



# Geneesmiddelen voor kortademigheid bij gevorderde kanker: toch niet zinvol?

### Referentie

Feliciano JL, Waldfogel JM, Sharma R, et al. Pharmacologic interventions for breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2037632. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37632

### Duiding

Peter Pype, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent; End-of-life Care Research Group, VUB-UGent  
Geen belangenconflict met dit onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de voor- en nadelen van medicatie voor de behandeling van dyspnoe bij volwassenen met gevorderde kanker?

### Achtergrond

Patiënten met gevorderde kanker leven steeds langer dankzij nieuwe ontwikkelingen in de oncologische behandelingen (1). Hierdoor is meer inzicht in de palliatieve behandeling van symptomen noodzakelijk geworden. Dyspnoe is een frequent voorkomend symptoom bij patiënten met gevorderde kanker, vooral met longkanker (2). In een duiding van Minerva besloten we 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, ook al gaan beide gepaard met een discrete verbetering van de dyspnoe en van de levenskwaliteit (3,4). Veel richtlijnen bevelen het gebruik van opioïden en anxiolytica aan maar zijn vaak gebaseerd op oudere studies (5,6).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, CINAHL, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials; tot 31 mei 2020.

### Geselecteerde studies

- RCT's, non-RCT's en observationele studies met een controlegroep, die de voor-en nadelen van farmacologische interventies voor de verlichting van kortademigheid onderzochten
- exclusie van studies met minder dan 10 patiënten per studiearm of van studies waarbij de studiepopulatie voor minder dan 50% bestond uit kankerpatiënten
- uiteindelijk includeerde men 19 studies, 17 RCT's en 2 retrospectieve cohortstudies, uitgevoerd tussen 1993 en 2020; 9 RCT's waren placebogecontroleerd, 8 RCT's en de 2 retrospectieve studies vergeleken geneesmiddelen onderling; de studiegroottes varieerde van 10 tot 432 deelnemers en de follow-up varieerde van 1 minuut tot 28 dagen.

### *Bestudeerde populatie*

- 1 424 volwassen patiënten met gevorderde kanker waarvoor geen curatieve behandeling meer mogelijk was; in de meeste gevallen ging het om patiënten met longkanker en verbleven de patiënten op de oncologische of palliatieve afdeling van een ziekenhuis.

### **Uitkomstmeting**

- uitkomstmaten: dyspnoe, angst, inspanningscapaciteit, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, ongewenste effecten
- meta-analyses werden uitgevoerd volgens het random effects model wanneer minstens 2 voldoende homogene studies beschikbaar waren
- afhankelijk van de variabiliteit in uitkomstmeting werd een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) of een gemiddeld verschil (MD) berekend.

### **Resultaten**

#### *Verbetering van dyspnoe*

- geen voordeel van opioïden (fentanyl (N=4), hydromorfon (N=1) en morfine (N=1)) ten opzichte van placebo voor verbetering van (vooral inspannings-) dyspnoe (SMD -0,14 met 95% BI van -0,47 tot 0,18; p=0,49; I<sup>2</sup>=0%; matige bewijskracht); geen verschil in effect tussen verschillende dosissen en toedieningswegen met opioïden (N=7 RCT's; lage bewijskracht)
- anxiolytica (buspiron (N=1) en intranasaal midazolam (N=1)) waren niet effectiever dan placebo (N=2 RCT's; lage bewijskracht); er was geen verschil tussen anxiolytica en opioïden (N=2 RCT's; lage bewijskracht)
- geen conclusies mogelijk over het effect van corticosteroiden en bronchodilatoren

#### *Vermindering van angst*

- anxiolytica (buspiron (N=1) en intranasaal midazolam (N=1)) waren niet effectiever dan placebo (N=2 RCT's; lage bewijskracht)

#### *Inspanningscapaciteit*

- geen verbetering met opioïden (fentanyl (N=3)) versus placebo (SMD 0,06 met 95% BI van -0,43 tot 0,55; p=0,90; I<sup>2</sup>=0%; matige bewijskracht)

#### *Gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit*

- geen effect van oraal dexamethason versus placebo (N=1 RCT; onvoldoende bewijskracht)

#### *Ongewenste effecten*

- onvoldoende rapportering over hoofdpijn, opioïdmisbruik, constipatie en nausea in de verschillende studies
- geen verschil tussen opioïden en placebo voor duizeligheid, slaperigheid en moeheid (N=3 RCT's)
- lage studieuitval wegens ongewenste effecten (N=5 studies).

### **Besluit van de auteurs**

Er bestaat geen onderbouwing voor het verband tussen opioïden of andere farmacologische interventies en verbetering van dyspnoe. Gezien de vele tekortkomingen van de verschillende studies zouden farmacologische interventies alleen overwogen mogen worden bij een selecte groep van patiënten en moet men ook rekening houden met potentiële ongewenste effecten en met de bewezen winst van niet-farmacologische interventies voor de aanpak van dyspnoe.

# Bespreking

## Methodologische beschouwingen

Voor de uitvoering van deze systematische review volgde men de Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews (7). De rapportering gebeurde volgens de Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) richtlijn (8). De literatuurzoektocht was voldoende breed en werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Ook de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd geëvalueerd door twee onafhankelijke onderzoekers met de Cochrane risk of bias tool voor RCT's en interventionele non-RCT's. Voor 9 studies was er onduidelijkheid over de randomisering en voor 6 studies over de uitkomstmeting en de uitkomstdata.

## Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze systematische review lijken de bestaande richtlijnen over het gebruik van opioïden voor de aanpak van kortademigheid bij patiënten met gevorderde kanker tegen te spreken. Er zijn echter twee belangrijke beschouwingen te maken die de generaliseerbaarheid van de resultaten bemoeilijken. De geïncludeerde populatie van patiënten met gevorderde kanker is zeer heterogeen. Zowel het type kanker, de comorbiditeit, de levensverwachting als de concomitante therapie kunnen de kortademigheid alsook de behandeling ervan beïnvloeden. Daarnaast wordt kortademigheid in de geïncludeerde studies met een unidimensionele schaal gemeten terwijl dit symptoom subjectief en multidimensioneel is.

We moeten er tevens mee rekening houden dat de bewijskracht voor de meeste resultaten matig tot laag is. Zo steunt de afwezigheid van winst met opioïden versus placebo in de huidige systematische review op matig bewijs. Het aangetoonde voordeel van orale of parenterale opioïden in een eerdere Cochrane review was echter ook zwak onderbouwd (9). Het nut van opioïden ter bestrijding van kankergerelateerde dyspnoe blijft dus onzeker (10). Dat werd recent nogmaals geïllustreerd door een systematische review over de farmacologische profylaxie en behandeling van kankergerelateerde kortademigheid, die 6 maanden na de hier besproken review gepubliceerd werd. Deze toonde opnieuw wel een effect van morfine versus placebo aan (11). Mogelijk kan het effect van deze laatste verklaard worden door het feit dat men vooral focuste op dagdagelijkse kortademigheid terwijl de hier besproken systematische review vooral studies met inspanningsdyspnoe includeerde. Ook in de meest recente systematische review speelde de heterogeniteit van studies een beperkende rol in de betrouwbaarheid en de generaliseerbaarheid van de resultaten (11).

Deze onzekerheid over het nut maakt dat artsen bij de behandeling van kortademigheid in een complexe palliatieve zorgsituatie een geïndividualiseerde beslissing moeten maken over de plaats van farmacologische interventies. Ook een geïntegreerde interdisciplinaire benadering (medisch, kinesitherapeutisch, palliatief) met aandacht voor een niet-farmacologische aanpak en doorgedreven selfmanagement van de patiënt is hier op zijn plaats (12-14).

## Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Niet-medicamenteuze maatregelen die men bij de aanpak van kankergerelateerde dyspnoe kan aanbevelen zijn: comfortabele houding, adequate ademhalingstechniek, aanpassen van lichamelijke activiteit aan inspanningsmogelijkheden, aanpassen van de omgeving met bijvoorbeeld frisse en bevochtigde lucht (5,6). Bij oncologische patiënten bestaan er tegenstrijdige onderzoeksresultaten over het effect van zuurstoftoediening op dyspnoe (3). Behandeling met zuurstof moet dus alleen overwogen worden bij patiënten met hypoxemie (5,6).

Morfine is het meest effectieve middel bij de medicamenteuze behandeling van dyspnoe (5,6). Het is aannemelijk (maar niet bewezen) dat fentanyl, oxycodon, hydromorfon of methadon ook effectief zijn bij de behandeling van dyspnoe. Patiënten met longkanker hebben vaak ook gelijktijdig COPD waarbij corticosteroiden ter verlichting van dyspnoe effectief kunnen zijn (5,6). Anxiolytica en in het bijzonder benzodiazepines kunnen een plaats hebben bij de behandeling van dyspnoe (vaak in combinatie met morfine), zeker indien dit gepaard gaat met sterke angst (5,6).

## Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van meestal kleine studies met een vaak verhoogd risico van verschillende vormen van bias kan geen effect van farmacologische interventies aantonen ter bestrijding van kortademigheid bij patiënten met gevorderde (long-) kanker. Omdat de sterkte van het bewijs matig tot zwak is en omdat de palliatieve populatie ook een zeer heterogene groep is kunnen we op basis van deze resultaten niets met zekerheid besluiten over de plaats van opioïden en/of anxiolytica bij de aanpak van kankergerelateerde dyspnoe.

### Referenties

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. DOI: 10.3322/caac.21590
2. Currow DC, Smith J, Davidson PM, et al. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:680-90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.017
3. Clement P. Het palliatief nut van zuurstoftherapie voor de behandeling van kortademigheid. *Minerva* 2011;10(8):99-100.
4. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61115-4
5. Bogaerts P, Huysmans G, et al. Dyspnoe. Palliatieve zorg Vlaanderen, 2010. Url: [https://palliatievezorgvlaanderen.be/wp-content/uploads/2021/07/richtlijn\\_dyspnoe.pdf](https://palliatievezorgvlaanderen.be/wp-content/uploads/2021/07/richtlijn_dyspnoe.pdf)
6. Dyspneu in de palliatieve fase. NHG, laatste update 2015. URL: [https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-05/dyspneu\\_in\\_de\\_palliatieve\\_fase.pdf](https://richtlijnen.nhg.org/files/2020-05/dyspneu_in_de_palliatieve_fase.pdf)
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. AHRQ publication 10(14)-EHC063-EF. Published February 26, 2015. Updated December 15, 2017. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/collections/ceer-methods-guide>
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
9. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD011008.pub2
10. Barnes H, Smallwood N. Pharmacological interventions for breathlessness: absence of effect or absence of evidence? *JAMA Netw Open* 2021;4:e210262. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0262
11. Chow R, Hui H, Caini S, et al. Prophylaxis and treatment of cancer-related dyspnea with pharmacologic agents: a systematic review and network meta-analysis. *Palliative Supportive Care* 2021;1-8. DOI: 10.1017/S1478951521001656
12. Schunk M, Le L, Syunyaeva Z, et al. Effectiveness of a specialised breathlessness service for patients with advanced disease in Germany: a pragmatic fast-track randomised controlled trial (BreathEase). *Eur Respir J* 2021;58:2002139. DOI: 10.1183/13993003.02139-2020
13. Gupta A, Sedhom R, Sharma R, et al. Nonpharmacological interventions for managing breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review. *JAMA Oncol* 2021;7:290-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5184
14. Howell D. Enabling patients in effective self-management of breathlessness in lung cancer: the neglected pillar of personalized medicine. *Lung Cancer Manag* 2021;10:LMT52. DOI: 10.2217/lmt-2020-0017