

# Palliatief nut van zuurstoftherapie voor kortademigheid

**Duiding:** P. Clement, Departement Oncologie, KU Leuven; Dienst Algemene Medische Oncologie, Leuvens Kankerinstituut, UZ Leuven

**Referentie:** Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:784-93.

## Klinische vraag

Wat is het effect van zuurstoftherapie in vergelijking met kamerlucht op het subjectieve gevoel van kortademigheid bij patiënten met een levensbedreigende ziekte in een palliatief stadium?

## Achtergrond

Ernstige dyspnoe is een frequent optredend probleem bij chronisch zieke patiënten in het terminale stadium<sup>1</sup>. Zuurstofdesaturatie bij inspanning kan vaak in verband gebracht worden met de onderliggende pathologie, maar de exacte oorzaak van een subjectief gevoel van kortademigheid blijft onduidelijk. In een palliatieve setting wordt zuurstof zeer vaak voorgeschreven met de bedoeling deze kortademigheid symptomatisch te verbeteren<sup>2</sup>. Over het symptomatische nut van zuurstof bestaat echter geen evidentie<sup>3,4</sup>. Om die reden werd een grote, dubbelblinde, gerandomiseerde studie uitgevoerd om de vraag te beantwoorden of zuurstof palliatief zinvol is in de bestrijding van dyspnoe.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 239 ambulante patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 73 jaar), met een PaO<sub>2</sub> in rust > 55 mmHg en hardnekkige dyspnoe in het kader van een terminale ziekte (volgens de behandelende arts)
- bijkomende inclusiecriteria: dyspnoe in rust of bij minimale inspanning van  $\geq 3$  op de **Medical Research Council-schaal**, maximale behandeling voor de onderliggende ziekte, levensverwachting van meer dan een maand
- exclusiecriteria: aan de voorwaarden voldoen voor langdurige zuurstoftherapie, anemie, recent acuut long- of hartprobleem (zoals embolus of infarct), cognitief deficit (MMSE <24), roken, voorgeschiedenis van hypercapnie met zuurstoftherapie.

### Onderzoekopzet

- internationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde studie
- 1/1 randomisatie tussen behandeling met zuurstof (n=120) of kamerlucht (n=119)
- de behandeling duurde zeven dagen, zuurstof (actieve concentrator) of kamerlucht (inactieve concentrator) werd via een neusbril toegediend aan 2 liter per minuut gedurende minstens 15 uur per dag
- opvolging met dagboek door de patiënten ingevuld, tweemaal per dag (bij het opstaan 's ochtends en bij het slapengaan 's avonds) voor kortademigheid en eenmaal per dag voor secundaire uitkomstmaten
- follow-up: zeven dagen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: kortademigheid door de patiënt gescoord op een numerieke schaal van 0 (=volledige afwezigheid van kortademigheid) tot 10 (=de ergst denkbare vorm van kortademigheid); een verschil van één punt werd als klinisch relevant beschouwd
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde dyspnoe in de voorbije 24 uur, ergste dyspnoe in de voorbije 24 uur, verdwijnen van dyspnoe in de voorbije 24 uur, functionele impact, slaapstoornissen, duizeligheid, angst, neusirritatie en epistaxis, levenskwaliteit.

### Resultaten

- 6% studie-uitval
- ochtend-dyspnoe daalde gemiddeld met 0,9 (95% BI -1,3 tot -0,5) punten in de zuurstofgroep en met 0,7 (95% BI van -1,2 tot -0,2) punten in de controlegroep; p=0,504 voor het verschil tussen beide groepen
- avond-dyspnoe daalde gemiddeld met 0,3 (95% BI van -0,7 tot 0,1) punten in de zuurstofgroep en met 0,5 (95% BI van -0,9 tot -0,1) punten in de controlegroep; p=0,554 voor het verschil tussen beide groepen
- geen significant verschil tussen beide groepen in secundaire uitkomstmaten
- geen significant verschil tussen beide groepen in ongewenste effecten
- grotere respons bij patiënten met meer ernstige dyspnoe bij de start van de studie.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zuurstoftherapie in vergelijking met kamerlucht geen bijkomend symptomatisch voordeel biedt voor de behandeling van hardnekkige dyspnoe bij patiënten met een terminale ziekte. Daarom moet men minder belastende interventies in overweging nemen na een korte beoordeling van het effect van zuurstoftherapie bij de individuele patiënt.

**Financiering van de studie:** fondsen van National Institutes of Health, Australian National Health and Medical Research Council, Duke Institute for Care at the End of Life, Doris Duke Charitable Foundation.

**Belangenconflicten van de auteurs:** de sponsors waren niet betrokken bij de studie of de rapportering van de resultaten. Twee auteurs verklaarden dat ze vergoedingen kregen van verschillende firma's voor verschillende tussenkomsten, alle andere auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Het betreft een methodologisch kwalitatief goede studie. De studie had voldoende **power** om een effect aan te tonen. Hoewel de randomisatie correct verliep zien we wel een licht onevenwicht tussen de behandelde groepen voor wat betreft de oorzaak van dyspnoe (68% COPD-patiënten in de controlegroep versus slechts 59% in de zuurstoftherapiegroep). Uit de basiskarakteristieken kunnen we ook opmaken dat het een heterogene populatie betreft. Dat is geen nadeel want daardoor weerspiegelt de studie zeer goed de klinische praktijk in de palliatieve zorg. Het is wel een raadsel wat men bedoelt met een 'andere oorzaak van dyspnoe', vooral omdat deze groep enkel vertegenwoordigd is in de zuurstofarm (13% versus geen in de controlegroep). Alle geïncludeerde patiënten kregen eenzelfde concentrator, bij de helft actief en bij de andere helft met uitschakeling van het interne alarm voor lage zuurstofconcentratie, en neusbril ter beschikking. Patiënten, mensen die de concentratoren installeerden, onderzoekers en verpleegkundigen waren geblindeerd wat de evaluatie van de subjectieve uitkomstmaat van dyspnoe betrouwbaar maakt. De onderzoekers beschouwden een vermindering van dyspnoe met één punt op een numerieke schaal van 0 tot 10 als klinisch relevant. Ze baseerden zich hiervoor echter op een systematische review die het minimaal belangrijke verschil berekende van verschillende instrumenten die de levenskwaliteit meten. De drempel om verschillen te onderscheiden is vastgelegd op ½ standaarddeviatie<sup>5</sup>. De auteurs geven geen rationele verklaring voor de keuze van zeven dagen als follow-up. Misschien kozen ze deze korte follow-up omdat de geïncludeerde patiënten een levensverwachting van nog minstens een maand hadden. Alleen patiënten waarvan alle gegevens op dag zeven bekend waren, werden in de analyse opgenomen. Het feit dat er meer patiënten in de controle-arm uitvielen vooraleer dag zeven te bereiken, is een mogelijke bias. Omdat de meeste van deze patiënten de studie echter verlieten nog voor de interventie werd gestart, is dit effect wellicht verwaarloosbaar.

### Resultaten in perspectief

In het kader van palliatieve zorgverlening is het niet eenvoudig om grote, gerandomiseerde studies uit te voeren met geïnformeerde toestemming. De vraagstelling van deze studie is zeker relevant, omdat zuurstoftherapie vaak wordt voorgeschreven om dyspnoe symptomatisch te verbeteren<sup>2</sup>, zonder dat dit ondersteund wordt door kwaliteitsvolle data<sup>3,4</sup>. Een recente Cochrane Review met vier crossover studies kon geen substantieel effect aantonen van zuurstoftherapie bij terminale patiënten met kanker en terminaal hartfalen<sup>5</sup>. Ook de hoger beschreven studie bij terminale patiënten met  $\text{PaO}_2 > 55$  mmHg toonde met zuurstoftherapie wel een subjectieve verbetering van de ademnood aan, maar dat effect verschilde niet van het effect bekomen met kamerlucht. In beide armen werd ten opzichte van de beginwaarde een relatieve reductie van 9 tot 18% van de ernst van de dyspnoe vastgesteld. De auteurs stellen dat deze reductie mogelijk klinisch relevant kan zijn. Maar of een absolute reductie van minder dan één punt op een numerieke schaal van 0 tot 10 wel degelijk klinisch relevant is, blijft echter de vraag. Een gelijkaardig gunstig effect wordt ook bereikt met een ventilator of een waaier<sup>6</sup>. Omdat dit soort eenvoudige maatregelen geen verhoogd risico geven van hypercapnie, zouden zij als een onschadelijk en goedkoper alternatief beschouwd kunnen worden. Alhoewel het effect van een behandeling met zuurstof niet bewezen is, wordt deze behandeling soms verkozen boven de standaardbehandeling met opioïden.

Dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over onderzoek toonde aan dat morfine het subjectieve gevoel van ademnood verbetert bij patiënten met maximaal behandelde COPD<sup>7</sup>. Een andere RCT bij terminale kankerpatiënten suggereerde dat midazolam aan morfine geassocieerd kan worden bij onvoldende effect van morfine alleen<sup>8</sup>.

### Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat zuurstof vergeleken met kamerlucht, allebei toegediend met een concentrator en neusbril, geen meerwaarde biedt in de palliatieve behandeling van dyspnoe bij terminale patiënten met voldoende zuurstofsaturatie. Toediening van zowel zuurstof als kamerlucht gaat gepaard met een discrete verbetering van de dyspnoe en van de levenskwaliteit.

### Voor de praktijk

Volgens recente richtlijnen moeten artsen gebruikmaken van voldoende effectieve behandelingen om dyspnoe bij terminaal zieke patiënten te bestrijden. Bij patiënten die geen ernstige hypoxie vertonen in rust, blijft morfine de eerstekeuzebehandeling. Zuurstoftherapie kan overwogen worden om op korte termijn hypoxie te reduceren<sup>9</sup>. Deze studie bevestigt dat zuurstoftherapie weinig zinvol is om het subjectieve gevoel van dyspnoe bij palliatieve patiënten zonder zuurstofdesaturatie te bestrijden.

### Referenties

- Lynn J, Teno JM, Phillips RS, et al. Perceptions by family members of the dying experience of older and seriously ill patients. *Ann Intern Med* 1997;126:97-106.
- Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas B. Prescribing palliative oxygen: a clinician survey of expected benefit and patterns of use. *Palliat Med* 2005;19:168-70.
- Chevalier P, Sturtwagen JP. Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen? *Minerva* 2008;7(9):132-5.
- Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148:147-59.
- Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
- Galbraith S, Fagan P, Perkins P, et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:831-8.
- Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003;327:523-8.
- Navigante AH, Cerchiotti LC, Castro AM, et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:38-47.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:141-6.