

Individualisert lungefysioterapi ved cystisk fibrose

*Individuell effekt, opplevd nytteverd
og preferanse ved bruk av
hosteteknikk og støteteknikk*

*Randomiserte kontrollerte studier med
enkeltpasienter (N of 1 RCTs)*

Sandra Gursli



Masteroppgave i Helsefagvitenskap
Institutt for helse og samfunn, Avdeling for helsefag
Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mars 2012

Individualisert lungefysioterapi ved cystisk fibrose

*Individuell effekt, opplevd nytteverd
og preferanse ved bruk av
hosteteknikk og støteteknikk*

*Randomiserte kontrollerte studier med
enkeltpasienter (N of 1 RCTs)*

Sandra Gursli

Masteroppgave i Helsefagvitenskap
Institutt for helse og samfunn, Avdeling for helsefag
Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mars 2012

© Sandra Gursli

2012

Individualisert lungefysioterapi ved cystisk fibrose.

Sandra Gursli

<http://www.duo.uio.no/>

Reprosentralen, Universitetet i Oslo

IV

Sammendrag

Formål: Sammenligne korttids effekt av hosteteknikk versus støteteknikk vedrørende fjerning av bronkialsekret (slim) hos individuelle pasienter med cystisk fibrose (CF), og å undersøke pasientenes selvrapporterte opplevelse av nytteverdi og preferanse.

Teoretisk forankring: Lungefysioterapi er anbefalt ved CF, men det foreligger ingen sterk vitenskapelig dokumentasjon på at en teknikk er bedre enn andre. Fjerning av slim er essensielt, med støteteknikk som en ofte brukt teknikk, men hosteteknikk antas å kunne være et alternativ.

Metode: Randomiserte, kontrollerte, individuelle studier (N of 1 RCTs) ble utført med seks pasienter. Hver studie omfattet 8 behandlingsuker med to intervensjoner hver uke. Primært utfallsmål var slimmengde i våt vekt (g). Sekundære utfallsmål var selvrapportert preferanse og opplevd nytteverdi. I tillegg ble spirometri, oksygenmetning og hjertefrekvens målt, og helse relatert livskvalitet ble målt før og etter studien.

Resultater: Majoriteten av pasientene fjernet mer slim med hosteteknikk enn støteteknikk. Hos tre pasienter var slimmengden (g) i favør av hosteteknikk i 8 av 8 uker, og statistisk signifikant ($p = 0.008$). Hos en pasient var hosteteknikk mest effektiv i 7 av 8 uker ($p = 0.062$), og hos en pasient i 6 av 8 uker ($p = 0.296$). Støteteknikk var mest effektiv hos en pasient i 7 av 8 uker ($p = 0.062$). Gjennomsnittlig slimmengde (g) og differansen (g) mellom de to teknikkene var større for hosteteknikk hos 5 av 6 pasienter. Hos de pasientene som fjernet signifikant større gjennomsnittlig slimmengde med hosteteknikk, var forskjellen henholdsvis 21 %, 39 %, og 23 %. Tre pasienter foretrakk hosteteknikk, en støteteknikk, og to hadde ingen preferanse. Pasientene rapporterte begge teknikkene som effektive, lette å forstå og å utføre, og hosteteknikk som mer normaliserende i dagliglivet og lettere å bruke i daglig behandling.

Konklusjon: Hosteteknikk fjernet mer slim enn støteteknikk hos 5 av 6 pasienter, og representerer et godt alternativ til støteteknikk.

Abstract

Purpose: To compare short-term efficacy of cough technique (CT) versus forced expiration technique (FET) on sputum removal in individual patients with cystic fibrosis (CF), and to investigate patient's self-reported preferences of the two techniques.

Background: Physiotherapy for Airway Clearance is recommended in CF but no strong evidence exist that one technique is better than another. Sputum removal is essential, with FET commonly used, though CT might represent an alternative.

Method: Randomized controlled individual trials (N of 1 RCTs) with six patients were conducted. Each trial included 8 weeks of treatment periods with two interventions each week. Primary outcome measure was sputum wet weight (g). Secondary outcomes were self-reported preference and perceived utility value. In addition, spirometry, oxygen saturation and heart rate were measured and health-related quality of life before and after the study.

Results: The majority removed more sputum with CT than FET. In three patients sputum weight (g) favored CT in 8 of 8 possible weeks, being statistically significant ($p = 0.008$). In one patient CT was the most effective in 7 of 8 weeks ($p = 0.062$), and in one patient in 6 of 8 weeks ($p = 0.296$). FET was most effective in one patient in 7 of 8 weeks ($p = 0.062$). The mean sputum weights (g) and differences (g) were higher for CT in 5 of 6 patients. In patients with significantly greater mean sputum weight using CT, the difference was 21%, 39% and 23% respectively. Three patients preferred CT, one FET, and two had no preference. Patients reported both techniques as effective, easy to understand and to perform, and CT as more normalizing in everyday life with greater ease to use in daily treatment.

Conclusions: CT removed more sputum than FET in 5 of 6 patients, thus providing a good alternative to FET.

Forord

Masteroppgaven er i hovedsak skrevet som en vitenskapelig artikkel, som vil bli forsøkt publisert i et internasjonalt peer-reviewed tidsskrift etter eksamen. Oppgaven har en innledende ramme som beskriver bakgrunn og teorigrunnlag, metoder med presentasjon av design og begrunnelser for valg, og en avsluttende ramme med konklusjon og videre studier. Den kliniske studien, som er grunnlaget for masteroppgaven, ble gjennomført i løpet av seks måneder i studieperioden, det vil si fra høsten 2010 til våren 2011. Gjennomføring av selve studien, og innsamling og bearbeiding av data har vært en omfattende prosess, som har vært spennende og inspirerende, og gitt meg mye ny kunnskap. Videre har skriving av selve masteroppgaven med artikkel vært utfordrende og lærerikt.

Fullføring av masterstudiet og masteroppgaven hadde ikke vært mulig uten god hjelp, og jeg vil starte med en stor takk til deltakerne i studien, som stilte opp i 16 behandlinger hver i studieperioden. Jeg vil videre takke mine veiledere, forskningsveileder i fysioterapi, fysioterapeut Britt Stuge, PhD, og forskningsleder i statistikk, professor Leiv Sandvik, for uvurderlig veiledning, engasjement og støtte underveis. En stor takk også til min kontaktveileder ved UIO, professor Kåre Birger Hagen, som satte meg på ideen om bruk av designet og hadde tro på valget. Tusen takk til spesialfysioterapeut Tonje Klætte for hjelp med rekruttering, rom og måling av slimmengde, og psykologspesialist Helen Solås for hjelp med koding av CFQ-R. Jeg vil også rette en stor takk til overlege Bjørn Skrede og professor Gunnar Nicholaisen for viktig medisinsk faglig bidrag. Jeg vil takke ansatte på lungepoliklinikken som utførte spirometri, og ansatte ved medisinsk bibliotek, Ullevål, som har bidratt med hjelp til litteratursøk, og reference manager.

Det er mange andre som har vært involvert i prosjektet, og som fortjener en stor takk. Jeg vil takke professor Gordon Guyatt som har bidratt med innspill vedrørende N of 1 trial design og oppdatert litteratur på området. Takk også til Fond til etter- og videreutdanning av fysioterapeuter for utdanningsstipend. Til sist vil jeg takke seksjonsleder Olav-Trond Storrøsten, for muligheten til å gjennomføre denne studien og mastergraden ved UIO.

Oslo, mars 2012,

Sandra Gursli

Innholdsfortegnelse

Abstract	VII
Liste over forkortelser	XIII
1 Innledning.....	1
1.1 Bakgrunn	1
1.2 Hensikt med studien	2
2 Teorigrunnlag	3
2.1 Cystisk fibrose	3
2.2 Lungesykdommen ved cystisk fibrose	4
2.2.1 Økt slimmengde og redusert rensemekanisme.....	4
2.2.2 Klassifisering av sykdommens alvorlighetsgrad.....	4
2.3 Lungefysioterapi ved cystisk fibrose.....	5
2.3.1 Tidligere forskning	5
2.3.2 Slimmobiliserende behandling.....	7
2.4 Perspektiver på helse og behandling	13
2.4.1 Biomedisinsk perspektiv relatert til CF.....	13
2.4.2 Biopsykososialt perspektiv relatert til CF	13
2.4.3 Forståelse av behandling i lungefysioterapi	16
3 Problemstilling	19
3.1 Forskningsspørsmål	19
3.2 Hypoteser.....	19
4 Metodevurderinger	20
4.1 Valg av målemetoder.....	20
4.2 Målemetoder.....	21
4.2.1 Demografiske variabler og sykdomsvariabler.....	21
4.2.2 Primært effektmål: Måling av slimmengde.....	21
4.2.3 Sekundære effektmål.....	22
4.3 Teoretisk plassering av målemetoder	26
4.4 Forskningsmetodikk	27
4.4.1 Design.....	28
4.4.2 Utvalg og utvalgsstørrelse	29
4.4.3 Intervensjon.....	32

4.4.4	Datainnsamling.....	35
4.4.5	Etiske betraktninger.....	36
4.4.6	Statistisk analyse	37
5	Artikkel.....	39
6	Konklusjon	59
7	Videre studier	60
7.1	Kliniske variabler	60
7.1.1	Slimmengde.....	60
7.1.2	Lungefunksjonsmålinger, spirometri	60
7.2	Opplevd nytteverdi og preferanse.....	61
7.3	Kliniske endepunkter	61
7.4	N of 1 trial design	62
	Litteraturliste	65
	Vedlegg	73

Tabell 1.	Lungesykdommen ved CF. Klassifisering av lungesykdommens alvorlighetsgrad, målt ved forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund (FEV1).....	5
Figur 1.	LFF – prinsippet i lungefysioterapi.	9
Figur 2.	Forenklet, skjematisk fremstilling av forholdet mellom ulike nivåer for måling av helsestatus og helserelatert livskvalitet (HRQOL) i Wilson & Cleary sin konseptuelle modell, 1995.....	14
Figur 3.	Arbeidsmodell i lungefysioterapi.	18
Figur 4.	Studie design med skjematisk presentasjon av behandlingsplanen for en av pasientene.	28
Tabell 3.	Inhalasjonsbehandling; medikamenter, væskemengde, inhalasjonsutstyr og behandlingens varighet.....	34
Figur. 5.	Intervensjon: Inhalasjon vekselvis med hosteteknikk eller støteteknikk.....	34

Liste over forkortelser

AS	Aktiv syklus
AD	Autogen drenasje
BMI	Body Mass Index
CF	Cystisk Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFQ-R-RSS	CFQ-R-Respiratory Symptom Scale
DNA	Deoksyribonukleinsyre
EPP	Equal Pressure Point
ESSM	Effektiv, skånsom, selvstendigjørende, motiverende
FET	Forsert ekspirasjonsteknikk
FEV1	Forsert ekspiratorisk volum i første sekund
FVC	Forsert vitalkapasitet
FEF50 %	Forsert ekspiratorisk flow 50 %
FEF 25-75 %	Forsert ekspiratorisk flow 25 % - 75 %
FRC	Funksjonell residualkapasitet
HR	Heart rate
HRCT	High-Resolution Chest Computed Tomography
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
MCC	Mucociliary clearance

MCID	Minimal Clinical Important Difference
NaCl	Natriumklorid (saltvann)
N of 1 RCT	N of 1 Randomized Controlled Trial
PEP	Positive Expiratory pressure
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SpO ₂	Percent Oxygen Saturation
VC	Vitalkapasitet
WHO	World Helath Organization
HRQOL	Health related quality of life

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

Mange års klinisk praksis og fordypning innen lungefysioterapi har gitt meg erfaringsbasert kunnskap om betydningen av individuell tilpasning av behandling. Lungefysioterapi er en av hjørnesteinene i behandlingen av lungesykdommen ved cystisk fibrose (CF), i tillegg til medikamentell behandling og ernæringsmessige tiltak. Pasienter med CF har behov for behandling hele livet for å holde lungesykdommen i sjakk, herunder behandling for å mobilisere og fjerne bronkialsekret (slim). Målet er å redusere slimmengden og bakteriemengden, slik at infeksjoner og dermed skader og forstyrrelser i lunger og luftveier kan forebygges. På bakgrunn av dette antas det at det er viktig å fjerne mest mulig slim fra lungene og luftveiene (1). Siden det er behov for daglig forebyggende behandling, er det viktig at den enkelte lærer egenbehandling på sikt. For å kunne forvente etterlevelse av behandling må den utføres på en effektiv og skånsom måte som dekker behovet og målsettingen, og utføres slik at den er motiverende og selvstendigjørende. Avgjørende i denne sammenheng er individualisert og optimalisert behandling som gir pasienten en opplevelse av nytteverdi.

I klinisk praksis er det, erfaringsmessig mange pasienter som lettest får tak i slimet med spesifikk hosteteknikk i liggende horisontale stillinger. Dette ble observert i en tidligere pilotstudie hvor effekten ved bruk av inhalasjon og fysisk trening i behandlingen ble undersøkt hos voksne pasienter med CF (2). Et viktig funn var at majoriteten av pasientene fjernet mest slim i sideliggende stillinger i forbindelse med inhalasjon når dette ble vektlagt før/og eller etter fysisk aktivitet/trening (3). Resultatene fra pilotstudien og erfaringene fra klinisk praksis har motivert meg til å gjennomføre en klinisk studie i forbindelse med mastergraden. Siden det viktigste i slimmobiliserende behandling er å fjerne slimet, var målsettingen å undersøke effekten av to teknikker som bidrar til å fjerne slim fra lungene og luftveiene, henholdsvis hosteteknikk og støteteknikk.

1.2 Hensikt med studien

Formålet med studien var å undersøke i hvilken grad det er individuelle forskjeller i effekt, i betydningen fjernet slimmengde, ved bruk av henholdsvis støteteknikk og hosteteknikk hos pasienter med CF. Hensikten var også å undersøke brukererfaringer via selvrapporing av opplevd nytteverdi og preferanse.

I tillegg til det primære utfallsmålet, og sekundære utfallsmål, ble de to behandlingene også sammenlignet på utfallsmålene lungefunksjon (spirometri), oksygenmetning og hjertefrekvens. Helsereelatert livskvalitet (HRQOL) ble målt før og etter studien for å vurdere eventuelle endringer, herunder respiratoriske symptomer.

2 Teorigrunnlag

CF er en heterogen sykdom, og det foreligger mange og varierende symptomer og tegn i pasientgruppen. I første del av kapitlet gis det en kort beskrivelse av hvordan sykdommen manifesterer seg, herunder typiske trekk ved lungeaffeksjonen og klassifisering av lungesykdommens alvorlighetsgrad. Kapitlet tar videre for seg lungefysioterapi og slimmobiliserende behandling, og aktuell vitenskapelig dokumentasjon relatert til forskningsspørsmålet. I siste del av kapitlet beskrives perspektiver på helse og behandling relatert til CF, og forståelse av behandling i lungefysioterapi.

2.1 Cystisk fibrose

CF er en recessivt arvelig og medfødt multiorgansykdom. Sykdommen skyldes en gendefekt som medfører en ubalanse i transporten av væske og elektrolytter over cellemembranen. Gendefekten affiserer epitelvevet, slik at sekretene i eksokrine kjertler blir seigere, og dette kan resultere i kliniske manifestasjoner i mange organsystemer (4). Det foreligger stor variasjon i symptomer både mellom pasientene og hos den enkelte pasient, noe som henger sammen med ulike genmutasjoner og sykehistorier. Det er i hovedsak symptomer fra respirasjonsorganene og fordøyelsen som dominerer i hverdagen, og som krever behandling (5). Diagnosen stilles på bakgrunn av kliniske symptomer og positiv svettetest, eller to genmutasjoner påvist. CF er definert som en sjelden diagnose, i tråd med helsedirektoratet sine kriterier. Ifølge en oversikt ved Norsk senter for cystisk fibrose, var det per januar 2011 registrert 283 personer med CF i Norge, herav ca 60 % voksne, og median levealder er per i dag 27.8 år (6).

Ved CF er det behov for et helhetlig perspektiv og en tverrfaglig tilnærming som også ivaretar psykososiale aspekter. Målsettingen er å bidra til at personer med CF skal kunne leve best mulig med sin CF. Dette krever individuelt tilpasset behandling og oppfølging sett i et livsløpsperspektiv.

2.2 Lungesykdommen ved cystisk fibrose

2.2.1 Økt slimmengde og redusert rensemekanisme

Basaldefekten ved CF får tidlig konsekvenser for lungene og luftveiene, og det oppstår endringer som skyldes unormal overflatevæske i luftveiene. Dysfunksjonen fører til dehydrering av væskelaget som kler luftveiene, og dermed en redusert mukociliær transport og rensing. Dette fører videre til slimretensjon, og tilstopping av små luftveier med slim (4). Når slim hoper seg opp i luftveiene oppstår det en uheldig prosess med kronisk infeksjon og betennelsesprosesser som bidrar til ytterligere tilstopping, og som resulterer i strukturelle endringer og fysiologiske forstyrrelser (7).

Slim renses fra luftveiene via to mekanismer, det mukociliære transportsystemet og hoste. Den primære forsvarsmekanismen er den kontinuerlige bevegelsen av flimmerhårene som slår oppover i sentral retning (8;9). Fysiologiske faktorer, som alder, kjønn, stilling, søvn og aktivitet, påvirker transportsystemet av forskjellige årsaker, og det samme gjør enkelte sykdommer, herunder CF (10). Ved CF foreligger det en økt produksjon av seigt slim. I tillegg foreligger det høy konsentrasjon av DNA i sekretet, slik at viskoelastisiteten på slimet øker ytterligere. Som et resultat av dette kan den mukociliære transporten forstyrres, og forsvarsmekanismen mot bakterielle infeksjoner reduseres (10). I tillegg til redusert rensemekanisme, vil mer og seigere slim enn normalt danne grobunn for bakterier, og øke risikoen for infeksjoner.

Det dominerende symptomet er gjentatte luftveisinfeksjoner og produktiv hoste med oppspytt, og på sikt redusert arbeidskapasitet og arbeidstoleranse. Det foreligger tegn i form av redusert lungefunksjon, endringer på billeddiagnostikk, funn ved auskultasjon, og eventuelt pustebesvær og mangelfull forsyning av oksygen til cellene, hypoxi (5).

2.2.2 Klassifisering av sykdommens alvorlighetsgrad

Lungesykdommen ved CF er progredierende, og den viktigste årsaken til sykkelighet og dødelighet. Lungefunksjonen reflekterer pasientens obstruksjonsgrad og sykdomsgrad og måles ved spirometri. Spirometri er en standardisert fysiologisk test som gir et objektivt mål på et individs volum, luftstrøm og eventuelle begrensninger i luftstrømmen (11).

Spirometri utføres jevnlig ved CF for å vurdere eventuelle endringer i lungefunksjonen. Forsert ekspiratorisk volum i første sekund (FEV1) brukes til å beskrive pasientens tilstand, og til å vurdere graden av obstruksjon i store luftveier. FEV1 – verdien kan være redusert, og kan reverseres, men den kan også reflektere lungefunksjonen og lungesykdommen over tid. Sykdommens alvorlighetsgrad kan klassifiseres på bakgrunn av FEV1- verdien, fra lett til moderat og alvorlig obstruksjonsgrad (12-14). Se tabell 1. Obstruksjonsgraden kan ha betydning for aktivitetsnivå og mestring av daglige aktiviteter, og for deltakelse i sosial sammenheng.

Tabell 1. Lungesykdommen ved CF. Klassifisering av lungesykdommens alvorlighetsgrad, målt ved forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund (FEV1).

Sykdomsgrad	Obstruksjonsgrad
Mild sykdomsgrad	FEV1 \geq 70 % av forventet
Moderat sykdomsgrad	FEV1 \geq 40 % < 70% av forventet
Alvorlig sykdomsgrad	FEV1 < 40 % av forventet

2.3 Lungefysioterapi ved cystisk fibrose

Lungefysioterapi er en av hjørnesteinene i behandlingen av lungesykdommen ved CF. I den helhetlige behandlingen er målet å identifisere drensjebehovet, etablere og justere behandling og tiltak, og å forebygge og redusere avvik i kroppsfunksjoner, dvs. lunger og luftveier, holdning og bevegelse i thorax og columna, og arbeidskapasitet. Selv om disse funksjonene påvirker hverandre gjensidig, er det lungestatus, lungefunksjon og lungefysioterapi, i form av slimmobiliserende behandling, som er hovedtemaet i denne oppgaven, med fokus på teknikker som fjerner slim.

2.3.1 Tidligere forskning

Vitenskapelig dokumentasjon understøtter inkludering av lungefysioterapi i behandlingen av lungesykdommen ved CF (15-17). Systematiske oversiktsartikler har rapportert at produsert

slimmengde er signifikant større med konvensjonell behandling (leiedrenasje og manuelle teknikker), sammenlignet med ingen behandling (18), og flere behandlingsregimer har vist effekt i forhold til å bedre slimtransporten (1). Det finnes imidlertid ingen dokumentasjon på at en teknikk eller en form for fysioterapi er signifikant bedre enn andre, verken i kortidsstudier eller i studier av lengre varighet (5;16;19-21). Preferanse for teknikk har imidlertid variert (19), og for behandling som kan administreres selv (16). Litteraturen er omfattende, og funnene som rapporteres er inkonsistente og viser motstridende resultater. Dette er delvis forklart med forskjeller i teknikker og kombinasjoner (22), og forskjeller i design, utførelse og metode (15). En annen mulig forklaring er mangel på like kriterier som for eksempel tolkning av funn i studier som har undersøkt regional ”mucus rensing” (23).

Hoste og forserte ekspirasjoner

I tillegg til hoste er forserte ekspiratoriske manøvre blitt foreslått som de viktigste komponentene i behandlingsopplegg som har som målsetting å rense lungene og luftveiene for slim (24). Tidligere studier har vist at instruert hoste er like effektivt som konvensjonell lungefysioterapi hos pasienter med CF (22;25;26). Dette er i samsvar med funnene til Oldenburg m. fl. (1979) som rapporterte at instruert hoste var like effektivt som konvensjonell lungefysioterapi hos pasienter med kronisk bronkitt (27). I studien til Bain m.fl. (1989) er imidlertid hoste ensbetydende med forsert ekspirasjonsteknikk, FET (22). Steven m.fl. (1994) fant at både aktiv syklus (med forsert ekspirasjonsteknikk som integrert del) i sittende stilling, og aktiv syklus pluss leiedrenasje var mer effektivt enn instruert hoste alene i sittende stilling, vurdert ved radioaerosolteknikk (28). Disse studiene har i hovedsak brukt leiedrenasjestillinger, eller en kombinasjon av teknikker utført i serie, kombinert med instruert hoste alene.

Få studier har sammenlignet effekt av instruert hoste og forsert ekspirasjonsteknikk alene når det gjelder ”mucus rensing” og fjernet slimmengde. I en studie av Sutton m.fl. (1983) ble det rapportert at forsert ekspirasjonsteknikk, og forsert ekspirasjonsteknikk pluss leiedrenasje, var mer effektivt enn direkte hoste alene hos pasienter med bronkiektasier og mye slim (29). Hasani m.fl. (1994) fant imidlertid at direkte hoste og forsert ekspirasjonsteknikk i sittende stilling var like effektivt hos pasienter med luftveisobstruksjon (30).

I litteraturen omtales både instruert hoste, forsert ekspirasjonsteknikk og støteteknikk. Instruert hoste er ofte beskrevet som kraftig hoste på høyt lungevolum, eller assistert standard hoste med eventuell samtidig manuell kompresjon (26;31). Forsert ekspirasjonsteknikk er beskrevet alene, som en forløper for aktiv syklus, hvor teknikken inngår som en integrert del (32), og alene for å flytte og fjerne slim i kombinasjon med for eksempel Positive Expiratory Pressure, PEP - maske (33;34). Støteteknikk er et begrep som er brukt om forsert ekspirasjonsteknikk i Danmark (35), og i Norge (36;37). I Norge er støteteknikk ensbetydende med forsert ekspirasjonsteknikk, og benevnes støteteknikk videre i masteroppgaven.

Egne erfaringer innen lungefysioterapi, bidro til utvikling og etablering av en skånsom og spesifikk hosteteknikk i Norge på slutten av 90-tallet. Hosteteknikk brukes i dag som en grunnleggende teknikk i slimmobiliserende behandling for å fjerne slim (37). Så vidt man vet har ingen publiserte studier undersøkt effekten av hosteteknikk, eller vurdert om det er forskjeller i effekt ved bruk av hosteteknikk og støteteknikk. Så vidt man vet foreligger det ingen publiserte studier som har evaluert effekt av behandling i lungefysioterapi ved bruk av N of 1 trial design. Det er behov for å undersøke støteteknikk og hosteteknikk med hensyn på eventuelle forskjeller i effekt, og om det er forskjeller i opplevd nytteverdi og preferanse ved bruk av teknikkene.

2.3.2 Slimmobiliserende behandling

Lungefysioterapi og slimmobiliserende behandling var hovedsaklig en passiv behandlingsform frem til slutten av 70-tallet (38). Den tidligere gullstandarden, med bruk av leiedrenasje og manuelle teknikker, regnes i dag som passiviserende, og det finnes ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon som kan forsvare rutinemessig bruk av manuelle teknikker (39). Internasjonalt benyttes i dag ulike teknikker og modaliteter, herunder aktiv syklus, autogen drenasje, PEP, Oscillerende PEP, intrapulmonary percussive ventilation (IPV) og konvensjonell leiedrenasje (16). Valget av teknikker er delvis basert på tradisjoner i forskjellige land. I USA har konvensjonell fysioterapi, og 'high frequency chest wall oscillation' vært mye brukt, mens det i Europa i hovedsak brukes andre teknikker og metoder, det vil si autogen drenasje, aktiv syklus, PEP, Oscillerende PEP, og fysisk aktivitet/trening som en del av behandlingen (3;37;40).

Slimmobiliserende behandling kan også ivaretas ved å kombinere fysiologiske prinsipper og grunnleggende pusteteknikker for å løsne, flytte og fjerne slim, herunder bruk av inhalasjonsbehandling, vekselvis med hosteteknikk eller støteteknikk (36;37).

Rasjonale og målsetting

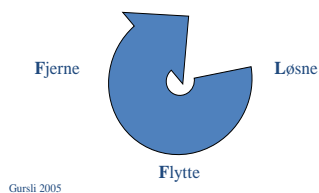
Rasjonale for lungefysioterapi ved CF er å forebygge negative konsekvenser av lungesykdommen. Slimmobiliserende behandling er anbefalt for alle pasienter med CF for å opprettholde lungehelsen, slik at luftveisobstruksjonen kan bedres, og infeksjoner og inflammasjonsprosesser reduseres (41). Reduksjon av slimmengden og dermed bakteriemengden, antas å kunne bidra til å forebygge progresjon i lungesykdommen, og dermed tap av respiratorisk funksjon. På bakgrunn av dette antas det at den viktigste enkeltfaktoren i behandlingen er å fjerne slimet. Siden pasienter med CF har forskjellige forutsetninger og behov, må behandling tilpasses individuelt, og fordi status og forutsetninger endrer seg, må behandlingen justeres i takt med behovet til enhver tid (37).

Fysiologiske prinsipper

Slimmobiliserende behandling tar utgangspunkt i fysiologiske faktorer som påvirker ventilasjonen og rensing av luftveiene, og behandling er basert på grunnleggende fysiologiske prinsipper for å løsne, flytte og fjerne slim på en effektiv og skånsom måte (37). LFF-prinsippet: Løsne - Flytte - Fjerne, er grunnleggende i all slimmobiliserende behandling. Se figur 1. Det er i hovedsak innpusten som løsner, utpusten som flytter, og hosten som fjerner.

I den grunnleggende behandlingen inngår inhalasjon av medikamenter som åpner luftveiene, løsner slimet og gjør det flyttbart. Støteteknikk eller hosteteknikk, inngår i behandlingen for å fjerne slimet. Siden fjerning av mest mulig slim er et av hovedmålene i behandlingen, må teknikkene som fjerner være så effektive og skånsomme som mulig, slik at fjerning kan vektlegges i forhold til behovet, og ikke oppleves som slitsomt og anstrengende.

LFF - prinsippet



Figur 1. LFF – prinsippet i lungefysioterapi.

Behandling representerer i utgangspunktet komplekse intervensjoner, ved at flere komponenter har gjensidig påvirkning på hverandre i intervensjonen (42). Det er derfor viktig å gjøre behandlingen så enkel som mulig, slik at den kan etterleves i det daglige. De forskjellige komponentene som inngår i denne studien for å løsne, flytte og fjerne slim presenteres videre nedenfor, det vil si inhalasjonsbehandling, stillinger og to teknikker som bidrar til å fjerne slim, det vil si støteteknikk og hosteteknikk. Sammensettingen er valgt med bakgrunn i klinisk erfaring, og inhalasjon i sideliggende stillinger kombinert med teknikker for å fjerne, representerer et enkelt behandlingsopplegg som er lett å mestre i daglig behandling.

Inhalasjonsbehandling

Våt inhalasjon av medikamenter med forstøverapparat er en del av den medikamentelle behandlingen ved CF. Ved å kombinere grunnleggende inhalasjonsbehandling med lungefysioterapi antas det at den helhetlige behandlingen kan optimaliseres med hensyn på å løsne, flytte og fjerne slim. Bronkolytika, i form av adrenerge beta-2-agonister eller anticholinerge medikamenter, har som målsetting å kunne bedre slimtransporten ved å redusere bronkial hyperreaktivitet og øke diameteren i bronkiens lumen (7). Forstøvet saltvann kan videre bidra med optimalisering av behandlingen ved å tilføre fuktighet og/eller øke den mucociliære transporten (43).

Hypertont saltvann har vanligvis en styrke på 5.8 % natriumklorid (NaCl), og er saltere enn vanlig isotont saltvann (0.9 % NaCl). Hypertont saltvann bidrar til rensing av slimet, ved av

vannbalansen i slimlaget som kler luftveiene gjenopprettes (19). Andre mekanismer som antas å kunne bidra, er endring i slimets elastisitet og sammenfiltrering, slik at slimet lettere kan hostes opp (7). In vitro studier har vist at behandling med hypertont saltvann har effekt på rensing av luftveiene via bedret mucociliær transport og hoste, og via reduksjon i viskoelastisiteten og evnen til å danne tråder (44).

Stillinger

All behandling forutsetter valg av en eller flere stillinger. Sideliggende, horisontale stillinger er det vanligste valget i klinisk praksis når inhalasjon inngår i behandlingen for å maksimere effekten. Sideliggende stillinger bidrar med å optimalisere behandlingen ved å sikre et godt utgangspunkt for utførelse, og nødvendig varighet av behandlingen. Valg av sideliggende stillinger bidrar videre til å påvirke og endre ventilasjonen, og dermed deponeringen av selve inhalasjonsmedikamentene. Horisontale stillinger plasserer i tillegg luftveiene i en vinkel som antas å tillate tyngdekraften å bidra med mobilisering av slimet (45). Hos pasienter med redusert mukociliær rensesmekanisme og ineffektiv hoste, antas det videre at tyngdekraften kan bidra med mobilisering av slimet (10;31).

Rensesmekanismer i luftveiene

Det mukociliære transportsystemet renser vanligvis luftveiene for uønskede partikler og slim. Utover dette er hoste den viktigste rensesmekanismen, og hoste representerer en viktig back - up funksjon når den mukociliære transporten svikter (9). Avgjørende for effektiv hoste er størrelsen på det intrathorakale trykket, og luftveienes evne til å komprimere seg. For mye unødig hoste, og hoste som utføres feil, kan imidlertid forstyrre den mukociliære transporten (46). Pasienter med ustabile luftveier er dessuten avhengig av individuell tilpasning av teknikker og dosering for å unngå motsatt effekt, dvs. innestengt luft og slim (47).

Både hoste og forserte ekspirasjoner har en virkningsmekanisme som baserer seg på teorien om Equal Pressure Point (EPP), det vil si et punkt hvor trykkene er like store inni og utenpå luftveien. I forbindelse med hoste eller en forsert ekspirasjon oppstår EPP i luftveiene, og sentralt for dette punktet, oppstår det en dynamisk kompresjon og forsnevring av luftveien.

Når luften passerer denne forsnevringen reduseres luftstrømmen noen sekunder, samtidig som hastigheten på luftstrømmen øker. Dette gir en interaksjon som kalles “two-phase gas-liquid flow”, og resulterer i at det oppstår krefter som ”avskjærer” slim fra veggene i luftveiene, og flytter det i sentral retning (8;9;23;48). Lokalisasjonen av EPP påvirkes av lungevolumet, og ved å variere lungevolumet vil rensmekanismen kunne utløses perifert eller sentralt i luftveiene. På høye lungevolum over funksjonell residualkapasitet (FRC), lokaliseres EPP i lobære eller segmentale bronkier, og dette innebærer at rensmekanismen blir utløst i sentrale luftveier. Når lungevolumet avtar flytter EPP seg i retning av de små luftveiene, og rensmekanismen vil da bli utløst mer perifert i luftveiene (8). Det er den dynamiske kompresjonen som utløser rensmekanismen i luftveiene, enten via vanlig hoste, støteteknikk eller hosteteknikk.

Støteteknikk

Støteteknikk er definert som forserte ekspirasjoner utført med åpent strupelukk, avbrutt av kontrollert diafragmatisk respirasjon (49). Teknikken har som målsetting å flytte og fjerne slim, og er både en integrert del av aktiv syklus (32), og en selvstendig teknikk som kan kombineres med andre teknikker for å mobilisere og fjerne slim, som for eksempel bruk av PEP – maske (33;34). Støteteknikk baserer seg på å utløse rensmekanismen der slimet er lokalisert i luftveiene, for å flytte slim oppover før fjerning. Teknikken består av 1-2 lange støt fra middels til lavt lungevolum vekselvis med diafragmatisk respirasjon (hvilepust), og deretter et kort støt eller hoste fra høyt til middels lungevolum (32). Støteteknikk krever øvelse for å utføres skånsomt og effektivt, og egner seg spesielt når det er behov for å flytte slimet oppover før hoste, slik at hosten blir produktiv uten for mye innsats.

Hosteteknikk

Hosteteknikk er definert som et host utført på lavere lungevolum, før det pustes inn og hostes videre 2-3 ganger (37). Hosteteknikk har som målsetting å hente og fjerne mobilisert slim, og kan kombineres med andre teknikker og behandling, slik som inhalasjonsbehandling, PEP - maske og bruk av fysisk aktivitet i behandlingen. Hosteteknikk baserer seg på å adressere rensmekanismen (EPP) til slimets lokalisasjon i luftveiene, slik at pasienten lettere får tak i

slimet og hosten blir produktiv (37). Teknikken består av to faser som glir over i hverandre. I den første fasen planlegges hosten ved at lungevolumet reduseres via forlenging av utpusten, før et lavdosert host utføres. I den andre fasen økes lungevolumet igjen med innpusten, før det hostes videre 2-3 ganger på høyere lungevolum. Dette tillater høyere luftstrøm og luftstrømhastighet gjennom luftveiene, og resulterer i en effektiv hoste. Hosteteknikk er lett å lære og å bruke, både for å sjekke om det er mobilisert slim til stede, og for å fjerne slimet. Den egner seg som en grunnleggende teknikk i slimmobiliserende behandling i kombinasjon med andre teknikker (3;37).

Sammenligning av hosteteknikk og støteteknikk

Både støteteknikk og hosteteknikk er basert på dosert dynamisk kompresjon for å rengjøre luftveiene. Begge teknikkene utføres på en skånsom måte, vekselvis med vanlig hvilepust mellom hver fjerning (hosteteknikk), og hvilepust mellom hvert støt og etter fjerning (støteteknikk). Mens støteteknikk flytter slimet i proksimal retning med 1-2 støt før fjerning, dvs. med et kort støt eller hoste på høyere lungevolum, initierer hosteteknikk et enkelt host på lavere lungevolum før fjerning, det vil si ved å puste inn og hoste 2-3 ganger på høyere lungevolum. Siden støteteknikk i teorien flytter og samler slim før fjerning, og hosteteknikk henter slim før fjerning, antas det at teknikkene kan være like effektive i forhold til fjernet slimmengde.

Støteteknikk har vært ansett som mer skånsom enn vanlig hoste, og spesielt for pasienter med ustabile luftveier. Dette skyldes at det transpulmonale trykket som oppstår er større i forbindelse med vanlig hoste enn ved forserte ekspirasjoner (24;47). Resultatet kan derfor bli større kompresjon i luftveiene, som begrenser luftstrømmen og reduserer effekten (31). Lavere lungevolum innebærer imidlertid, uavhengig av teknikk, en redusert diameter i bronkiene, økt luftveismotstand, større trykkfall og redusert elastisk tilbaketrekingskraft. Utførelsen av både støteteknikk og hosteteknikk må derfor tilpasses til den enkeltes forutsetninger til enhver tid.

2.4 Perspektiver på helse og behandling

2.4.1 Biomedisinsk perspektiv relatert til CF

I et biomedisinsk perspektiv forstås helse som fravær av sykdom, og sykdom som fysiologiske og biologiske forandringer i kroppen (50). Fokuset er på organismen som helhet, og symptomer klassifiseres som fysiske eller psykologiske. Basaldefekten ved CF skyldes et CF – gen som affiserer eksokrine kjertler i kroppen, og som gir seg utslag i forskjellige symptomer og tegn, forskjellig fra det som er normalt.

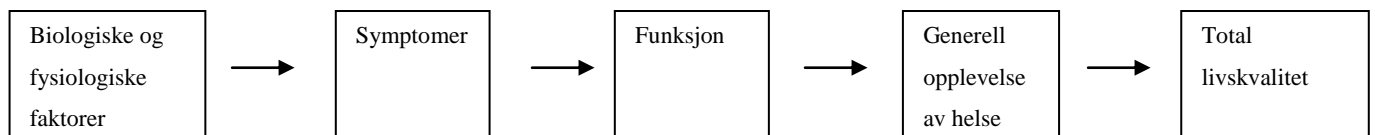
Ved CF er lungene og luftveiene disponerte for gjentatte infeksjoner med bakterier og virus som kan føre til anatomiske skader og fysiologiske forstyrrelser. Lungesykdommen arter seg på ulike måter, og det er vanligvis sammenheng mellom symptomer og tegn, som varierer med svingninger i sykdomsforløpet, og som mer eller mindre går tilbake til utgangspunktet, men med en langsom forskyvning av selve utgangspunktet. Dette innebærer at den enkelte med CF har en objektiv sykdom, og kan oppleve seg som subjektiv syk eller frisk, og bli oppfattet som frisk eller syk av andre (51). Ifølge den medisinske filosofen Boorse (1977), er normal fungering den naturlige og biologiske, og bedring oppstår når forstyrrelser normaliseres eller reduseres. Han introduserte ”the species design”, som empirisk ideal og basis for vurdering av helse, og grensen mellom helse og sykdom er ifølge Boorse akademisk. CF har en genetisk og presis årsak, og diagnosen innebærer et biologisk avvik. Sykdommen kan inkluderes i begrepet ”disease” pga de fysiologiske konsekvensene som kan endre normale funksjoner og true overlevelsen. Sykdommen kan også gjøre personene syke i betydningen ”illness”. Behandling har i hovedsak som målsetting å tilstrebe en kontinuerlig gjenvinning av helsestatus, ved å redusere eller normalisere biologiske forandringer, og å redusere symptomer og tegn.

2.4.2 Biopsykososialt perspektiv relatert til CF

I et biopsykososialt perspektiv forstås helse som mer enn fravær av sykdom, og helse og helserelatert livskvalitet (HRQOL) kan forstås og undersøkes på flere nivåer. I denne studien brukes en biopsykososial forståelse av helse og livskvalitet, og helse ses på som et av mange aspekter ved livskvalitetsbegrepet.

Verdens helseorganisasjon (WHO), definerer livskvalitet som en tilstand av velvære (fysisk, mentalt og sosialt). Funksjon og begrensninger i funksjon kan forstås i forhold til WHO sin klassifisering av funksjon, funksjonshemming og helse: The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), (52). ICF er en pragmatisk modell, og et klassifikasjonssystem som er utviklet for å beskrive og vurdere funksjon og funksjonsevnen hos den enkelte i samspill med omgivelsene. Modellen beskriver ulike nivåer av funksjon og funksjonshemming på kropps nivå (struktur og funksjon), aktivitetsnivå og deltakelsesnivå, som både kan påvirke hverandre gjensidig, og som kan påvirkes av individuelle faktorer og av faktorer i omgivelsene. ICF dekker en biopsykososial forståelse av helse, og strukturerer årsakssammenhenger mellom ulike dimensjoner ved funksjonsnedsettelse (personlig og sosialt). Modellen har en biomedisinsk tilnærming til kroppsfunksjoner på individnivå, og egner seg godt til rapportering og kartlegging av forløp, men mindre til prosesser i klinisk arbeid (53).

I en teoretisk og konseptuell modell av Wilson & Cleary (1995), integreres biologiske og psykologiske aspekter ved helse, og det presenteres 5 nivåer som kobler målinger av kliniske faktorer med HRQOL. Se figur 2.



Figur 2. Forenklet, skjematisk fremstilling av forholdet mellom ulike nivåer for måling av helsestatus og helserelatert livskvalitet (HRQOL) i Wilson & Cleary sin konseptuelle modell, 1995.

Figuren viser forholdet mellom variabler og målinger i fem dimensjoner av helse, via celle og organnivå, til organismen som helhet og funksjonsstatus (fysisk, sosialt, rolle, psykologisk), og derfra videre til subjektiv opplevelse av helse og livskvalitet. I denne forenklete gjengivelsen av modellen inngår ikke kompleksiteten, dvs. karakteristika ved individet og omgivelsene, forholdet mellom følelser og psykologiske faktorer relatert til hvert av nivåene, og det kausale forholdet og den gjensidige påvirkningen mellom nivåene. Målinger av helsestatus er skissert på et kontinuum med kausale assosiasjoner og økende kompleksitet, når

det gjelder biologiske, sosiale og psykologiske faktorer. Modellen inkluderer både kliniske data, og individets rapportering av symptomer og preferanser. Se nivå 1-5 nedenfor (54).

1. Biologiske og fysiologiske faktorer

Nivå 1 omfatter funksjon i celler, organer og organsystemer, for eksempel undersøkelse av fysiologisk funksjon.

2. Symptom status

Nivå 2 omfatter organismen som helhet, og er definert som ”pasientens oppfatning av en avvikende fysisk, emosjonell og kognitiv tilstand”.

3. Funksjonsstatus

Nivå 3 omfatter målinger av funksjon og fokuserer på individets evne til å kunne utføre bestemte oppgaver innen forskjellige domener (ofte målt både subjektivt og objektivt via domenene: fysisk, sosialt, rolle, psykologisk), og til å tilpasse seg til omgivelsene.

4. Generell opplevelse av helse.

Nivå 4 omfatter alle helsebegreper, herunder mental helse.

5. Samlet livskvalitet

Nivå 5 omfatter samlet livskvalitet, og er beskrevet som diskrepans mellom en persons forventninger eller håp og deres opplevelse.

Den konseptuelle modellen integrerer en biomedisinsk helsemodell med livskvalitet, og et klinisk paradigme med et ”social-science” paradigme (54), og reflekterer at symptomstatus, fysisk funksjon, og total livskvalitet er dimensjoner av HRQOL. Den kan brukes til å vurdere intervensjoner, og til å identifisere, måle og bedre kvaliteten på pasientbehandling. HRQOL konseptualiseres i denne modellen som en multidimensjonal tankemodell, og konsepter plasseres i en kontekst som kan vise vei i utvikling av nye teorier (55).

Lungesykdommen ved CF er kronisk og progredierende, og flere perspektiver og modeller er nødvendig for å forstå helheten. De biologiske aspektene starter med genetiske faktorer, og det er på bakgrunn av basaldefekten og det biologiske avviket, at behandling starter opp fra diagnositidspunktet. Fokuset vil i hovedsak være på å holde biologiske avvik og symptomer

under kontroll, for å ivareta best mulig funksjon, helse og livskvalitet. Sykdommen påvirker imidlertid både kliniske variabler, symptomer, lungefunksjon, fysisk funksjon, helse og HRQOL, og behandling fokuserer på å forebygge tap av helsestatus og HRQOL. Det er ved å påvirke biologiske og fysiologiske faktorer, det antas at de andre nivåene kan påvirkes via en reduksjon i symptomer, bedret funksjon og fungering, og bedret helse og HRQOL. Ved CF kan livskvalitet undersøkes på flere nivåer og i forskjellige domener, som tilfredshet med globale livsområder, helse, og sykdomsspesifikke områder (56). Det sykdomsspesifikke spørreskjemaet CFQ-R er utviklet for å måle HRQOL ved CF (14).

2.4.3 Forståelse av behandling i lungefysioterapi

I fysioterapi vil fokuset ofte være på å normalisere biologi og kroppsfunksjoner, og å bedre utførelse og livssituasjon (57). Forståelsen av behandling i lungefysioterapi passer inn i et biopsykososialt perspektiv. Individuelt tilpasset og optimalisert behandling antas å være en forutsetning for god effekt, opplevelse av nytteverdi, og en forutsetning for å kunne forvente etterlevelse av behandling som kan bidra til å opprettholde best mulig helse og livskvalitet (37). På bakgrunn av dette er valg av innhold og tilnæringsmåter i behandlingen av betydning.

For å kunne koble kliniske variabler med helsestatus og helserelatert livskvalitet antas en nøkkelfaktor å være individualisert og optimalisert behandling som fjerner mest mulig slim i tiden som investeres. Optimalisert behandling handler i første rekke om å dekke de fysiologiske prinsippene for å kunne forvente effekt på å løsne, flytte og fjerne slim, og om en individuell tilpasning av behandlingen for å kunne dekke målsettingen. Se figur 3. Pasienter med CF gjennomgår en gradvis læreprosess for å sikre nødvendige ferdigheter i forbindelse med behandling. Det handler om å identifisere hva den enkelte trenger når det gjelder behandling og ferdigheter, for å sikre best mulig utgangspunkt for egenmestring og etterlevelse. Etterlevelse av behandling er assosiert med bedret lungestatus og økt overlevelse (58). Daglig behandling er imidlertid en utfordring rent tidsmessig og motivasjonsmessig, og komplekse behandlingsopplegg er en utfordring for motivasjonen i seg selv (59). Enklest mulig behandling, som dekker behovet og målsettingen, bør derfor identifiseres, tilpasses, innlæres og automatiseres.

Kvalitetskriterier og arbeidsmodell

I 1996 utarbeidet en Nasjonal arbeidsgruppe en standard i lungefysioterapi ved CF som et delprosjekt innen prosjektet: Kvalitetsutvikling i fysioterapi, i samarbeid med Norsk Fysioterapeutforbund (NFF 1996). I dette arbeidet ble følgende kvalitetskriterier til behandling definert: Effektiv og Skånsom, Selvstendigjørende og Motiverende. Kvalitetskriteriene er knyttet til faglig tilnærming og behandlingsstrategier, og pedagogisk tilnærming og læringsstrategier, både på kort og lang sikt (37). De stiller krav til både arbeidsmåte og valg av teknikker, og sammensetting og tilnæringsmåte for å sikre måloppnåelse.

Effektiv behandling må dekke både behov og målsetting for å kunne gi en opplevelse av nytteverdi. Den må videre utføres på en skånsom måte for at eventuelle uheldige responser skal unngås, og for å kunne vare en gitt behandlingstid gjentatte ganger. I tillegg må behandlingen være motiverende og selvstendigjørende for at vi skal kunne forvente etterlevelse av behandling i det daglige. Individuell tilpasning er en forutsetning for å kunne dekke kvalitetskriteriene og målsettingen, og for å kunne påvirke etterlevelsen av daglig behandling i positiv retning. Behandling og tiltak har derfor til hensikt å forebygge endringer, forverring, og begrensninger i funksjon og funksjonsevne, mer enn å reparere og rehabilitere. Dette oppnås ved å bygge egenmestring og mestringstillit, og innebærer at den enkelte både må kunne mestre behandlingen, og ha tiltro til egen evne til å utføre behandlingen (60). Systematikk i arbeidsmåten er en av forutsetningene for å kunne forvente oppfølging av behandlingsplaner, og mange forhold vil virke inn på resultatet (37). Se figur 3.

Figuren illustrerer at behandling og læring er en dynamisk prosess som tar utgangspunkt i tre nivåer med tilhørende målsetting: Struktur (ressursmål), prosess (prestasjonsmål) og resultat (effekt mål). Modellen legger vekt på at behandling og læring er sammensatte intervensjoner og dynamiske prosesser hvor måloppnåelsen er avhengig av flere nivåer og komponenter.

Struktur**Ressursmål****Hva må vi ha?**

Perspektiver

Kvalitetskriterier

Prinsipper

Kunnskaper

Ferdigheter

Prosess**Prestasjonsmål****Hva må vi gjøre?**

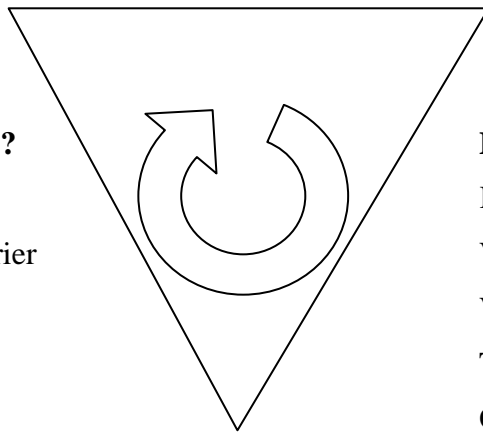
Kartlegging

Vurdering

Valg

Tilnærming

Opplæring

**Effektiv – Skånsom – Selvstendigjørende - Motiverende****Egenmestring og etterlevelse****Resultat****Effektmål**

Figur 3. Arbeidsmodell i lungefysioterapi.

Man må hele tiden spørre hva man må ha og hva man må gjøre for å dekke kvalitetskriteriene og målsettingen. I dette ligger det en forståelse for hva pasienten trenger for å dekke behovet i behandlingen, og for å komme videre i læreprosessen.

Begrepet etterlevelse henspeiler på at riktig valg av teknikker og sammensetting, tilnærming og tilrettelegging øker sjansen for at behandlingen blir gjennomført. Begrepet fanger opp prosessen og samhandlingen mellom pasient og terapeut, og betydningen av pasientens deltakelse og egenvurdering i denne sammenheng. Kunnskap, innsikt og opplevelse av nytteverdi antas å kunne styrke etterlevelsen. Andre forhold som virker inn på graden av etterlevelse, er knyttet til psykososiale faktorer og adferdstyper (61). Graden av etterlevelse påvirkes dessuten av pasientens mestringsstrategier (62).

3 Problemstilling

I studien er effekten av henholdsvis støteteknikk og hosteteknikk sammenlignet hos individuelle voksne pasienter med CF, og viktigste effektmål er fjernet slimmengde. Videre er pasientenes opplevelse av teknikkene undersøkt, og målt ved opplevd nytteverdi og preferanse.

3.1 Forskningsspørsmål

Er det individuelle forskjeller i effekt, målt ved fjernet slimmengde, og opplevd nytteverdi og preferanse ved bruk av henholdsvis støteteknikk og hosteteknikk i intervensjonen?

3.2 Hypoteser

H₀: Det er ingen individuell forskjell i fjernet slimmengde, opplevd nytteverdi eller preferanse ved bruk av henholdsvis støteteknikk og hosteteknikk i intervensjonen hos pasienter med CF.

H₁: Det er individuell forskjell i fjernet slimmengde, opplevd nytteverdi og preferanse ved bruk av henholdsvis støteteknikk og hosteteknikk i intervensjonen hos pasienter med CF.

4 Metodevurderinger

4.1 Valg av målemetoder

Mange faktorer kan påvirke resultatene i en studie, og for at funn kan anses som gyldige må det være fravær av systematiske og tilfeldige feil, og konfunderende faktorer (63). Hensikten er å komme frem til resultater som er valide, reliable og klinisk relevante. Målemetodene som velges bør være valide, slik at de måler det som skal måles, og reliable slik at de måler det samme hver gang (64). Et reliabelt mål antas å være valid hvis det gir meningsfull informasjon i tillegg til å være reproduserbart (64).

Valg av målemetoder og måleinstrumenter i denne studien er i hovedsak basert på tidligere publiserte randomiserte kontrollerte gruppestudier, egne kliniske erfaringer, og erfaringer fra en tidligere pilotstudie (2). Ifølge Skovlund & Vatn (2004), bør det velges ett eller et fåtall hovedeffektmål for å lette vurderingen av resultater (65). I studien ble det valgt ett klinisk og objektivt hovedutfallsmål, og flere subjektive sekundære effektmål. Målemetodene og måleinstrumentene ble valgt for å belyse problemstillingen i studien, og i tråd med kriterier i N of 1 trial design. De ble valgt ut fra en antakelse om gjensidig avhengighet, som i klinisk praksis representerer en viktig forutsetning for etterlevelse av daglig behandling. I første del av problemstillingen var målet å undersøke om det var forskjell i effekt, i betydningen fjernet slimmengde (g), ved bruk av henholdsvis hosteteknikk og støteteknikk i intervensjonen. I andre del av problemstillingen var målet å undersøke om det var forskjell i pasientenes selvrapporterte subjektive opplevelse av nytteverdi og preferanse for teknikk.

I tillegg ble det utført fysiologiske målinger for å kunne vurdere eventuelle forskjeller, endringer og uforutsette og uheldige responser. Et sykdomsspesifikt spørreskjema (CFQ-R), ble brukt før og etter studien for å måle helse relatert livskvalitet, herunder respiratoriske symptomer (14).

4.2 Målemetoder

4.2.1 Demografiske variabler og sykdomsvariabler

Inklusjonskriteriene omfatter pasienter med CF over 18 år, med lett - moderat – til alvorlig sykdomsgrad, og en slimmengde > 5 ml i en behandling. Siden variasjonen innenfor inklusjonskriteriene kan være stor, ble det i tillegg registrert opplysninger fra deltakerne som beskriver materialet i studien, og karakteristika ved pasientene nærmere (vedlegg 1).

4.2.2 Primært effektmål: Måling av slimmengde

Behandlingseffekt kan undersøkes objektivt ved å måle slimmengden som produseres i løpet av en behandling. Måling av slimmengde er en metode som ofte brukes i klinisk praksis for å identifisere drenasjebehovet, og for å vurdere effekt av behandling. Produsert slimmengde har tradisjonelt sett vært akseptert som en nyttig målemetode, og et relevant utfallsmål i studier innen lungefysioterapi og slimmobiliserende behandling, siden en økning i fjernet slimmengde anses som fordelaktig (16). I langtidsstudier er imidlertid ikke denne utfallsvariabelen inkludert (66).

Slimmengden kan måles med forskjellige instrumenter, herunder våt vekt (g), tørr vekt (g) eller volum (mL). I tillegg kan graden av ”mucus rensing” måles via radioaerosolteknikker, men dette instrumentet er nylig valgt bort som utfallsmål i etablering av retningslinjer i USA på grunn av begrenset data, og uklar relevans til kliniske utfall (41).

Slimmengde i våt vekt (g) har vært ansett som et akseptabelt utfallsmål i korttidsstudier (29;45;67;68). Bruk av våt vekt (g) har imidlertid vært omdiskutert på grunn av potensielle unøyaktigheter assosiert med underestimering (svelging) og overestimering (tilblanding med saliva, spytt) (25). Frysetørking av slimet før veiing har vært foreslått som et alternativ for å kunne reflektere slimmengden bedre. Våt vekt (g) har imidlertid vært ansett som en god prediktor for tørr vekt (g), og det har vært vurdert som lite sannsynlig at saliva i våt vekt (g) kan influere på reliabiliteten av målingen (45). Det er imidlertid motstridene resultater i litteraturen vedrørende korrelasjonen mellom våt og tørr vekt. Mens Sutton m.fl. (1983) og Varjekojs m.fl. (2003) fant at våt og tørr vekt indikerte samme tendens, fant Kluft m.fl. (2006) signifikante forskjeller mellom behandlingsregimer avhengig av om våt eller tørr vekt ble vurdert (29;67;69). Reliabiliteten av slimmengde som utfallsmål har videre blitt satt

spørsmålstegn ved i forhold til evnen til å gi samme resultat. Resultatet kan være relativt stabilt over tid, men det har vært antatt at både slimmengde og reproduserbarheten kan variere med variasjoner i status. I en studie av Cantin m.fl.(2006) ble imidlertid slimmengde målt i vekt (g) validert som et reproduserbart utfallsmål i effektstudier ved CF (70). I tillegg til å være reliable må resultatene være nyttige og formålstjenlige. Våt vekt kan gi meningsfull informasjon og representere et relevant surrogat endepunkt i klinisk praksis. Slike endepunkter bør være responsive, og korrelere med kliniske utfallsmål og endepunkter som for eksempel antall eksaserbasjoner og livskvalitet (71). For å kunne regnes som et valid substitutt må et surrogat endepunkt være assosiert med målet (72).

I denne studien er slimmengde valgt som primært utfallsmål siden økt slimmengde og produktiv hoste er et av hovedsymptomene på lungesykdommen ved CF, og et klinisk relevant mål. Dette er i tråd med N of 1 RCTs hvor utfallsmålet både må være klinisk relevant, og relevant i forhold til pasientens velvære (65;73-75). I tillegg til å vurdere statistisk signifikans, vurderes funnene vedrørende slimmengde i forhold til om de er klinisk relevante. Cecins m.fl. (1999) anga 15 % som klinisk signifikant forskjell hos pasienter med CF og non - CF bronkiektasier (45). I denne studien ble en forskjell i slimmengde på over 15 % ansett som klinisk relevant.

Våt vekt (g) ble valgt til å måle akutt produksjon av slimmengde fordi det er en enkel metode i klinisk praksis. Den totale slimmengden ble samlet underveis i intervensjonen, og deretter veid på to tidspunkter, det vil si halvveis i intervensjonen og til slutt i intervensjonen. Det ble brukt et måleinstrument i form av en presisjonsvekt av typen: Mettler Toledo PM 4600 balanse, med nøyaktighet: 0.01 g. Registreringen av endepunkter i en studie forutsetter standardiserte målemetoder som har en akseptabel nøyaktighet og reproduserbarhet. Det er viktig at måleapparaturen er kalibrert og gir nøyaktig informasjon, slik at systematiske målefeil unngås (76). Presisjonsvekten som ble brukt i studien, ble kalibrert ved oppstart av studien, og det ble kontrollert at den anga riktig vekt før hver måling.

4.2.3 Sekundære effektmål

I tillegg til objektive og målbare effekter av behandling, er måling av pasientenes subjektive opplevelse en viktig faktor i dialogen om anbefalinger vedrørende behandling videre (77). Ved CF er etterlevelse av behandling forutsetningen for å kunne forebygge og utsette

forverring av lungesykdommen. Det ble derfor inkludert målinger av pasientenes subjektive opplevelse av nytteverdi og preferanse i studien.

Opplevd nytteverdi og preferanse

I studien ble det valgt et selvrapporteringskjema, i form av en Likert skala, for å kartlegge pasientenes opplevelse av nytteverdi (vedlegg 2). Likert skala er en måleskala som ofte er brukt i spørreskjemaer, og en utsagnsmetode som måler holdninger, preferanser og subjektive responser (78). Skalaen er utarbeidet av den amerikanske sosialpsykologen Renis Likert (1903-81), og finnes med forskjellig antall svaralternativer, hvor 5-punkts skala er den originale og mest vanlige. Skalaen er psykometrisk og bipolar, og går fra et ytterpunkt til et annet gjennom en nøytral posisjon. Kriteriene for en Likert skala er en serie med verbale utsagn som uttrykker en rekke synspunkter eller påstander om det underliggende fenomenet, og som er balansert ved like mange positive og negative svaralternativer, det vil si fra lett positive til sterkt positive, og tilsvarende for de negative (79). Utsagnene stilles i påstandsform, og respondentene spesifiserer hvor enige eller uenige de er i påstanden. Svarene på hvert enkelt utsagn graderes, og avgrenses vanligvis fra helt enig til helt uenig. Fordelen med Likert skala er at spørsmålene er relativt lette å forstå, og derfor kan gi konsistente svar. Ulempen kan være en begrenset mengde svaralternativer, som respondentene eventuelt ikke er enig i. Likert skala tillater kvantifisering av rapporterte oppfatninger, og resultatene oppnås ofte ved numerisk summering og tilordning av skårer i forhold til de gitte responsene. Skalaen kalles derfor også summeringsskala (78), og seks til åtte utsagn regnes som nødvendig for å kunne oppnå en måleskala (79). Rensis Likert skilte mellom selve Likert skalaen, dvs. den summerte skalaen, som omfatter summen av responser på et sett med flere utsagn, og det tilhørende formatet som omfatter selve responsene som skåres langs en rekke med svaralternativer (79).

I studien ble det valgt en original 5-punkts skala, og utarbeidet sju påstander relatert til opplevd nytteverdi som pasientene svarte på etter hver intervensjon i siste behandlingspar (uke 8). Skalaen var gradert fra 1 (helt enig) til 5 (helt uenig). Selv om skjemaet ble pilottestet, er det ikke testet for reliabilitet og validitet.

Studien inkluderte videre tre spørsmål om preferanse: 1 = Jeg foretrekker hosteteknikk, 2 = jeg foretrekker støteteknikk, 3 = jeg har ingen preferanse (vedlegg 3).

Fysiologiske målinger

Fysiologiske målinger ble utført i form av spirometri, oksygenmetning og hjerterefrekvens. Målingene ble valgt for å kunne vurdere eventuelle forskjeller mellom teknikkene, og for å fange opp eventuelle uheldige responser i intervensjonene. Spirometri ble målt før og etter hver intervensjon i andre behandlingspar, uke 2. Oksygenmetning og hjerterefrekvens ble målt før og etter hver intervensjon, uke 1-8.

Måling av lungefunksjon ved spirometri

Spirometri er en fysiologisk test som primært måler lungevolument og luftstrøm i luftveiene hos testpersonen. Testen er standardisert og presentert i arbeider utført av American Thoracic Society, ATS, 1994, European Community for Steel and Coal, ERS, 1993, og i en felles standard fra 2005 (11). Spirometri måles via eget måleutstyr, for eksempel Jaeger, Vmax. Instrumentet kalibreres daglig, og er regnet som et reliabelt og valid instrument. Spirometri måler volum, luftstrøm og graden av motstand i luftveiene via vitalkapasitet (VC), forsert ekspiratorisk volum i første sekund (FEV1) og forsert ekspiratorisk luftstrøm når hhv 50 % eller 25-75 % av VC gjenstår å bli pustet ut (FEF 50 % og FEF 25 -75 %).

Lungefunksjon vurdert ved spirometri er delvis bestemt av kjønn, alder og høyde, og lungefunksjonen uttrykkes ofte som prosent av forventet verdi for å forklare effektene. Metoden gir en objektiv vurdering av lungestatus og lungefunksjon, og tilstanden i små, mellomstore og store luftveier. Testen utføres med klare instruksjoner og fremgangsmåter, og antas å kunne gi nøyaktig og pålitelig informasjon om lungefunksjon, og å kunne fange opp endring (11). Resultatet avhenger av tekniske faktorer, personlige faktorer som adekvat instruksjon og demonstrasjon av manøveren, testpersonen sin innsats og grad av samarbeid, og eventuelt forstyrrelser (11).

FEV1 og forsert vitalkapasitet (FVC) reflekterer vanligvis respiratorisk status over lang tid. Signifikant reduksjon i disse parametrene indikerer forverring, og et behov for endret eller økt behandling. FEF 25-75 % er den mest sensitive indikatoren for tidlige forandringer i de små luftveierne, men målingen har en stor del inter- og intra-pasient variabilitet. Intra-pasient variabilitet av testresultatene er generelt sett konsistente for den enkelte pasient, men større hos pasienter med CF enn normalt (80).

Måling av oksygenmetning og hjertefrekvens

Oksygenmetning og hjertefrekvens ble målt i sittende stilling via transkutan pulsoksimetri (Nonin pulsoximeter med fingerprobe). I hvile reflekterer denne målingen oksygenopptaket, og lav surstoffmetning i blodet, hypoxemi, oppstår vanligvis ikke før det foreligger uttalt reduksjon i lungefunksjonen. Oksygenmetning i hvile på under 94 % indikerer moderat alvorlige lungeskader, og kan gi signifikant nattlig hypoxemi, spesielt i perioder med akutt forverring eller i infeksjonsperioder (80). Hjertefrekvensen er vanligvis noe økt ved CF, og inhalasjon av bronkodilaterende medikamenter kan i perioder øke pulsen.

Måling av helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet (HRQOL) er et vanlig brukt utfallsmål og klinisk endepunkt i kliniske studier. Slike målinger er ansett som valide og reliable, og responsive i forhold til å fange opp viktige kliniske endringer. Måling av HRQOL er et nyttig og viktig supplement til fysiologiske og biologiske målinger av helsestatus (54), fordi de beskriver eller karakteriserer pasientens opplevelse av resultatet av behandlingen.

I denne studien ble det brukt et sykdomsspesifikt spørreskjema: Revised cystic fibrosis quality of life questionnaire in adolescents and adults (CFQ-R 14 +). Skjemaet reflekterer individets subjektive evaluering av hans/hennes fungering og velvære i dagliglivet (fysisk, sosialt og mentalt). Instrumentet kombinerer et medisinsk perspektiv med et brukerperspektiv, og måler helserelatert livskvalitet to uker bakover i tid. Skjemaet er inndelt i 4 kjerneområder som dekker demografi, livskvalitet, skole/jobb/daglige aktiviteter og symptomer. Det består av 12 generiske (fysisk og sosial funksjon, rolle, vitalitet, opplevd helse og emosjon/mental helse),

og sykdomsspesifikke skalaer (kroppsbevissthet, spiseforstyrrelser, behandlingsomfang, og symptomer relatert til respirasjon og fordøyelse), med til sammen 44 spørsmål (14).

Pasientene vurderer status og skårer selv på en punktskala fra 0-100, og høye skårer representerer bedre helse relatert livskvalitet. Selvrapporteringskjemaet er psykometrisk testet, og vurdert som et reliabelt og valid måleinstrument for helse relatert livskvalitet hos individer med CF (14). Skjemaet er oversatt og validert i Danmark i 2008 (81), og oversatt til Norsk i 2009 (vedlegg 4). CFQ-R egner seg som sekundært utfallsmål i kliniske studier for å vurdere effekt av behandling og fordeler med nye behandlinger sett fra pasientens perspektiv. Skjemaet ble valgt for å kunne vurdere en eventuell endring før og etter studien, herunder i skalaen for respiratoriske symptomer (CFQ-R-Respiratory Symptoms Scale), hvor en positiv endring > 4 poeng er definert som minste kliniske interessante forskjell (82).

4.3 Teoretisk plassering av målemetoder

Studien tar i hovedsak for seg biologiske og fysiologiske faktorer og symptomer. Det er i hovedsak konsekvensene av basaldefekten, dvs. hypersekresjon, som er i fokus når effekten av behandling undersøkes for å forebygge utvikling av lungesykdommen og reduksjon i lungefunksjonen. På bakgrunn av dette er det valgt inklusjonskriterier og parametre som gir opplysninger om lungefunksjon og sykdomsgrad, herunder en gitt slimmengde som forutsetning for, og utbytte av behandlingen.

Sammenhengen mellom biologiske og fysiologiske variabler og symptomer og funksjon er imidlertid kompleks. Lungefunksjonen kan reflektere alvorlig obstruksjonsgrad, og det kan foreligge symptomer i form av hypersekresjon og produktiv hoste uten at det foreligger noen restriksjoner vedrørende deltakelse i skole og arbeidsliv. Selv om det ikke er noen direkte sammenheng mellom symptomer og funksjon ved CF, sier informasjonen oss noe om hvem som er med i studien og hvilke forutsetninger den enkelte har.

Definisjonene fra ICF kan brukes for å skille mellom ulike nivåer av funksjon, og målinger og målemetoder som er brukt i studien kan delvis plasseres i henhold til ICF sin klassifisering i tre kategorier: funksjon, funksjonshemming og helse. På kroppsnivå er kroppsstrukturer vurdert via sykdomsgrad og anatomiske skader og fysiologiske forstyrrelser. Informasjon er

innhentet via bakteriologi og billeddiagnostikk, og målt ved objektive måleinstrumenter som oksygenmetning og hjerterefrekvens. Kroppsfunksjoner er videre vurdert ved symptomer, auskultasjon og lungefunksjon, og målt ved fjernet slimmengde og spirometri. Informasjon om aktivitet og deltakelse er fanget opp via spørsmål ved baseline, og via det sykdomsspesifikke spørreskjemaet CFQ-R (14).

Måleinstrumentene kan videre delvis plasseres i den biopsykososiale modellen til Wilson & Cleary (1995), hvor det primære målet er å forstå årsakssammenhenger, og veilede diagnoser og behandling (54). Se figur 2. Modellen klassifiserer målinger av helsestatus i 5 nivåer som kobler kliniske variabler med livskvalitet. Kliniske variabler i denne studien kan plasseres i det første nivået i modellen, som omfatter biologiske og fysiologiske faktorer. Variablene er målt objektivt, ved fjernet slimmengde og fysiologiske målinger, herunder lungefunksjon. I tillegg kan målinger relatert til det sykdomsspesifikke spørreskjemaet CFQ-R, plasseres i nivåene 2-5, som dekker selvrapportert, subjektiv opplevelse av symptomer, funksjonsstatus, generell oppfatning av helse og samlet livskvalitet, som er assosiert med deltakelse i studien. Helsestatus og helserelatert livskvalitet er målt subjektivt med CFQ-R for å kunne vurdere eventuelle endinger i minimal clinical important difference (MCID) skårer, i skalaen for respiratoriske symptomer: CFQ-R- respiratory Symptom Scale (CFQ-R-Respiratory) (14;82).

Sekundære utfallsmål ble målt med selvrappoteringskjema, og dekker pasientenes subjektive vurdering av opplevd nytteverdi og preferanse relatert til hosteteknikk og støteteknikk i intervensjonen. Målingene omfatter måling av pasientenes opplevelse av teknikkene og behandlingen, som antas å være en av forutsetningene for etterlevelse av behandling, og en forutsetning for å kunne påvirke helsestatus.

4.4 Forskningsmetodikk

Studien ble utført ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, og studieperioden varte fra august 2010 til mars 2011. Kapittelet tar for seg valg og presentasjon av studiedesign, utvalg og utvalgsstørrelse, herunder randomiseringsprosedyre. Videre beskrives intervensjonen og datainnsamlingen, og det redegjøres for etiske betraktninger og statistisk analyse.

4.4.1 Design

Selv om viktigheten av lungefysioterapi ved CF har blitt etablert gjennom randomiserte, kontrollerte studier (RCT), er det ofte satt spørsmålsteget ved effekten hos den enkelte pasient. For å kunne utforske forskningsspørsmålet i denne studien ble det gjennomført seks intervensjonsstudier med design av typen N of 1 trial. Se figur 4. Hver pasient gjennomførte 16 behandlinger i 8 behandlingsuker med 2 intervensjoner hver uke, og randomisert rekkefølge på intervensjonene, der A = støteteknikk og B = hosteteknikk.

Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4	Uke 5	Uke 6	Uke 7	Uke 8
A B	B A	B A	B A	A B	B A	A B	A B

Figur 4. Studie design med skjematisk presentasjon av behandlingsplanen for en av pasientene.

Hensikten med en intervensjonsstudie er å måle effekt av intervensjonen på utfall for å vurdere om det er en årsakssammenheng mellom intervensjonen og utfallet (83). N of 1 trials er randomiserte kontrollerte studier med enkeltpasienter (N of 1 RCTs), hvor pasientene er sine egne kontroller, og samme pasient får begge behandlingene på ulike tidspunkt (84;85). Designet egner seg til å vurdere effekt av nye teknikker og behandlinger, og til å undersøke hvilken behandling som har best effekt hos den enkelte pasient (84;86). Det er vanligvis brukt innen adferdsforskning, og innen medisinsk forskning for å studere behandlingseffekt av medikamenter ved kroniske tilstander. Designet kjennetegnes av multiple kryssover av intervensjonene i gjentatte behandlingsperioder og uker med behandling, randomisert tildeling av intervensjonene i hver behandlingsperiode, og ideelt sett dobbel-blind og blinding av utfallsmålingene (73;84;85;87-90). Slike studier kan være relevante når målsettingen er å kontrollere symptomer (90), og er ansett som nyttige ved kroniske tilstander som krever non-kurativ behandling over lang tid (91;92).

I den senere tid har behovet for alternative design til konvensjonelle gruppestudier (RCT) vært et tema i det medisinske fagmiljøet innen CF internasjonalt. Det er identifisert et behov for økte kunnskaper om individuell effekt, og tilpasning av behandling. På bakgrunn av at pasienter med CF har behov for symptomatisk behandling hele livet for å holde lungestatusen

så stabil som mulig, og på bakgrunn av egen klinisk erfaring, ble N of 1 RCTs vurdert som godt egnet til å belyse forskningsspørsmålet, og til å undersøke individuell effekt og deltakernes subjektive opplevelse. N of 1 RCTs antas å kunne bidra med å dekke gapet mellom forskning og individuell behandling i klinisk praksis (74), og dette antas å være spesielt verdifullt i sjeldne tilstander (93).

Denne studien evaluerte effekt av slimmobiliserende behandling ved CF ved hjelp av N of 1 trial design, og retningslinjer og metode for å gjennomføre slike studier ble fulgt (72;84). Basale forutsetninger for bruk av designet ble imøtekommet ved at CF er en kronisk tilstand med behov for behandling i et livsløpsperspektiv, og bruk av utfallsmål som er relevante for pasientens velvære (73). Studien er analytisk eksperimentell, og eksplorerende. Dette innebærer at det utføres et eksperiment, og at forsøksbetingelsene kontrolleres ved at den uavhengige variabelen manipuleres, og at effekten av dette måles på den avhengige variabelen (83). I hvert eksperiment ble det benyttet enten støteteknikk eller hosteteknikk. Mens inhalasjon av bronkodilaterende og slimløsende medikamenter ble standardisert, ble den uavhengige variabelen manipulert, det vil si type teknikk, og effekten av dette ble målt på den avhengige variabelen, det vil si slimmengde.

4.4.2 Utvalg og utvalgsstørrelse

Utvalget av forsøkspersoner ble rekruttert via OUS, Ullevål, NSCF, og det ble inkludert seks pasienter i studien. Av praktiske grunner ble pasienter fra Helse Sør – Øst inkludert.

Deltakerne ble rekruttert på bakgrunn av inklusjonskriteriene, for å sikre at det forelå et klinisk problem som utløser behov for denne type behandling og teknikker. Alle som ble forespurt takket ja til å delta i studien.

Det er store individuelle forskjeller når det gjelder lungestatus, lungefunksjon og funksjonsnivå ved CF. I studien ble det inkludert pasienter med forskjellig obstruksjonsgrad og definert fjernet slimmengde (> 5 ml) i en behandling. Kriteriene for inklusjon og eksklusjon ble valgt på bakgrunn av relevante forutsetninger i forhold til å kunne forvente effekt og nytte av behandlingen.

Inklusjonskriterier

- Personer med diagnosen cystisk fibrose.
- Menn og kvinner over 18 år.
- Personer med lett – moderat – til alvorlig obstruksjonsgrad, i hovedsak innenfor området: FEV1: 40-70 % FVC.
- Slimmengde: > 5 ml/60 minutter er grenseverdi for inklusjon i studien.
- Inhalasjon av saltvann (isotont eller hypertont), og ev. DNase.
- Informert samtykke.

Eksklusjonskriterier

- Personer med alvorlig obstruksjonsgrad, respirasjonssvikt.
- Personer med komplikasjoner i form av hemoptyser.
- Bakteriologi: Burkholderia cepacia, multiresistent pseudomonas aeruginosa, atypiske mykobakterier og MRSA.
- Pågående intravenøs antibiotikakur (dvs. intervensjonene legges utenom uker med intravenøse kurer, og ev. inhalasjon av antibiotika mellom kurer må være lik, slik at medisineringsen ikke endres mens teknikkene sammenlignes).
- Graviditet.

Randomiseringsprosedyre

For å sikre en rettferdig sammenlikning av behandling må rekkefølgen på behandlingene være tilfeldig (83). Pasienter i konvensjonelle parallellgruppestudier randomiseres til forskjellig type behandling (kontrollgruppe eller eksperimentgruppe) for å sikre en riktig sammenlikning av behandlingene. Randomisering i N of 1 trial design skal sikre tilfeldig fordeling av rekkefølgen på intervensjonene i hver behandlingsuke (77).

I denne studien ble det benyttet et multikryssover design, hvor hver pasient gjennomgikk 16 intervensjoner hver på 60 minutter (5 pasienter) eller 90 minutter (1 pasient), for å fjerne mest mulig slim fra lungene og luftveiene. Hver pasient, ble hver uke randomisert til to ulike behandlinger, støteteknikk (A) og hosteteknikk (B). Over en periode på 8 uker ble det gjennomført to behandlinger i hver behandlingsuke, en med A og en med B på to ulike dager.

Randomiseringen ble foretatt ved myntkast for hvert par i hver behandlingsuke. Dette innebærer at det i hver uke var like stor sjanse for at A ble tildelt først som at B ble tildelt først.

Både randomisering og blinding skal bidra til å redusere faren for systematiske forskjeller (bias) mellom intervensjonene, slik at eventuelle forskjeller skyldes tilfeldighet (83). På denne måten reduseres sjansen for at utenforliggende og subjektive faktorer påvirker resultatet, slik at slutninger om årsak og effekt kan trekkes. Av åpenbare grunner var ikke denne studien blindet.

Begrunnelse for antall behandlingsuker

Siden det sentrale i N of 1 RCTs er å identifisere hva som er mest effektivt for den enkelte pasient, er både antallet intervensjoner og randomisering av intervensjonene i alle behandlingsukene av betydning. I studien ble det inkludert 6 pasienter, og det ble utført 16 intervensjoner med hver pasient i 8 behandlingsuker. Antall behandlingsuker og behandlinger for hver pasient ble valgt for å få et mest mulig nøyaktig estimat for forskjeller i effekt hos den enkelte pasient, og i forhold til hva som var mulig å gjennomføre i studien. Begrunnelsen for antall behandlingsuker er skissert nedenfor.

For hver pasient ble det gjennomført to intervensjoner i hver uke i randomisert rekkefølge. Den ene intervensjonen var med støteteknikk, og den andre var med hosteteknikk. Følgende statistiske metode ble vurdert som velegnet til å avgjøre om den ene teknikken var signifikant bedre enn den andre når det gjaldt fjernet slimmengde: La X betegne antall uker der hosteteknikk fjerner større slimmengde enn støteteknikk. Dersom H_0 er sann, vil X være binomisk fordelt med en ukentlig suksess-sannsynlighet lik 0.5. Dermed kan p-verdi beregnes for et hvert utfall av X . Høye verdier av X indikerer at hosteteknikk er mest effektiv, og lave verdier av X indikerer at støteteknikk er mest effektiv. Det benyttes et signifikansnivå på 5 %. Med 8 ukers studie vil resultatet: ' $X=8$ ' for en gitt pasient gi en p-verdi på 0.008. Dette betyr at for denne pasienten er hosteteknikk signifikant mer effektiv enn støteteknikk til å fjerne slim. Med en 6 ukers studie vil resultatet: ' $X=6$ ' for en gitt pasient gi en p-verdi på 0.06. For denne pasienten betyr det at hosteteknikk ikke er signifikant mer effektiv enn støteteknikk til

å fjerne slim, selv om pasienten har fått høyest mulig X-score. Konklusjon: I denne studien ble antall uker valgt til å være minst 8.

Begrunnelse for antall deltakere

For å få kunnskap om hvordan forskjell i effekt mellom teknikkene varierer mellom pasienter, ble 2-3 pasienter vurdert til å være for lite. Det ble valgt å inkludere 6 pasienter i studien fordi det var ressurser til å gjennomføre $16 * 6 = 96$ intervensjoner over 8 uker.

4.4.3 Intervensjon

I denne studien ble effekten av to teknikker, som bidrar til å fjerne slim fra lunger og luftveier, sammenlignet. Alle pasientene fikk behandling med begge teknikkene i hver behandlingsuke i randomisert rekkefølge. Intervensjonen bestod av våt inhalasjon av saltvann i sideliggende stillinger vekselvis med enten hosteteknikk eller støteteknikk. Fjerning av slim ble utført tre ganger før inhalasjonen fortsatte. Intervensjonene ble utført på samme tidspunkt for hvert behandlingspar i hver behandlingsuke innenfor tidsrammen.

Ved baseline (uke 1), fikk alle pasientene en teoretisk og praktisk innføring for å sikre riktig utførelse av teknikkene. Intervensjonene ble utført på en skånsom måte i rolig tempo, og det ble tatt hensyn til individuelle behov, herunder den enkeltes behov for pauser med vanlig hvilpust mellom de forskjellige komponentene, for å returnere til utgangsfrekvensen. En standardisert protokoll ble brukt for hver intervensjon i hvert behandlingspar. I begge intervensjonene ble sekvensene repetert på samme måte og registrert.

Pasientene skiftet stilling halvveis i intervensjonen som skissert nedenfor:

- Fire pasienter skiftet stilling etter 30 minutter.
- En pasient skiftet stilling etter 45 minutter.
- En pasient brukte sideliggende stilling i 20 minutter på hver side, og deretter ryggliggende stilling i 20 minutter. I ryggliggende pustet pasienten med samme pustemønster som under inhalasjonen, og vekslet på å fjerne slimet med hhv støteteknikk eller hosteteknikk, avhengig av randomiseringen.

Pasientene startet behandlingen på den siden de vanligvis startet sin behandling basert på tidligere erfaring, og/eller undersøkelser foretatt ved baseline, herunder auskultasjon og funn på billeddiagnostikk (HRCT). Halvveis i behandlingen skiftet pasienten side for å fortsette behandlingen på den andre siden. Sideliggende stillinger ble valgt for å oppnå endret og økt ventilasjon og deponering av inhalasjonsmedikamentene. Sideliggende stilling bidrar videre til å sikre avslappet og hensiktsmessig pustemønster, og optimal utførelse av teknikker og behandling, og er en forutsetning for behandlingens varighet.

Løsne slim

For å løsne slim ble det brukt inhalasjon av et bronkodilaterende medikament og saltvann (NaCl) på følgende måte:

- Inhalasjon av bronkodilaterende i sittende stilling etterfulgt av inhalasjon av hypertont saltvann i sideliggende stillinger (4 pasienter).
- Inhalasjon av bronkodilaterende og isotont saltvann i sideliggende stillinger (2 pasienter).

Inhalasjonsbehandling ble inkludert i intervensjonen basert på det som var rekvirert i daglig behandling, for å redusere bronkial hyperreaktivitet og bedre effekten i kombinasjon med lungefysioterapi. I tillegg inhalerte fire pasienter mukolytika, dvs. DNase (Pulmozyme). Se tabell 3. Fire pasienter inhalerte hypertont saltvann med en styrke på henholdsvis: 5.8/5.8/6.0/7.0 % NaCl. Disse pasientene startet med å inhalere bronkodilaterende medikamenter i sittende stilling, etterfulgt av hypertont saltvann i sideliggende stillinger. To pasienter inhalerte isotont saltvann, og inhalerte bronkodilaterende medikament sammen med saltvannet i sideliggende stillinger. Saltvannsmengden var basert på foreskrevet medisinerings og hva som trengtes i forhold til behandlingens varighet for den enkelte, det vil si henholdsvis 8.0/4.7/4.0/4.0/4.0/4.0 ml.

Tabell 3. Inhalasjonsbehandling; medikamenter, væskemengde, inhalasjonsutstyr og behandlingens varighet.

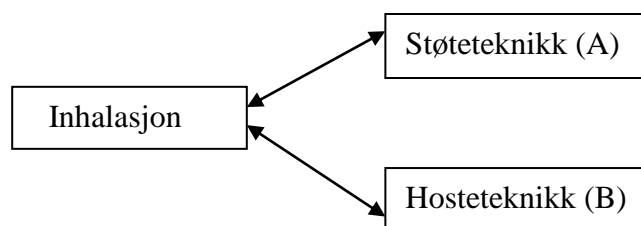
Pasient	Saltvann	ml	Varighet	Utstyr
1	HS (5.8 %)	8	90 min	CR60 + Ventstream
2	IS (0.9 %)	4	60 min	PARI SX + LC Sprint
3	IS (0.9 %)	7.4	60 min	PARI SX + LC Sprint
4	HS (5.8 %)	4	60 min	PARISX + LC Sprint Star
5	HS (6.0 %)	4	60 min	PARI SX + LC Sprint
6	HS (7.0 %)	4	60 min	PARI SX + LC Sprint

HS = hypertont saltvann; IS = isotont saltvann.

Inhalasjonsmedikamentene ble forstøvet med kompressor av typen PARI Boy SX hos 5 pasienter. Fire av disse pasientene brukte forstøversettet LC Sprint, og en pasient brukte LC Sprint Star. Pasientene som inhalerte hypertont saltvann brukte rød dyseinnsats, og pasientene som inhalerte isotont saltvann brukte blå dyseinnsats. En pasient brukte kompressor av typen CR 60, med forstøversettet Ventstream.

Flytte og fjerne slim

To teknikker som bidrar med å fjerne bronkialsekret ble sammenlignet. For å flytte og/eller fjerne slim ble henholdsvis støteteknikk (A), eller hosteteknikk (B) brukt i intervensjonen. Det som var likt for hver intervensjon var bruk av inhalasjonsbehandling, og det som var ulikt, var bruk av støteteknikk eller hosteteknikk. Se figur 5. Mens støteteknikk flytter slim proksimalt med 1-2 lange støt før fjerning, dvs. et kort støt eller hoste på høyere lungevolum, er hosteteknikk basert på et enkelt og lavdosert hoste på lavere lungevolum før fjerning, det vil si ved å puste inn og hoste videre 2-3 ganger på høyere lungevolum.



Figur. 5. Intervensjon: Inhalasjon vekselvis med hosteteknikk eller støteteknikk.

Protokoll

Hver intervensjon startet med auskultasjon, etterfulgt av måling av oksygenmetning og hjerterefrekvens i sittende stilling. Med pasienten i sideliggende stilling, ble pasienten bedt om å fjerne eventuelt slim fra øvre luftveier før inhalasjonen startet. Pasientene inhalerte deretter rolig og langsomt gjennom munnstykket, og fullførte tre sett av følgende pustesyklus: Fire respirasjoner med økt tidevolum under innpusten (ca 3-4 s), og deretter et dypere innpust (ca 5-6 s), i en ratio på 4:1. En syklus med tre sett varte i ca 1.5-2 minutter. Etter tre sett, ble kompressoren stanset for å fjerne slim tre ganger ved bruk av enten hosteteknikk eller støteteknikk, før inhalasjonen fortsatte.

Hosteteknikk bestod av et host (lavt – høyt lungevolum – nivå) initiert på lavere lungevolum etterfulgt av en økning i tidevolumet, og 2-3 host på høyere lungevolum for å fjerne slimet, etterfulgt av en periode med hvilepust (37). En syklus med totalt tre hostesekvenser, vekselvis med hvilepust mellom hver fjerning, ble repetert tre ganger, og varte ca 3-3.5 minutter.

Støteteknikk bestod av et støt (middels - lavt lungevolum) kombinert med perioder med hvilepust og repetert 1-3 ganger, etterfulgt av et støt fra høyt lungevolum og/eller hoste for å fjerne slimet (32;49). En syklus med totalt tre støt og støt og/eller hoste, vekselvis med hvilepust, ble repetert tre ganger, og varte ca 3.5-4.5 minutter.

Stilling ble skiftet halvveis, og prosedyren ble gjentatt på den andre siden til behandlingstiden var over. Til slutt i hver intervensjon ble oksygenmetning og hjerterefrekvens målt igjen i sittende stilling.

4.4.4 Datainnsamling

Deskriptive variabler som beskriver utvalget

Demografiske opplysninger vedrørende kjønn, alder, sivilstand, arbeid og utdanning ble innhentet via spørreskjemaet CFQ-R (vedlegg 4). Personlige opplysninger og karakteristika ble dessuten innhentet via spørsmål om CF (alder ved diagnostisering, bruk av medikamenter og bakteriologi), via spørsmål om behandling, fysisk trening og symptomer, og via egne undersøkelser, observasjoner og vurderinger, samt tilleggsundersøkelser (spirometri, BMI, HRCT) (vedlegg 1).

Måling av behandlingseffekt, opplevd nytteverdi og preferanse

Effekt av behandling ble målt i forbindelse med hver intervensjon. I tillegg ble oksygenmetning og hjertefrekvens målt før og etter hver intervensjon, og spirometri før og etter hver intervensjon i behandlingsuke 2. Selvrappertert nytteverdi ble målt etter hver teknikk i behandlingsuke 8, og preferanse ble målt etter siste intervensjon i uke 8. Helserelatert livskvalitet, herunder respiratoriske symptomer, ble dessuten målt før første intervensjon i uke 1, og etter siste intervensjon i uke 8.

4.4.5 Etiske betraktninger

Forskningsetisk vurdering innebærer å foreta risikoavveininger, påse at krav til informasjon og frivillig samtykke er tilfredsstillende, og å sikre kvalitet (94). De etiske retningslinjene som gjelder for bruk av kliniske studier i forskning ble fulgt (72). Disse omfatter prinsippene om frivillig og informert samtykke, med mulighet for å kunne trekke seg fra studien når som helst, og at resultatene behandles med samme grad av konfidensialitet som i andre studier. Pasientene ble forespurt om å delta i studien, og det ble redegjort for studien muntlig og skriftlig. De ble inkludert i studien etter å ha undertegnet erklæring om informert samtykke, det vil si undertegnet informasjonsskriv (vedlegg nr. 5). I informasjonsskrivet ble det redegjort for hensikt og innhold i studien. Det fremgikk at deltakelsen var frivillig, og at den enkelte kunne trekke seg fra studien dersom de ønsket dette, uten at det fikk konsekvenser for videre behandling og oppfølging. Det fremgikk videre at deltakelsen var anonym, og at data ville bli behandlet konfidensielt. Kravet til konfidensialitet ble ivaretatt i studien ved at alle opplysninger om deltakerne ble aidentifisert og forsvarlig oppbevart i henhold til gjeldende retningslinjer (navn og identifiseringskode ble oppbevart separat i eget skap). Data ble aidentifisert før de ble lagt inn i statistikkprogrammet, SPSS.

Deltakelse i N of 1 RCTs er omfattende, og i denne studien deltok hver pasient i 16 behandlinger hver. Dette krevde planlegging, og innebar en del reisetid for tre av deltakerne. Deltakelsen kan imidlertid være nyttig for pasientene både på kort og lang sikt, og kan gi deltakerne fordeler i form av større innsikt og optimalisert behandling (85). Det er stort behov for studier som undersøker effekt av tiltak hos den enkelte, og det er i deltakernes interesse at det gjøres vitenskapelig arbeid innen slimmobiliserende behandling, for å øke kunnskapen om effekten og nytten av behandling. Deltakelse i studien innebar ingen risiko for den enkelte deltaker, men inngikk som en del av den enkeltes daglige behandling. I planleggingen av

studien ble det antatt at behandlingen kunne oppleves som tidkrevende og belastende dersom effekten ikke skulle vise seg å være i samsvar med behovet. Det samme gjaldt dersom det tidlig ble avdekket at en teknikk var mer effektiv og skånsom enn den andre. En forutsetning var at behandlingen kunne bli avbrutt dersom deltakerne ikke ønsket å gjennomføre den, eller dersom det oppstod en situasjon med økt obstruksjon (tiltetting). Det var videre tatt høyde for å kunne svitsje fra den ene teknikken til den andre dersom det var tvil om effekten i en behandling, eller hvis det oppstod uheldige responser. I denne studien forelå det ingen uforutsette eller uheldige responser på intervensjonene. Studien ble godkjent av Regional Etisk Komite` for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (vedlegg 6), og fikk tilråding fra Personvernombudet ved OUS, Ullevål (vedlegg 7).

4.4.6 Statistisk analyse

I denne studien representerte hver deltaker sin egen analyseenhet, og kategoriske og kontinuerlige demografiske variabler ble analysert ved manuell frekvensopptelling (95). Data ble analysert for hver pasient, og individuelle resultater ble fremstilt deskriptivt.

Slimmengden i våt vekt (g) ble analysert for hver pasient ved å telle antall uker hvor hosteteknikk produserte høyere vekt enn støteteknikk og vice versa. Dette antallet ble analysert ved å benytte en binomisk signifikanstest. For analysene ble det valgt et signifikansnivå på 5 %. Det innebærer at jeg godtok en 5 % sjanse for å forkaste nullhypotesen hvis den var sann, det vil si å konkludere feilaktig med at det var forskjell mellom teknikkene. I studier med N of 1 trial design og kontinuerlig testvariabel, kan individuelle forskjeller i behandling også analyseres ved hjelp av paired sample t-test, eller Wilcoxon signed – rank test, dersom differansen ikke er normalfordelt (96). I studien ble det valgt en binomisk signifikanstest fordi den beskriver effektforskjellene på en lettfattelig og klinisk relevant måte. Slimmengde (g) ble videre analysert ved å beregne gjennomsnittsskårer (mean) for hver behandlingsuke med standardavvik (SD), og differansen i gram hos hver enkelt.

Selvrapporterte spørreskjemaer ble brukt til å registrere data vedrørende pasientenes opplevelse av nytteverdi og preferanse. Det ble ikke brukt statistiske tester når det gjelder opplevd nytteverdi. Svarene ble tolket som relativt like, og det ble valgt å behandle dataene som kategoriske data. Dataene ble dikotomisert i enig eller uenig, og fremstilt ved å angi hvor mange som var enig eller uenig i en påstand for hver teknikk.

Dataene ble også undersøkt på gruppebasis, og forskjeller i behandling mellom støteteknikk og hosteteknikk ble sammenlignet deskriptivt. Disse dataene inkluderer slimmengde, lungefunksjon (spirometri), oksygenmetning og hjerterefrekvens. Analysene på gruppenivå ble ikke testet for signifikans på grunn av få deltakere. Alle analyser ble utført i samråd med statistiker. Data ble analysert i statistikkprogrammet SPSS for Windows, versjon 18.0. I tillegg ble data fra spørreskjemaet CFQ-R kodet og analysert via CFQ-R Software, versjon 2.0.

5 Artikel

Title: Chest Physiotherapy in Cystic Fibrosis: Individual efficacy of Cough Technique versus Forced Expiration Technique.

Key Words: Cough Technique, Cystic Fibrosis, Forced Expiration Technique, N of 1 RCTs, Chest Physiotherapy, Sputum production.

Abstract

Background: Physiotherapy for Airway Clearance is recommended in cystic fibrosis (CF), but no strong evidence exist that one technique is better than another. Removal of bronchial secretions is essential, and Forced Expiration Technique (FET) is commonly used, though Cough Technique (CT) might represent an alternative.

Objectives: To compare short-term efficacy of CT versus FET on sputum removal in individual patients, and to investigate patient's preferences of the two techniques. *Methods:* Randomized controlled individual trials (N of 1 RCTs) with six patients were conducted. Each trial included 8 weeks of treatment periods with two interventions each week. Primary outcome measure was sputum wet weight (g). Secondary outcomes were self-reported preference and perceived utility value.

Results: The majority of the patients removed more sputum with CT than with FET. In three patients the sputum weight (g) favored CT in 8 of 8 possible weeks, being statistically significant ($p = 0.008$). In one patient CT was the most effective in 7 of 8 weeks ($p = 0.062$), and in one in 6 of 8 weeks ($p = 0.296$). FET was the most effective in one patient in 7 of 8 weeks ($p = 0.062$). The mean sputum weights (g) and differences (g) were higher for CT in 5 of 6 patients. In those patients with significantly higher mean sputum weight using CT, the difference was 21%, 39% and 23 % respectively. Three patients preferred CT, one FET, two reported no preference.

Conclusions: CT removed more sputum than FET in 5 of 6 patients, thus providing a promising alternative to FET.

Introduction

Lung disease in Cystic Fibrosis (CF) is characterized by increased mucus production and reduced mucus clearance, thus leading to a process of infection and inflammation, structural changes and physiological disturbances (1;2). Effective mucus clearance is essential in order to slow disease progression, and different techniques and modalities are used in order to enhance sputum removal and improve ventilation. While evidence supports inclusion of airway clearance therapy (ACT) in the care of CF patients (3;4), evidence does not support one technique or modality being superior (3;5;6), although patients preference has varied (3).

ACT can be achieved using different airway clearance techniques, e.g. active cycle of breathing techniques and autogenic drainage. Further, by combining techniques and therapies, e.g. Positive Expiratory Pressure (PEP) - mask therapy with Forced Expiration Technique (FET) or cough to remove mobilized sputum (7;8), or inhalation therapy with ACT. However, sputum removal remains the most important part. While cough represents a basic cleaning mechanism, forced expiratory maneuvers have been suggested as the most effective part of treatment to increase transport of mucus (9). Previous studies though, of directed coughing and FET alone, report inconsistent findings (10;11), and reflect differences in patient groups, positions, techniques, combinations and outcome measures. However, Cough Technique (CT) might represent an alternative to FET, which can be used in any position and combination (12). The use of inhalation therapy in side-lying positions is a simple and effective treatment regimen which is comfortable and enables patients to extend treatment duration, thus optimizing sputum removal. After an initial process of learning and atomization, the use of CT in ACT can easily be self-managed, as a presupposition for adherence with treatment.

Randomized controlled group trials provide information about the average effect in a target population and cannot necessarily be transferred to a single patient. Randomized controlled trials in single subjects (N of 1 RCTs) provide information about efficacy in individual patients (13;14). CF is a heterogeneous disorder and one technique or form for physiotherapy may not be the best treatment for all patients, and conducting N of 1 RCT's might be interesting. As far as we know, no study has compared CT with FET, hence the treatment efficacy is not known. Further, no published studies have used N of 1 RCTs to evaluate individual treatment efficacy in ACT. Based on positive experience with CT in clinical practice in Norway, we decided to compare the efficacy of CT versus FET. The main aim was to investigate whether CT is more efficient than FET on sputum removal in individual

patients with CF. Secondary aims were to evaluate patient's perceived utility value and preference. Further to evaluate potential adverse effects, as well as change in health-related quality of life (HRQOL), and minimal clinical important differences (MCID) for the CFQ-R-Respiratory Symptom (CFQ-R-Respiratory) Scale.

Material and Methods

Subjects

Patients were recruited from the adult Cystic Fibrosis Center, Oslo University Hospital, Norway. Inclusion criteria were: patients with CF \geq 18 years, who produced more than 5 ml of sputum in a treatment session, used wet inhalation of saline as part of their ACT and/or DNase. Exclusion criteria were: patients with severe disease and respiratory failure, active hemoptysis, specific bacteria (*Burkholderia cepacia*, multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*, atypical mycobacteria, MRSA), and pregnancy. The study was approved by the Regional Ethics Committee (Oslo, Norway). Patients participated on a voluntary basis and written informed consent was obtained from all patients.

Study design

N of 1 trial design was chosen as appropriate to compare the efficacy of CT and FET in individual patients, and 6 N of 1 RCTs were conducted. The design uses a series of pairs of treatment periods, and random allocation determines the order of the two treatments within each pair (13-15). The trials consisted of a multiple crossover sequence in 8 weeks, with two physiotherapy interventions each week, i.e. CT and FET. Study design is presented in figure 1. Each patient attended 16 visits in which they performed standardized interventions with prescribed inhalation therapy alternating with FET or CT. The treatment pairs were carried out at the same time on two consecutive days with interposition of 24 hours washout periods to reduce the risk of carry-over effect. Each intervention lasted 60 minutes (5 patients) or 90 minutes (1 patient), and all expectorated sputum was collected through each intervention. The same trained physiotherapist delivered all interventions according to a common protocol.

Measurements

Demographics were recorded at baseline, including aerosol medication, main culture of bacteria and pulmonary function measurements. Since the major rationale for ACT is removal of bronchial secretions, the primary outcome measure was sputum wet weight (g). Total volume of sputum expectorated was collected in pre – weighed transparent and graduated specimen tubes (Careiner bio-one, 50 mL, Germany), one for each position, thus measuring weight half time and full time. Sputum production was weighed wet by an independent assessor using a Mettler TOLEDO weighing Balance (EL 202, accuracy: 0.01 g), and the weight of the tubes was subtracted. Secondary outcomes included patient's subjective perceptions. After completion of both treatment days in week 8, patients answered a questionnaire regarding their perceived utility value with either technique on seven assertions: Ease of understanding instruction, ease of performance, effectiveness at clearing sputum, ease to use in daily treatment, normalizing in everyday life, degree of tiredness and breathlessness (1 = strongly agree, 5 = strongly disagree). Patients self-reported on preferred technique after the last intervention by three questions (1 = I prefer FET, 2 = I prefer CT, 3 = I have no preference).

Physiological measurements were included to evaluate any differences and adverse effects. In the beginning and at the end of each intervention, oxygen saturation (Spo₂) and heart rate (HR) measurements were recorded in the sitting position by transcutaneous pulse oximetry at 30 seconds intervals for two minutes, using a Nonin pulse oxymeter (Nonin medical 2500, INC. Plymouth, MIN, USA). Pulmonary function tests were performed according to standardized guidelines (European Respiratory Society 1993) before and after each intervention (week two) with spirometry (using Vmax, SensorMedics, USA), by independent assessors. The following tests were recorded in percentage of predicted values: Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), forced expiratory flow at 50 % of FVC (FEF_{50%}) and forced expiratory flow at 25-75% of FVC (FEF_{25%-75%}).

In addition, HRQOL was measured pre and post study by the Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R), to evaluate changes associated with participating in the study. CFQ-R is a disease-specific, self-administered questionnaire designed to measure changes in HRQOL during the past two weeks (16). The questionnaire is validated in Denmark (17), and translated into Norwegian (National Centre for cystic fibrosis, 2009). The CFQ-R was chosen

to be able to assess changes in the MCID from before to after the study for the CFQ-R-Respiratory Symptom (CFQ-R-Respiratory) Scale (Quittner et al 2009).

Interventions

The inhalation therapy consisted of premedication with bronchodilator followed by hypertonic saline (4 patients), or bronchodilator plus isotonic saline (2 patients). Medication and saline was delivered with a PARI Boy SX compressor and LC sprint nebulizer, with red insertion (3 patients) and blue insertion (2 patients), (Pari, Germany), one patient using LC sprint Star. One patient used CR 60 with Ventstream nebulizer (Medic - Aid, limited, UK). The physiotherapy intervention consisted of wet inhalation in horizontal side-lying positions alternating with either CT or FET. Each patient removed any sputum from the upper airways before starting inhalation. Patients were breathing calmly and slowly through the mouthpiece, completing 3 sets of the following cycle: Four breaths of increased tidal volume (each lasting 3-4 s), followed by exhalation and a deeper breath (lasting 5-6 s), then followed by exhalation. After three sets, the compressor was turned off, and sputum was removed three times using either CT or FET, before continuing inhalation. Position was changed half-time and the procedure was repeated until the preset time was over. FET consisted of a huff (mid-low lung-volume) combined with periods of breathing control and repeated 1-3 times, followed by a huff from high lung-volume and/or cough to expectorate the sputum (18;19). One cycle of a total of three huffs and a huff and/or cough, alternating with breathing control was repeated three times. CT consisted of a cough (low-to high lung volume) initiated at lower lung-volume, followed by an increase in tidal volume and 2-3 coughs at higher lung-volume to expectorate the sputum, and followed by a period of normal breathing (12). One cycle of a total of three cough-sequences, alternating with normal resting respiration between each removal, was repeated three times.

Statistical Analysis

A one sample binomial test was used to compare sputum wet weight in the experiments with FET and with CT in each patient. Sputum wet weight was analyzed for each patient by counting the number of weeks where CT produced higher sputum weight than FET. The level

of significance was 5%. Self-reported questionnaires were used to record data on patient's perceptions. The data was also assessed on group basis. Treatment differences between FET and CT were compared by descriptive methods. These data include sputum weight, lung function, oxygen saturation and heart rate measurements. Differences between the techniques were not significance tested due to low number of patients. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows, version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA). In addition HRQOL-scores were evaluated using CFQ-R software program, version 2.0, before and after the study, i.e. not separate for the techniques.

Results

Six patients (4 males) were recruited. One patient withdrew due to family reasons, and a new patient was included. All six patients, mean age 38 years (range 23-57), completed the study. The majority of the patients were single and working full (3) or part time (2). Patients lung function (FEV1) reflected mild-to-moderate degree of obstruction (4 patients), and more severe (2 patients), range 29-95 %. Patient demographics and characteristics on selected variables are shown in Table 1. All patients had typical CF findings on high-resolution chest computed tomography and were chronically colonized with pathogenic organisms in sputum when stable, i.e. *Pseudomonas aeruginosa* (3 patients) and *Staphylococcus aureus* (3 patients). All inhaled daily bronchodilators, and five inhaled saline (hypertonic: 4, isotonic: 1). Four patients inhaled mucolytics, i.e. Pulmozyme (Genentech, USA, NV Roch SA).

Each patient completed 8 pairs of treatments in the study period, from August 2010 until April 2011. The treatment pairs were distributed over 2 months (2 patients), 3-4 months (3 patients) and 6 months (1 patient). All patients tolerated both treatments well with no adverse effects. For each technique the number of weeks (of 8 possible) where CT or FET gave the best result was registered (table 2). In three patients the sputum production was statistically significant in favor of CT in 8 of 8 possible weeks ($p = 0.008$). In one patient CT was the most effective in 7 of 8 weeks ($p = 0.062$), and in one patient in 6 of 8 weeks ($p = 0.296$). Sputum production was in favor of FET in one patient in 7 of 8 weeks ($p = 0.062$). Mean sputum weights were highest for CT in 5 of 6 patients. In the three patients with significantly higher mean sputum weight when using CT, the difference was 21%, 39% and 23 %

respectively. Individual patient sputum data are shown in Table 3. Three patients preferred CT, one preferred FET, and two patients had no preference.

Data on perceived utility value were analyzed by dichotomizing the data, and counting the number of patients who agreed and disagreed with each assertion for each technique. The subjective scores on perceived utility value were similar for the two techniques (table 5). Patient's reported both techniques as effective on clearing sputum, easy to understand, and to perform, CT being associated with greater ease of use, and more normalizing in everyday life. The results of sputum wet weight on mean change for each technique are shown in Table 4. The table also shows mean change from before and after each treatment, on SpO₂ and HR, and lung function data (week 2). Further, positive changes were found in the individual CFQ-R-Respiratory Symptoms Scores (0-100), with a MCID > 4 points in five patients (data not shown).

Discussion

The results from this study show that CT is superior in terms of sputum removal compared to FET in the majority of the patients. Individual differences on efficacy were found, thereby supporting the experimental hypothesis. We found a significant higher mean sputum weight in favor of CT in three patients, and a MCID in five patients above 15 %, as quoted by Cecins et al (1999) (20), i.e. in favor of CT (4), and FET (1). Individual differences were the same when sputum weight was measured both half time and full time. Perceived utility value appeared to be similar for the two techniques, though CT was reported being of greater ease to use. Further, individual differences on preference were found in favor of CT (3) and FET (1). Two patients reported no preference, possibly reflecting the ability to choose which technique to use in daily treatments. Moreover, no adverse effects were reported during the study, thus revealing the safety of the techniques. However, by assessing lung-function data, a systematic mean change between the techniques was found in large, medium and small airways in favor of CT (table 4).

To our knowledge this is the first study demonstrating the short-term efficacy and safety of CT. Given that sputum removal is the most important part of ACT, and has been the main outcome measure in earlier short-term studies, this is an important finding. Given that CT is gentle, effective, easy to learn and to perform, and removes more sputum in the time invested, this finding might have important clinical implications. Further, as far as we know, this is the

first study using N of 1 trial design to evaluate treatment efficacy in ACT. Comparison with other studies, therefore, is difficult due to differences in design, techniques, combinations and methodology.

Factors which influence effectiveness of cough, i.e. the equal pressure point (EPP) and the flow rate, might be relevant in explaining the results (21). EPP generates a dynamic compression of the airways, thus producing shearing forces and increased velocity of flows which clear and move mucus proximally (22;23). It has been suggested that FET and cough in general might be equally effective in clearing secretions. While higher flows are observed during cough, maximum flow rates during FET are of longer duration (11). However, both FET and CT use dosed dynamic compressions to clean the airways by addressing EPP to mucus location. Both techniques are performed in a gentle way interspersed with normal resting respiration between each removal (CT) and breathing control between each huff and after removal (FET). Further, FET might collect more sputum before removal and CT might be performed a little faster, thus rendering the techniques equally effective. In our study though, more sputum was removed with CT than FET in the majority of the patients. However, one patient removed more sputum with FET, thus indicating that FET was the most effective technique in this patient. One possible explanation for this difference might be associated with sputum rheology, and results from previous *in vitro* studies report cough to be more effective in less viscous material (24). This is in contrast to findings by Hasani et al (1994), who reported lack of correlation between mucus clearance by cough or FET and viscoelasticity in sputum samples from patients with airways obstruction (11). However, mucus in CF is characterized by high viscosity and elasticity, thus being less easily cleared, rendering cough less effective (1;22). Moreover, shearing forces produced during forced expiratory maneuvers might help reducing viscosity (19). The patient who removed more sputum with FET in our study revealed viscous sputum behaving more like a solid than a fluid. Finally, the results can be explained by the use of N of 1 trial design, thus making it possible to identify individual responders to treatment (25;26). We found that 5 of 6 patients removed more sputum with CT compared to FET. Further, 3 of these patients had significant higher mean sputum weights in favor of CT.

The current study followed guidelines as presented by Guyatt et al (2002), premises being: Chronic condition, non-curative treatment needed for a long time, treatment having rapid onset and cessation, and outcome measures being symptomatic and relevant (27). Regarding

the prerequisites, methodology and design, there might be some potential biases which can influence the validity and reliability of the results, e.g. lack of blinding and potential carry-over effects (28). An obvious limitation was the lack of blinding of patient and therapist to the treatments (13). Without double-blinding prior beliefs based on own experience, preferences and expectations can bias the results (29). Double-blinding though, is generally not possible in physiotherapy. In our study repeated treatment periods were predefined with treatments in randomized order. Further, the allocation of treatments and the measurement of sputum weights were blinded. One potential bias might be carry-over effects. However, by checking whether the difference in sputum weight between the techniques were different depending on treatment order, no carry-over effects were noted for any of the patients that can explain the differences in sputum production.

Possibly, one limitation of this study might be the use of sputum wet weight as outcome measure. The validity and reliability of sputum weight has been questioned due to potential contamination of saliva, swallowing of secretions, and ability to give the same result (30). However, a reliable measure is valid when it is reproducible and gives meaningful information (31). Sputum weight has been reported being similar within a one week interval and validated as a reproducible outcome measure in CF (32). In our study patients were skilled, with potential overestimation or underestimation being minimal. Sputum production was comparatively stable from pair to pair as reflected by small variations in differences in standard deviation (table 2), thus supporting a relatively consistent within - patient variability. However, wet weight was chosen since it has been suggested as appropriate outcome measure in previous short-term studies, and as a good predictor of dry weight (10;20;33). Furthermore, in N of 1 RCTs the treatment target must be clinically relevant and relevant to the patient's well-being (13;34;35). Moreover, sputum weight might be a relevant surrogate endpoint, being non-invasive and practical in the clinical setting. However, to be valid, it must be associated with the target outcome (36), be responsive and correlate with clinical outcomes (37). In our study individual CFQ-R-Respiratory symptoms scores, showed a positive change > 4 points in the majority of the patients. The association between sputum wet weight and clinical endpoints might therefore be, that individualized treatments in a long-term study can reveal beneficial effects on clinical endpoints, e.g. pulmonary exacerbations and HRQOL. This warrants further investigation with regard to content and dosage of treatment, i.e. duration and frequency.

The present study makes a new contribution to the literature in ACT. Results show that CT is an effective, safe and preferred technique in individual patients with CF. From this study, it appears that N of 1 trial design can be useful in determining individual treatment efficacy and identifying responders to treatment (25;26;29;38). It is not known though, how reproducible the individual results are, and testing the reproducibility would help determining the reliability of the trial design (28). CF is a disorder with inherent variance, and identifying individual responders might favor the existence of a true effect in these responders. In addition, if the responder group shows specific clinical features, this would support the interpretation (38).

Our study explored individual efficacy of CT versus FET in combination with inhalation therapy in side-lying positions, chosen as a simple physiotherapy regimen aimed to cover quality- criteria for treatment defined by GEMS, i.e. gentle, efficient, motivating and self-supporting (12;39). By providing evidence for making treatment decisions (40), N of 1 RCTs might bridge the gap between individualized clinical care and evidence based medicine (29;34;41). Furthermore, participation in N of 1 RCTs can result in additional benefits, e.g. increased knowledge and involvement, which might enhance self-management and improve adherence with daily treatments (29;40;41). Another advantage of the trial design might be that results from combined trials can give new insight, which can optimize the design in conventional group trials (38). However, individual responses in single trials cannot be generalized to the wider population. It has been suggested though, that findings might be generalized by combining trials with strict entry-criteria, similar procedures and outcome measures, and acceptable statistical tests (13;28).

In conclusion, our study has provided evidence on the short-term efficacy and safety of CT in individual patients with CF. In our study CT is superior on sputum removal in the majority of patients, thus being a promising alternative to FET in terms of optimizing daily treatments. More studies are needed to confirm these findings.

Reference List

- (1) Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010 Dec 2;363(23):2233-47.
- (2) O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009 May 30;373(9678):1891-904.
- (3) Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006.
- (4) Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005;2(3):139-49.
- (5) Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006842.
- (6) Robinson KA, McKoy N, Saldanha I, Odelola OA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD007862.
- (7) Falk M, Andersen JB. Positive expiratory pressure (PEP) mask. In: Pryor JA, editor. *Respiratory care*. First edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. p. 51-63.
- (8) Falk M, Keldstrup M. Positive EXpiratory Pressure, PEP. *Physiotherapy in the treatment of Cystic Fibrosis*. Third edition ed. International Physiotherapy group for cystic fibrosis; 2002. p. 18-9.
- (9) van der Schans CP. Forced expiratory manoeuvres to increase transport of bronchial mucus: a mechanistic approach. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997 Aug;52(4):367-70.
- (10) Sutton PP, Parker RA, Webber BA, Newman SP, Garland N, Lopez-Vidriero MT, et al. Assessment of the forced expiration technique, postural drainage and directed coughing in chest physiotherapy. *Eur J Respir Dis* 1983 Jan;64(1):62-8.
- (11) Hasani A, Pavia D, Agnew JE, Clarke SW. Regional lung clearance during cough and forced expiration technique (FET): effects of flow and viscoelasticity. *Thorax* 1994 Jun;49(6):557-61.
- (12) Gursli S. *Lungefysioterapi en dynamisk prosess*. Oslo: Unipub forlag; 2005.
- (13) Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986 Apr 3;314(14):889-92.
- (14) Johannessen T, Petersen H, Kristensen P, Fosstvedt D. The controlled single subject trial. *Scand J Prim Health Care* 1991 Mar;9(1):17-21.

- (15) Sandvik L. Single case Studies from a Statistician`s Point of view. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(1):38-9.
- (16) Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 2005 Oct;128(4):2347-54.
- (17) Bregnballe V, Thastum M, Lund LD, Hansen CR, Preissler T, Schiotz PO. Validation of the Danish version of the revised cystic fibrosis quality of life questionnaire in adolescents and adults (CFQ-R14+). *J Cyst Fibros* 2008 Nov;7(6):531-6.
- (18) Pryor JA, Webber BA, Hodson ME, Batten JC. Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis. *BMJ* 1979.
- (19) Pryor JA, Webber BA, Bthune D, Enright S, Howarth A, Potter HM, et al. Physiotherapy techniques. In: Pryor JA, Prasad A, editors. *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems*. Third edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 161-242.
- (20) Cecins NM, Jenkins SC, Pengelley J, Ryan G. The active cycle of breathing techniques--to tip or not to tip? *Respir Med* 1999 Sep;93(9):660-5.
- (21) Macklem PT. Physiology of cough. *Transactions of the American Broncho-Esophological Association* 1974;150-7.
- (22) Selsby D, Jones JG. Some physiological and clinical aspects of chest physiotherapy. *Br J Anaesth* 1990 May;64(5):621-31.
- (23) Foster WM. Mucus hypersecretion and mucus clearance in cough. In: Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editors. *Cough:causes, mechanisms and therapy*.Malden: Blackwell; 2003. p. 207-16.
- (24) King M. Experimental models for studying mucociliary clearance. *Eur Respir J* 1998 Jan;11(1):222-8.
- (25) Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, Keller J, Adachi JD, Roberts RS. N of 1 randomized trials for investigating new drugs. *Control Clin Trials* 1990 Apr;11(2):88-100.
- (26) Johannessen T. Controlled trials in single subjects. *BMJ* 1991 Jul 20;303(6795):173-4.
- (27) Guyatt G, Jaeschke R, McGinn T. Therapy and validity: N of 1 Randomized Controlled Trials. In: Guyatt G, Rennie D, editors. *Users' guides to the medical literature:a manual for evidence-based clinical practice*.Chicago: American Medical Association; 2002.
- (28) Johannessen T, Fosstvedt D, Petersen H. Statistical aspects of controlled single subject trials. *Fam Pract* 1990 Dec;7(4):325-8.

- (29) Brookes ST, Biddle L, Paterson C, Woolhead G, Dieppe P. "Me's me and you's you": Exploring patients' perspectives of single patient (n-of-1) trials in the UK. *Trials* 2007;8:10.
- (30) Rossman CM, Waldes R, Sampson D, Newhouse MT. Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;131-5.
- (31) Domholdt E. Measurement Theory. In: Domholdt E, editor. *Physical Therapy Research. Principles and Applications*. First edition ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2000. p. 221-47.
- (32) Cantin AM, Bacon M, Berthiaume Y. Mechanical airway clearance using the frequencer electro-acoustical transducer in cystic fibrosis. *Clin Invest Med* 2006 Jun;29(3):159-65.
- (33) Van Ginderdeuren F, Verbanck S, Van Cauwelaert K, Vanlaethem S, Schuermans D, Vincken W, et al. Chest Physiotherapy in cystic fibrosis: Short-Term Effects of Autogenic Drainage Preceded by Wet Inhalation of Saline versus Autogenic Drainage Preceded by Intrapulmonary Percussive Ventilation with Saline. *Respiration* 2008;76(2):175-80.
- (34) Jansen IHM, Olde Rikkert MGM, Hulsbos HAJ, Hoefnagels WHL. Toward Individualized Evidence-Based Medicine: Five "N of 1" Trials of Methylphenidate in Geriatric Patients. *J Am Geriatr Soc* 2001;474-6.
- (35) Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH. Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: methodologic considerations. *J Clin Epidemiol* 2010 Dec;63(12):1312-23.
- (36) Bucher H, Guyatt G, Cook D, Holbrook A, Alister F. Therapy and applying the results. Surrogate outcomes. In: Guyatt G, Rennie D, editors. *Users' guides to the medical literature: manual for evidence-based clinical practice*. Chicago: American Medical Association; 2002.
- (37) Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc* 2007 Aug 1;4(4):299-301.
- (38) Johannessen T, Fosstvedt D, Petersen H. Combined single subject trials. *Scand J Prim Health Care* 1991 Mar;9(1):23-7.
- (39) Gursli S. *Training Programmes in Scandinavia.*: Monduzzi Editore; 2002 p. 153-63.
- (40) Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 2008 Jun;51(6):921-5.
- (41) Kravitz RL, Duan N, Niedzinski EJ, Hay MC, Subramanian SK, Weisner TS. What ever happened to N-of-1 trials? Insiders' perspectives and a look to the future. *Milbank Q* 2008 Dec;86(4):533-55.

Tables and figures

Table 1. Demographics and baseline pulmonary function of the patients. n = 6.

Patient (gender)	Age (years)	Gender	BMI kg m-2	FEV1 % pred	FVC % pred	FEF50 % % pred	FEF 25-75 % % pred
Patient 1	23	M	23	78	96	53	48
Patient 2	57	F	21	79	103	44	33
Patient 3	47	M	23	70	78	54	50
Patient 4	28	M	23	37	47	23	18
Patient 5	34	F	24	95	102	98	86
Patient 6	37	M	21	29	46	9	10

BMI: body mass index; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity, % pred: % predicted; FEF 50 %: forced expiratory flow at 50 % of FVC; FEF 25-75 % : forced expiratory flow at 25-75% of FVC.

Table 2. Within individual comparison of the interventions. n = 6

Treatment week 1-8	Number of weeks where FET was the most effective	Number of weeks where CT was the most effective	P-value
Patient 1		8	0.008
Patient 2	7	1	0.062
Patient 3		8	0.008
Patient 4		8	0.008
Patient 5	2	6	0.296
Patient 6	1	7	0.062

FET: forced expiration technique; CT: cough technique.

Table 3. Mean (range) sputum weights (g) and differences (g) for the two treatments; Forced Expiration technique (FET) and Cough Technique (CT). n = 6

Treatment week 1-8	FET	CT	Differences*
Patient 1	42.7 (25.0-61.5)	51.8 (30.6-73.9)	9.0
Patient 2	32.6 (25.8-37.6)	28.4 (22.0-35.3)	- 4.2
Patient 3	19.1 (13.2-28.8)	26.5 (18.9-30.1)	7.3
Patient 4	22.5 (18.1-25.1)	27.7 (22.7-31.5)	5.1
Patient 5	15.3 (11.7-19.8)	18.2 (14.9-21.7)	2.9
Patient 6	29.0 (21.7-37.5)	33.6 (28.5-42.0)	4.5

*Only mean differences are presented

Table 4. Group comparison of Forced Expiration Technique (FET) and Cough Technique (CT) on selected variables. n = 6.

Results expressed as mean change (SD),
from before and after each treatment

	Forced Expiration Technique	Cough Technique
Total sputum wet wt (g)	26.9 (10.0)	31.0 (11.3)
FEV1, % of predicted*	2.16 (1.83)	4.83 (3.71)
FVC, % of predicted*	2.16 (2.04)	2.33 (3.01)
FEF50 %, % of predicted*	5.50 (8.11)	11.16 (10.14)
FEF25-75 %, % of predicted*	1.50 (4.23)	8.00 (7.07)
Spo2 (%)	-.63 (.87)	-.51 (.34)
HR	4.95 (9.30)	4.95 (9.13)

FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity; FEF 50 %: forced expiratory flow at 50 % of FVC; FEF 25-75 %: forced expiratory flow between 25-75% of FVC; Spo2: oxygen saturation; HR: heart rate. * Measured as mean change from before and after each treatment in pair 2.

Table 5. Group comparison of perceived utility value of forced expiration technique and cough technique. n = 6

Results expressed as number of patients agreeing with the assertion for each technique	Forced Expiration Technique	Cough Technique
Easy to understand instruction	6	6
Easy to perform	5	6
Effective at clearing sputum	5	6
Easy to use in daily treatment	3	5
Normalizing in everyday life	2	4
Tiring to use	3	2
Get tired/breathless from using it	1	2

Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8
A B	B A	B A	B A	A B	B A	A B	A B

Figure1. Study design with schematic presentation of the treatment schedule for one patient: 16 treatments during 8 treatment periods, and randomized sequence of the interventions. A = Forced expiration Technique, B = Cough technique.

6 Konklusjon

Studien viste at det var individuelle forskjeller i effekt mellom hosteteknikk og støteteknikk når det gjelder fjernet slimmengde hos pasienter med CF, og i opplevd nytteverdi og preferanse. Majoriteten av pasientene fjernet mest slim når hosteteknikk ble brukt i intervensjonen, og det ble funnet forskjeller i effekt i favør av hosteteknikk hos 5 av 6 pasienter. Denne forskjellen var statistisk signifikant hos tre av pasientene, og hos disse tre pasientene var forskjellen på henholdsvis 21, 39 og 23 %. Forskjellen var klinisk relevant hos 5 av pasientene.

Pasientenes selvrapporterte opplevelse av å bruke henholdsvis hosteteknikk og støteteknikk i intervensjonen, viste at begge teknikkene ble opplevd som effektive, lette å forstå, og å utføre, og at hosteteknikk ble opplevd som mer normaliserende og lettere å bruke i daglig behandling. Halvparten av pasientene foretrakk hosteteknikk, en pasient foretrakk støteteknikk, og to hadde ingen preferanse.

Denne studien har bidratt med ny kunnskap om hosteteknikk, og resultatene indikerer at hosteteknikk er en effektiv, skånsom og foretrukket teknikk hos individuelle pasienter med CF, og et godt alternativ til støteteknikk. På grunnlag av at det ble funnet individuelle forskjeller i favør av hosteteknikk hos fem av seks pasienter, konkluderes det med at individuell tilpasning av teknikker og behandling er viktig for å få god effekt, i betydningen fjerne mest mulig slim i løpet av en behandling. Funnene er interessante i og med at hosteteknikk, så vidt man vet, ikke har vært studert tidligere, og i lys av at det ikke finnes publiserte studier som har sammenlignet effekt av hosteteknikk med støteteknikk.

Resultatene fra disse seks enkeltstudiene sier noe om individuelle forskjeller i effekt mellom hosteteknikk og støteteknikk. Resultatene gjelder for den enkelte deltaker, og kan ikke generaliseres til populasjonen av pasienter med CF. Nye studier kan eventuelt bekrefte funnene, og/eller generere hypoteser som kan føre til andre studier.

7 Videre studier

7.1 Kliniske variabler

7.1.1 Slimmengde

I tillegg til å vurdere statistisk signifikans, vurderes funnene i en studie i forhold til om de er klinisk relevante. Hos de tre pasientene som hadde en signifikant høyere gjennomsnittlig slimmengde i favør av hosteteknikk, var forskjellen på henholdsvis 21, 39 og 23 %. Cecins m.fl. (1999) anga 15 % som klinisk signifikant forskjell hos pasienter med CF og non - CF bronkiektasier (45). I denne studien ble det funnet en klinisk relevant forskjell på over 15 % hos fem av pasientene, det vil si i favør av hosteteknikk (4) og støteteknikk (1).

Det foreligger stor variasjon i symptomer og problemstillinger ved CF, og behandlingen må tilpasses individuelt med hensyn til hva som virker best i tiden som investeres. Det å kunne fjerne mest mulig slim i et gitt tidsrom, er spesielt klinisk relevant for pasientgruppen. Flere studier er nødvendig for å bekrefte disse funnene, og andre og større studier er nødvendig for å kunne generalisere til pasientpopulasjonen.

7.1.2 Lungefunksjonsmålinger, spirometri

Det ble valgt å utføre spirometri før og etter hver teknikk i behandlingsuke 2, for å vurdere om det forelå uheldige responser som det var viktig å fange opp tidlig i studien. Bruk av støteteknikk og hosteteknikk i intervensjonen viste ingen uheldige responser, vurdert ved klinisk observasjon og gjennomsnittlig forandring på gruppenivå. Det ble imidlertid funnet en systematisk forskjell på teknikkene når det gjelder gjennomsnittlig forandring i favør av hosteteknikk, både i forhold til store, mellomstore og små luftveier. Gjennomsnittlige spirometriverdier var mye bedre etter bruk av hosteteknikk enn støteteknikk, og indikerer at det er stor forskjell på teknikkene med hensyn til målt lungefunksjon. Funnene er viktige, og det ville vært interessant å gjenta målingene i siste behandlingsuke, for å vurdere eventuelle forskjeller i slutten av studieperioden. Når dette ikke ble gjort, var det på grunn av en antakelse om at det var belastende for deltakerne og for testpersonellet. Dataene som er presentert på gruppenivå må imidlertid tolkes med forsiktighet.

Hos enkelte pasienter ble det funnet en reduksjon i mellomstore og små luftveier når støteteknikk ble brukt i intervensjonen. Mens de fleste verdiene var positive ved bruk av hosteteknikk, viste enkelte verdier for de små og mellomstore luftveier en reduksjon når støteteknikk ble brukt i intervensjonen. En pasient hadde en reduksjon i FEF50 % på 5 %, og tre pasienter hadde en reduksjon i FEF25-75 % på henholdsvis 2 %, 3 %, 1 %. Resultatene kan imidlertid skyldes variabiliteten ved slike målinger. Siden FEF 25 -75 % - verdien er avhengig av verdien på forsert vitalkapasitet (FVC), og har en iboende variabilitet, må den tolkes med forsiktighet (97). Den kliniske relevansen av disse funnene er også usikker, og flere og større studier er nødvendig for å undersøke dette nærmere.

7.2 Opplevd nytteverdi og preferanse

Hver pasient utførte 8 behandlinger med hver teknikk, noe som i seg selv antas å bidra til en optimalisering av ferdigheter og behandling. Ifølge Brookes m.fl. (2007) har 'N of 1' studier potensiale til å bidra med personlig utbytte, og bedret behandling (85). Bedret behandling ble i denne studien reflektert i subjektive uttalelser om at deltakelsen hadde vært en positiv opplevelse, hvorav en pasient uttalte følgende: "Nå vet jeg hva jeg skal gjøre hjemme". Pasientene var positive til å delta, og refererte at de hadde stort utbytte av deltakelsen. Deltakelse kan i seg selv bidra til økte kunnskaper, forståelse og etterlevelse av behandling (90;92). N of 1 RCTs antas å kunne bidra til forbedringer i klinisk praksis ved å fokusere på pasientens behov, og ved at resultatene kan inngå i dialog og forhandlinger med den enkelte pasient om innhold, varighet og hyppighet av behandling (73). Kvalitative studier vil ytterligere kunne bidra med å undersøke pasienters opplevelse og erfaringer med behandling, og å identifisere nøkkelfaktorer av betydning for etterlevelse.

7.3 Kliniske endepunkter

Resultatene indikerer at deltakelse i studien kan bidra til positive endringer i kliniske endepunkter som respiratoriske symptomer. Majoriteten av pasientene opplevde en subjektiv bedring i lungestatus, og dette reflekteres i resultatene fra det sykdomsspesifikke spørreskjemaet CFQ-R. Fra baseline til studiens slutt ble det funnet en positiv klinisk relevant

endringsskår, MCID, for respiratoriske symptomer (> 4 poeng) hos 5 av pasientene, dvs. på henholdsvis 5.6 (2 pasienter), 11.1 (1 pasient), 16.7 (1 pasient) og 22.2 (1 pasient). Se vedlegg 8. Skjemaet har dermed fanget opp en klinisk interessant endring, i og med at majoriteten av pasientene bedrer sin helsestatus og livskvalitet, og reduserer sine respiratoriske symptomer i løpet av studieperioden. Så langt vi vet, finnes det ingen publiserte studier av kort eller medium lang varighet innen lungefysioterapi som rapporterer positive endringsskårer for helserelatert livskvalitet, og positiv klinisk relevant endringsskår i forhold til respiratoriske symptomer.

Resultatene understøtter enkeltpasienters verbale utsagn om bedring i lungesyntomer, og reflekterer positive tilleggseffekter av å delta i studien. Blant de tre pasientene som fullførte studien relativt suksessivt i løpet av 8 uker, ble det registrert at de kunne utsette planlagt intravenøs kur med antibiotika, noe som kan illustreres med følgende utsagn fra en av pasientene: ”Jeg har aldri følt meg så bra i lungene før”.

Helhetlig og optimalisert behandling er ikke bare avhengig av en teknikk, men av sammensetting og varighet av behandlingen. For å kunne forvente god effekt, er det viktig å identifisere hva som virker best og hva som er nok behandling i forhold til drenasjebehov og målsetting. Per i dag fins det lite vitenskapelig dokumentasjon på hva som er optimal dosering av behandling. En daglig behandling på en time kan i klinisk praksis ofte være mer fordelaktig enn en halv time to ganger daglig. Denne studien viste at pasientene potensielt sett kunne mer enn doble fjernet slimmengde i siste halvdel av behandlingen. Funnene reiser nye hypoteser vedrørende dosering og varighet av individualisert og optimalisert behandling som det kan være spennende å gå videre på for å vurdere eventuelle effekter på kliniske endepunkter.

7.4 N of 1 trial design

En av fordelene med N of 1 RCTs er at utfallet er til nytte for den enkelte pasient. I slike studier vil positive resultater kun gjelde for den enkelte deltaker, og funnene kan ikke generaliseres til pasientpopulasjonen (88). Motsatt bidrar konvensjonelle randomiserte, kontrollerte gruppestudier med informasjon om den gjennomsnittlige effekten i en studiepopulasjon, og funnene kan ikke overføres til enkeltpasienter (88).

Denne studien tyder på at N of 1 trial design kan benyttes til å vurdere effekt av nye teknikker og behandlinger i lungefysioterapi, og å identifisere hva som er den mest effektive behandlingen hos enkeltpasienter. Studien gir et godt utgangspunkt for å gjennomføre lignende studier, og en ny studie med større antall deltakere vil kunne gi indikasjoner på gruppenivå. Større og lengre studier kan videre gi svar på eventuelle fordeler av individualiserte behandlinger, vurdert ved kliniske endepunkter som for eksempel infeksjonshyppighet, billeddiagnostikk og helse relatert livskvalitet.

I denne studien var slimets karakteristika en mulig forklaring på forskjellen i effekt mellom støteteknikk og hosteteknikk, og det hadde vært interessant å undersøke dette nærmere. I en studie med flere pasienter ville det vært interessant å kombinere resultater fra enkeltstudier, og å dele materialet inn i eventuelle respondere og ikke-respondere, for å kunne vurdere om det er karakteristika som skiller gruppene (98).

Litteraturliste

Reference List

- (1) van der Schans CP, Prasad A, Main E. Chest Physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2).
- (2) Gursli S. Chest Physiotherapy-practical course as follow-up model emphasizing individual adaptation in the use of physical exercise in airway clearance. *Journal of Cystic Fibrosis* , S66. 2003.

Ref Type: Abstract

- (3) Gursli S. Training Programmes in Scandinavia.: Monduzzi Editore; 2002 p. 153-63.
- (4) Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005 May 12;352(19):1992-2001.
- (5) O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009 May 30;373(9678):1891-904.
- (6) Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: state of the art. *J Cyst Fibros* 2011 Jun;10 Suppl 2:S7-15.
- (7) Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010 Dec 2;363(23):2233-47.
- (8) Macklem PT. Physiology of cough. *Transactions of the American Broncho-Esophological Association* 1974;150-7.
- (9) Foster WM. Mucus hypersecretion and mucus clearance in cough. In: Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editors. *Cough:causes, mechanisms and therapy*.Malden: Blackwell; 2003. p. 207-16.
- (10) Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999 May;13(5):1177-88.
- (11) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005 Aug;26(2):319-38.
- (12) Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976 May;113(5):587-600.
- (13) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.

- (14) Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 2005 Oct;128(4):2347-54.
- (15) Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005;2(3):139-49.
- (16) Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006.
- (17) McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 Jan;129(1 Suppl):250S-9S.
- (18) Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Mar;151(3 Pt 1):846-50.
- (19) Elkins MR, Jones A, van der Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003147.
- (20) Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006842.
- (21) Robinson KA, McKoy N, Saldanha I, Odelola OA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD007862.
- (22) Bain J, Bishop J, Olinsky A. Evaluation of directed coughing in cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 1988 Apr;82(2):138-48.
- (23) Selsby D, Jones JG. Some physiological and clinical aspects of chest physiotherapy. *Br J Anaesth* 1990 May;64(5):621-31.
- (24) van der Schans CP. Forced expiratory manoeuvres to increase transport of bronchial mucus: a mechanistic approach. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997 Aug;52(4):367-70.
- (25) Rossman CM, Waldes R, Sampson D, Newhouse MT. Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;131-5.
- (26) de BC, Zinman R. Cough versus chest physiotherapy. A comparison of the acute effects on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1984 Jan;129(1):182-4.
- (27) Oldenburg FA, Jr., Dolovich MB, Montgomery JM, Newhouse MT. Effects of postural drainage, exercise, and cough on mucus clearance in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1979 Oct;120(4):739-45.
- (28) Steven MH, Pryor JA, Webber BA, Hodson ME. Physiotherapy versus cough alone in the treatment of cystic fibrosis. *New Zealand Journal of Physiotherapy* 1992;31-7.

- (29) Sutton PP, Parker RA, Webber BA, Newman SP, Garland N, Lopez-Vidriero MT, et al. Assessment of the forced expiration technique, postural drainage and directed coughing in chest physiotherapy. *Eur J Respir Dis* 1983 Jan;64(1):62-8.
- (30) Hasani A, Pavia D, Agnew JE, Clarke SW. Regional lung clearance during cough and forced expiration technique (FET): effects of flow and viscoelasticity. *Thorax* 1994 Jun;49(6):557-61.
- (31) Fink JB. Forced expiratory technique, directed cough, and autogenic drainage. *Respir Care* 2007 Sep;52(9):1210-21.
- (32) Pryor JA, Webber BA, Bthune D, Enright S, Howarth A, Potter HM, et al. Physiotherapy techniques. In: Pryor JA, Prasad A, editors. *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems*. Third edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 161-242.
- (33) Falk M, Andersen JB. Positive expiratory pressure (PEP) mask. In: Pryor JA, editor. *Respiratory care*. First edition ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. p. 51-63.
- (34) Falk M, Keldstrup M. Positive EXpiratory Pressure, PEP. *Physiotherapy in the treatment of Cystic Fibrosis*. Third edition ed. International Physiotherapy group for cystic fibrosis; 2002. p. 18-9.
- (35) Ingwersen U, Andersen JB. *Rationel lungefysioterapi*. København: Munksgaard; 2001.
- (36) Gursli S. Lungefysioterapeuter gjør det med pusten. *Fysioterapeuten* 2000;(13):13-8.
- (37) Gursli S. *Lungefysioterapi en dynamisk prosess*. Oslo: Unipub forlag; 2005.
- (38) Hill SL, Webber B. Mucus transport and physiotherapy--a new series. *Eur Respir J* 1999 May;13(5):949-50.
- (39) van der Schans CP, Postma DS, Koeter GH, Rubin BK. Physiotherapy and bronchial mucus transport. *Eur Respir J* 1999 Jun;13(6):1477-86.
- (40) Lannefors L, Dennersten U, Gursli S, Stanghelle J. Cystisk Fibrose. In: Bahr R, editor. *Aktivitetshåndboken - Fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. 1 ed. Helsedirektoratet; 2009. p. 250-65.
- (41) Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009 Apr;54(4):522-37.
- (42) Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008;337:a1655.
- (43) Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999 Aug;14(2):452-67.

- (44) King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, Brown NE. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jul;156(1):173-7.
- (45) Cecins NM, Jenkins SC, Pengelley J, Ryan G. The active cycle of breathing techniques--to tip or not to tip? *Respir Med* 1999 Sep;93(9):660-5.
- (46) Menkes H, Britt J. Physical therapy. Rationale for physical therapy. *Am Rev Respir Dis* 1980 Nov;122(5 Pt 2):127-31.
- (47) Zach MS. Lung disease in cystic fibrosis--an updated concept. *Pediatr Pulmonol* 1990;8(3):188-202.
- (48) Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998 Aug;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
- (49) Pryor JA, Webber BA, Hodson ME, Batten JC. Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis. *BMJ* 1979.
- (50) Boorse C. Health as a theoretical concept. *Philosophy of Science* 1977;4(1):542-73.
- (51) Søvik O. Sykdomsbegrepet i historisk og dagsaktuell sammenheng. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:2624-7.
- (52) World Health Organization (WHO). *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva: 2001.
- (53) Østensjø S. Forelesning om ICF. 2008.
Ref Type: Slide
- (54) Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995 Jan 4;273(1):59-65.
- (55) Sousa KH, Kwok OM. Putting Wilson and Cleary to the test: analysis of a HRQOL conceptual model using structural equation modeling. *Qual Life Res* 2006 May;15(4):725-37.
- (56) Wahl AK, Rustoen T, Hanestad BR, Gjengedal E, Moum T. Living with cystic fibrosis: impact on global quality of life. *Heart Lung* 2005 Sep;34(5):324-31.
- (57) Mengshoel AM. Bedring forstått i et medisinsk perspektiv-betydning for fysioterapi. *Fysioterapeuten* 2007;(11):24-7.
- (58) Bucks RS, Hawkins K, Skinner TC, Horn S, Seddon P, Horne R. Adherence to treatment in adolescents with cystic fibrosis: the role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Pediatr Psychol* 2009 Sep;34(8):893-902.

- (59) Lask B. Motivating children and adolescents to improve adherence. *J Pediatr* 2003 Oct;143(4):430-3.
- (60) Barth T, Børtveit T, Prescott P. *Endringsbasert rådgivning*. Oslo: Gyldendal; 2002.
- (61) Lask B. Understanding and managing poor adherence in Cystic Fibrosis. *J R Soc Med* 1994;87:25-8.
- (62) Abbott J, Dodd M, Gee L, Webb K. Ways of coping with cystic fibrosis: implications for treatment adherence. *Disabil Rehabil* 2001 May 20;23(8):315-24.
- (63) Bjørndal A, Hofoss D. *Statistikk for helse-og sosialfagene*. 2 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2004.
- (64) Domholdt E. Measurement Theory. In: Domholdt E, editor. *Physical Therapy Research. Principles and Applications*. 1 ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2000. p. 221-47.
- (65) Skovlund E, Vatn M. Klinisk forskning. In: Benestad HB, Laake P, editors. *Forskningsmetode i medisin og biofag*. 1 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2004. p. 215-40.
- (66) Main E, Prasad A, Schans C. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002011.
- (67) Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, Filbrun DA, Tice JS, McCoy KS, et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care* 2003 Jan;48(1):24-8.
- (68) Van Ginderdeuren F, Verbanck S, Van Cauwelaert K, Vanlaethem S, Schuermans D, Vincken W, et al. Chest Physiotherapy in cystic fibrosis: Short-Term Effects of Autogenic Drainage Preceded by Wet Inhalation of Saline versus Autogenic Drainage Preceded by Intrapulmonary Percussive Ventilation with Saline. *Respiration* 2008;76(2):175-80.
- (69) Kluft J, Beker L, Castagnino M, Gaiser J, Chaney H, Fink RJ. A comparison of bronchial drainage treatments in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996 Oct;22(4):271-4.
- (70) Cantin AM, Bacon M, Berthiaume Y. Mechanical airway clearance using the frequencer electro-acoustical transducer in cystic fibrosis. *Clin Invest Med* 2006 Jun;29(3):159-65.
- (71) Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc* 2007 Aug 1;4(4):299-301.
- (72) Guyatt G, Jaeschke R, McGinn T. Therapy and validity: N of 1 Randomized Controlled Trials. In: Guyatt G, Rennie D, editors. *Users' guides to the medical*

literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago: American Medical Association; 2002.

- (73) Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986 Apr 3;314(14):889-92.
- (74) Jansen IHM, Olde Rikkert MGM, Hulsbos HAJ, Hoefnagels WHL. Toward Individualized Evidence-Based Medicine: Five "N of 1" Trials of Methylphenidate in Geriatric Patients. *J Am Geriatr Soc* 2001;47:4-6.
- (75) Zucker DR, Ruthazer R, Schmid CH. Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: methodologic considerations. *J Clin Epidemiol* 2010 Dec;63(12):1312-23.
- (76) Benestad HB, Laake P. Forskning: Metode og planlegging. In: Benestad HB, Laake P, editors. *Forskningsmetode i medisin og biofag*. 1 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2004. p. 83-112.
- (77) Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 2008 Jun;51(6):921-5.
- (78) Meyers LS, Gamst G, Guarino AJ. *Applied multivariate research: design and interpretation*. New Delhi: Sage publications; 2006.
- (79) Carifo J, Perla RJ. Ten Common Misunderstandings, Misconceptions, Persistent Myths and Urban Legends about Likert Scales and Likert Response Formats and their Antodotes. *Journal of Social Sciences* 2007;3(3):106-16.
- (80) Connett GJ. Monitoring and investigations: Lung Function Assessment. In: Hill CM, Dodge JA, editors. *Practical Guidelines for Cystic Fibrosis Care*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998. p. 179-80.
- (81) Bregnballe V, Thastum M, Lund LD, Hansen CR, Preissler T, Schiøtz PO. Validation of the Danish version of the revised cystic fibrosis quality of life questionnaire in adolescents and adults (CFQ-R14+). *J Cyst Fibros* 2008 Nov;7(6):531-6.
- (82) Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihaara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009 Jun;135(6):1610-8.
- (83) Skovlund E, Bretthauer M. Kliniske studier. In: Laake P, Hjartåker A, Thelle DS, Veierød MB, editors. *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. 1 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2007. p. 285-301.
- (84) Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1988;139:497-503.

- (85) Brookes ST, Biddle L, Paterson C, Woolhead G, Dieppe P. "Me's me and you's you": Exploring patients' perspectives of single patient (n-of-1) trials in the UK. *Trials* 2007;8:10.
- (86) Johannessen T. Controlled trials in single subjects. *BMJ* 1991 Jul 20;303(6795):173-4.
- (87) Sandvik L. Single case Studies from a Statistician`s Point of view. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(1):38-9.
- (88) Johannessen T, Fosstvedt D, Petersen H. Statistical aspects of controlled single subject trials. *Fam Pract* 1990 Dec;7(4):325-8.
- (89) Mahon J, Laupacis A, Donner A, Wood T. Randomised study of n of 1 trials versus standard practice. *BMJ* 1996 Apr 27;312(7038):1069-74.
- (90) Kravitz RL, Duan N, Niedzinski EJ, Hay MC, Subramanian SK, Weisner TS. What ever happened to N-of-1 trials? Insiders' perspectives and a look to the future. *Milbank Q* 2008 Dec;86(4):533-55.
- (91) Irwig L. Ethics of n-of-1 trials. *Lancet* 1995;469.
- (92) Jull A, Bennett D. Do n-of-1 trials really tailor treatment? *Lancet* 2005 Jun 11;365(9476):1992-4.
- (93) Johannessen T, Petersen H, Kristensen P, Fosstvedt D. The controlled single subject trial. *Scand J Prim Health Care* 1991 Mar;9(1):17-21.
- (94) Ruyter KW, Førde R, Solbakk JH. *Medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Medisinsk og helsefaglig etikk.* 2 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2007. p. 182-237.
- (95) Pallant J. *SPSS Survival Manual.* 3 ed. Maidenhead, Open University press; 2007.
- (96) Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, Keller J, Adachi JD, Roberts RS. N of 1 randomized trials for investigating new drugs. *Control Clin Trials* 1990 Apr;11(2):88-100.
- (97) Ruppel GL. Spirometry and related tests. *Manual of Pulmonary Function Testinf.* 8 ed. St.Louis, Mo: Mosby; 2003. p. 39-93.
- (98) Johannessen T, Fosstvedt D, Petersen H. Combined single subject trials. *Scand J Prim Health Care* 1991 Mar;9(1):23-7.

Vedlegg

Vedlegg 1. Demografiskjema og registrering ved baseline

Vedlegg 2. Opplevd nytteverdi. Likert skala 2a og 2 b

Vedlegg 3. Spørsmål om preferanse

Vedlegg 4. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

Vedlegg 5. Pasientinformasjon og samtykkeerklæring

Vedlegg 6. Godkjenning fra regional komite` for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk

Vedlegg 7. Tilrådning fra personvernombudet

Vedlegg 8. CFQ-R målt ved baseline og ved studiens slutt (uke 8).

Skjema 1: Registrering ved baseline

Om cystisk fibrose:

Alder ved diagnostisering:

Bruk av medikamenter (hvilke og dosering):

- Inhalasjonsmedikamenter:.....
- Antibiotika:
- Annet:

Bakteriologi: (ev. kronisk infeksjon siden når?):

Slimmobiliserende behandling:

Tidligere behandling (fysioterapi, manuell terapi/psykomotorisk fysioterapi, annet):

.....

Egenbehandling (innhold og omfang):

.....

Fysisk aktivitet/trening som del av slimmobiliserende behandling:

Fysisk trening (innhold og omfang)

I dag:.....

Tidligere:

Symptomer:

- Hoste:
- Stressinkontinens ifm hoste:
- Hodepine:
- Ubehag i brystkasse/rygg:

Undersøkelser/observasjoner/vurderinger:

- Lokalisasjon av slim (auskultasjon):
- Pust: Pustemønster, slimlyder:.....
- Hoste: Spontan, produktiv, lungevolum – nivå:
- Utførelse av teknikker: Ferdighetsnivå, klinisk hyperreaktivitet/obstruksjon:.....
- Ekspektorat: Type (sputum, saliva, spytt/skum), farge og viskositet:

Vurdering av respons (prøvebehandling med optimaliserte teknikker, ≥ 5 ml/60 min):

Tilleggsundersøkelser (HRCT, BMI og Vo2 max fra siste storkontroll)

- Spirometri:
 - o FEV1 (l) :
 - o FEF 50% (l/min):.....
 - o FEF 25-75% (l/min):
- HRCT:
- Body Mass Index, BMI:
- Arbeidskapasitet (Vo2 max):

Skjema 4: Spørsmål om opplevd nytteverdi: A**Deltaker nr.**

Spørsmål: "Hvor enig eller uenig er du i følgende påstander?"

Sett ring rundt det tallet som du oppfatter stemmer best med din opplevelse:

	Helt enig	Litt enig	Verken enig eller uenig	Litt uenig	Helt uenig
Støteteknikk (A)					
Jeg opplever at instruksjonen er lett å forstå	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er lett å utføre	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er effektiv ift å fjerne slim	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er lett å bruke i daglig behandling	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er normaliserende i hverdagen	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er trettende å bruke	1	2	3	4	5
Jeg opplever at jeg blir andpusten av å bruke teknikken	1	2	3	4	5

Skjema 4: Spørsmål om opplevd nytteverdi: B**Deltaker nr.**Spørsmål: "Hvor enig eller uenig er du i følgende påstander"?


Sett ring rundt det tallet som du oppfatter stemmer best med din opplevelse:

	Helt enig	Litt enig	Verken enig eller uenig	Litt uenig	Helt uenig
Høsteteknikk (B)					
Jeg opplever at instruksjonen er lett å forstå	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er lett å utføre	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er effektiv ift å fjerne slim	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er lett å bruke i daglig behandling	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er normaliserende i hverdagen	1	2	3	4	5
Jeg opplever at teknikken er trettende å bruke	1	2	3	4	5
Jeg opplever at jeg blir andpusten av å bruke teknikken	1	2	3	4	5

Spørsmål om preferanse: Hvilken teknikk foretrekker du?

Kryss av for det svaralternativet som passer best:

- Jeg foretrekker støteteknikk
- Jeg foretrekker hosteteknikk
- Jeg har ingen preferanse

	Ungdom og voksne (Pasienter fra 14 år og oppover) CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED
---	---

Det å forstå hvordan sykdom og behandling virker inn på hverdagen din kan hjelpe helsepersonell til å følge med på helsen din og dermed tilpasse behandlingen. Det er grunnen til at vi har utarbeidet dette spørreskjemaet spesielt for personer med cystisk fibrose. Takk for at du vil fylle ut skjemaet.

Instruksjoner: Spørsmålene nedenfor handler om din nåværende helsetilstand, slik du oppfatter den. Denne informasjonen vil gjøre det lettere for oss å sette oss inn i hvordan du har det i hverdagen.

Vær vennlig å svare på alle spørsmålene. Det er **ingen** rette eller gale svar! Hvis du er usikker på hva du skal svare, velg det alternativet som ligger nærmest din situasjon.

Del I. Bakgrunn

Fyll ut informasjonen eller kryss av i boksen ved ditt svar.

A. Hva er din fødselsdato?

Dag	Mnd	År		

B. Angi kjønn

Mann Kvinne

C. Har du i løpet av de **to siste ukene** vært på ferie eller vært borte fra skolen eller arbeidet av årsaker som **IKKE** er knyttet til helsen?

Ja Nei

D. Hva er din sivilstatus?

Enslig/aldri vært gift
 Gift
 Enke/enkemann
 Skilt
 Separert
 Gift på nytt
 Samboer

E. Hva er ditt høyeste fullførte utdanningsnivå?

Ikke fullført videregående skole
 Videregående skole med studiekompetanse
 Yrkesrettet videregående skole
 Emner fra høyskole/universitet
 Høyskole/universitetsgrad
 (Bachelor/Master/Profesjonsstudie)
 Høyere akademisk grad (Dr.grad)

F. Hvilket alternativ beskriver best din nåværende arbeids- eller skolesituasjon?

Går på skole utenfor hjemmet
 Tar utdanningskurs hjemme
 Arbeidssøkende
 Arbeider heltid (enten utenfor hjemmet eller ved en hjemmebasert bedrift)
 Arbeider deltid (enten utenfor hjemmet eller ved en hjemmebasert bedrift)
 Hjemmeværende på fulltid
 Går ikke på skole eller arbeid på grunn av helsen
 Arbeider ikke av andre årsaker



Del II. Livskvalitet

Kryss av i boksen som angir svaret ditt.

<i>I hvilken grad har du hatt problemer med følgende de to siste ukene:</i>	Store problemer	Noen problemer	Små problemer	Ingen problemer
1. Utføre anstrengende aktiviteter som løping eller sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Gå like fort som andre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Bære eller løfte tunge gjenstander som handlepose med matvarer eller skolesekk.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gå opp trappen en etasje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Gå i trapper like fort som andre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Angi hvor ofte du i løpet av de to siste ukene har:</i>	Alltid	Ofte	Av og til	Aldri
6. Følt deg frisk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Følt deg bekymret	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Følt deg unyttig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Følt deg trøtt.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Følt deg full av energi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Følt deg utslitt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Følt deg trist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sett ring rundt tallet som angir svaret ditt. Velg kun ett svar for hvert spørsmål

Med tanke på helsetilstanden din de to siste ukene:

13. I hvilken grad har du hatt problemer med å gå?
 1. Du kan gå langt uten å bli sliten
 2. Du kan gå langt, men blir sliten
 3. Du kan ikke gå langt fordi du blir fort sliten
 4. Du unngår å gå når det er mulig fordi det er for slitsomt for deg
14. Hva føler du om det å spise?
 1. Bare tanken på mat gjør deg uvel
 2. Du har aldri glede av å spise
 3. Du kan av og til ha glede av å spise
 4. Du har alltid glede av å spise
15. I hvilken grad gjør behandlingene hverdagen din vanskeligere?
 1. Ikke i det hele tatt
 2. I liten grad
 3. Til en viss grad
 4. I stor grad





Ungdom og voksne (Pasienter fra 14 år og oppover)

CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

16. Hvor mye tid bruker du nå på behandlingene hver dag?
1. Mye
 2. En del
 3. Litt
 4. Veldig lite
17. Hvor vanskelig er det for deg å gjennomføre behandlingene (inkludert medisiner) hver dag?
1. Ikke i det hele tatt
 2. Litt vanskelig
 3. Vanskelig
 4. Svært vanskelig
18. Hvordan synes du helsen din er nå?
1. Utmerket
 2. God
 3. Tilfredsstillende
 4. Dårlig

Velg den boksen som angir svaret ditt.

Med tanke på helsen din de **to siste ukene**, angi i hvilken grad hver setning stemmer eller ikke stemmer for deg

	Stemmer helt	Stemmer ganske bra	Stemmer ikke helt	Stemmer ikke
19. Jeg har problemer med å komme meg etter fysiske anstrengelser.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Jeg må begrense anstrengende aktiviteter som løping eller sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Jeg må tvinge meg selv til å spise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Jeg må holde meg mer hjemme enn jeg ønsker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Jeg prater gjerne om sykdommen med andre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Jeg synes jeg er for tynn.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Jeg synes jeg ser annerledes ut enn andre på min alder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Jeg er bekymret for det fysiske utseende mitt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Folk er redde for at jeg kan være smittsom.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Jeg er ofte sammen med venner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Jeg tror hostingen min forstyrrer andre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Jeg føler meg komfortabel med å gå ut om kvelden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Jeg føler meg ofte ensom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Jeg føler meg frisk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Det er vanskelig å planlegge for fremtiden (for eksempel å gå på høyskole/universitet, gifte seg, gjøre karriere osv)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Jeg lever et normalt liv.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Ungdom og voksne (Pasienter fra 14 år og oppover)
CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE - REVISED

Del III. Skole, jobb og daglige aktiviteter

Spørsmål 35-38 omhandler skole, jobb og daglige aktiviteter

35. I hvilken grad har du hatt problemer med å følge opp skolearbeid, jobb eller andre daglige aktiviteter i løpet av de **to siste ukene**?
- Du har ikke hatt problemer med å følge opp
 - Du har greid å følge opp, men det har vært vanskelig
 - Du har ligget etter
 - Du har ikke klart å følge opp disse aktivitetene i det hele tatt
36. Hvor ofte var du borte fra skole, jobb eller ute av stand til å fullføre daglige aktiviteter, i løpet av de to siste ukene, på grunn av sykdommen eller behandling?
- Alltid Ofte Noen ganger Aldri
37. Hvor ofte kommer CF i veien for nå målene dine på skolen, jobben eller privat?
- Alltid Ofte Noen ganger Aldri
38. Hvor ofte hindrer CF deg i å forlate huset for å gå ærender, for eksempel handle eller gå i banken?
- Alltid Ofte Noen ganger Aldri

Del IV. Symptomer

Velg boksen som angir svaret ditt.

Angi hvordan du har følt deg i løpet av de **to siste ukene**:

- | | I stor grad | Til en viss grad | I liten grad | Ikke i det hele tatt |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 39. Har du hatt problemer med å legge på deg? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. Har du vært tett i brystet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Har du hostet i løpet av dagen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Har du måttet hoste opp slim? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | Gå til spørsmål 44 |
| 43. Fargen på slimet har for det meste vært: <input type="checkbox"/> Klart <input type="checkbox"/> Klart til gult <input type="checkbox"/> Gulgrønt <input type="checkbox"/> Grønt med antydning til blodstriper <input type="checkbox"/> Vet ikke | | | | |
| <i>Hvor ofte i løpet av de to siste ukene:</i> | Alltid | Ofte | Av og til | Aldri |
| 44. Har du vært tungpustet (hvesende, pipende eller gispende pust)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 45. Har du hatt problemer med å puste? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. Har du våknet i løpet av natten fordi du hoster? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. Har du hatt problemer med luft i magen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. Har du hatt diaré? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. Har du hatt magesmerter? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50. Har du hatt problemer med å spise? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Vennligst forsikre deg om at du har svart på alle spørsmålene.

Takk for samarbeidet!



©2000, Quittner, Buu, Watrous and Davis. Revised 2002. Norsk utgave, 2009.

Side 4

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet: Slimmobiliserende behandling ved cystisk fibrose.

Bakgrunn

Lungefysioterapi er en av hjørnesteinene i behandlingen ved cystisk fibrose, og avgjørende for å forebygge forverring av lungesykdommen. For å kunne forvente etterlevelse av daglig behandling, antas det at behandlingen må være så enkel og effektiv som mulig, og gi en opplevelse av nytteverdi. Det fins ingen studier på hvilke teknikker som er mest effektive for den enkelte deltaker, og det er derfor av betydning å undersøke det nærmere i en kontrollert studie. Oslo universitetssykehus er ansvarlig for studien.

Hensikt

Hensikten med studien er å vurdere effekten av teknikkene støteteknikk og hosteteknikk, med hensyn på å fjerne mobilisert slim fra lungene og luftveiene. I tillegg har studien til hensikt å undersøke den enkeltes opplevelse av nytteverdi, og preferanser i denne sammenheng.

Fordeler og ulemper

Deltakelse i studien er ikke forbundet med noen risiko. Fordelen ved å delta i studien vil være at du vil få klarhet i hvilken teknikk som er mest effektiv for deg, og erfaringer fra studien vil kunne hjelpe andre. En ulempe vil eventuelt være tiden som går med til å gjennomføre 16 behandlinger på et bestemt tidspunkt, og til å besvare spørsmål.

Hva innebærer studien?

Studien vil involvere 6 personer med cystisk fibrose, og som vil delta i 16 behandlinger sammen med undertegnede. Behandlingene vil bestå av inhalasjon i sideliggende stillinger, vekselvis med teknikk A/B. I starten av studien vil du bli bedt om å fylle ut et skjema om helserelatert livskvalitet, og når studien er slutt et spørreskjema vedrørende tilfredshet. I begynnelsen av studien, en gang underveis, og til slutt, vil du bli bedt om å utføre spirometri.

Hva skjer med informasjonen?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikt med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer, og en kode vil knytte deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun prosjektleder som har adgang til navnelisten. Det vil ikke være mulig å identifisere deg når resultatene av studien publiseres. Hvis du sier ja til å delta, har du rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil som er registrert. Dersom du trekker deg, kan du kreve å få slettet opplysningene. Disse blir slettet senest 2022.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi grunn. Dersom du ønsker å delta i studien, undertegnes samtykkeerklæringen. Du har anledning til å trekke deg fra studien når som helst, og uten at dette får noen konsekvenser. Ta kontakt med undertegnede (prosjektansvarlig) hvis du kunne tenke deg å delta, eller hvis du har spørsmål.

Sandra Gursli. Telefon: 23015751/95123047. E-post: sagu@uus.no

Samtykkeerklæring: Jeg er villig til å delta i studien	Bekrefter å ha gitt informasjon om studien:
-----	-----
(Signert av prosjektdeltaker, dato)	(Signert, rolle i studien, dato)



UNIVERSITETET I OSLO
DET MEDISINSKE FAKULTET

Forskningsleder i fysioterapi Britt Stuge
Ullevål sykehus
0407 Oslo
Internpost

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig
forskningsetikk Sør-Øst C (REK Sør-Øst C)**
Postboks 1130 Blindern
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 84 46 67

Dato: 15.04.2010

E-post: post@helseforskning.etikkom.no

Deres ref.:

Nettadresse: <http://helseforskning.etikkom.no>

Vår ref.: 2010/802 (oppgis ved henvendelse)

Slimmobiliserende behandling ved cystisk fibrose

Vi viser til søknad mottatt til frist 25.02.2010 om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden er blitt vurdert av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i henhold til lov av 20. juni 2008 nr. 44, om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) kapittel 3, med tilhørende forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning av 1. juli 2009 nr 0955.

Cystisk fibrose (CF) er en arvelig og medfødt multiorgansykdom, med affeksjon av fordøyelse og lunger/luftveier som dominerende symptomer. Bakgrunnen for studien er å undersøke hvilken teknikk som er mest effektiv for den enkelte med hensyn til å fjerne mest mulig slim fra lunger og luftveier. Formålet med studien er å undersøke i hvilken grad det er forskjeller i effekt – i betydningen fjernet slimmengde – ved bruk av henholdsvis støteteknikk og hosteteknikk i slimmobiliserende behandling ved CP. Videre vil man undersøke brukererfaring via opplevd nytteverdi og preferanse.

Prosjektleder: Ph.D. Britt Stuge
Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus

Forskningsetisk vurdering

Komiteen mener dette er en god og nyttig studie, og har ingen forskningsetiske innvendinger til at prosjektet gjennomføres.

Vedtak:

Prosjektet godkjennes.

Tillatelsen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden og protokollen, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Tillatelsen gjelder til 31.12.2011. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 31.12.2021. Opplysningene skal lagres avidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, jf. helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for *Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren*:

UNIVERSITETET I OSLO
Det medisinske fakultet

Side 2 av 2

http://www.helsedirektoratet.no/samspill/informasjonsikkerhet/norm_for_informasjonsikkerhet_i_helsesektoren_232354

Med vennlig hilsen

Arvid Heiberg (sign.)
professor dr. med.
leder

Tor Even Svanes
seniorrådgiver

Kopi: Forskningsdirektør Kari Kværner

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal:
<http://helseforskning.etikkom.no> eller på e-post til: post@helseforskning.etikkom.no. Vennligst oppgi vårt saksnummer/referansennummer i korrespondansen.

PERSONVERNOMBUDETS UTTALELSE OM FORSKNINGSPROSJEKT

Til: Britt Stude, prosjektleder

Kopi:

Fra: Personvernombudet

Saksbehandler: Heidi Thorstensen

Dato: 20/7-2010

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets uttalelse om innsamling og databehandling av personopplysninger i forskningsstudie

Saksnummer/
Personvernnummer:

Personvernombudets uttalelse til innsamling og databehandling av personopplysninger for forskning i prosjektet ” Slimmobiliserende behandling ved cystisk fibrose”

Viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er et formelt svar på meldingen. Forutsetningene nedenfor må være oppfylt før rekruttering til studien kan starte.

Personvernombudet har vurdert det til at den planlagte databehandlingen av personopplysninger / helseopplysninger tilfredsstiller de krav som stilles i helse- og personvernlovgivningen.

Personvernombudet har ingen innvendinger til at den planlagte databehandlingen av personopplysninger / helseopplysninger kan igangsettes under forutsetning av følgende:

VEDLEGG 7

1. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger i studien skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen (se vedlagte meldeskjema).
2. Studien må vurderes og godkjennes av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), og eventuelle merknader må følges. Kopi av anbefaling fra personvernombudet vedlegges søknaden til REK. REKs uttalelse sendes i retur til PVO.
3. Vedlagte samtykke benyttes. Eventuelle endringer til dette som berører formålet, utvalget inkluderte eller databehandlingen må forevises personvernombudet før de tas i bruk.
4. Data lagres som oppgitt i meldingen.
5. Kodeliste lagres på papir og holdes innelåst slik at uvedkommende ikke får tilgang.
6. Data slettes eller anonymiseres senest desember 2021. Kodelisten makuleres innen denne tid.
7. Dersom formålet, utvalget av inkluderte eller databehandlingen endres må personvernombudet gis forhåndsinformasjon om dette.
8. Kontaktperson for prosjektet skal hvert tredje år sende personvernombudet ny melding som bekrefter at databehandlingen skjer i overensstemmelse med opprinnelig formål og helseregisterlovens regler.

Studien er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier.

Lykke til med studien!

Med vennlig hilsen

Heidi Thorstensen
Personvernombud/IKT-sikkerhetssjef
Kompetansesenter for personvern og sikkerhet
Oslo universitetssykehus HF
www.uus.no/personvern

VEDLEGG 8

Selvrapportert helserelatert livskvalitet (CFQ-R) målt ved baseline (uke 1) og ved studiens slutt (uke 8).

Pasient	1		2		3		4		5		6	
Uke	1	8	1	8	1	8	1	8	1	8	1	8
Variabler	Skårer											
Fysisk	100	95.8	66.6	58.3	83.3	83.3	91.6	29.16*	83.3	87.5	79.16	75.0
Rolle	91.6	91.6	91.6	83.3	58.3	75.0	75.0	91.6	75.0	75.0	100	100
Vitalitet	41.6	75.0	66.6	75.0	41.6	50.0	50.5	58.3	33.3	25.0	50.0	50.0
Emosjon	81.6	53.3	100	100	80.0	80.0	93.3	93.3	40.0	26.6	93.3	80.0
Sosialt	81.1	77.7	83.3	77.8	66.6	55.5	77.7	72.2	33.3	33.3	77.7	72.2
Kropp	66.6	55.5	100	100	100	100	77.7	66.6	55.5	44.4	100	88.8
Spising	77.7	55.5	100	100	100	100	100	100	88.8	88.8	77.7	77.7
Behandlingsload	66.6	55.5	77.7	66.6	44.4	77.7	44.4	55.5	55.5	55.5	55.5	77.7
Helse	55.5	66.6	66.6	88.9	44.4	66.6	44.4	55.5	33.3	44.4	44.4	66.6
Vekt	33.3	66.6	66.6	100	100	100	66.6	66.6	100	100	66.6	100
Respiratoriske symptomer	55.5	77.7	55.5	66.6	44.4	50.0	55.5	61.1	66.6	61.6	55.5	72.2
		+ 22.2		+ 11.1		+ 5.6		+ 5.6		- 5		+16.7
Ernæring	77.7	66.6	100	100	44.4	66.6	77.7	77.7	55.5	44.4	77.7	100
Total HRQOL	69.48–69.78		81.2– 85.12		67.28-75.39		71.16–68.96		60.0– 57.2		73.13–80.1	

* Patient 4: Skårer negativt etter studien på fysisk variabel (- 62.4) pga annen sykdom i periode 7.