbehandling i et placebokontrolleret design. Ud fra fysiologiske argumenter tilstræber man at holde det arterielle blods iltmætning indenfor et interval på typisk 88 – 92 %, idet en for lav iltmætning øger risikoen for vævsskader og øger belastningen på hjertet, mens en for høj iltmætning hos nogle patienter forværrer ventilations-perfusions-mismatch, hæmmer vejrtrækningen og dermed øger risikoen for CO₂-ophobning, der kan medføre behov for mekanisk ventilationsstøtte. De internationale GOLD-retningslinjer anbefaler således, på et overvejende empirisk grundlag, at ilttilskud under indlæggelse titreres til en iltmætning på 88-92 % og at blodgasserne hyppigt kontrolleres for at sikre tilstrækkelig oxygenisering uden ophobning af CO₂ eller deraf følgende acidose (1). Selv om evidensen på området af ovennævnte etiske årsager er sparsom, er det dog vist i en undersøgelse i præhospital regi, at kontrolleret ilttilskud med tilstræbt iltmætning på 88-92 % sammenlignet med ukontrolleret høj ilttilskud på 6-10 liter/min reducerede dødeligheden med 78 % og mindskede risikoen for hyperkapni og acidose (4). I en retrospektiv opgørelse med 680 patienter med exacerbation i KOL, fandt man at både hypoksi og hyperoksi var forbundet med en betydelig forøget risiko for alvorlige komplikationer i form af hyperkapnisk respirationssvigt, behov for assisteret ventilation eller død (5). I andre akutte medicinske tilstande som f.eks. akut koronart syndrom, hjertesvigt og iskæmisk apopleksi er der også studier, der indikerer, at hyperoksi kan være skadelig, formentlig som følge af iltinduceret vasokonstriktion, hvorfor man formentlig også i disse tilstande bør tilstræbe en kontrolleret ilttilførsel med target-saturation på 90 – 94 % (6).

Trods vigtigheden af iltbehandling, og på trods af fysiologisk rationale og evidens for at kontrollere ilttilskuddet så patienten undgår hypoksi eller utilsigtet høj iltmætning, så foregår kontrollen med ilttilskuddet under indlæggelse såvel i Danmark som internationalt på en måde, som ikke sikrer, at patientens iltmætning ligger indenfor det ønskede interval. Ilttilskuddet vil typisk initialt blive doseret efter måling af blodgasser eller blot en ikke-invasiv måling af iltmætning med pulsoxymetri, hvor iltmætningen kan aflæses efter få sekunders måling. Ilttilskuddet vil blive tilført enten via et nasalkateter eller via en ansigtmaske, hvor ilten blandes med atmosfærisk luft via huller i masken. Når iltbehandlingen er startet, findes der algoritmer for, hvor hyppigt den skal kontrolleres. I Region Hovedstaden og Region Sjælland anvendes en vejledning vedrørende Early Warning Score (EWS), der beskriver hyppigheden af kontrol med de vitale værdier herunder iltmætning (7). For de mest stabile patienter med lav EWS-score skal værdierne kontrolleres minimum 2 gange i døgnnet, og med tiltagende høj EWS-score stiger observationshyppigheden til hver 6. time, hver 4. time, hver time og for de mest ustabile hver 30. minut. Den traditionelle observations- og justeringsmetode er ikke blot tidskrævende for plejepersonalet, men er også insufficient, da den ikke er baseret på en kontinuerlig observation og justering, men på øjeblikbilleder af patientens tilstand med et ofte stort tidsinterval mellem observationerne.

Som følge af dette forhold har flere forskergrupper arbejdet på at udvikle en metode, som kan automatisere observation af iltmætning og den deraf følgende justering af ilttilskuddet. Der findes etablerede monitoreringssystemer med alarmeringsfunktioner, som kontinuerligt overvåger iltmætningen, og disse systemer anvendes i stigende omfang på akutmodtagelser og semiintensive sengeafsnit. Der er imidlertid ikke koblet nogen justeringsfunktion på monitoreringen, og justeringen er således fortsat baseret på at plejepersonalet observerer en u hensigtsmæssig iltmætning, evt. via en alarmfunktion, og derefter manuelt justerer ilttilskuddet via en iltreguleringsventil. Når en justering er foretaget er det endvidere nødvendigt at observere igen efter få minutter for at se, om justeringen har haft den ønskede effekt, så denne proces er fortsat tidskrævende og usikker. En canadisk forskergruppe har udviklet et closed-loop system (FreeO₂), som er et integreret udstyr, der kontinuerligt monitorer iltmætningen ved hjælp af pulsoxymetri og ligeledes kontinuerligt justerer ilttilskuddet med den ambition at holde iltmætningen indenfor det ønskede interval. I en undersøgelse, hvor der indgik 25 patienter med automatiseret iltkontrol med FreeO₂ og 25 patienter med konventionel manuel justering, var FreeO₂ signifikant bedre end manuel kontrol til at holde iltmætningen indenfor det ønskede interval (81 % af tiden versus 51 %)(8). Tiden med hyperoksi (iltmætning > 5 % over target) var signifikant lavere med FreeO₂ (1,5 % af tiden versus 10,4 %). Tiden med hypoksi (iltmætning under 85 %) var ligeledes signifikant lavere med FreeO₂ (0,2 % af tiden versus 2,3 %). Samtidig med en bedre iltmætnings kontrol med FreeO₂ var det gennemsnitlige ilttilskud også mindre end ved manuel dosering, idet patienterne med FreeO₂ i gennemsnit fik 0,7 liter/min mod 1,2 liter/min ved manuel kontrol. Studiet havde ikke statistisk styrke til at se på sundhedsøkonomiske parametre, men der var en ikke-signifikant reduktion i varigheden af iltbehandling på 1,8 dage i FreeO₂ gruppen og en ligeledes ikke-signifikant reduktion i indlæggelsestiden på 2,6 dage med FreeO₂ (p=0,051). Der er efterfølgende publiceret et studie med 187 patienter med hypoksi, som i et 3-timers forløb i en akut modtagelse blev randomiseret til enten FreeO₂ eller manuel kontrol og justering (9). Denne undersøgelse viste også, at patienterne lå i længere tid i det optimale iltinterval med FreeO₂ end ved manuel kontrol (81 % af tiden versus 52 %). Der indgik både hypoksiske og hyperkapniske patienter i undersøgelsen, og begge grupper opnåede en signifikant forøgelse af tiden i korrekt iltinterval med FreeO₂. Ilttilskuddet blev

endvidere signifikant hurtigere udtrappet i FreeO₂ gruppen. For detaljeret gennemgang af litteraturen henvises til Bilag 1 med litteraturoversigten.

Siden 2011 har en dansk forskergruppe arbejdet med et tilsvarende closed-loop system, O₂matic, som er udviklet i et samarbejde mellem Hvidovre Hospital, firmaet Pactor og Danmarks Tekniske Universitet. De første prototyper er testet på Copenhagen Academy for Medical Education og Simulation (CAMES), hvor der i simulationsmodeller af KOL exacerbationer er fundet, at O₂matic er bedre end fast ilt dosering til at holde iltmætningen indenfor det ønskede interval. KOL exacerbationer bestod i realistiske simulationer af ændringer i luftvejsdynamikken, som medførte øget og efterfølgende reduceret iltbehov (CAMES-rapport). O₂matic er modsat FreeO₂ baseret på, at det ønskede interval for iltmætning angives, mens man i FreeO₂ skal angive en target-værdi. Algoritmen for FreeO₂ er ikke beskrevet i litteraturen. I O₂matic sker justeringen af ilttilskuddet med steps, som er proportionale med afvigelsen fra det ønskede interval, og der er individuelle alarmgrænser for lav O₂ og for overskridelse af maksimal ilt dosering. Der er endvidere alarmering for høj og lav puls og der er alarmering ved tab af signal. Der er i O₂matic defineret standardprofiler med forud definerede intervaller for iltmætning og ilttilskud samt alarmgrænser, og der er endvidere mulighed for brugertilpassede profiler, hvor læger og plejepersonale tilpasser til den enkelte patients behov.

O₂matic er nu efter 3 prototyper udviklet og fremstillet i en version, der er i overensstemmelse med kravene i Medical Device Direktivet. Den er derfor klar til et protokolleret og kontrolleret klinisk studie, hvor en automatiseret og kontinuerlig iltkontrol og iltjustering afprøves overfor manuel kontrol og justering hos patienter med indlæggelseskrævende exacerbation i KOL og behov for ilttilskud under indlæggelsen.

Formål

Formålet med projektet er at undersøge om iltkontrol med anvendelse af O₂matic er bedre end konventionel iltkontrol til at holde iltmætningen indenfor det ønskede interval hos indlagte patienter med iltbehov under en forværring i KOL.

I to delstudier (pilotstudie og hovedstudie) vil følgende primære og sekundære endepunkter blive belyst:

Første delstudie (pilotstudie):

Primære endepunkt:

- Tid i ønsket iltinterval sammenlignet med manuel kontrol

Sekundære endepunkter:

- Tid med meget lav iltmætning i blodet (SAT < 85 %) sammenlignet med manuel kontrol.
- Tid med lav iltmætning i blodet (SAT under interval men ikke < 85 %) sammenlignet med manuel kontrol.
- Tid med høj iltmætning i blodet (SAT over interval) sammenlignet med manuel kontrol.

Andet delstudie (hovedstudie):

Primære endepunkter

- Median varighed af iltbehandling med O2matic og manuel kontrol.
- Median varighed af indlæggelse med O2matic og manuel kontrol (respiratorisk stabil til udskrivelse).

Sekundære endepunkter

- Andel patienter udtrappet af iltbehandling efter hhv. 1 og 3 dage.
- Andel patienter som er respiratorisk stabile efter hhv. 1 og 3 dage.
- Tid i ønsket SpO₂-interval med O2matic og med manuel kontrol.
- Tid med betydende hypoksi (SpO₂ < 85 %) med O2matic og manuel kontrol.
- Tid med lettere hypoksi (SpO₂ under interval men ikke under 85 %) med O2matic vs. manuel.
- Tid med SpO₂ over ønsket interval med O2matic og manuel kontrol.
- Antal og varighed af iltrelaterede sygeplejehandlinger med O2matic og manuel kontrol.
- Tryghed og oplevelse af angst og åndenød med O2matic og manuel kontrol, beskrevet ved primært følgende validerede spørgeskemaer: HADS-A, CRQ, VAS-score.

De primære endepunkter i delstudie 2 er defineret på følgende vis:

- **Varighed af indlæggelse til respiratorisk stabil defineret ved følgende kriterier:**
 - Udtrappet af ilttilskud jf. nedenstående definition på dette.
 - Ikke planlagt til at modtage intravenøs medicin i det kommende døgn.
 - Har maksimalt modtaget nebuliseret bronkodilaterende behandling 2 gange de seneste 12 timer.
 - Har ikke modtaget CPAP-behandling indenfor de seneste 12 timer.
- **Udtrapping af iltbehandling er defineret ved følgende kriterier:**
 - Iltbehandlingen seponeres når patienten ved Early Warning Score (EWS-måling) ligger indenfor det ønskede iltinterval uden at der gives ilttilskud (tidspunkt for denne EWS-måling defineres som seponeringstidspunkt for ilten). O2matic-monitorering stoppes.
 - Iltbehandling ophørt og ikke genoptaget indenfor de næste 6 timer.

Design

Første delstudie (pilotstudie):

Der inkluderes 20 patienter i et crossover design hvor patienterne i tilfældig rækkefølge får påsat O2matic i aktiv iltjusterende mode i 4 timer og i monitoreringsmode i 4 timer. Undersøgelsen foregår i dagtid over 2 dage med minimum 16 timer mellem de 2 faser. I aktiv mode foretages justering af ilttilskuddet automatisk på baggrund af feedback fra apparatets saturationsmåler. I monitoreringsmode registrerer O2matic

kontinuerligt iltmætningen, men fungerer i øvrigt som et manuelt iltflowmeter hvor det er sygeplejersker der justerer ilttilskuddet ud fra gældende retningslinjer for overvågning af patienterne (Region Hovedstadens EWS-vejledning). Første delstudie foregår på 2 centre (Hvidovre og Gentofte).

Inklusions- og eksklusionskriterier er som beskrevet i hovedstudiet med undtagelse af at patienterne kan inkluderes i hele indlæggelsesforløbet og ikke kun indenfor de første 48 timer af indlæggelsen.

Andet delstudie (hovedstudiet):

Der inkluderes 300 patienter i et parallelt design, hvor patienterne randomiseres til enten at få påsat O2matic i aktiv iltjusterende mode i op til 3 dage eller O2matic i monitoreringsmode med manuel iltjustering i op til 3 dage. I aktiv mode foretages justering af ilttilskuddet automatisk på baggrund af feedback fra apparatets saturationsmåler. I monitoreringsmode registrerer O2matic kontinuerligt iltmætningen, men fungerer i øvrigt som et manuelt iltflowmeter hvor det er sygeplejersker der justerer ilttilskuddet ud fra gældende retningslinjer for overvågning af patienterne (Region Hovedstadens EWS-vejledning). Andet delstudie foregår som multicenter-studie på 5 hospitaler som hver inkluderer ca. 60 patienter.

Det vil ikke være muligt at blinde studiet for det kliniske personale eller de deltagende patienter, da der skal foretages manuelle iltjusteringer i kontrolgruppen, men ikke i O2matic-gruppen.

Inklusionskriterier:

- Patienter med en verificeret KOL-diagnose med FEV1/FVC < 0,70.
- Alder ≥ 35 år
- Indlæggelse forårsaget af forværring i KOL-sygdommen (klinisk vurdering).
- Behov for yderligere indlæggelse (dvs. mere end de initiale 48 timer) bedømt ved specialist på anden dag af indlæggelsen.
- Behov for ilttilskud på anden dagen af indlæggelse (iltmætning ≤ 88 % uden ilttilskud).
- Patienter med KOL og samtidig pneumoni kan inkluderes.
- Kognitivt i stand til at forstå undersøgelsen.
- Villig til at afgive mundtligt og skriftligt informeret samtykke. Samtykke- og fuldmagtserklæring skal være underskrevet før patienten kan inkluderes i studiet.

Eksklusionskriterier:

- Behov for ventilatorisk støtte fraset intermitterende CPAP i første eller andet indlæggelsesdøgn.
- Betydende co-morbiditet som kan påvirke indlæggelsestid (ukontrolleret hjertesygdom, tromboembolisk sygdom, dysreguleret diabetes, cancer, pneumothorax).
- Astma eller anden sygdom som betinger krav om høj iltmætning.
- Fertile kvinder (< 55 år) uden negativ graviditetstest ved inklusion. Kvinder med alder < 55 år skal endvidere anvende sikker antikonception under undersøgelsen.
- Verificeret lungeemboli indenfor de seneste 2 uger før inklusion.
- Sproglig eller kognitiv barriere for adhærans til undersøgelsesprotokollen.

Metode

Patienterne randomiseres på dag 2 af indlæggelsen, efter at der er indhentet informeret samtykke, i forholdet 1:1 til konventionel iltbehandling eller O2matic-iltbehandling (delstudie 2). I delstudie 1, som er et crossoverstudie, gælder randomiseringen rækkefølgen af automatiseret og manuel iltkontrol. Randomiseringen sker webbaseret på <https://www.randomizer.org>, og der anvendes blokrandomisering med 10 i hver blok. Screenede patienter registreres i screeningslog og inkluderede patienter registreres i identifikationslog. Begge dokumenter findes i Trial Master File.

Patienterne stratificeres i delstudie 2 forud for randomiseringen til saturationsinterval 88-92 % eller 90-94 %. Som udgangspunkt vælges saturationsinterval 88-92 %, men 90-94 % kan vælges hos patienter som opfylder følgende betingelse:

- Ikke tidligere modtaget respiratorbehandling eller non-invasiv ventilation.
- Ikke demonstreret tilbøjelighed til hyperkapni (aktuel eller tidligere blodgasanalyser med $pCO_2 > 6$ kPa).

Patienter i den aktive gruppe får påsat kontinuerlig saturationsmåler koblet til O2matic og ilttilskuddet reguleres af O2matic. Udstyret sættes som standard til en ilt dosering på 0 til 6 liter ilt/ minut. Til ilttilførsel anvendes et standard dobbeltløbet nasalkateter og der anvendes ufulgtet ilt. Saturationsmåleren påsættes så vidt muligt en finger på den non-dominante hånd. Afvigelse mht. iltinterval, saturationsinterval eller anvendt iltdevice (nasalkateter, maske, fugtning) begrundes og dokumenteres i CRF. Patienter i kontrolgruppen får ligeledes påsat saturationsmåler koblet til O2matic, som kontinuerligt monitorerer iltmætningen og tilfører ilt, men med manuel justering af ilttilskuddet. O2matic udstyret vil i kontrolgruppen blive sat i registrerings-mode, hvor kun aktuel ilt dosering fremgår af skærmen, mens saturation og puls ikke vises. Ligeledes er alarmer for saturation, puls og iltflow slukket, mens tekniske alarmer fortsat er aktive. Iltbehandlingen i kontrolgruppen foregår ved manuel iltmåling med vanligt pulsoxymeter, f.eks. via EWS-stander, og efterfølgende justering af ilttilførslen manuelt på O2matic. Interval for måling og justering er i henhold til EWS-retningslinjer (7) og i øvrigt efter klinisk skøn hos læger og plejepersonale. Antallet af målinger og justeringer noteres. Hos patienter i den aktive arm kan man manuelt overtage kontrollen med iltbehandlingen via O2matic, såfremt det på grund af patientens tilstand skønnes uhensigtsmæssigt at fastholde den automatiske justering, f.eks. hvis der akut er behov for at opnå en højere iltmætning end fastsat i intervallet. Alle patienter får registret respirationsfrekvensen via pulsoxymeter og O2matic, men respirationsfrekvensen kan ikke aflæses på udstyret og indgår ikke i alarmeringsalgoritmen.

Alle patienter i såvel aktiv gruppe som kontrolgruppe får monitoreret saturation, puls og andre vitale værdier manuelt ved sygeplejepersonalet i henhold til vejledning vedr. Early Warning Score (7). Denne vejledning beskriver hyppigheden af måling af vitale værdier, og handlingsalgoritme for ændring af observationshyppighed og evt. lægelig vurdering og plan, i relation til den målte EWS-score.

Ved inklusion i studiet foretages følgende registreringer:

- Fødselsdato, alder og køn
- Højde, vægt og BMI
- Målt aktuel lungefunktion med FEV1, FVC og FEV1/FVC
- Klassificering i GOLD 1-4 og GOLD A-D
- Systematisk screening for co-morbiditeter
- Rygeanamnese med pakkeår og aktuel rygestatus
- Thoraxrøntgen med +/- pneumoni
- Hjemmeilt +/- og evt. dosering samt starttidspunkt
- Arterie-gas analyse (pH, pCO₂, pO₂, SBE, ilttilskud) (ikke i delstudie 1)
- Hb, leucocytter, CRP, fra indlæggelsesdøgn.

Hver dag patienten deltager i projektet registreres følgende:

- Manuelle målinger af iltmætning med konventionelt pulsoxymeter eller EWS-tårn.
- Justering af ilttilskud som følge af ovenstående samt eventuelt efterfølgende kontrolmåling.
- Screening for om patienten er udskrivningsklar i henhold til forud definerede udskrivelseskræterier.

Patienten udgår af studiet når et af følgende forhold er opfyldt:

- Interventionen er afsluttet (hhv. 2 x 4 timer i delstudie 1 og 3 dage i delstudie 2)
- Patienten tilkendegiver at ville forlade undersøgelsen.
- Patienten udskrives eller går på orlov.
- Patienten opfylder kriterier for NIV-behandling eller modtager NIV, selvom kriterierne ikke er opfyldt.
- Patienten overflyttes til intensiv afdeling eller til andet afsnit, som ikke deltager i undersøgelsen.
- Patienten skønnes udskrivningsklar efter fastlagte kriterier (se senere) men kan ikke udskrives på grund af sociale omstændigheder eller lignende forhold.
- Patienten har på grund af compliance, manglende iltbehov eller andre forhold ikke haft O2matic-udstyret påsat i mere end 6 timer (1 time i delstudie 1).
- Patienten dør eller har Serious Adverse Event med formodet relation til forsøget.

Når patienten forlader undersøgelsen registreres følgende:

- Tidspunkt (Dato, klokkeslæt for ophør), det vil sige tidspunkt hvor O2matic fjernes.
- Årsag til ophør jf. ovenstående.
- Patienttilfredshed og -tryghed målt med Likert-skala

Udskrivningskræterier:

Patienten er overordnet set hæmodynamisk og respiratorisk stabil, og vurderes at kunne klare sig uden for sygehuset med den hjælp, som der kan tilbydes i kommunalt regi. Herunder skal der gælde:

- Patienten modtager ikke længere intravenøs medicin eller anden medicin, der ikke kan administreres under hjemlige forhold

- Patienten er udtrappet af ilttilskuddet, det vil sige, har ikke modtaget ilttilskud > 6 timer eller er på stabil og planlagt dosering med hjemmeilt.
- Patienten er uden ekstensiv brug af nebuliseret bronkodilatator, defineret som > 2 nebuliseringer i de sidste 12 timer.
- Patienten er uden behov for ventilatorisk støtte eller CPAP indenfor de sidste 12 timer.

Med hensyn til detaljeret registrering henvises i øvrigt til Case Record Form (CRF)

Der anvendes ikke biologisk materiale i undersøgelsen.

Sikkerhed

Det anvendte udstyr vil før ibrugtagning være godkendt af Lægemiddelstyrelsen til anvendelse til klinisk afprøvning og overholde kravene i Medical Device Direktivet herunder hensyn til elektrisk sikkerhed, elektromagnetisk udstråling og biokompatibilitet. I tilfælde af strømsvigt vil det indbyggede batteri overtage og forsyne udstyret med strøm i minimum 30 minutter. Når O2matic opererer på batteristrøm er ilt doseringen fikseret på det niveau som blev anvendt på tidspunktet for strømudfaldet. -Der er alarm for tab af signal fra pulsoxymeteret, som registrerer iltmætningen hos patienten. I tilfælde af nedbrud af udstyret fortsætter ilt doseringen uændret. Alle patienter i både den aktive gruppe og kontrolgruppen vil være omfattet af de gældende regler for manuel EWS-monitorering ved plejepersonalet, med den hyppighed som er indiceret i henhold til hospitalernes EWS-algoritme. I det canadiske studie med 50 patienter med KOL blev der ikke fundet nogen problemer med udfald af iltforsyningen eller generelt i relation til patientsikkerheden. I litteraturstudiet (bilag 1) har vi identificeret 8 randomiserede undersøgelser, hvor closed-loop ilt systemer er anvendt til voksne patienter, og i ingen af studierne er der rapporteret safety issues.

Follow-Up

Der planlægges ikke opfølgning efter at patienterne har forladt undersøgelsen, da interventionen ikke kan antages at have effekt ud over undersøgelsesperioden. I tilfælde af adverse events under forsøget vil der blive foretaget relevant opfølgning i forhold til at registrere outcome jævnfør afsnittet om kvalitetskontrol.

I en safety-analyse vil der på basis af data fra Landspatientregisteret blive set på mortalitet og genindlæggelse indenfor 30 dage.

Datahåndtering og statistisk analyse

Lov om behandling af personoplysninger overholdes. Region Hovedstaden er dataansvarlig myndighed og undersøgelsen anmeldes under Region Hovedstadens paraplyanmeldelsesordning via regional kontaktperson. Alle data vedrørende undersøgelsen opbevares på sikker server og med

passwordbeskyttede filer. Personhenførbare data (personnummer og navn) vil blive koblet til forsøgsnummer i separat fil, og data der hidrører fra registreringer i forsøget vil blive opbevaret i anonymiseret form. Når data udlæses fra O2matic-udstyret vil personidentifikation blive slettet og erstattet med forsøgsnummer. Kun personer med forskningsmæssig tilknytning til forsøget vil have adgang til data. Sponsor vil have adgang til anonymiserede data, som er udlæst fra O2matic. Alle data der indsamles i undersøgelsen ejes af den koordinerende forsøgsansvarlige investigator som i samarbejde med de øvrige forsøgsansvarlige beslutter hvordan data skal anvendes og publiceres.

Historiske journaloplysninger vil blive anvendt i forbindelse med inklusionen til den systematiske screening for comorbiditeter. Endvidere vil journaloplysninger under forsøget blive anvendt af monitor til source data verifikation i forhold til data i CRF.

For det primære endepunkt i delstudie 1, som er tid indenfor det ønskede iltmætningsinterval, vurderes det, at en 20 procentpoints forbedring vil være klinisk relevant. Standarddeviationen på denne parameter er i det canadiske studie 18 % (8). Med en styrke på 80 % og alfa på 0,05 kræves der 13 patienter i hver gruppe for at detektere en 20 procentpoints forbedring. På den baggrund er det valgt, at inkludere 15 patienter i hver arm. For de to primære endepunkter i delstudie 2, som er tid til udskrivelse (respiratorisk stabil) og tid med iltbehandling, skønnes en reduktion på 1 dag at være klinisk relevant for begge parametre. Vi forventer en standarddeviation på 3 dage, baseret på dels litteraturstudiet (bilag 1) og dels det forhold at vi opererer med virtuelle udskrivelser, det vil sige at patienten udskrives i studiet, når veldefinerede udskrivningskriterier er opfyldt. Dette vil mindske lange indlæggelser og dermed standarddeviationen. Med en styrke på 80 % og alfa på 0,05 kræves der 282 patienter for at detektere en reduktion i indlæggelsestid eller iltbehandlingstid på 1 dag. På den baggrund er det valgt at inkludere 300 patienter, fordelt med 150 patienter i hver arm i delstudie 2.

Data analyseres med SPSS statistical package version 22. Kategoriske variable sammenlignes med Chi-Square eller Fisher's exact test. Kontinuerlige variable undersøges for normalitet og analyseres med uparret t-test (normalfordelte data) eller Wilcoxon-Mann-Whitney test (ikke normalfordelte data).

Kvalitetskontrol

Afprøvningen vil blive udført i henhold til ISO standarden: DS/EN 14 155 "Kliniske undersøgelser af medicinsk udstyr til brug på mennesker – God Klinisk praksis". Adverse events vil blive håndteret i henhold til European Commission Guidelines on Medical Devices, Clinical Investigations: Serious Adverse Event Reporting. MEDDEV 2.7/3 version 3.

Serious Adverse Events vil blive indrapporteret umiddelbart til lægemiddelstyrelsen med anvendelse af Lægemiddelstyrelsens indberetningsskema for alvorlige hændelser og næsten-hændelser med medicinsk udstyr under afprøvning (bilag 4).

Der opereres med følgende kategorier af hændelser:

Adverse events (AE): Ufavorabel og ikke-intenderet sygdom eller skade, herunder utilsigtede kliniske hændelser og utilsigtet udvikling i parakliniske data (biokemi, radiologi, mikrobiologi), uanset relation til det

testede udstyr. Undtaget vil være variation udenfor normalområdet i biokemiske, mikrobiologiske og radiologiske parametre som er forventelige ved sygdomsbilledet og som ikke medfører klassifikation som Serious Adverse Events (SAE) jf. nedenstående. Følgende AE vil blive betraget som SAE. Listen er ikke udtømmende.

- Død.
- Indlæggelse på intensiv afdeling uanset årsag.
- Hyperkapnisk respirationssvigt med behov for non-invasiv ventilation.
- Enhver skade som følge af langvarig og/eller svær hypoksi.
- Utilsigtet klinisk hændelse som forlænger hospitalsindlæggelsen væsentligt.

Adverse device effects: AE relateret til brugen af det testede udstyr, herunder AE som følge af utilstrækkelig instruktion, fejlagtig anvendelse, fejltolkning eller malfunktion af det testede udstyr.

Device deficiencies: Utilstrækkelighed af det testede udstyr med hensyn til f.eks. dataopsamling, databearbejdning, output, stabilitet, sikkerhed og anvendelsesfejl. Følgende kategorier af hændelser vil blive registreret:

- Stabilitet af datasignal (SpO₂, puls, respirationsfrekvens) – registreres kontinuerligt i log
- Softwarealgoritmens håndtering af data – registreres kontinuerligt i log
- Pålidelighed af alarmer – logfiler og sundhedsfaglige brugeres indrapportering
- Anvendelsesfejl eller uklarhed med hensyn til anvendelse – indrapporteres af sundhedsfaglige brugere
- Svigt af udstyr eller dele af udstyr – logfiler og indrapporteres af sundhedsfaglige brugere
- Klarhed af manual og brugerinterface – indrapporteres af sundhedsfaglige brugere
- Gener eller utryghed ved anvendelse af udstyret – rapporteres af patienterne

Monitorering

Sponsor er ansvarlig for monitorering af forsøget. Sponsor udpeger en monitor som er GCP-certificeret, har erfaring med monitorering af kliniske afprøvninger, og som er uafhængig af principal investigator og øvrige investigatore. Monitor er ansvarlig for følgende aktiviteter:

- Kontrol af at CRF'er er læsbare og komplette
- Source data verification ved at sammenholde CRF og kildedata (f.eks. journal)
- Sikre at der foreligger underskrevne og gyldige samtykke- og fuldmagtserklæringer for alle inkluderede patienter
- Sikre at der foreligger screeningslog og at alle inkluderede patienter er opført i identifikationslog
- Sikre korrekt udfyldt dokumentation for udleveret og returneret udstyr
- Sikre at der foreligger udfyldt træningslog og opgavefordelingsliste
- Sikre at der er sket korrekt og hurtig indrapportering af AE og SAE. Alle SAE vil blive monitoreret fra indberetning til afslutning.

Monitor gennemfører følgende aktiviteter:

- Pre-study visit
- Opstartsbesøg
- Monitoreringsbesøg efter 1-2 inkluderede patienter og efter hver 10 patienter
- Projektafslutningsbesøg

Alle monitoreringsbesøg dokumenteres i monitoreringsrapport. Der vil inden afprøvningen iværksættes foreligge en detaljeret monitoreringsplan.

Investigator giver adgang til ekstern monitorering og auditering fra Lægemiddelstyrelsen og videnskabetisk komité samt andre landes sundhedsmyndigheder. Investigator giver direkte adgang til kildedata, patientjournaler, CRF'er og alle øvrige forsøgsrelaterede dokumenter.

Uddannelse og træning

Alt klinisk personale som skal anvende O2matic i den kliniske afprøvning skal have gennemgået træning i anvendelse af udstyret og have modtaget information om den kliniske afprøvningsplan. Træningen dokumenteres i træningslog i Trial Master File. Projektsygeplejersker og læger, som screener og inkluderer patienter, modtager yderligere oplæring i afprøvningsplanen og i håndteringen af AE og SAE. Denne oplæring dokumenteres ligeledes i træningslog. Alt personale, som er involveret i den kliniske afprøvning, får dokumenteret hvilke kompetencer de har i relation til afprøvningen i opgavefordelingsliste i Trial Master File.

Publikation

Resultaterne af de 2 delstudier vil blive søgt publiceret i internationale lungemedicinske tidsskrifter. Principal Investigator Ejvind Frausing Hansen er førsteforfatter på de 2 hovedpublikationer mens investigator Jens Dahlgaard Hove er andenforfatter. Hvert forsøgssite kan have én lægeligt eller sygeplejefagligt ansvarlig for forsøget som medforfatter. Resultaterne vil endvidere blive dissemineret på relevante lungemedicinske og medicotekniske kongresser, til patientforeninger og til beslutningstagere i sundhedsvæsenet. De involverede firmaer, institutioner og sponsorer (O2matic ApS, Pactor A/S, Greendale Medical Engineering AG, Danmarks Tekniske Universitet og Innovationsfonden) vil blive anerkendt med beskrivelse af deres bidrag i samtlige publikationer, artikler og foredrag som affødes af undersøgelse. Ud over de 2 hovedpublikationer kan yderligere publikationer besluttet med relevant forfatterrækkefølge i undersøgelsens videnskabelige følgegruppe.

Resultaterne af de 2 delstudier vil, uanset udfaldet af undersøgelse, blive publiceret på ClinicalTrials.Gov.

Projektets varighed og afslutning

Projektet forventes påbegyndt 15. marts 2018, forudsat at der foreligger godkendelse fra den regionale videnskabetiske komité og Lægemiddelstyrelsen, samt godkendelse af datahåndtering- og opbevaring. Projektet forventes afsluttet 1. maj 2019. Trial Master File og CRF'er opbevares i 5 år efter forsøgets afslutning. Alle opbevarede data på forsøgspersoner er anonymiserede. Under forsøget opbevares data på sikker server i Region Hovedstaden jf. tilladelse fra datamyndigheden, mens papirdokumenter og USB-sticks opbevares bag 2 låse og med liste over personer bemyndiget til adgang. Efter forsøgets afslutning opbevares studierelaterede dokumenter i aflåst skab og kontor hos principal investigator.

Baseret på 100 indlæggelser med KOL exacerbation per måned på Hvidovre Hospital estimeres følgende:

- 40 % (40) patienter har indlæggelsesvarighed > 48 timer
- 50 % (20) af disse patienter vil opfylde de øvrige inklusionskriterier og ikke eksklusionskriterier
- 50 % (10) af disse vil acceptere deltagelse og kunne inkluderes i studiet.

På den baggrund vil inklusion til delstudie 1 strække sig over 3-4 måneder (30 patienter) og inklusion til delstudie 2 over 8-10 måneder (60 patienter per hospital). Med rimelig sikkerhedsmargin skønnes inklusionen til de to delstudier at kunne færdiggøres indenfor 15 måneder. Hvert hospital vil blive tildelt 3 O2matic apparater til brug for undersøgelsen.

Risikohåndtering

Den største risiko i den kliniske afprøvning er vanskelighed med at inkludere patienter i det forventede tempo. Såfremt der ikke indenfor en måned fra studiestart er inkluderet 10 patienter må man overveje at gennemføre delstudie 1 på yderligere 1 hospital for at overholde tidsplanen for denne del af studiet. Der skal i givet fald også tages initiativ til at udbrede delstudie 2 til flere hospitaler således, at dette studie også overholder tidsplanen.

Rekruttering af forsøgspersoner

Forsøgspersoner vil blive tilbudt deltagelse i forsøget såfremt de er indlagt på en af de 5 deltagende hospitalsafdelinger med en forværring i KOL, og såfremt de på anden dagen af indlæggelsen fortsat har behov for ilttilskud og yderligere indlæggelse. Screening for inklusions- og eksklusionskriterier foregår ved den speciallæge der foretager gennemgang, med assistance fra projektsygeplejerske som informerer mundtligt om forsøget og udleverer skriftlig patientinformation og pjecen "Forsøgspersoners rettigheder i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter". Patienten informeres om at der vil være en betænkningstid, og om at der er mulighed for bisidder. Endeligt samtykke foregår 4-6 timer senere når patienten er flyttet fra akut modtageafdeling til stamafdeling. Såfremt patienten ikke har enestue sikres uforstyrret samtale på anden vis. Såfremt patienten fortsat er villig til at afgive mundtlig og skriftlig informeret samtykke

underskrives samtykkeerklæring af patient og projektsygeplejerske eller forsøgsansvarlig. Herefter foretages randomisering og inklusion i forsøget.

Projektstyring og ansvar

Projektet er initieret og udarbejdet i fællesskab mellem sponsor (O2matic Aps) og den koordinerende forsøgsansvarlige, Ejvind Frausing Hansen. Afprøvningsplanen og nærværende protokol er udarbejdet af Ejvind Frausing Hansen. Endvidere har investigator Jens Dahlgaard Hove og Greendale Medical Engineering leveret input til design af undersøgelsen.

Principal Investigator Ejvind Frausing Hansen, Hvidovre Hospital er koordinerende forsøgsansvarlig for den kliniske afprøvning.

Der er nedsat en videnskabelig følgegruppe, som godkender den kliniske afprøvningsplan. Gruppen består af:

Overlæge Ejvind Frausing Hansen, Hvidovre Hospital (formand)

Overlæge Jens Dahlgaard Hove, Hvidovre Hospital

Professor, dr. med. Jørgen Vestbo, Manchester University

Lungesygeplejerske Lise Notander Clausen, Nordsjællands Hospital, Hillerød

Overlæge, klinisk lektor Christian N. Meyer, Roskilde Sygehus

Specialeansvarlig overlæge Jens Ulrik Stæhr Jensen, Herlev-Gentofte Hospital

Overlæge, forskningslektor, PhD Uffe Bødtger, Næstved Sygehus

Hospitalerne som er repræsenteret i den videnskabelige følgegruppe tilbydes deltagelse i delstudie 2 og eventuelt også delstudie 1 og dermed også medforfatterskab på de tidligere nævnte publikationer.

O2matic ApS (sponsor) og Pactor er ansvarlig for udvikling og produktion af 15 stk O2matic apparater, som overholder Medical Device Directivets Essential Requirements, som kræves opfyldt for at opnå godkendelse til klinisk afprøvning.

Greendale Medical Engineering (GME) leverer ekspertise indenfor udarbejdelse af relevant dokumentation og kvalitetssikrer de regulatoriske dokumenter. GME er ansvarlig for den efterfølgende CE-mærkning af produktet.

O2matic ApS er et anpartsselskab som er stiftet per 1. september 2017 med det formål at rumme alle aktiviteter i forbindelse med udvikling, klinisk afprøvning og kommercialisering af O2matic. Selskabet er stiftet og ejet af Pactor, GreenDale Medical Engineering samt Ejvind Frausing Hansen og Jens Dahlgaard Hove som er opfinderne af udstyret. Region Hovedstaden har ikke ønsket at overtage opfindelsen, hvorfor den frit kan kommercialiseres af opfinderne mod et rimeligt vederlag til institutionen jf. forskerpatentloven.

Der nedsættes et safety monitoring board (SMB) med 3 uafhængige eksperter som under studiet reviewer data vedr. patientsikkerhed, videnskabelig validitet og integritet, samt studiets fremdrift og forløb. SMB kommer med anbefalinger til sponsor og den videnskabelige følgegruppe vedr. fortsættelse, modifikation

eller afslutning af undersøgelsen. SMB reviewer protokollen og enhver protokolændring inden iværksættelse. SMB har adgang til alle nødvendige data, herunder alle SAE og AE. SMB monitorerer ud over individuel patientsikkerhed, datakvalitet- og komplethed, centrenes performance, adhærans til protokollen og protokol-overtrædelser. Sponsor er ansvarlig overfor myndighederne for at træffe beslutninger vedrørende ændring eller tidlig afslutning af studiet på baggrund af SMB's anbefalinger.

Etiske overvejelser

Forsøget indebærer ikke nogen kendte alvorlige risici og der er ikke afdækket nogen risiko for patienternes helbred i de 8 undersøgelser der er publiceret tidligere på tilsvarende udstyr. De gener der kan være i forsøget, er forbundet med, at patienterne under indlæggelsen i størstedelen af tiden er forbundet med O2matic-udstyret via en ledning og en fingerklemme. Generne skønnes at være opvejet af den terapeutiske fordel der er ved den forventeligt mere sikre iltbehandling. På sigt forventer vi at O2matic og tilsvarende udstyr vil sætte en ny global standard for iltbehandling, som medfører en kortere indlæggelse og en hurtigere udtræning af iltbehandlingen.

Forsøget vil blive godkendt i Den Videnskabsetiske Komité i Region Hovedstaden. Ingen deltagere i forsøget stilles ringere som følge af forsøget, da alle deltagere som minimum modtager sædvanlig kontrol og justering af iltbehandlingen. Forsøgspersonerne afgiver informeret mundtligt og skriftligt samtykke til deltagelse i undersøgelsen forud for randomisering og inklusion, og de skal endvidere give fuldmagt til at Lægemiddelstyrelsen har adgang til journaldata og forsøgsdata. Forsøgspersonerne kan til enhver tid udtræde af studiet og modtage vanlig iltbehandling. Forsøgspersonerne er dækket på vanlig vis af Hvidovre Hospital og andre deltagende hospitalers patientforsikring.

Budget

Projektforberedelse (0,4 overlæge i ½ år i 2017):	200.000 kr
Projektledelse (0,4 overlæge 1 år i 2018/2019):	400.000 kr
Driftsudgifter (monitorering, transport, møder, IT, statistik):	100.000 kr
Start-up fee for 5 hospitaler (20.000 kr x 5):	100.000 kr
Honorar per inkluderet patient (3.000 kr x 300):	900.000 kr
Samlede estimerede udgifter:	1.700.000 kr

Samtlige udgiftsposter, fraset driftsudgifter der faktureres direkte fra fondskonto, udbetales til de kliniske afdelinger, til specificeret drifts- eller fondskonto. Afdelingerne kan anvende midlerne til frikøb af involveret personale eller til honorering af projektmedarbejderes merarbejde i forbindelse med projektet.

Der udbetales ikke vederlag eller nogen form for økonomisk godtgørelse til patienterne.

Finansiering

Innovationsfonden har med bevilling (IFD projekt nr. 6153-00014B) finansieret udviklingen af O2matic og den kliniske afprøvning med en samlet bevilling på 7.343.746 kr. Pactor, Greendale Medical Engineering og Hvidovre Hospital bidrager med en samlet egenfinansiering på 3.703.805 kr.

Den kliniske afprøvning af O2matic er finansieret i IFD-grantet med et beløb på 1.713.646 kr.

Protokolltillæg per 12. februar 2018

Den koordinerende forsøgsansvarlige, og principal investigator på den kliniske afprøvning af O2matic, Ejvind Frausing Hansen, har en ejerandel i O2matic ApS som er sponsor for den kliniske afprøvning. På anmodning fra den videnskabetiske komité gøres derfor en række tiltag samt uddybninger af protokolteksten, for at sikre objektive resultater:

- Der er ingen pengestrømme som følge af resultatet af den kliniske afprøvning. Den koordinerende forsøgsansvarlige frikøbes via Innovationsfondsmidler fra det kliniske arbejde til at forestå undersøgelsen og modtager ikke noget honorar, uanset udfaldet af studiet. Imidlertid må et positivt studie forventes at påvirke værdien af O2matic ApS, og dermed give anledning til en kapitalisering som kommer hele ejerkredsen til gode.
- Den koordinerende forsøgsansvarlige kan ikke deltage i kliniske beslutninger vedr. forsøgspersonerne i studiet, herunder stuegang eller beslutninger vedrørende udskrivelse. Den koordinerende forsøgsansvarlige vil per 1. maj 2018 fratræde sin stilling som specialeansvarlig og vil herefter ikke have ledelsesansvar for overlæger eller yngre læger i afdelingen.
- Der udpeges en videnskabelig supervisor som er uafhængig af sponsor og den klinisk forsøgsansvarlige. Professor, overlæge, dr.med. Jørgen Vestbo, Manchester University har indvilget i at være videnskabelig supervisor og monitorere den videnskabelige proces i forbindelse med den kliniske afprøvning. Jørgen Vestbo vil således være garant for at afprøvningen er korrekt udført i henhold til GCP-standarden. Herudover monitoreres studiet på vanlig vis af monitor udpeget af sponsor, jf. protokollens afsnit om monitorering.
- Der nedsættes et uafhængigt Safety Monitoring Board (SMB) bestående af 3 eksperter, som er uafhængige af sponsor og investigatorene. SMB vil monitorere individuel patientsikkerhed, datakvalitet og –komplethed, centrene performance og adhærans til protokollen samt protokolovertrædelser.
- Den koordinerende forsøgsansvarlige har således primært en rolle som koordinator mellem centrene og ansvarlig for afprøvningens overordnede logistik, herunder dokumentstyring og ansvaret for uddannelse af al involveret personale.
- Al databehandling og statistisk analyse foretages af uafhængig statistiker, cand. stat. Janne Petersen, Klinisk Forskningsenhed, Amager og Hvidovre Hospital, som er uafhængig af både sponsor og den koordinerende forsøgsansvarlige.
- Ovenstående beskrivelse af forsøgets videnskabelige objektivitet godkendes af Medicinsk Enheds afdelingsledelse og Amager og Hvidovre Hospitals direktion.

For direktionen, Amager og Hvidovre Hospital

Else Smith, vicedirektør

For Medicinsk Enheds afdelingsledelse

Anette Sjørl, konst. ledende overlæge

Referencer (protokol)

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Kan hentes på: <http://goldcopd.org>
2. Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Copenhagen. Results from The Copenhagen City Heart Study. Ugeskr Laeger 2007; 169: 3956-60.
3. Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (DrKOL). Årsrapport for 2016. https://www.sundhed.dk/content/cms/90/4690_drkolsrapport2016kommenteretjuni2017.pdf
4. Austin MA, Wills KE, Blizzard L et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ 2010; 341: c5462.
5. Cameron L, Pilcher J, Weatherall M et al. The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. Postgrad Med J 2012; 88: 684-9.
6. Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJL et al. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies. Crit Care 2013; 17: 313-8.
7. Region Hovedstaden. Early Warning Score (EWS) – systematisk observation og risikovurdering af indlagte patienter samt dertil hørende handlingsalgoritme. Version 13. <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html>
8. Lellouche F, Bouchard P-A, Roberge M et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. Int J COPD 2016; 11: 1983-90.
9. L'Her E, Dias P, Gouillou M et al. Automatic versus manual oxygen administration in the emergency department. Eur Respir J 2017; 50: 1602552.

Bilag 1: Litteraturstudie

Anvendelse af closed-loop kontrolleret ilterapi til voksne patienter med behov for supplerende ilttilskud

Der er gennemført et litteraturstudie med henblik på at identificere relevante kliniske afprøvninger af Closed-Loop kontrol af Ilterapi (CLI) til voksne, baseret på algoritmer der regulerer ilttilskuddet ud fra kontinuerligt input af saturationsværdier fra et pulsoxymeter.

Med søgeordene "closed loop" og "oxygen" blev der identificeret 255 artikler i PubMed, hvoraf 25 vedrørte CLI. Af disse 25 artikler omhandler 12 artikler CLI til neonatale patienter (8 kliniske forsøg, 1 metaanalyse og 3 reviews). To artikler er review med metodologiske overvejelser om CLI, mens 11 omhandler anvendelse af CLI til voksne patienter uden for intensiv regi. Af de 11 artikler vedrørende CLI til voksne er 8 baseret på kliniske forsøg, mens 3 er reviews. I det følgende gennemgås resultaterne af de 8 kliniske afprøvninger. Et af de 8 studier er efterfølgende trukket tilbage på grund af overlappende data med et andet studie. Der er ikke fundet yderligere kliniske forsøg ved gennemgang af referencerne til de fundne studier og reviews.

Johannigman rapporterede i 2009 en randomiseret undersøgelse hvor 15 patienter med traumer og behov for mekanisk ventilation samt ilttilskud med $FiO_2 > 0,35$ blev randomiseret til CLI eller standard ilterapi doseret af kliniker (1). Målet var at fastholde SpO_2 på 94 % +/- 2 %. I kontrolgruppen lykkedes dette i 33 % af tiden versus 83 % af tiden med CLI. Der var ikke forskel mellem grupperne med hensyn til antal episoder med markant desaturation ($SpO_2 < 88$ %). Iltforbruget kunne reduceres med 44 % ved anvendelse af CLI. Johannigman publicerede senere en undersøgelse baseret på samme princip og patientkategori med 45 patienter (2). Denne artikel blev imidlertid tilbagetrukket af tidsskriftets editor på grund af betydeligt dataoverlap med den tidligere undersøgelse (1).

Hos medicinske patienter har CLI primært været afprøvet hos patienter med KOL i stabil fase, ved anstrengelse og under forværringer. I et overkrydsningsforsøg med 22 stabile hjemmeiltpatienter, som anvendte 3 iltssystemer i hver 2 dage, hvoraf ét CLI-system (AccuO₂), fandt man, at med AccuO₂ var den gennemsnitlige saturation tættere på target-værdien end med kontinuerlig fast O₂ og kontinuerlig O₂ med iltspare-funktion (3). Der var ikke signifikant forskel i tiden med hypoksi ($SaO_2 > 88$ %) mens tiden med hyperoksi ($SaO_2 > 95$ %) var signifikant lavere med AccuO₂. Der var ikke signifikant forskel mellem systemerne med hensyn til patienternes aktivitetsniveau eller med hensyn til hvilket system de foretrak.

I et overkrydsningsforsøg med 18 patienter med KOL og desaturation ved anstrengelse undersøgte man et CLI-system (O₂ flow regulator) i forhold til manuel kontrol under 15 minutters cykeltest med konstant workload (4). CLI medførte sammenlignet med manuel kontrol signifikant højere saturation, signifikant kortere tid under target-saturation, og mindre tidsforbrug hos den fysioterapeut der afviklede testen (2,0 versus 5,6 minutter).

FreeO₂ er et canadisk udviklet CLI-system, som først blev afprøvet på raske forsøgspersoner, som fik induceret hypoxi ved at indånde luft med lav FiO_2 på 7 – 15 % (5). I en overkrydsning anvendte man atmosfærisk luft 1,5 liter/min, ilt 1,5 liter/min og FreeO₂ med variabel ilt. Svære desaturationer med $SaO_2 < 88$ % blev observeret i hhv. 33,7 %, 12,7 % og 0,4 % af tiden og FreeO₂ var således i stand til næsten

fuldstændigt at eliminere tid med hypoksi trods reduktion i FiO₂. Forsøgspersonerne udviklede takykardi under fast dosering med atmosfærisk luft og ilt, men ikke under variabel dosering med FreeO₂.

FreeO₂ er efterfølgende testet i et randomiseret design hos patienter indlagt med exacerbation i KOL (6). 25 patienter modtog iltbehandling med FreeO₂ og 25 med manuel kontrol. Target SaO₂ blev sat individuelt og var i gennemsnit 90 % i begge grupper. Det primære outcome var sygeplejerskers og lægers evaluering af CLI og manuel kontrol, hvor der ikke blev fundet nogen forskel i præferencer mellem de to monitorerings- og justeringsmetoder. Tiden indenfor ønsket iltmætningsinterval var 81,2 % med FreeO₂ og 51,3 % med manuel kontrol. Både tiden med svære desaturationer (SaO₂ < 85 %) og tiden med hyperoksi (SaO₂ > 5 % over target) var signifikant lavere med FreeO₂. Undersøgelsen havde ikke styrke til at se på sundhedsøkonomiske parametre, men der var en ikke-signifikant reduktion i liggetid i FreeO₂-gruppen på 2,6 dage og tid med iltbehandling på 1,8 dage. Der var ingen patientsikkerhedsmæssige problemer under studiet.

FreeO₂ er også testet i et overkrydsningsforsøg hos patienter med KOL som udviste desaturation under anstrengelse (7). Under shuttle walk test blev der administreret hhv. 2 liter atmosfærisk luft/min, 2 liter ilt/min eller variabel ilt med FreeO₂. Tiden indenfor ønsket interval var højest med FreeO₂ og tiden med svære desaturationer (SaO₂ < 88 %) var lavere med FreeO₂ (0,6 % versus 23,9 % med fast ilt dosering og 52,2 % med atmosfærisk luft). Sammenlignet med atmosfærisk luft blev gangdistancen øget med 35 % med fast ilt og 63 % med FreeO₂.

Den seneste undersøgelse med FreeO₂ er en randomiseret undersøgelse af patienter som blev modtaget til akut indlæggelse med iltbehov ≥ 3 liter/min, uanset underliggende respiratorisk tilstand (8). Det primære outcome var tid i ønsket iltmætningsinterval. Med FreeO₂ var tid i interval 81,3 % mod 51,8 % med manuel kontrol. Forskellen var mere udtalt for hyperkapnisk patienter, hvor tid i interval var 77,0 % for FreeO₂ og 38,3 % for manuel kontrol. Studiet strakte sig kun over 3 timer. I løbet af denne tid blev 14,1 % udtrappet af iltbehandling med FreeO₂ versus 4,3 % med manuel kontrol. Ingen patientsikkerhedsmæssige problemer blev rapporteret.

De 8 voksenstudier der er publiceret fremgår med primære og sekundære effektparametre i tabel 1:

Tabel 1

Forfatter	År	Patientkat.	Antal pt.	Design	Primære effektparameter	Sekundære effektparametre
Johannigman ¹	2009	Traume	15	Parallel	Tid i SpO ₂ interval	Iltforbrug
Johannigman ²	2009	Traume	45	Parallel	Studiet tilbagetrukket	Studiet tilbagetrukket
Rice ³	2011	COPD Hjemmeilt	28	Crossover	Iltforbrug	Middel SpO ₂
Cirio ⁴	2011	COPD Cykel-test	18	Crossover	Tid i SpO ₂ interval	Tidsforbrug hos terapeut
Lellouche ⁵	2012	Raske	10	Crossover 3 grupper	Tid i SpO ₂ interval	
Lellouche ⁶	2016	COPD Indlæggelse	50	Parallel	Accept og tryghed hos pt. og personale	Tid i SpO ₂ interval Varighed af iltterapi Varighed af indlæggelse
Lellouche ⁷	2016	COPD Shuttle walk	16	Crossover 3 grupper	Tid i SpO ₂ interval	Shuttle walk test tid og distance
L'Her ⁸	2017	Akutte pt. Skadestue	187	Parallel	Tid i SpO ₂ interval	Udtrapping af ilt Varighed af iltterapi Varighed af indlæggelse

Som det fremgår af tabel 1 har samtlige studier fraset Rice (3) vurderet tid i SpO2 interval med CLI versus manuel kontrol. Resultaterne vedrørende tid i interval og tid med hypoksi og hyperoksi fremgår af tabel 2:

Tabel 2

Forfatter	År	Tid i SpO2 interval Aktiv vs. kontrol	Tid med hypoksi Aktiv vs. kontrol	Tid med hyperoksi Aktiv vs. kontrol
Johannigman ¹	2009	83 % vs. 33 %	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Johannigman ²	2009	Studie tilbagetrukket	Studie tilbagetrukket	Studie tilbagetrukket
Rice ³	2011	Ikke oplyst	Ikke signifikant forskel	Aktiv signifikant bedre
Cirio ⁴	2011	Ikke oplyst	171 sekunder vs. 341 sekunder (p<0,001)	Ikke oplyst
Lellouche ⁵	2012	66,5 % vs. 26,0 %/36,8 % (p<0,01)	0,4 % vs. 33,7 %/12,7 % (p<0,001)	14,5 % vs. 4,1 %/39,1 % (p<0,001)
Lellouche ⁶	2016	81,2 % vs. 51,3 % (p<0,001)	0,2 % vs. 2,3 % (p=0,001)	1,5 % vs. 10,4 % (p<0,001)
Lellouche ⁷	2016	60,3 % vs. 18,3 %/43,9 % (p<0,001)	0,6 % vs. 52,2 %/23,9 % (p<0,001)	Ikke oplyst
L'Her ⁸	2017	81,3 % vs. 51,8 % (p<0,001)	3,2 % vs. 5,1 % (p=0,04)	4,2 % vs. 21,6 % (p<0,001)

Samtlige studier af CLI, som har haft tid i SpO2-interval som effektparameter, har vist, at CLI er signifikant bedre end manuel kontrol til at holde patienterne i det ønskede iltinterval. I de studier, hvor man separat har opgjort tid med hypoksi og tid med hyperoksi, har man også kunne demonstrere signifikant bedre kontrol med hypoksiske og hyperoksiske episoder, med kortere tid med hypoksi og ligeledes kortere tid med hyperoksi (4-8).

Kun ét studie har været i stand til at vurdere kliniske og sundhedsøkonomiske parametre under indlæggelse (8). I dette studie fandt man hurtigere udtrapning af ilten, kortere varighed af iltbehandling (5,6 vs. 7,1 dag). og kortere indlæggelse (9,2 vs. 11.1 dag) trods at man kun anvendte CLI de første 3 timer af indlæggelsesforløbet.

Forbrug af ilt er vurderet i 4 studier. Johannigman fandt reduktion i iltforbruget på 44 % ved CLI (1). Rice fandt i et studie med hjemmeilt, at CLI medførte, at iltforbruget blev reduceret med en faktor på 9,9, det vil sige til næsten en tiendedel af forbruget i forhold til når ilten blev doseret med fast flow. Et traditionelt iltsparedevice medførte kun, at iltforbruget blev reduceret med en faktor 2,6 (3). Ved KOL exacerbation fandt Lellouche, at man kunne opnå længere tid i interval trods lavere gennemsnitlig ilt dosering (0,7 liter/min vs. 1,2 liter/min), hvilket dog knapt var signifikant (6). I Lellouches akutstudie fandt man ikke signifikant forskel i den gennemsnitlige ilt dosering (4,6 vs. 4,2 liter/min, NS) men hurtigere udtrapning af ilten med CLI (8).

Referencer (litteraturstudie)

1. Johannigman JA, Branson R, Lecroy D et al. Autonomous control of inspired oxygen concentration during mechanical ventilation of the critically injured trauma patient. *J Trauma* 2009; 66: 386-92.
2. Johannigman JA, Branson RD, Edwards MG. Closed loop control of inspired oxygen concentration in trauma patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 763-8. Retracted.
3. Rice KL, Schmidt MF, Buan JS et al. AccuO2 oximetry-driven oxygen-conserving device versus fixed-dose oxygen devices in stable COPD patients. *Respir Care* 2011; 56: 1901-5.
4. Cirio S, Nava S. Pilot study of a new device to titrate oxygen flow in hypoxic patients on long-term oxygen therapy. *Respir Care* 2011; 56: 429-34.
5. Lellouche F, L'Her E. Automated oxygen flow titration to maintain constant oxygenation. *Respir Care* 2012; 57: 1254-62.
6. Lellouche F, Bouchard PA, Roberge M et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. *Int J COPD* 2016; 11: 1983-90.
7. Lellouche F, L'Her E, Bouchard PA et al. Automatic oxygen titration during walking in subjects with COPD: a randomized crossover controlled study. *Respir Care* 2016; 61: 1456-64.
8. L'Her E, Dias P, Gouillou M et al. Automatic versus manual oxygen administration in the emergency department. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602552.