

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03220215

Behandling med hjemmeilt i Danmark

Ingrid Jahr Svalheim¹, Anders Løkke Ottesen¹ & Thomas Jørgen Ringbæk²

1) Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus, 2) Lungemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre hospital

Ugeskr Læger 2023;185:V03220215

HOVEDBUDSKABER

Antallet af patienter, som modtager behandling med hjemmeilt, har været stort set stationært gennem de seneste ti år.

De fleste patienter får hjemmeilt på grund af (forværring af) KOL, men ca. halvdelen bedres hurtigt og stopper behandlingen inden for tre måneder.

Udviklingen går mod mere mobilt iltudstyr, som er lettere at bære, hvilket fremmer fysisk aktivitet samt adhærens og giver større frihed.

Denne statusartikel omhandler behandling med ilt i hjemmet vil gennemgå indikationerne, effekt, praktiske forhold og behandlingsstrategier.

HVEM KAN FÅ HJEMMEILT?

Behandling med hjemmeilt gives primært til patienter med vedvarende eller intermitterende hypoxæmi grundet lunge- og/eller hjertelidelse. Derudover kan behandlingen gives i palliativt øjemed ved dyspnø, f.eks. til patienter med lungekræft.

Enkelte patienter får ilttilskud for at lindre Hortons hovedpine, og sjældnere gives behandlingen på anden indikation, f.eks. til børn med svær pneumoni, lymfom eller kongenit hjerte- eller lungelidelse. Iltbehandling til børn og patienter med Hortons hovedpine vil ikke blive yderligere berørt.

Den hyppigst ordinerede form af hjemmeilt er kontinuerligt ilttilskud (long-term oxygen treatment (LTOT)), sjældnere ordineres ilttilskud ved natlig desaturation (nocturnal oxygen therapy (NOT)), intermitterende ilttilskud ved fysisk anstrengelse eller ilttilskud ved anfaldsvis desaturation og dyspnø (short-burst oxygen therapy (SBOT)).

Mere end 80% af patienterne med KOL, som ender med at få LTOT, starter behandlingen i forbindelse med en indlæggelse med lungebetændelse og/eller forværring af KOL. Op mod halvdelen af disse patienter retter sig efterfølgende så meget, at de efter tre måneder kan undvære ilttilskuddet [1].

DANSK ILTREGISTER

Dansk iltregister blev etableret i 1994 og indeholder oplysninger om alle danske patienter, som modtager/har modtaget behandling med hjemmeilt – herunder start- og eventuel slutdato for behandling, iltordination (flow, timer/dag, iltudstyr), tilgrundliggende diagnose(r), adhærens, overlevelse, rygestatus samt niveau af hypoxæmi.

INCIDENS OG PRÆVALENS

I 2016 var incidensen og prævalensen for behandling med LTOT til patienter med KOL henholdsvis 32,2 og 48,1 pr. 100.000 indbyggere i Danmark [1]. **Tabel 1** viser et overblik over antal patienter i Danmark med LTOT i de seneste år.

TABEL 1 Overblik over antal patienter i Danmark med kontinuerlig hjemmeiltbehandling i 2016-2020.

	2016	2017	2018	2019	2020
Nystartede	6.299	6.467	6.603	6.813	5.815
Pr. 31.12.	7.035	7.569	8.122	7.649	7.485

ILTUDSTYR OG TILGÆNGELIGHED

Udbuddet af iltkilder er under stadig udvikling. Store som små stålcyindre er efterhånden erstattet af støjsvage koncentratorer, flydende ilt og letvægtsflasker.

Stationære iltkoncentratorer tilknyttet elnettet er den hyppigst anvendte form for hjemmeilt med en vægt på 15-20 kg. De opkoncentrerer den atmosfæriske luft til renhedsgrader på 90-98% ved iltfLOW op til 9 l/min. Ved behov for højere iltfLOW benyttes to koncentratorer. Patienten er forbundet til koncentratoren med en tynd plasticslange med en længde på 20-30 m, så man kan færdes frit i hjemmet under behandlingen. Iltleverandøren sørger for regelmæssige eftersyn – typisk hver tredje måned.

Andre patienter modtager ilt fra stationære beholdere med flydende ilt. Disse beholdere indeholder ilt til 1-4 ugers forbrug. Fra den stationære beholder tappes ilten på mindre, bærbare beholdere. Dette tilbydes især til de mest mobile patienter, hvor behandlingen kan fremme fysisk aktivitet, give større frihed samt bidrage til øget adhærens. I 2021 fik 4,3% af alle med LTOT (eksklusive Hortons hovedpine) flydende ilt. 15,4% havde bærbar koncentrator, som typisk leverer iltfLOW op til 3 l/min, og 95% havde stationær koncentrator. 48% af patienterne fik ilt på små flasker, enten som backup eller til mobilitet. Procentdelene er sammenlagt højere end 100, da mange patienter har flere iltsystemer (Dansk iltregister).

INDIKATION FOR KONTINUERLIGT ILTILSKUD

Indikation for LTOT vurderes ud fra kriterierne nævnt i **Tabel 2**. Kriterierne er baseret på to randomiserede studier: Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) [2] og Medical Research Council Trial (MRC) [3].

TABEL 2 Indikationskriterier^a for kontinuerlig hjemmeiltbehandling.

PaO ₂ < 7,3 kPa i klinisk stabil og optimalt behandlet tilstand Eller PaO ₂ < 8,0 kPa ved tegn på cor pulmonale eller ved hæmatokrit > 55%
Stigning i PaO ₂ efter O ₂ -tilskud optimalt til 8,0-9,0 kPa uden fald ^b i arteriel pH
O ₂ anvendes i min. 15 t. i døgnet ^c

PaO₂ = partialtryk af O₂ i arterielt blod.

a) Generelt er rygning en kontraindikation for iltbehandling, i tilfælde med svær hypoxæmi: PaO₂ < 6,7 kPa, beskedent tobaksforbrug og forståelse for at adskille ild og ilt, kan behandling alligevel overvejes.

b) Maks. tilladt: 0,03.

c) Optimalt 24 t. i døgnet.

I NOTT-studiet fandt man, at iltterapi forlængede overlevelsen hos stabile patienter med KOL. For patienter med kun moderat hypoxæmi i hvile eller ved anstrengelse (arteriel ilt saturation vurderet med pulsoxymeter, SpO₂ = 89-93%) har man derimod ikke kunnet påvise positiv effekt på overlevelse, tid til hospitalisering, seksminutters gangdistance, lungefunktion eller livskvalitet [4].

I MRC-studiet modtog behandlingsgruppen 2 l ilt pr. min eller højere, hvis det var nødvendigt for at opnå et partialtryk af ilt i arterielt blod (PaO₂) > 8,0 kPa. I NOTT-studiet blev ilttilskuddet titreret for at opnå PaO₂ > 8,0 kPa i hvile, og der blev suppleret med 1 l ilt pr. min under søvn og anstrengelse. I internationale guidelines anbefaler man i dag ilt saturation > 90% [5, 6] eller ≥ 90% [7] i hvile, under søvn og ved anstrengelse.

Der er ingen studier til dato, som har demonstreret optimale mål for PaO₂ eller partialtryk af CO₂ i arterielt blod (PaCO₂) under iltbehandling.

Man har i stor grad ekstrapoleret evidensen fra KOL-området til øvrige sygdomme, hvor der dog kan gælde andre forhold vedrørende tilstræbt saturation og risiko for ophobning af CO₂.

BIVIRKNINGER TIL KONTINUERLIGT ILLTILSKUD

Ilttilskud kan, især for patienter med KOL, medvirke til stigning i PaCO₂, som videre kan medføre hovedpine, sløvhed og fald i arteriel pH. Dette anses for uhensigtsmæssigt, selv om de reelle konsekvenser heraf er ringe belyst. Risikoen for ophobning af CO₂ i blodet har alligevel gjort, at man i mange tilfælde må acceptere et lavere mål for PaO₂ med ilttilskud.

Andre uønskede og hyppige bivirkninger af behandlingen kan være støjgener, irritative gener og udtørring af slimhinder [8].

Ved meget høje iltkoncentrationer kan man i sjældne tilfælde se vævstoksicitet i lungerne med deraf følgende inflammation, og der kan ses absorptionsatelektaser. Dette er dog ikke påvist ved de flowhastigheder, som typisk anvendes.

KONTINUERLIGT ILTILSKUD OG RYGNING

I både NOTT- og MRC-studiet tilstræbte man at ekskludere rygere fra forsøgspopulationen, men det viste sig efterfølgende, at en betydelig del (40-50%) af patienterne røg [2, 3]. Der er ikke publiceret data til belysning af effekten af LTOT til rygere, men det er velkendt, at ilttilskud afkorter halveringstiden af carboxyhæmoglobin (CO-hæmoglobin), og det er vist, at ilttilskud under en seksminutters gangtest kan reducere den negative effekt af rygning (forhøjet CO-hæmoglobin i blodet) [9].

Selv om rygere skønnes at have positiv effekt af LTOT, har en del guidelines ekskluderet rygere på grund af (formentligt overdreven) frygt for ildebrand og eksplosion (ved brug af komprimeret ilt). En registerstudie, som inkluderede henholdsvis 23.741 danske og 7.754 svenske patienter med KOL i LTOT-behandling, viste, at antallet af brandulykker var lille, men hyppigheden var dog dobbelt så stor i Danmark som i Sverige (170/100.000 personår i Danmark mod 85/100.000 personår i Sverige) [10].

De seneste, internationale guidelines er blevet mere nuancerede, og mange anfører, at rygning er acceptabelt, hvis patienten er tilstrækkeligt informeret om risici og forstår at håndtere LTOT på en sikker måde [6]. Dersom ilttilskuddet fjernes i forbindelse med udtalt rygning (≥ 10 cigaretter dagligt), kan det være svært at modtage ilttilskud i tilstrækkeligt mange timer i løbet af døgnet. Derfor er det blandt rygere med LTOT særligt vigtigt at kontrollere, om ilttilskud anvendes mindst 15 t. dagligt.

I Dansk Lungemedicinsk Selskab har holdningen været, at LTOT kan overvejes til rygere, som bruger ilten mindst 15 t. i døgnet, som udviser forståelse for at holde ilt og ild adskilt, og som har svær hypoxæmi ($\text{PaO}_2 < 6,7$ kPa). I disse tilfælde anses risikoen for beskeden. I de seneste år har internationale guidelines også åbnet op for ilttilskud til rygere, hvis det håndteres sikkert (Tabel 3).

TABEL 3 Kronologisk oversigt over anbefalinger vedrørende rygning og hjemmeiltbehandling.

Årstal	Guideline/studie/nation	Anbefaling/kriterie
1979	NOTT [2]	Rygning var en kontraindikation, imidlertid var ca. 40% af patienterne aktive rygere Rygnings indflydelse på effekten af LTOT blev ikke oplyst
	MRC [3]	Rygning var en kontraindikation, imidlertid var ca. 45% af patienterne aktive rygere Rygnings indflydelse på effekten af LTOT blev ikke oplyst
2015	BTS [11]	Ingen absolut kontraindikation »Risikoen ved O ₂ -behandling til aktive rygere bør vurderes individuelt fra sag til sag«
2016	Australien & New Zealand	Ingen rygning
2017	Tyskland	Ingen absolut kontraindikation »Undgå skadelige stimuli (rygning) i et ikke nærmere defineret tidsrum«
2020	ATS	Ingen absolut kontraindikation »Sikkerhed« og »ikke indendørs«

ATS = American Thoracic Society; BTS = British Thoracic Society; LTOT = kontinuerlig O₂-behandling; MRC = Medical Research Council Trial; NOTT = Nocturnal Oxygen Therapy Trial.

KONTROL AF KONTINUERLIGT ILTTILSKUD

Studier har vist, at ordination og kontrol af LTOT bedst varetages af afdelinger med lungemedicinsk ekspertise [12]. I særlige tilfælde kan behandlingen ordineres af andre læger, hvis kriterierne for behandlingen efterfølgende sikres af lungemedicinske eksperter.

Der kan forekomme lokale forskelle i, hvordan opfølgning varetages. På nogle hospitaler bliver patienterne ringet op af en iltsygeplejerske allerede 1-2 uger efter opstart i LTOT. Alle patienter kontrolleres enten i ambulatoriet eller ved hjemmebesøg af iltsygeplejerske efter 3-6 måneder. Her skal man sikre fortsat indikation for LTOT, og at ilten anvendes korrekt uden væsentlige gener.

Ved denne kontrol bliver der, hvis indiceret, taget en arteriepunktur. Arteriel ilt saturation vurderet med arteriegasanalyse (SatO₂) kan være vejledende for, hvorvidt iltbehandlingen bør fortsætte eller kan seponeres (Tabel 4).

TABEL 4 Ilt saturation og a-punktur ved start af og efter første revurdering af kontinuerlig iltbehandling.

SaO ₂ , % (O ₂ -tilskud)	Vurdering	A-punktur påkrævet?	
		uden O ₂ -tilskud	med O ₂ -tilskud
<i>Start af LTOT</i>			
< 88 (±)	LTOT indiceret	Nej	Ja mhp. PaCO ₂
88-91 (-)	LTOT evt. indiceret	Ja, mhp. PaO ₂	Ja hvis PaO ₂ er lavt ^a
≥ 92 (-)	LTOT ikke indiceret	Nej	Nej
<i>Efter 1. revurdering af LTOT</i>			
≥ 92 (-)	Overvej seponering af LTOT men revurdering er nødvendig	Nej	Nej
< 92 (-)	Fortsæt LTOT	Nej	Nej
> 96 (+)	Overvej reduceret O ₂ -flow	Nej	Nej
< 92 (+)	Overvej øget O ₂ -flow	Nej	Ja, hvis øget O ₂ -flow mhp. PaCO ₂
92-96 (+)	Uændret O ₂ -flow	Nej	Nej

LTOT = kontinuerlig O₂-behandling; PaCO₂ = partialtryk af CO₂ i arterielt blod; PaO₂ = partialtryk af O₂ i arterielt blod; SaO₂ = arteriel O₂-saturation.

a) < 7,3 kPa eller < 8,0 kPa ved tegn på cor pulmonale eller hæmatokrit > 55%.

Hos ca. halvdelen bliver iltbehandlingen seponeret efter kort tid, når patienten har rettet sig klinisk [13].

BILKØRSEL VED KONTINUERLIGT ILLTILSKUD

Ved hypoxæmi nedsættes koncentrationen og reaktionshastigheden, hvilket kan være farligt i trafikken [14]. Der er ingen kliniske studier, som har belyst, hvor hypoxæmisk en patient må være, før det vurderes uforsvarligt at lade vedkommende føre et køretøj. Det er dog væsentligt for trafikikkerheden, at der sættes rimeligt sikre grænser. Baseret på ekspertvurderinger er anbefalingen, at ved PaO₂ (med ilttilskud) < 7,3 kPa skal politiet vurdere, om patienten er egnet til at føre et køretøj. Transportabel ilt skal være forsvarligt fastspændt under kørsel.

FLYREJSER OG KONTINUERLIGT ILLTILSKUD

Forholdene i trykkabinen ombord på et fly svarer til et atmosfæretryk ved 2,4 km højde over havets overflade. Medmindre patienten kan kompensere med øget ventilation, vil ilt saturationen derfor falde under flyvning, hvilket kan medføre kliniske problemer, især hvis flyvningen varer flere timer [15]. Ved at måle ilt saturationen i hvile i en højde svarende til havoverfladen kan man vurdere behovet for ilttilskud under flyvning.

Ved en hypoxitest simuleres iltforholdene svarende til under en flyrejse ved at lade patienten indånde en gasblanding indeholdende 15% ilt. Hvis patienten holder ilt saturation over 87%, eller PaO₂ > 6,6 kPa, skønnes det ikke nødvendigt med ilttilskud under flyvning [16].

Patienter, som i forvejen modtager LTOT, kompenseres for det lavere ilttryk i flykabinen ved under flyvning at øge iltflow med 1-2 l/min – dog til maksimalt 4 l/min.

Desværre udføres hypoxitesten meget få steder i Danmark, så i praksis må man ordinere ilttilskud 2 l/min under

flyvning (varighed > 3 t.), hvis SatO₂ < 92%. Lægen skal udfylde Medical Information Form (MEDIF) til flyselskabet om indikationen for ilt under flyvning.

ANDRE FORMER FOR HJEMMEILT END KONTINUERLIGT ILTTILSKUD

Iltilskud ved natlig desaturation

Natlig desaturation kan forekomme ved en række lidelser, herunder KOL, neuromuskulære lidelser og obstruktiv søvnapnø. Desaturationen skyldes typisk hypoventilation. Det anslås, at 30-40% af patienter med KOL har natlig desaturation trods normal PaO₂ i dagtiden [17, 18]. Desaturation er associeret med forhøjet pulmonaltryk og dårlig overlevelse, men der er ikke påvist positiv effekt af NOT [18, 19].

Evidensen af NOT til patienter med interstitiel lungesygdom (ILS) er sparsom. Et enkelt studie har fundet gavnlige effekt af NOT i form af reduceret takykardi og takypnø, men uden bedring af søvnkvalitet eller respirationsfrekvens.

Intermitterende iltilskud ved fysisk anstrengelse

Patienter med KOL og ILS oplever ofte åndenød og desaturation ved fysisk anstrengelse. Man har tidligere undersøgt effekten af iltilskud forud for, under og efter fysisk træning. Ilt forud for fysisk anstrengelse har ikke haft påviselig effekt på gangdistance eller dyspnø [20, 21]. I adskillige, korte studier har man fundet, at iltilskud under fysisk anstrengelse øger ilt saturationen, anstrengelseskapaciteten og tolerancen for submaksimal anstrengelse samt giver mindre dyspnø [22-24]. Der er ikke påvist langtidseffekter af intermitterende iltilskud på livskvalitet, hospitalisering eller mortalitet [25].

Med udgangspunkt i den aktuelle evidens skønnes effekten af ilterapi ved anstrengelsesudløst desaturation eller dyspnø at være beskeden [26-28].

Med lavest mulige evidens finder Dansk Lungemedicinsk Selskab og British Thoracic Society, at ambulante ilterapi kan overvejes til patienter med desaturation ($\geq 4\%$ i SpO₂) i seksminutters gangtest og med klinisk betydelig effekt af ilterapi (øget gangdistance > 54 m under gangtest) [11].

Mange patienter oplever den ambulante ilterapi som generende og ønsker ikke at fortsætte behandlingen på trods af eventuelle positive effekter [29]. Derfor er det vigtigt fortløbende at evaluere indikation for behandling i de tilfælde, hvor ambulante ilterapi ordineres.

Iltilskud ved anfaldsvis desaturation og dyspnø

Kræftsygdomme, hjerte- og lungesygdomme samt neurologiske sygdomme kan – i avancerede stadier – give åndenød som det dominerende symptom. Der er få, veldefinerede studier, som belyser effekten af iltilskud i disse situationer. Studierne taler imod en generel brug af iltilskud som palliativ terapi, og SBOT bør derfor kun tilbydes patienter med svær, invaliderende åndenød, når anden pallierende behandling er forsøgt [30]. Effekt og gener af behandlingen bør revurderes efter 3-4 uger.

Korrespondance Anders Løkke Ottesen. E-mail: aloekke@gmail.com

Antaget 10. oktober 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V03220215

SUMMARY

Home oxygen therapy in Denmark

Ingrid Jahr Svalheim, Anders Løkke Ottesen & Thomas Jørgen Ringbæk

Ugeskr Læger 2023;185:V03220215

Home oxygen therapy is an acknowledged treatment for patients suffering from chronic hypoxaemia, due to pulmonary or cardiac disease, and may have positive effects on survival and quality of life. The risks and side effects of the treatment are usually mild, and the equipment has developed to become relatively affordable, accessible and easy to transport. Adjustments in the oxygen settings can be necessary when travelling by airplane or during physical effort or sleep. Prescription and follow-ups are usually best maintained by hospital departments with expertise in pulmonary medicine, as argued in this review.

REFERENCER

1. Ringbaek TJ, Lange P. Trends in long-term oxygen therapy for COPD in Denmark from 2001 to 2010. *Respir Med.* 2014;108(3):511-6.
2. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
3. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-6.
4. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group; Albert RK, Au DH, Blackford AL et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1617-1627.
5. Celli BR. ATS standards for the optimal management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 1997;2(suppl 1):S1-S4.
6. Hardinge M, Annandale J, Bourne S et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015;70(suppl 1):i1-i43.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 GOLD Report. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (16. mar 2023).
8. Björklund F, Ekström M. Adverse effects, smoking, alcohol consumption, and quality of life during long-term oxygen therapy: a nationwide study. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(10):1677-1686.
9. Calverley PM, Leggett RJ, Flenley DC. Carbon monoxide and exercise tolerance in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;283(6296):878-80.
10. Tanash HA, Ringbaek T, Huss F, Ekström M. Burn injury during long-term oxygen therapy in Denmark and Sweden: the potential role of smoking. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:193-197.
11. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax.* 1997;52(suppl 5):S1-S28.
12. Ringbaek TJ, Lange P, Viskum K. Geographic variation in long-term oxygen therapy in Denmark; factors related to adherence to guidelines for long-term oxygen therapy. *Chest.* 2001;119(6):1711-6.
13. Ringbæk T, Taudorf E, Overgaard A et al. Iltbehandling i hjemmet. Dansk Lungemedicinsk Selskabs rekommandationer. Dansk Lungemedicinsk Selskab, 2006. <https://lungemedicin.dk/wp-content/uploads/2021/06/Iltklaringsrapport080110.pdf> (okt 2023).
14. Noble J, Jones JG, Davis EJ. Cognitive function during moderate hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(2):180-4.
15. Johnson AOC. Chronic obstructive pulmonary disease * 11: fitness to fly with COPD. *Thorax.* 2003;58(8):729-32.
16. Dine CJ, Kreider ME. Hypoxia altitude simulation test. *Chest.* 2008;133(4):1002-5.
17. Carroll N, Walshaw MJ, Evans CC, Hind CRK. Nocturnal oxygen desaturation in patients using long-term oxygen therapy for

- chronic airflow limitation. *Respir Med.* 1990;84(3):199-201.
18. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest.* 1992;101(3):649-55.
 19. Fletcher EC, Lueckert RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(5):1237-45.
 20. Nandi K, Smith AA, Crawford A et al. Oxygen supplementation before or after submaximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58(8):670-3.
 21. McKeon JL, Murree-Allen K, Saunders NA. Effects of breathing supplemental oxygen before progressive exercise in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1988;43(1):53-6.
 22. Wadell K, Henriksson-Larsén K, Lundgren R. Physical training with and without oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced hypoxaemia. *J Rehabil Med.* 2001;33(5):200-5.
 23. Garrod R, Paul EA, Wedzicha JA. Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax.* 2000;55(7):539-43.
 24. Davidson AC, Leach R, George RJ, Geddes DM. Supplemental oxygen and exercise ability in chronic obstructive airways disease. *Thorax.* 1988;43(12):965-71.
 25. Ameer F, Carson KV., Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(6):CD000238.
 26. Ram FS, Wedzicha JA. Ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(2):CD000238.
 27. Liker ES, Karnick A, Lerner L. Portable oxygen in chronic obstructive lung disease with hypoxemia and cor pulmonale. A controlled double-blind crossover study. *Chest.* 1975;68(2):236-41.
 28. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD et al. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 pt 1):1616-9.
 29. Eaton T, Garrett JE, Young P et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J.* 2002;20(2):306-12.
 30. Booth S, Kelly MJ, Cox NP et al. Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1515-8.