Al dan niet duiken met bleomycine

(Noot van de redactie: het volgende is een verkorte versie van het artikel gepubliceerd in Aviation, Space, and Environmental Medicine – Vol. 82, No 8, August 2011)

Introductie

Bleomycine is een chemotherapeutisch middel gebruikt voor de behandeling van testiculaire en lymfomateuze kankers. Maar testen uit de jaren ’60 hebben zijn pulmonale toxiciteit aangetoond, bleomycine geïnduceerde pneumonitis (BIP) genaamd.

Pulmonale toxiciteit is predominant fibrotisch en de vroegste detectie van pulmonale fibrosis kan gedaan worden door seriële metingen van de koolmonoxidediffusiecapaciteit (DLCO) die een indicatie kan zijn voor de aanwezigheid van occulte pulmonale fibrosis. Blootstelling aan een hoge FiO2 tijdens de peri- en postoperatieve periode van een patiënt met eerdere blootstelling aan bleomycine kan occulte pulmonale fibrosis produceren.

Testiculaire kanker is de meest voorkomende kwaadaardige kwaal bij mannen in de leeftijd van 20-34 jaar; hun overlevingskansen zijn meer dan 90%. In deze leeftijdsgroep beoefenen vele overlevenden buitensporten, zoals duiken en gebruiken daarbij voor het ademen meestal perslucht (21% zuurstof, FiO2 = 0,21 bar). Tijdens een duik neemt de partiële zuurstofdruk toe als functie van de toegenomen waterdruk. Op een duikdiepte van 20 m., waar de druk 3 bar is, is de inspiratoire fractie van zuurstof (FiO2) 0,63 bar. Gebaseerd op deze berekening zouden de meeste artsen terughoudend zijn in het goedkeuren van duiken na een bleomycinebehandeling vanwege het risico op pulmonale toxiciteit veroorzaakt door die hoge FiO2. Bij patiënten echter die vooraf behandeld werden met bleomycine toonde een studie aan dat deze verhoogde FiO2 (0,40-0,87) tijdens de perioperatieve periode geen significante bijdrage leverde aan complicaties van late BIP of fibrosis en er werd geconcludeerd dat perioperatieve zuurstofrestrictie niet noodzakelijk was. Sommige artsen staan patiënten die behandeld zijn met bleomycine toe weer zonder enige restrictie te gaan duiken; zij verwijzen naar ervaringen van duiker in hun klinische populatie die weer gingen duiken zonder complicaties van late BIP, fibrosis of pulmonale barotrauma’s.

We geven hier een algoritme, gebaseerd op het beste bewijs in de literatuur over oncologie, anesthesiologie en duikgeneeskunde, dat gebruikt kan worden om patiënten te evalueren die behandeld zijn met bleomycine en weer gaan duiken of ermee beginnen. We hebben het algoritme gebruikt om de fitness te onderzoeken van 16 sportduikers (14 mannen, 2 vrouwen)die behandeld waren met bleomycine voor ofwel testiculaire kiemcelkanker ofwel Hodgkin.

Methodes

Het algoritme (fig. 1) werd verdeeld in een tweedelig onderzoek. Het eerste deel omvatte een algemene, medische geschiedenis, een specifieke, medische geschiedenis gerelateerd aan kanker en bleomycine behandeling, documentatie van duiken voor en (indien van toepassing) na kanker en extensieve pulmonale functietesten, waaronder spirometrie, residuvolume en single-breath diffusie capaciteit. De longfunctietesten zouden abnormaliteiten moeten uitsluiten die de oorzaak zouden kunnen zijn van risico op pulmonale barotrauma van de duiker.

Het tweede onderzoek bestond uit een maximum inspanningstest met directe VO2 max metingen, bloedgasmetingen en ECG registratie. Daar er enig bewijs is dat chemotherapie de kans op het krijgen van cardiovasculaire afwijkingen bij patiënten met testiculaire kanker vergroot, omvatte ons algoritme ook een

fietsinspanningstest waarbij het niveau van aerobe fitness tenminste 80% van de voorspelde waarde moest zijn. We maten ook bloedgassen aan het begin van de inspanningstest en bij maximale werkbelasting om diffusieafwijkingen te beoordelen die niet noodzakelijkerwijze evident zijn bij pulmonale diffusietesten in rust.

Als laatste werd er een high resolution (HR) CT scan van de longen gemaakt. Thoraxale HR-CT scanning, die een grotere gevoeligheid heeft dan standaard borströntgen om long parenchymale afwijkingen te detecteren, is inbegrepen in dit algoritme.

Er werden longfunctietesten uitgevoerd met behulp van Vmax Encore apparaat. Spirometrie, restvolumes, bodybox, single-breath diffusie capaciteit (DLCO) en transfercoëfficiëntie (DLCO/VA) werden gemeten volgens de instructies van de fabrikant. DLCO en DLCO/VA waardes werden gecorrigeerd voor hemoglobine (hb) waardes. De inspanningstest werd uitgevoerd in de voortdurende aanwezigheid van een arts om de inspanning ECG te lezen en bloedgasmonsters te nemen. Arteriële bloedgassen werden gemeten met een conventionele analyser.

Bespreking

Alle patiënten waren actieve sportduikers voor ze ziek werden; sommigen gingen door met duiken na de behandeling, anderen stopten op advies van hun arts. Gebaseerd op ons algoritme zouden 12 van de 16 patiënten een positief advies gekregen hebben betreffende het weer gaan duiken. Maar het verschil in het aantal (ex)patiënten in de twee groepen (testiculaire/kiemcel kanker versus Hodgkin) die fit voor het duiken werden bevonden geeft aan dat er grote voorzichtigheid vereist is bij Hodgkin patiënten behandeld met gecombineerd bleomycine/radiotherapie vanwege het verhoogde risico op bestraling geïnduceerde pulmonale problemen.

Ons algoritme voor duikers is gebaseerd op het risico op pulmonaal barotrauma. Restrictieve afwijkingen (zoals aangetoond in spirometrische testen) verminderen longflexibiliteit en verslechteren gastransfer: duiken is daarom gecontraindiceerd. Klinische en subklinische pulmonale fibrosis resulteren in minder soepele longen en brengen de duiker in gevaar voor pneumothorax, pneumo-mediastinum en arteriële gasembolie. Ingesloten lucht door long parenchymale afwijkingen, lokaal fibrotisch weefsel en bullaformatie is ook een risicofactor. Daarom is thoraxale HR-CT scanning, met grotere gevoeligheid dan standaard radiografie van de borstkas om long parenchymale afwijkingen te detecteren, een vereiste in dit algoritme.

Duiken is een inspannende activiteit. Een duiker moet in staat zijn te voldoen aan de fysieke eisen van het specifieke milieu onderwater, bv sterke stroming, de (mogelijke) noodzaak een duikbuddy te redden, enz. Keuringsartsen moeten zeker zijn dat de kandidaat fit genoeg is met betrekking tot aerobe fitness. Meer specifiek, de meeste jonge kankerpatiënten hebben minstens 6 maanden tot 1 jaar nodig voordat ze fit genoeg zijn om weer te sporten en te duiken. Daarom bestaat ons algoritme uit een inspanningstest.

De controverse betreffende duiken na bleomycine behandeling gaat door. De conservatieve benadering is gebaseerd op klinische en dierstudies die sterk de relatie tussen bleomycine toxiciteit en zuurstoftherapie benadrukken. De meeste van deze studies dateren uit de jaren ’80 en rapporteren sommige, klinische bevindingen van pulmonale complicaties die toegeschreven worden aan grote ingeademde zuurstoffracties. Dierstudies hebben tegenstrijdige resultaten laten zien: sommige die de verschillende factoren van invloed op pulmonale morbiditeit in verband met onderzoeken naar bleomycine blootstelling, concludeerden dat het geen significante impact heeft op pulmonale toxiciteit. De meerderheid van andere dierstudies hebben de data met betrekking tot zuurstoftoxiciteit ondersteund.

De meer liberale benadering van advies betreffende duiken verwijst naar studies van anesthesiologie die

geen vergroot percentage pulmonale problemen (6,8%) vond bij 835 patiënten behandeld met bleomycine. Een andere geroep bestudeerde 77 patiënten met een mediaan FiO2 van 0,87 gedurende 56 min en een intraoperatieve FiO2 van 0,4 gedurende 8 uur; de auteurs concludeerden dat in de multivariabele analyse de FiO2 geen significante factor was die bijdroeg aan de complicaties.

In het zeldzame geval dat een patiënt behandeld met bleomycine weer gaat duiken en DCZ krijgt, zal hij/zij onmiddellijk hyperbare behandeling moeten krijgen. De standaardtabellen hebben een FiO2 van 2,0-2,8 bar gedurende 4-8 uur, wat mogelijk pulmonale schade, fibrosis en BIP kan veroorzaken. Duikers moeten daarom geïnformeerd worden over de risico's. Maar in een rapport betreffende 11 bleomycine patiënten die hyperbare zuurstoftherapie voor de radiotherapie ondergingen, varieerde het aantal hyperbare behandelingen van 8 tot 44 met een FiO2 van 2,0 bar gedurende twee uur, tijdens de behandeling. Slechts één patiënt had significante borstproblemen en een objectieve terugval (50%) van de diffusiecapaciteit. Dit verbeterde door een onderbreking in de behandelcyclus. Het algemene advies gegeven door de internationale, hyperbare gemeenschap is dat een periode van één jaar waarschijnlijk veilig is voor hyperbare zuurstoftherapie na het toedienen van bleomycine.

Onze studie heeft wat beperkingen. Als eerste is er een selectiebias betreffende de studiepopulatie. Alleen patiënten die fysiek fit zijn na de bleomycine behandeling zullen doorgaan met sporten, in het bijzonder duiken, en deelnemen aan de studie. Bovendien hebben de (duik)tijdschriften waarin onze aankondigingen gepubliceerd zijn, bijgedragen aan een selectiebias. Ten tweede bestaat de studie uit een kleine groep patiënten met testiculaire/kiemcel kanker of Hodgkin die afwijkend kunnen zijn in zowel soort als uitgebreidheid/stadium van hun ziekte. Drie van de 16 patiënten (beschouwd als niet fit voor duiken volgens ons protocol) hadden radiotherapie van de borstkas ondergaan als onderdeel van de behandeling tegen Hodgkin; de fibrotische laesies in hun longen moeten wellicht worden toegeschreven aan de bestraling en niet aan de bleomycinetherapie. De longen zijn extra gevoelig voor bestraling en abnormale, röntgenbevindingen of restrictieve veranderingen bij longfunctietesten worden gerapporteerd bij meer dan 30% van de patiënten die bestraling van de longen (direct of indirect) ondergingen.

Ten derde is het advies om te duiken tot een diepte van 25 m (FiO2 0,7 bar) zonder het gebruik van nitrox nog steeds niet evidence-based en de meningen van de huidige auteurs zullen gezien worden als gematigd conservatief door de meer ervaren duiker of instructeur.

Tot besluit: er is behoefte aan een algoritme om de internationale duikmedische gemeenschap te assisteren bij het onderzoeken van duikers behandeld met bleomycine. Onder de miljoenen sportduikers in de wereld zal een substantieel percentage jonge mensen zitten die genezen zijn met bleomycine. Er bestaan vele meningen over bleomycine en duiken en hoewel de informatie nog niet evidence-based is, denken wij dat ons algoritme een waardevolle bijdrage kan zijn aan deze discussie. Wij denken dat het redelijk is om zorgvuldig geselecteerde patiënten weer te laten duiken na bleomycinetherapie, maar wel met een paar belangrijke beperkingen.

Resultaten

Van de 16 patiënten in onze studie werden er 11 behandeld met bleomycine voor testiculaire kanker of kiemcel kanker en 5 voor Hodgkin. Alle patiënten, op een na, waren niet rokers.

Spirometrie

De spirometrische waardes (waaronder flow-volume curven) waren normaal, met uitzondering van een patiënt (Hodgkin groep) die lage waardes had voor VC en FEV1 voorspeld percentage. Bij deze laatste patiënt was de distributie van restvolume/totale longcapaciteit (RV/TLC) ongeveer 75% van de voorspelde waarde, wat restrictieve abnormaliteiten suggereert. Hij was daarom al niet fit om te duiken volgens de

spirometrie in het algoritme.

Diffusiecapaciteit

De meeste patiënten hadden lage waardes voor diffusie en diffusiecapaciteit in rust, maar deze lagen binnen de range van referentiewaardes. Insp annings test/arteriële bloedgass en Tijdens de inspanningstest hadden alle patiënten normale bloedgassen wijzend op normale ventilatie en diffusie en een normale ECG en bloeddruk. Bij 9 patiënten namen de PaO2 waardes toe bij maximum inspanning, 6 patiënten hadden een niet significante (<10%) afname maar normale inspanningstolerantie en bij 1 patiënt waren er geen bloedgaswaardes beschikbaar vanwege technische problemen.

High resolution CT scan

Van de 16 patiënten hadden er 4 abnormale CT scans met fibrotische laesies en/of ingesloten lucht: patiënt 9 in de testiculaire groep (roker) en 3 van deze 4 patiënten werden behandeld voor Hodgkin met bleomycine en aanvullende radiotherapie van thorax en longen.