



The impact of outpatient *versus* inpatient management on health-related quality of life outcomes for patients with malignant pleural effusion: the OPTIMUM randomised clinical trial

Parthipan Sivakumar , Deirdre B. Fitzgerald, Hugh Ip, Deepak Rao, Alex West , Farinaz Noorzad, Deirdre Wallace, Mohamed Haris, Benjamin Prudon, Gihan Hettiarachchi, Deepak Jayaram, James Goldring, Nick Maskell, Jayne Holme, Neel Sharma, Iyad Ismail, Owais Kadwani, Sanchez Simpson, Catherine A. Read, Xiaohui Sun, Abdel Douiri, Y.C. Gary Lee and Liju Ahmed

- MODERATÖR: DOÇ. DR. ASLI GÖREK DİLEK
- HAZIRLAYAN: ARZU ÖZPEHLİVAN ŞEN

Malign plevral efüzyonu olan hastalarda ayakta ve yatarak tedavi yönetiminin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisi: OPTIMUM randomize klinik çalışması

MODERATÖR: DOÇ. DR. ASLI GÖREK DİLEKTAŞLI

HAZIRLAYAN: ARZU ÖZPEHLİVAN ŞEN

SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- METOD
- İSTATİSTİKSEL ANALİZ
- BULGULAR
- TARTIŞMA

GİRİŞ

- **Malign plevral efüzyon (MPE)**, plevral aralıkta malign hücre birikimine bağlı sıvı oluşumuyla karakterize, genellikle ileri evre kanserlerde görülen bir tablodur
- Bu durum, nefes darlığı, azalmış fiziksel fonksiyon ve bozulmuş sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) ile ilişkilidir
- Genellikle ileri evre bir hastalığı temsil eder ve medyan sağkalım süresi **3-12 ay** arasındadır

GİRİŞ

❖MPE yönetiminde iki temel yöntem vardır

- Hastanede göğüs dreni takılarak talk plöredeze uygulanması
- Ayaktan kalıcı plevral kateterle drenaj yapılması (uygun olgularda talk ile plöredeze)

❖Her iki yöntem de plevral sıvıyı azaltarak semptomları gidermeyi amaçlar, ancak uygulama şekilleri farklı olduğu için **hasta üzerindeki yük** ve **bakım gereksinimi** açısından farklılık gösterir

GİRİŞ



AYAKTAN-KALICI PLEVRAL KATATER ve PLÖREDEZ

Hastanın ve bakım verenin sorumluluğunu artırır, sık hastane ziyaretleri ve düzenli drenaj gerektirir



YATARAK- GÖĞÜS TÜPÜ ve TALK PLÖREDEZ

Ortalama 4 günlük bir hastane yatışı gerektirir.
Ek drenaj ihtiyacını azaltır

GİRİŞ-AMAÇ

- Bu çalışma, kalıcı plevral kateter ile ayakta tedavinin, göğüs dreni ve talk plöredex ile yapılan standart yatarak tedaviye göre hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) üzerinde üstünlük sağlayıp sağlamadığını araştırmak üzere tasarlanmıştır
- Bu çalışma, MPE girişimlerinde yaşam kalitesini birincil sonlanım olarak değerlendiren ilk randomize kontrollü çalışma

METHOD

ÇALIŞMA TASARIMI :Uluslararası, Randomize, Çift kollu, Açık etiketli, Superiority

Birleşik krallık 11 merkez

Avusturalya 1 merkez

Maling plevral efüzyon tanılı 142 hasta

METOD

Hastalar 1:1 oranında randomize edilmiş

- **Müdahale Grubu:** Kalıcı plevral katater+talk plöredex (ayaktan takip)
- **Kontrol Grubu:** Göğüs tüpü+talk plöredex (hastane yatış)

Bilgisayar tabanlı tabakalı randomizasyon modeli

- **Yaş:** <65 / ≥65 yıl
- **Performans skoru (WHO PS):** 0-3
- **Malignite tipi:** Mezotelyoma, Meme, Akciğer, Diğer

METOD-DAHİL ETME KRİTERLERİ

- **Malign plevral efüzyon tanısı**
- Histositolojik olarak doğrulanmış olmalı
- Eğer histositolojik tanı alınamıyorsa, **klirik ve radyolojik bulgular** ile **primer tümör histolojisine** dayanarak klinisyen tarafından doğrulanmış
- **WHO performans durumu ≤ 2**
- Eğer performans düşüklüğü **plevral efüzyona bağlı** ve **drenaj sonrası belirgin düzelme bekleniyorsa**, bu durum istisna olarak kabul edilir.
- **Beklenen yaşam süresi > 3 ay**

METOD-DIŞLAMA KRİTERLERİ

- **18 yaş altı** hastalar
- **Gebelik** veya **emzirme** durumu
- **Talk** veya **lidokain** alerjisi
- **Drenaj sonrası semptomatik rahatlama olmaması**
- **Evde drenajın sürdürülememesi** (Evde bakım hemşiresi, hasta yakını veya hastane ekibi tarafından **haftada en az iki kez drenaj** yapılamıyorsa)
- **Lenfoma veya küçük hücreli akciğer kanseri tanılı** (kemoterapi yanıtı olan hastalar) *
- **Malign olmayan plevral efüzyonlar**
- **Lokalize (septalı) efüzyon**
- **Bilgilendirilmiş onam verememe**

METOD-MÜDAHALE GRUBU

Ayaktan Takip (Kalıcı plevral katater + Talk Plöredex)

- **Gün 0:** Lokal anestezi ile **KPK yerleştirilir**, maksimum sıvı drenajı sağlanır
- Plevral basınç manometri ile izlenir
- **Gün 4:** Kontrol USG ile **akciğer re-ekspansiyonu** değerlendirilir
- Uygun ise **4 gr talk kalıcı kateterden** uygulanır
- Takip eden 3 gün agresif drenaj uygulanır (Günlük 1 litre)
- **Gün 7:** USG'de $\geq 5/6$ plevral yapışıklık varsa drenaj durdurulur
- **Gün 14:** Kontrol USG'de yapışıklık korunuyorsa **KPK çıkarılır**
- Eğer drenaj devam ediyorsa, ardından 3 drenajda

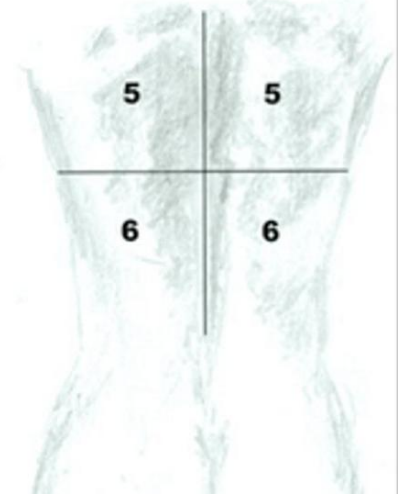
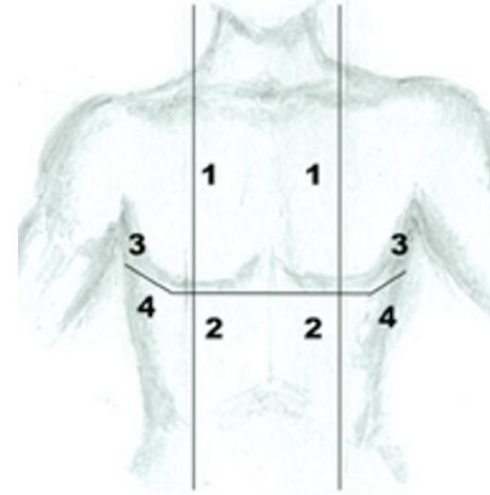
METOD-KONTROL GRUBU

Hastaneye yatış (Göğüs Dreni + Talk Plörodez)

- 2010 Britanya Toraks Derneği kılavuzuna uygun olarak, **hastanede yatırılarak kapalı su altı drenaj ve talk plöredez** işlemi
- **Gün 0:** USG eşliğinde **10-14F dren** takılır, sıvı kademeli boşaltılır
- **Gün 1:** Uygun olgularda **4 gr talk plöredez** yapılır
- **24-72 saat:** Günlük drenaj <250 mL olduğunda drenaj tüpü sonlandırılır
- **Taburculuk:** Akciğer re-ekspansiyonu sonrası

METOD

- Her iki grupta da takip günleri: 7,
- Değerlendirmeler:
 - EORTC QLQ-C30 (yaşam kalitesi)
 - MRC dispne skalası
 - VAS (ağrı ve nefes darlığı)
 - Torasik USG
 - Göğüs grafisi
- Plörodez Başarısı:
 - USG'de 6 bölgenin $\geq 5'$ inde **plevral yapışıklık** (lung sliding yokluğu)
 - Klinik olarak **sıvı rekürrens**inin olmaması



Primer Sonlanım

- Malign plevral efüzyonun ayaktan yönetiminde uygulanan **minimal invaziv, kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımının**, 30. günde genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (HRQoL) iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmek

Sekonder r sonlanı m

Sekonder Sonlanım	Ölçüt / Değerlendirme Aracı	Zaman Noktaları
1 60. ve 90. günlerde genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) de iyileşme	EORTC QLQ-C30 anketi	Gün 60, 90
2 Plörodez başarısızlık oranı	Aynı tarafta yeniden plevral girişim gereksinimi veya iki bağımsız klinisyen tarafından değerlendirilen %25'te n fazla akciğer opasitesi (PA grafide)	Gün 30, 60, 90
3 Ağrı ve nefes darlığı semptomlarında iyileşme	MRC dispne skalası, 100 mm Görsel Analog Skala (VAS)	Gün 30, 60, 90
4 Komplikasyon	Klinik değerlendirme	Gün 7, 14, 30,

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

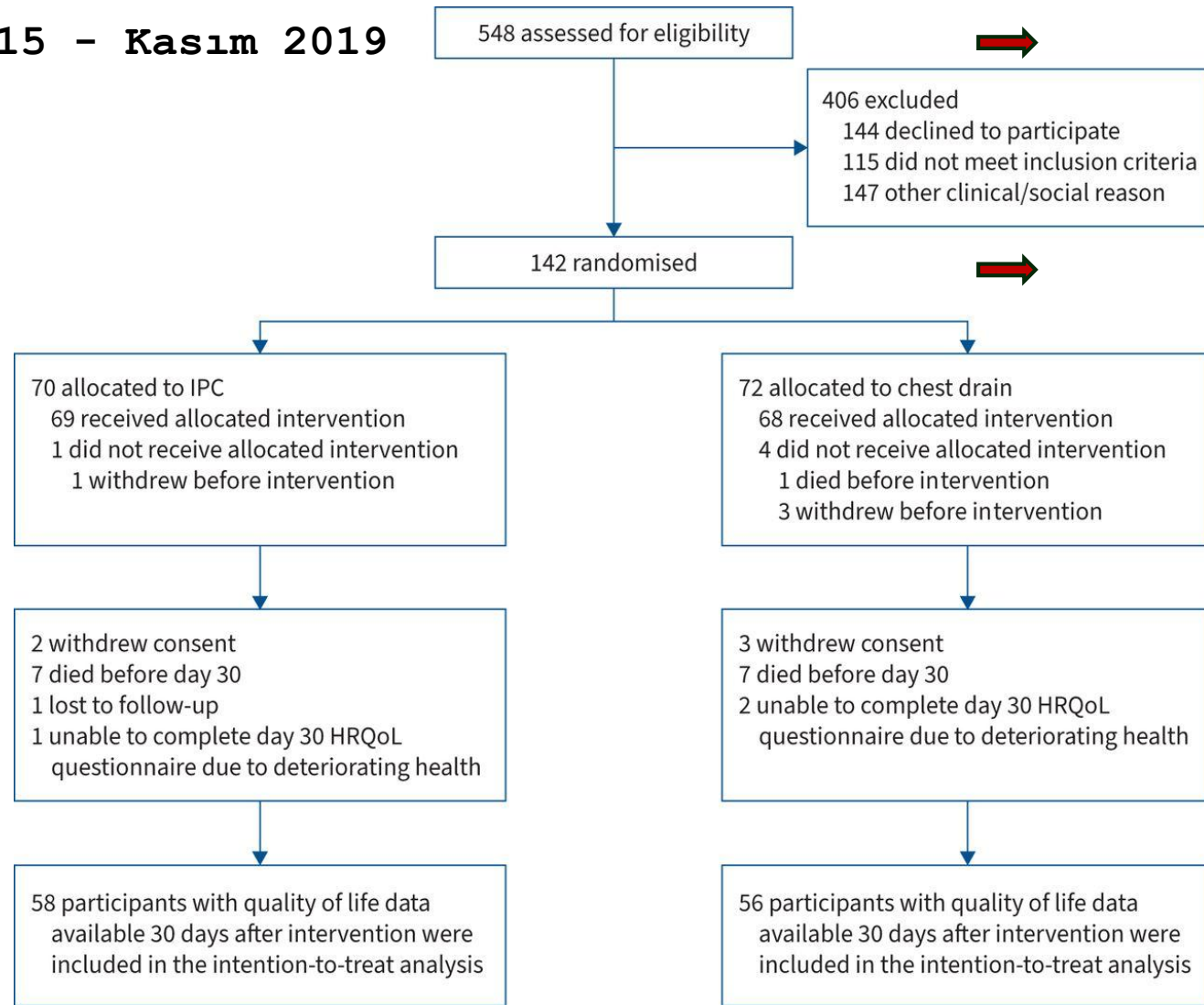
- Her değişken, randomize edilen iki grup için ayrı ayrı **tanımlayıcı istatistikler**
- **Gruplar arası karşılaştırmalar:**
- **Bağımsız t-testi** veya **Mann–Whitney U testi**
- Kategorik değişkenlerde **Ki-kare / Fisher's exact testi** kullanılabilir

- **Primer analiz:**
- Yaşam kalitesindeki değişim (**Δ HRQoL**)
- **Kovaryans analizi (ANCOVA)** ile değerlendirilecek
- Başlangıç HRQoL skoru modele kovaryant olarak dahil edilecek

- **Sekonder analizler:**
- Benzer ANCOVA yaklaşımıyla yapılacak

- **İstatistiksel anlamlılık düzeyi:** $p < 0.05$

Temmuz 2015 - Kasım 2019
12 Merkez



58 hasta

56 hasta

548 hasta uygunluk açısından tarandı

142 hasta randomizasyona dahil edildi

Tedaviye hiç başlamayan

Çalışma sürecini tamamla

BULGULAR–DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

	Kalıcı Plevral Kateter (n=70)	Göğüs tüpü (n=70)
Yaş	69.0±12.5	66.5±12.7
Cinsiyet		
Kadın	38	42
Erkek	32	28
Sigara Kullanım Durumu		
Aktif İçici	6 (8.6)	5 (7.1)
Eski içici	36 (51.4)	45 (64.2)
Hiç içmemiş	28 (40.0)	19 (27.1)
Bilinmiyor		1 (1.4)
Müdahale tarafı		
Sağ	48 (68.6)	39 (55.7)
Sol	22 (31.4)	31 (44.3)
Bilateral plevral efüzyon	12 (17.1)	13 (18.6)
WHO Performans Skoru		
0	9 (12.8)	5 (7.1)
1	32 (45.8)	32 (45.8)
2	23 (32.9)	26 (37.1)
3	6 (8.6)	7 (10.0)
Malignite türü		
Akciğer	22 (31.4)	21 (30.0)
Meme	18 (25.7)	15 (21.4)
Mezotelyoma	9 (12.9)	12 (17.1)
Renal	5 (7.1)	4 (5.7)
Over	5 (7.1)	3 (4.3)
Primeri bilinmeyen	4 (5.7)	4 (5.7)
Kolorektal	2 (2.9)	2 (2.9)
Üst gastrointestinal	1 (1.4)	2 (2.9)
Uterin	1 (1.4)	3 (4.3)
Other	3 (4.3)	4 (5.7)

BULGULAR- DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

	Kalıcı Plevral Kateter (n=70)	Göğüs tüpü (n=70)
Tanıdan Çalışmaya Kadar Süre (ay, ortalanca)	8 (31)	3 (17.25)
Kayıt altında tedavi alma durumu	n=29	n=27
Kemoterapi	13 (18.6)	13 (18.6)
Hedefe yönelik tedavi (e.g. HER2, ALK, EGFR, multikinase)	9 (12.9)	6 (8.6)
Hormonal	4 (5.7)	5 (7.1)
Immunoterapi	3 (4.3)	3 (4.3)
Steroid tedavisi alanlar	9 (12.9)	5 (7.1)
Göğüs grafisindeki efüzyon büyüklüğü		
<25% hemitoraks	7 (10.0)	12 (17.1)
25-50% hemitoraks	25 (35.7)	29 (41.4)
>50% hemitoraks	34 (48.6)	25 (35.7)
Başlangıçta EORTC QLQ-C30 genel sağlık durumu skoru	n=70 37.3±25.4	n=69 37.8±25.4
Başlangıçta 100 mm VAS nefes darlığı skoru	n=68 60.8±26.0	n=67 50.3±28.4

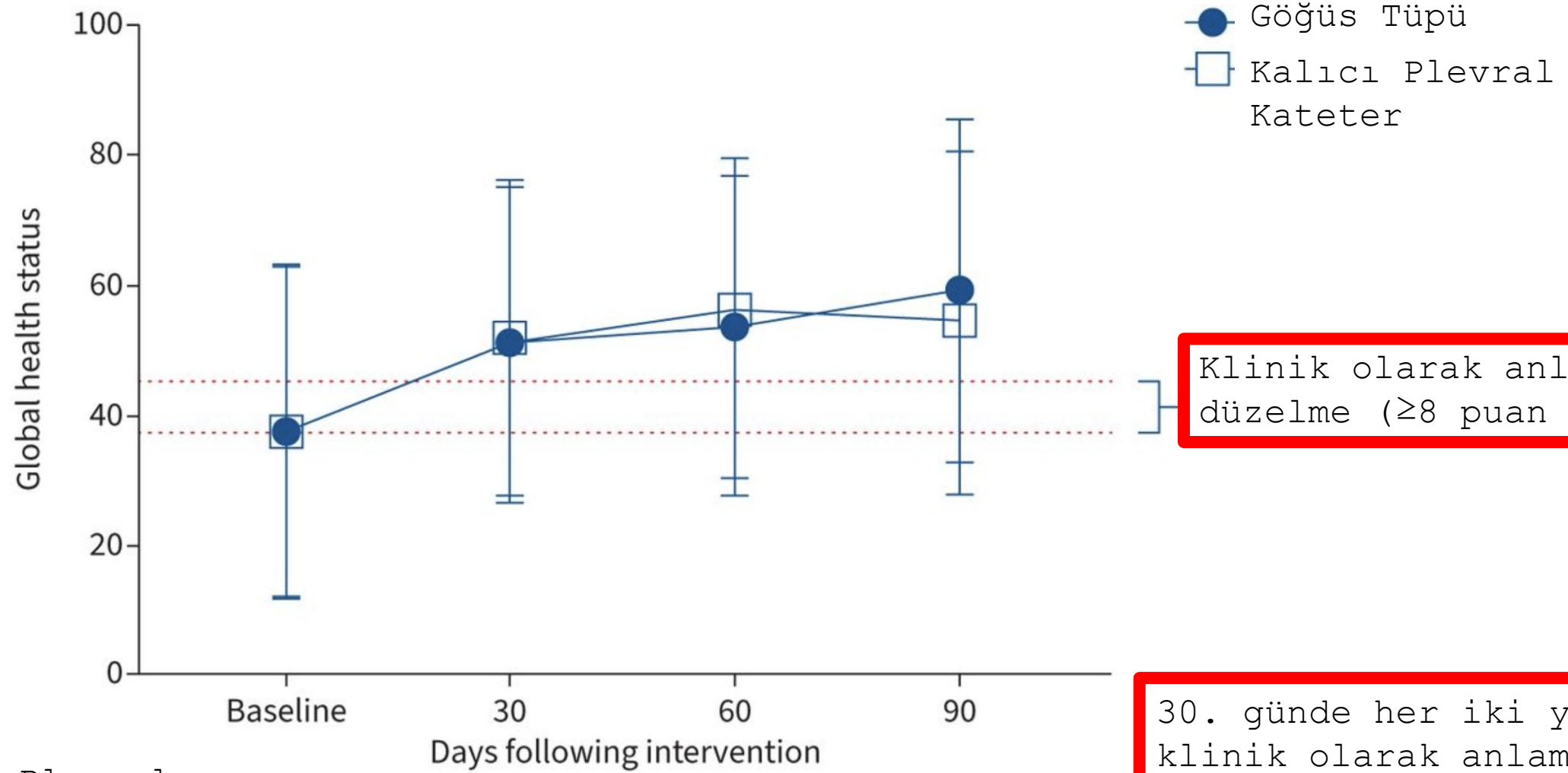
Veriler aksi belirtilmedikçe ortalama $\pm$ standart sapma (ss), n veya n (%) olarak sunulmuştur. IPC: Kalıcı plevral kateter, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, EORTC QLQ-C30: 30 maddelik Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Çekirdek Anketi, VAS: Görsel analog skala

BULGULAR-BİRİNCİL SONUÇLAR

- Her iki grupta da 30. günde yaşam kalitesi başlangıç düzeyine göre anlamlı derecede **iyileşme** gösterdi
- KPK grubunda global sağlık skoru +13.1 puan artarken, göğüs tüpü+talk plöredex grubunda +10.1 puan artış görüldü (her iki artış için $p=0.001$)
- Ancak **iki grup arasında** 30. gün global sağlık puanlarındaki fark **istatistiksel olarak anlamlı değildi** (düzeltilmiş ortalama fark ~2 puan, $p=0.61$)
- Bu bulgu, ayaktan KPK yönetiminin 30. günde **yaşam kalitesinde belirgin bir üstünlük sağlamadığını** göstermektedir

BULGULAR

	Göğüs tüpü (n=72) #	Kalıcı plevral kateter (n=70) #	Tedavi Etkisi Tahmini (95% CI)	p- değeri
Başlangıçtan itibaren genel sağlık durumundaki değişim	(n=69, ≥1 ölçüm)	(n=70, ≥1 ölçüm)	Mutlak Fark¶	
Başlangıç	37.8±25.4	37.3±25.4		
60 Gün	8.0±26.9	15.6±26.4	4.82 (-4.59- 14.23)	0.31
90 Gün	14.9±25.1	13.4±30.6	-3.12 (-13.76- 7.51)	0.56
Başlangıçtan itibaren VAS nefes darlığı skorundaki değişim (mm)	(n=67 ≥1 ölçüm)	(n=68, ≥1 ölçüm)	Mutlak Fark¶	
Başlangıç	50.3±28.4	60.8±26.0		
30 Gün	-19.9±30.4	-34.3±28.4	-6.8 (-15.97- 2.41)	0.15
60 Gün	-14.4±32.3	-30.3±30.3	-5.3 (-16.67- 6.15)	0.37
90 Gün	-17.3±33.0	-23.1±41.4	9.6 (-3.88- 23.11)	0.17
Başlangıçtan itibaren VAS göğüs ağrısı skorundaki değişim (mm)	(n=67 ≥1 ölçüm)	(n=68, ≥1 ölçüm)	Mutlak Fark¶	
Başlangıç	20.7±27.1	22.1±27.1		
30 Gün	-1.9±24.1	-7.5±24.7	-2.84 (-9.69- 4.02)	0.42
60 Gün	-0.6±22.0	0.6±30.0	3.7 (-5.01- 12.44)	0.41
90 Gün	-4.27±25.3	2.8±34.1	8.7 (-2.79- 20.17)	0.14
Plöredez başarısızlığı	(n=49)	(n=28)	OR	
30 Gün	9 (18.4)	18 (64.3)	8.0 (2.77-23.1)	<0.001
60 Gün	12 (24.5)	18 (64.3)	5.55 (2.02- 15.25)	<0.001



Kalıcı Plevral
K Göğüs Tüpü

70

69

58

56

46

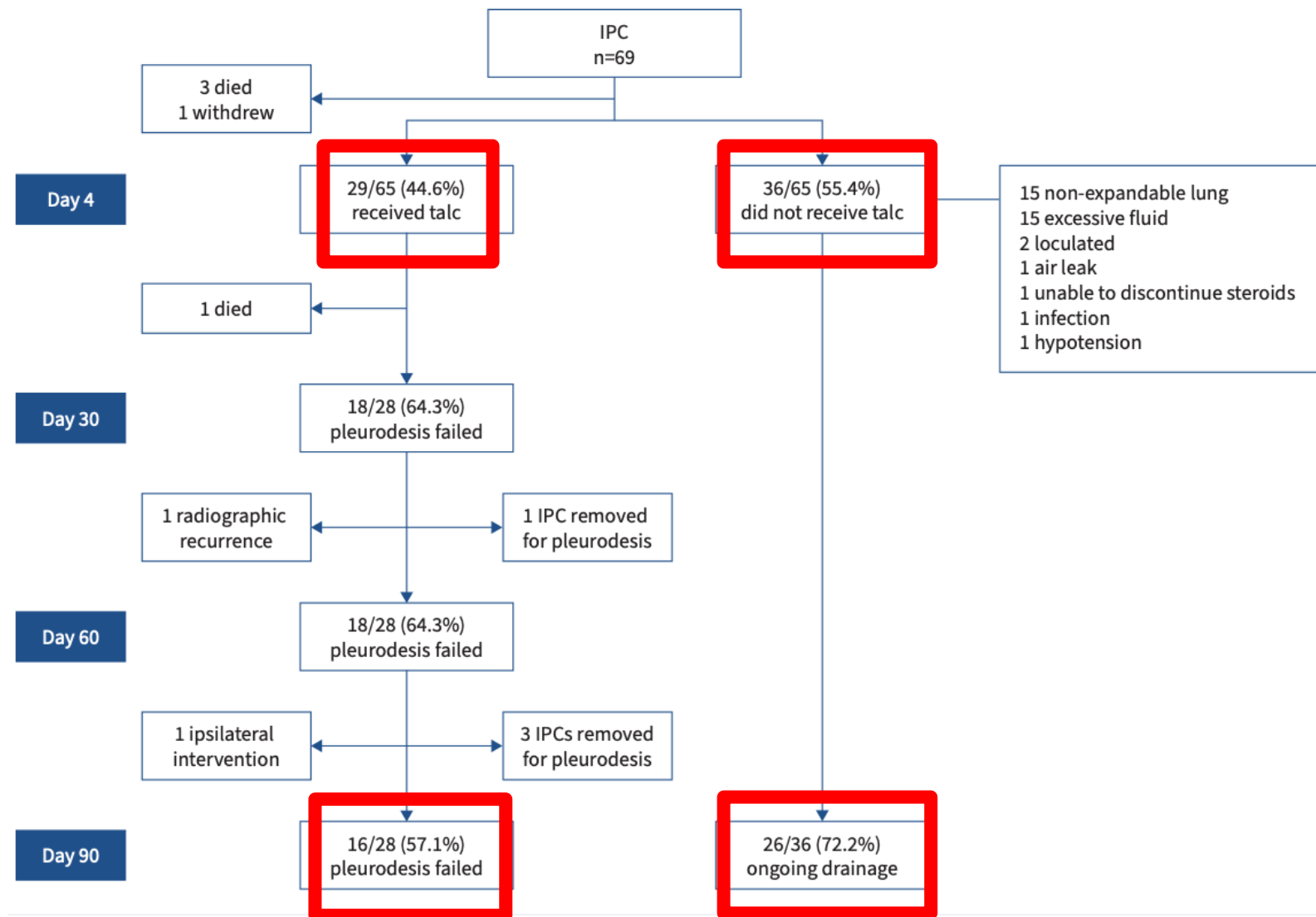
45

43

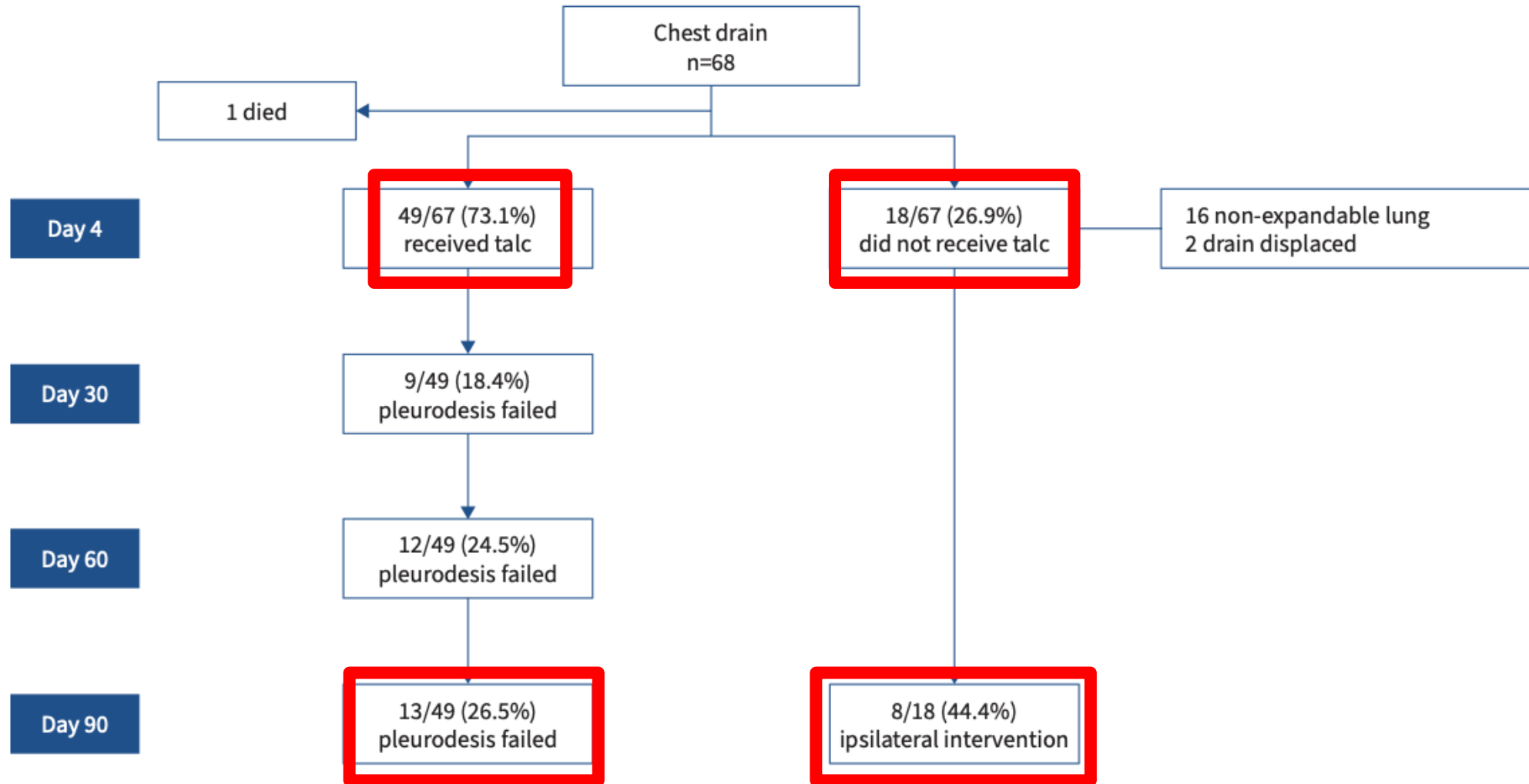
39

30. günde her iki yöntem de klinik olarak anlamlı düzelme (≥ 8 puan) sağlamış, 60. ve 90. günlerde bu iyileşme korunmuştur.

KALICI PLEVRAL KATETER



GÖĞÜS TÜPÜ



ADVERS ETKİLER

	Göğüs tüpü (n=63)	Kalıcı plevra katateri (n= 83)
Müdahaleye bağlı ciddi advers olay	0	7
Drene bağlı anksiyete nedeniyle hastane yatışı		2
Drene bağlı ağrı nedeniyle hastane yatışı		1
Plevral enfeksiyon nedeniyle hastane yatışı		1
Plörodezise bağlı ağrı nedeniyle hastane yatışı		1
Plörodezis öncesi steroid kesilmesi		1
Kateter takıldıktan sonra oksijen ihtiyacı		1
Müdahale Kaynaklı Advers Olaylar	13	19
Plörodezise bağlı ağrı	1	1
Drene bağlı ağrı		4
Hava kaçağı ile birlikte hidropnömotoraks	1	2
Plörodezise bağlı ateş	1	
Cilt enfeksiyonu	2	5
Plevral enfeksiyon	1	1
Tüp yer değişikliği	1	2
Dren tıkanması	5	2
Dren yolu metastazı		1
Kateter takımı sırasında vazovagal	1	

TARTIŞMA

- MPE yönetiminin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisini birincil sonuç olarak araştıran **ilk çok merkezli, açık etiketli randomize kontrollü çalışmadır**
- Bulgular, ayakta uygulanan KPK yönteminin 30. günde yaşam kalitesini artırma açısından yatarak uygulanan talk plöredex tedavisine üstün olmadığını, ancak her iki yöntemin de **60. ve 90. günlerde kalıcı iyileşme sağladığını** göstermektedir

TARTIŞMA

- Bulgular, TIME2 çalışmasındaki yaşam kalitesi sonuçlarıyla paralellik göstermekte olup, her iki tedavi yöntemi EORTC QLQ-C30 skorları açısından benzer bulunmuştur
- EuroQol EQ-5D-5L ve VAS ölçekleriyle yapılan bir yıllık değerlendirmede, ayaktan ve yatarak tedavi yöntemleri arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır

TARTIŞMA

- Plöredeze başarısızlığı, 90. günde KPK kolunda, göğüs tüpü koluna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek oranda görülmüştür
- KPK grubundaki hastaların efüzyon miktarları daha fazladır
- Başlangıçta KPK grubundaki hastalar diğer gruba göre daha fazla sistemik steroid tedavisi almaktaydı
- Uygun olan 13 hastanın 3'ü başarılı plöredeze sonrasında bile KPK'lerinin çıkarılmasını tercih etmemiştir

TARTIŞMA



Ayaktan tedavi kolunda girişime bağlı advers olayların sayısının anlamlı derecede daha yüksek



Girişimle ilişkili bir yan etki nedeniyle hastaneye yatış gereksinimi sayılarında belirgin bir fark vardır (7'ye karşı 0)

TARTIŞMA

- Çalışmanın başlıca kısıtlıllığı, birincil sonlanım verilerindeki kayıplardır
- Veri kaybını azaltmak için, gelecekte prognostik skorlamanın kullanılması veya evde takip süreçlerinin tercih edilmesi önerilmektedir

TARTIŞMA

- EORTC QLQ-C30 anketi, kanser hastalarında geçerli kabul edilse de, MPE'li hastalara özgü minimum klinik anlamlı fark (MCID) tanımlı değildi
- MPE hastalarının yaşam kalitesini daha doğru değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış bir anketin geliştirilmesi faydalı olabilir
- Çalışmaya yalnızca WHO performans skoru <3 olan ve yaşam beklentisi >3 ay olan hastalar dahil edilmiştir. Sonuçlar, genel durumu daha kötü ve yaşam süresi daha kısa olan hastalar için geçerli olmayabilir

SON SÖZ

- Ayaktan KPK tedavisinin, yaşam kalitesini iyileştirme konusunda yatarak uygulanan göğüs tüpü ve plöredex tedavisinden üstün olmadığını göstermektedir
- KPK daha yüksek oranda advers olayla ilişkilendirilmiştir
- Bu nedenle, hasta tercihleri, risklerin kabul edilebilirliği, sosyal koşullar, değerler, ekonomik karşılanabilirlik ve tedaviye erişim göz önüne alınarak, hastayla birlikte bir tedavi kararı verilmelidir

29 EKİM
CUMHURİYET
BAYRAMIMIZ
KUTLU OLSUN

