

# Werkzaamheid van langdurige zuurstoftherapie bij patiënten met stabiel COPD en matige hypoxemie?

## Referentie

The 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;375:1617-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1604344

## Duiding

Alain Van Meerhaeghe, , Service de Pneumologie CHU - Charleroi, GERHPAC et Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

## Klinische vraag

Verlengt een langdurige zuurstoftherapie de tijd tot overlijden of tot een eerste hospitalisatie voor eender welke reden bij patiënten met stabiel COPD en matige hypoxemie in rust of tijdens inspanning?

## Achtergrond

Het levensverlengende effect van continue zuurstoftherapie (>15 uur per dag) bij COPD-patiënten met ernstige hypoxemie is zowel statistisch significant als klinisch relevant (1,2). De werkzaamheid van deze therapeutische aanpak bij patiënten met stabiel COPD met matige hypoxemie in rust en tijdens inspanning is echter niet gekend. Een gunstig effect op overleving is alleen aangetoond in 2 RCT's (jaren 90) met een gering aantal COPD-patiënten met matige nachtelijke hypoxemie die ofwel alleen 's nachts zuurstoftherapie (76 patiënten met een PaO<sub>2</sub> (arterial partial pressure of oxygen) van 56 tot 69 mmHg) (3), ofwel een continue zuurstofbehandeling [met een gemiddelde duur van 13,5 (± 4,4) uur] toegediend kregen (135 patiënten met een PaO<sub>2</sub> van 56 tot 65 mmHg) (4).

In de eerste van deze 2 studies was de primaire uitkomstmaat echter het effect op pulmonale bloeddruk (3). In de tweede studie was de overlevingsgraad de primaire uitkomstmaat, maar de auteurs deden geen statistische test om de power, het aantal te includeren patiënten en dus ook de kans op een type-II-fout ( $\beta$ -fout) te berekenen. De hier besproken studie includeert COPD-patiënten met matige hypoxemie, hanteert andere uitkomstmaten en is methodologisch goed opgezet en kan dus een betrouwbaarder antwoord geven op de klinische vraag.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met stabiel COPD; minstens 40 jaar oud; met matige hypoxemie in rust (SpO<sub>2</sub> (oxygen saturation as measured by pulse oximeter) 89 tot 93%) of matige desaturatie tijdens inspanning op basis van de 6 minuten wandeltest (SpO<sub>2</sub>  $\geq$  80% gedurende meer dan 5 minuten en <90% gedurende  $\geq$  10 seconden); rokers of ex-rokers met minstens 10 pakjaren; **MMRC-dyspneescore**  $\geq$  1; FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70 na bronchodilatatie; alle geselecteerde patiënten verbonden zich ertoe niet te roken tijdens de zuurstoftherapie
- exclusiecriteria: tijdens de 30 dagen vóór de screeningsperiode voorkomen van exacerbaties die antibiotica of systemische corticosteroïden vereisten; in de 6 maanden vóór randomisatie ondergaan van thoraxchirurgie die een instabiliteit van de longstatus kan veroorzaken; andere pathologie dan COPD die de zuurstofvoorziening of de overleving kan beïnvloeden; score op de **Epworth Sleepiness Scale** > 15; desaturatie onder de 80% gedurende  $\geq$  1 minuut tijdens de 6 minuten wandeltest
- inclusie van 738 patiënten gerekruteerd in 42 centra (V.S.); gemiddelde leeftijd van 68,8 jaar (SD 7,5); ongeveer 75% mannen; 25 tot 30% actieve rokers; gemiddelde BMI van 28 tot 29 kg/m<sup>2</sup>; GOLD-IV-stadium voor 17% van de patiënten in de zuurstofgroep en voor 13% van de patiënten in de groep zonder zuurstof; **BODE-index**: gemiddeld 4 waarvan slechts 11% (zonder zuurstof) en 9% (met zuurstof) een score tussen 7 en 10 hadden

- 18% van de geïncludeerde patiënten had desaturatie in rust, 43% alleen bij inspanning en 39% had beide vormen van desaturatie.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, multicenter klinische studie met 2 onderzoeksgroepen (met zuurstoftherapie en zonder zuurstoftherapie)
- door problemen bij de rekrutering wijzigden de onderzoekers hun oorspronkelijke protocol naar een 1:1 randomisatie over
  - zuurstofbehandeling (n=368): ofwel continue zuurstoftoediening bij patiënten met een saturatie in rust van 89 tot 93% ofwel zuurstoftoediening tijdens de nacht en tijdens inspanning bij patiënten met alleen desaturatie tijdens inspanning
  - controlegroep zonder zuurstoftherapie (n=370)
- patiënten met continue zuurstofbehandeling kregen 2 liter per minuut in rust, opgetitreerd tot een SpO<sub>2</sub> van ≥90% gedurende minstens 2 minuten tijdens het wandelen; de overige patiënten kregen zuurstof tijdens de nacht aan een vaste dosis van 2 liter per minuut en een optitratie bij inspanning; 220 patiënten kregen continu zuurstof en 148 alleen 's nachts en bij inspanning
- jaarlijkse herevaluatie van het nodige debiet
- patiënten in de controlegroep met ernstige hypoxemie in rust (SpO<sub>2</sub> ≤88%) of ernstige desaturatie tijdens inspanning (SpO<sub>2</sub> <80% gedurende ≥1 minuut) kregen zuurstoftherapie met herevaluatie na 30 dagen
- opvolging van alle patiënten gedurende 1 tot 6 jaar; gemiddelde follow-up van 18,4 maanden (1 maal per jaar een medische consultatie, 2 maal per jaar een telefonische follow-up en na 4 en 16 maanden een per post verstuurd vragenlijst)
- aantal uren zuurstoftherapie: gemiddeld 15,1 uur per dag (±6,2) in de groep met continue toediening en 11,3 uur per dag (±5,0) in de groep met toediening tijdens de nacht en tijdens inspanning.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: primaire samengestelde uitkomstmaat van tijd tot overlijden of tot de eerste hospitalisatie voor eender welke reden; afzonderlijke elementen van de primaire samengestelde uitkomstmaat
- andere uitkomstmaten: incidentie van exacerbaties; therapietrouw; ernstige hypoxemie in rust of bij inspanning; wandelafstand in 6 minuten; scores op de **Quality of Well-Being Scale**, de St. George's Respiratory Questionnaire, de SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey), de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en de Pittsburgh Sleep Quality Index; 3 andere uitkomstmaten die de auteurs niet vermelden in de resultaten
- intention-to-treat-analyse
- **Kaplan-Meier-analyses** en **Cox proportional hazards model** voor de berekening van de tijd tot overlijden of tot de eerste hospitalisatie om eender welke reden.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen voor de samengestelde primaire uitkomstmaat (HR van 0,94 met 95% BI van 0,79 tot 1,12; p=0,52) en evenmin voor de afzonderlijke elementen: overlijden (HR van 0,90 met 95% BI van 0,64 tot 1,25; p=0,53) en eerste hospitalisatie (HR=0,92 met 95% BI van 0,77 tot 1,10; p=0,37)
- andere uitkomstmaten: geen verschil voor aantal exacerbaties (RR van 1,08 met 95% BI van 0,98 tot 1,19) of voor aantal hospitalisaties voor COPD (RR van 0,99 met 95% BI van 0,83 tot 1,17); geen statistisch significante verschillen op het vlak van kwaliteit van leven, longfunctie en de 6 minuten wandeltest.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat langdurige zuurstoftoediening bij patiënten met stabiel COPD en matige desaturatie in rust of bij inspanning, de levensduur of de tijd tot de eerste hospitalisatie niet verlengt in vergelijking met patiënten die geen langdurige zuurstofbehandeling krijgen. Er is evenmin een blijvend voordeel op het vlak van andere uitkomstmaten.

### **Financiering van de studie**

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH) en Department of Health and Human Services (V.S.).

### **Belangenconflicten van de auteurs**

13 van de 23 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van het NHLBI en het NIH voor medewerking aan deze studie en/of vergoedingen van farmaceutische bedrijven [Deze vergoedingen hadden echter geen betrekking op deze publicatie.]; 1 auteur verklaart in het kader van deze studie vergoedingen te hebben ontvangen van Inogen, een firma die zuurstofconcentratoren commercialiseert; 10 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De auteurs van deze LOTT-studie (Long-Term Oxygen Treatment Trial) moesten na 7 maanden het protocol aanpassen wegens problemen met de rekrutering. Ze wijzigden de primaire uitkomstmaat en maakten een nieuwe berekening voor de power van de studie. In de eerste versie van hun protocol was de hypothese dat de overleving (primaire uitkomstmaat) van COPD-patiënten met matige hypoxemie (SpO<sub>2</sub> 89 tot 93%) zou verbeteren met continue zuurstoftoediening versus geen zuurstoftoediening. In de gewijzigde versie was de hypothese dat bij COPD-patiënten met matige hypoxemie in rust (SpO<sub>2</sub> 89 tot 93%) of met alleen desaturatie bij inspanning en een normale saturatie in rust, zuurstoftoediening de levensduur en de tijd tot hospitalisatie voor eender welke oorzaak zou verlengen. De primaire uitkomstmaat is dus gewijzigd naar een samengestelde uitkomstmaat. De auteurs berekenden een steekproefgrootte van 737 patiënten om met een power van 90% een HR te bekomen van 0,60 voor de samengestelde primaire uitkomstmaat in de groep met zuurstofbehandeling versus de groep zonder zuurstofbehandeling. Ze hanteerden een tweezijdige **type-I-fout** ( $\alpha$ -fout) van 0,05, en veronderstelden 11,7% cross-over van de controlegroep naar de interventiegroep en 3,1% cross-over van de interventiegroep naar de controlegroep. Uiteindelijk konden ze 758 patiënten includeren.

Om de tijd tot het eerste optreden van een element van de primaire uitkomstmaat te berekenen voor elke groep, voerden de auteurs Kaplan-Meier-analyses uit. De consistentie van de hazard ratio van de primaire samengestelde uitkomstmaat voor de vooropgestelde subgroepen werd getest met het Cox proportional hazards model.

### **Interpretatie van de resultaten**

De wijziging van het protocol en het type COPD-patiënten stemt tot nadenken.

De problemen bij het rekruteren van voldoende patiënten kan verschillende oorzaken hebben. Het is mogelijk dat sommige patiënten al zuurstof kregen. Andere patiënten waren mogelijk te symptomatisch volgens de behandelende arts (weinig patiënten met GOLD-IV, gemiddelde BODE-index van 4). De diagnosestelling van COPD gebeurt nu sneller dan vroeger en de aanpak van (cardiovasculaire) comorbiditeit is verbeterd waardoor de mortaliteit lager is. Dat heeft ertoe geleid dat de auteurs moesten kiezen voor een samengestelde uitkomstmaat om de kans op een **type-II-fout** ( $\beta$ -fout) te verminderen.

De auteurs deden geen poging om vooraf een drempelwaarde vast te leggen voor het eventueel voorschrijven van zuurstof in de subgroep van COPD-patiënten met matige hypoxemie. Ze hebben de nachtelijke zuurstofsaturatie niet gemeten en geen polysomnografie uitgevoerd (een score van meer dan 15 op de Epworth Sleepiness Scale is niet gevoelig genoeg om slaapapnoesyndroom op te sporen)

(5). Ze stratificeerden niet in functie van belangrijke comorbiditeit zoals coronaropathie. Ze gingen niet na welk effect zuurstoftoediening tijdens inspanning heeft op de symptomen. Ten slotte hebben ze de hematocriet en de pulmonale bloeddruk niet gemeten. De studie was echter niet opgezet om subgroepen op te sporen die wel baat kunnen hebben van zuurstoftoediening.

De RCT was niet geblindeerd en dat kan de resultaten van sommige uitkomstmaten beïnvloed hebben, maar niet de mortaliteit.

De auteurs vermelden ook nog dat ze geen gestandaardiseerde toestellen gebruikten voor de zuurstoftoediening, waardoor de hoeveelheid toegediende zuurstof variabel geweest kan zijn.

### **Vergelijking met andere studies**

Het voorschrijven van langdurige zuurstoftherapie aan COPD-patiënten met ernstige hypoxemie vindt zijn oorsprong in 2 belangrijke studies (1,2). Beide studies toonden aan dat de overleving verbeterde bij continue zuurstoftoediening (meer dan 15 uur per dag). De overlevingstijd verdubbelde ongeveer na 2 jaar in de NOTT-studie (1) en na 5 jaar in de MRC-studie (2). Het gunstige effect van zuurstoftoediening aan COPD-patiënten met milde tot matige hypoxemie is niet aangetoond. In de hier besproken studie was de mortaliteit lager dan voorzien, waardoor de auteurs genoodzaakt waren om hun protocol aan te passen en ook patiënten met desaturatie tijdens inspanning te includeren en een primaire samengestelde uitkomstmaat te hanteren. Geen enkele uitkomstmaat is statistisch significant gebleken, zonder enig voordeel van zuurstoftoediening bij dit type COPD-patiënten. In ieder geval blijft voorzichtigheid geboden want de oxidatieve stress die ontstaat door hyperoxie kan bij niet-geïndiceerd voorschrijven van zuurstof leiden tot verergering van COPD (6). In verder onderzoek naar nieuwe pistes in de therapeutische aanpak moet men dus rekening houden met deze resultaten.

## **Besluit van Minerva**

De resultaten van deze RCT tonen aan dat het niet zinvol is om systematisch een langdurige zuurstoftherapie in te stellen bij patiënten met stabiel COPD en met matige hypoxemie bij rust of tijdens de nacht en met inspanningsgebonden desaturatie. Een zuurstoftherapie heeft geen effect op de overlevingsduur en op de tijd tot een eerste hospitalisatie voor eender welke reden.

## **Voor de praktijk**

De indicaties voor zuurstoftherapie anno 2017 zijn duidelijk omschreven en de internationale richtlijnen van de British Thoracic Society en van GOLD zijn hierover eensluidend (7,8). De voorwaarden voor een langdurige zuurstoftherapie thuis zijn in België duidelijk vastgelegd en beschikbaar op de website van het RIZIV (9).

Samengevat komt het erop neer dat langdurige zuurstoftherapie terugbetaald wordt bij COPD-patiënten met blijvende ernstige hypoxemie ( $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg): patiënten met een  $\text{PaO}_2$  tussen 55 en 60 mmHg of met een zuurstofsaturatie  $< 90\%$  gedurende meer dan 1/3 van de registratietijd van minimum 8 uur tijdens de nacht. Naast deze 2 voorwaarden moeten er tekenen zijn van chronisch cor pulmonale en/of een hematocriet van  $> 55\%$ .

De resultaten van de hier besproken RCT tonen aan dat het niet zinvol is om systematisch een langdurige zuurstoftherapie in te stellen bij patiënten met stabiel COPD en met matige hypoxemie in rust of bij inspanning. Zuurstoftoediening verlengt de levensduur niet, noch de tijd tot een eerste hospitalisatie voor eender welke reden en heeft geen effect op andere uitkomstmaten.

**Referenties** zie website