

Af Olav Lilleholt Schjørring
Aalborg Universitetshospital
Centre for Research in Intensive Care (CRIC)

The Oxygen ICU trial

Fokus i denne journalclub er *the Oxygen-ICU trial*, et studie der udmærker sig ved at være det første randomiserede kontrollerede forsøg der er dimensioneret til at vise forskel i relevante hårde kliniske endemål, hvor et højere og et lavere oxygeneringsmål for patienter indlagt på intensiv afdeling sammenlignes.

Artiklen er: Girardis et al.; *Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial*, JAMA. 2016 Oct 18;316(15):1583-1589. doi: 10.1001/jama.2016.11993.

Link til artiklen: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706466>

Introduktion

Brugen af ilttilskud til patienter indlagt på intensive afdelinger er essentiel for at sikre sufficient vævsoxygenering og derved undgå vævshypoxi og død. Dette har ført til at ilttilskud bruges meget liberalt, hvorfor talrige intensivpatienter ligger med evident hyperoxæmi. Tiltagende evidens underbygger mulige skadelige effekter af hyperoxi i form af: lungeskade på baggrund af frie ilt-radikaler, dannelse af absorptionsatelektaser samt hyperoxisk vasokonstriktion med paradox vævshypoxi til følge. Hvorvidt disse negative påvirkninger overstiger de mulige gavnlige effekter ved et højt ilttilskud hos patienter indlagt på intensiv afdeling vides ikke.

Formål

At undersøge hvorvidt en mere konservativ strategi for ilttilskud end den gængse liberale kunne reducere mortaliteten og sekundært sygdomssværhedsgraden for patienter indlagt på intensiv afdeling.

Metode

Design: Single-center, ikke-blindet, randomiseret parallelgruppieforsøg af et konservativt versus et konventionelt oxygeneringsmål for intensivpatienter, udført i perioden 1. marts 2010, til 30. oktober 2012 på en blandet intensiv afdeling i Modena, Italien.

Population

Patienter ≥ 18 år, indlagt på intensiv afdeling med et forventet ophold her på mindst 72 timer. Enkelte eksklusionskriterier (KOL i exacerbation, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 20$ kPa og moribund tilstand blandt andre).

Studiearme

Kontrolgruppe: Konventionelt liberalt ilttilskud til $\text{SpO}_2 \geq 97\%$ og $\text{PaO}_2 \leq 20$ kPa. $\text{FiO}_2 = 1.0$ ved intubation, sugning og patienttransport.

Eksperimentel gruppe: Lavest mulige ilttilskud til $\text{SpO}_2 = 94-98\%$ eller $\text{PaO}_2 = 9,3-13,3$ kPa. Kun ilttilskud ved patient-transport og sugning hvis $\text{SpO}_2 < 94\%$.

Oxygeneringsmålene blev opretholdt under hele den intensive indlæggelse.

Endemål

Primære endemål: ICU-mortalitet. Sekundære endemål, bl.a: Nytilkommet kardiovaskulært svigt, lungesvigt, leversvigt eller nyresvigt, defineret ud fra SOFA-score ≥ 3 for de respektive organsystemer. Andelen af patienter med nytilkommen pneumoni og bakterieæmi under intensivindlæggelsen.

Hospitalsmortalitet og respiratorfrie timer under den intensive indlæggelse er endvidere rapporteret, men dette som ikke-prædefinerede endemål.

Power beregning

Planlagt inklusion af 660 patienter for at kunne vise en absolut mortalitetsforskel på 6% mellem grupperne (2-sidet $\alpha = 0,05$; power 80%).

Resultater

Hospitalet og den intensive afdeling blev delvist ødelagt af et kraftigt jordskælv i maj 2012 hvorefter studieinklusionen reduceredes kraftigt. Studiet blev derfor stoppet efter en ikke-planlagt interim-analyse efter inklusion af 440 patienter (konventionel/konservativ: $n = 244/236$). Resultaterne rapporteres som en *modified-intention-to-treat*-analyse med kun 394 patienter; 46 patienter er retrospektivt ekskluderet grundet manglende data ($n = 9$), varighed af intensivophold under 72 timer ($n = 35$) og tilbagetrukket samtykke ($n = 2$).

Baseline-variableerne synes umiddelbart jævnt fordelt mellem grupperne og der opnås en signifikant adskillelse mellem studiearmene målt i median *daily time-weighted* PaO₂ (13,6 kPa [IQR, 11,7-15,5] versus 11,6 kPa [IQR, 10,5-12,9]; $p < 0,001$).

Primære endepunkt: Markant overdødelighed i den konventionelle liberale ilttilskuds-gruppe, intensivmortalitet 20,2% (44 patienter) versus 11,6% (25 patienter) i den konservative gruppe (absolut risikoreduktion 0,086 [95% CI, 0,017-0,150], relative risiko 0,57 [95% CI, 0,37-0,90]; $p = 0,01$).

Sekundære endepunkter: Lavere andel af patienter med nytilkommen shock ($n = 8$ versus $n = 23$, $p = 0,006$), leversvigt ($n = 4$ versus $n = 14$, $p = 0,02$) og bakteriemæmi ($n = 11$ versus $n = 22$, $p = 0,049$) i den konservative gruppe. Tillige fandtes her lavere hospitalsmortalitet og flere respiratorfrie timer. Ingen signifikante forskelle i øvrige endemål.

Diskussion

Det primære resultat med en relativ risikoreduktion i ICU-mortalitet på 43% ved den konservative tilgang til iltadministration synes umiddelbart betydende, især idet der er tale om den største randomiserede kontrollerede undersøgelse på området til dato. Men, desværre er studiet præget af talrige begrænsninger, dette både i planlægningen, gennemførelsen og rapporteringen deraf:

Oxygeneringsmål: Man har valgt at definere oxygeneringsmålene ud fra både SpO₂ og PaO₂. Men, alligevel rapporteres der kun daglige *time-weighted* PaO₂-værdier. De manglende saturationsværdier (SpO₂ eller SaO₂) gør afrapporteringen noget insufficient. Ydermere specificeres det, at der i nogle tilfælde kun blev taget en arteriel blodgas pr. patient pr. dag, men det samlede antal arterielle blodgasser er ikke rapporteret, hvorfor omfanget heraf er uvist (*time-weighted average* på én a-gas repræsenterer ikke det niveau patienten har ligget på størstedelen af tiden særligt godt). Samlet set gør ovenstående mangler det svært at vurdere om adskillelsen mellem interventionsgrupperne er klinisk reel.

Den absolutte forskelle mellem grupperne i *time-weighted* FiO₂ ender med kun at være 3% (36% i den konservative gruppe versus 39% i den konventionelle gruppe). En mortalitetsreduktionen på 43% synes voldsom set i lyset af en så lille forskel i iltexponering. Til sammenligning viste et tidligere publiceret pilotstudie¹ med en absolut FiO₂-forskel på 10 procentpoint ($n = 104$, FiO₂: 0,26 [0,25–0,28] versus 0,36 [0,34–0,39]) ingen mortalitetsforskel mellem grupperne (*adjusted hazard ratio* for død i den konservative arm: 0,77 [95% CI, 0,40–1,50; $p = 0,44$]). Man kan derfor overveje om resultatet i det aktuelle studie i virkeligheden skyldes andre faktorer end interventionen².

Studiepopulationen: Patientselektionen frembyder flere problemer. For det første synes eksklusionskriterierne ikke at være klart definerede, idet der ikke er overensstemmelse mellem hovedartiklen, protokollen udgivet i *supplement 1* og registreringen på [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) hvilket er problematisk.

Sekundært, synes randomiseringen ikke at være faldet så heldigt ud; der ses ikke den store forskel på de enkelte baseline ko-morbiditeter, men ser man på det samlede billede, så er andelen af patienter med ko-morbide tilstande højere i den konventionelle liberale ilt-gruppe end i den konservative for langt de fleste af de opgjorte tilstande. Den liberale ilt-gruppe synes altså mere syge ved baseline, hvilket selvsagt kan have bidraget til den markante mortalitetsforskel.

Sidst, så vælger forfatterne ved den primære afrapportering at ekskludere en del patienter (deres modificerede *intension-to-treat*-analyse). Baggrunden for dette er uforståelig, især fordi den reelle *intension-to-treat* analyse (som angives i *supplement 2*) giver stort set det samme resultat og ville som primæranalyse have hævet validiteten af studiet. Det skal tillige bemærkes at den modificerede analyse ikke nævnes i den publicerede studieprotokol (*supplement 1*).

Studiestop: Studiet blev som nævnt stoppet før *sample size* fra power-beregningen var opnået, dette vel at mærke efter en *ikke-planlagt* interim-analyse. Risikoen er derfor øget for, at det fundne resultat skyldes en tilfældig variation frem for en reel sammenhæng.

Øvrige bemærkninger: Der kan på baggrund af studiets begrænsninger ikke drages endelige konklusioner, men den fundne udtalte mortalitetsforskel indikerer at decideret hyperoxæmi hos intensive patienter bør undgås. Dette falder godt i tråd med resultaterne fra det nyligt publicerede HYPER2S-studie (FiO₂ = 1.0 versus konventionelt ilttilskud i 24 timer efter intensivindlæggelsen hos mekanisk ventilerede patienter med septisk shock)³, som blev stoppet før tid grundet øget antal *adverse reactions* i den hyperoxiske gruppe.

Set fra et dansk perspektiv, så er betydningen af studiet mindre udtalt, idet vi i Danmark (og Skandinavien generelt) har en mere restriktiv tilgang til iltadministration end i andre lande⁴, hvorfor vores konventionelle iltniveau på intensive afdelinger formentlig afspejles bedre af det hensigtsmæssige konservative iltniveau i *Oxygen-ICU*-studiet.

En sidste bemærkning er, at forfatterne selv er bevidste om studiets begrænsninger, hvorfor de med rette drager relativt vage konklusioner. Dette afspejles også i det faktum, at studiet på trods af at være færdiggjort i 2012 først er publiceret fire år senere i 2016. Hvis man havde et studieresultat, der reelt viste at en anden tilgang end den konventionelle, kunne reducere mortaliteten for en stor patientgruppe med 43%, ville det være stærkt uetisk at vente fire år med at publicere det.

Konklusion

På baggrund af *Oxygen-ICU*-studiet kan det konkluderes at en konservativ tilgang til iltadministration (saturation = 94-98% eller PaO₂ = 9,3-13,3 kPa) hos en bred gruppe af intensivpatienter reducerer mortaliteten i forhold til en liberal tilgang (saturation ≥97%, PaO₂ ≤20 kPa). Studiets resultater kan dog grundet de talrige studiebegrensninger kun regnes som vejledende, hvorfor større og bedre randomiserede kontrollerede forsøg på området er nødvendige for at finde de optimale oxygeneringsmål.

Læs artiklen samt supplement 1 og 2 [her](#).

1. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):43-51.
2. Spoelstra-de Man AM, Oudemans-van Straaten HM, Girbes AR. Oxygen supplementation among patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317(6):646-647.
3. Asfar P, Schortgen F, Boissrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): A two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017.
4. Dahl RM, Gronlykke L, Haase N, et al. Variability in targeted arterial oxygenation levels in patients with severe sepsis or septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(7):859-869.