

LTOT in BPCO e malattia polmonare interstiziale: analoghi criteri di inclusione e risultati?

**Sara Croce, Maddalena Messina,
Elena Bargagli, Rosa Metella Refini,
Andrea Melani**

Introduzione

L'ossigeno è un farmaco usato spesso in emergenza e in situazioni acute, ma anche come trattamento di lunga durata (ossigenoterapia continuativa di lungo termine - LTOT) nelle malattie respiratorie croniche. È uno dei trattamenti più peculiarmente affini alla Pneumologia.

LTOT può essere erogata in tre principali modalità: ossigeno liquido, ossigeno gassoso e tramite concentratori di ossigeno. Rimandiamo ad articoli dedicati la discussione sui vantaggi e svantaggi di questi tre sistemi erogatori, che, tuttavia, ai flussi abitualmente somministrati a domicilio presentano pari efficacia. Per ciascuna di queste tre fonti esistono *device* stazionari e portatili, indicati per l'uso ambulatoriale dell'ossigenoterapia.

Le basi scientifiche di LTOT fanno riferimento a due studi randomizzati, il *Medical Research Council Working Party* (MRC) e il *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT), condotti sul finire degli anni Settanta su

pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e insufficienza respiratoria grave ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ a emogasanalisi arterioso, o $\text{PaO}_2 = 56\text{--}59 \text{ mmHg}$ oltre a danno d'organo da ipossiemia). Da allora la LTOT è stata prescritta a tutti i soggetti con insufficienza respiratoria grave e non solo a quelli con BPCO. Attualmente fra i soggetti in LTOT, i due gruppi più numerosi sono quelli della BPCO e delle malattie polmonari interstiziali (ILD), a cui fanno capo rispettivamente circa il 62 e il 19% del totale delle prescrizioni stando al registro svedese nel periodo fra il 2016 e il 2019¹.

La BPCO è una malattia cronica, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, dovuta a inalazione di particelle nocive, fra cui specie il fumo di tabacco; anche nel sottogruppo che evolve a grave insufficienza respiratoria questo avviene in modo relativamente lento.

Le ILD sono un gruppo eterogeneo di malattie dell'interstizio del polmone, fra cui la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è l'esempio più noto, anche per il decorso verso una precoce insufficienza respiratoria



WindNight e conceptw (rielab. Sintex Servizi S.r.l.)

e verso *exitus*; tuttavia, anche un sottogruppo di ILD può presentare un andamento rapidamente progressivo (PF-ILD), simile a quello della IPF.

In questa revisione cercheremo di focalizzare le similarità e le differenze che dai dati della letteratura emergono fra le due grandi patologie che portano a prescrizione di LTOT.

LTOT ed effetto sulla prognosi in BPCO e in ILD

Come appare visualizzato in Tabella 1, gli studi MRC e NOTT hanno mostrato che LTOT eseguita per almeno 15 ore al giorno era in grado di migliorare la sopravvivenza in BPCO e insufficienza respiratoria grave². Il vantaggio in termini di sopravvivenza acquisiva significatività dopo due anni dall'inizio del trattamento e poteva evidenziarsi vista la evolutività relativamente lenta dei soggetti con BPCO che accedono a LTOT. D'altronde il *Long-Term Oxygen Treatment Trial* - LOTT³ (che peraltro, avendo riscontrato grosse difficoltà nella fase di arruolamento, ha visto l'*outcome* primario riformulato includendo poi, oltre alla mortalità, anche il tempo alla prima ospedalizzazione per ogni causa) condotto per chiarire l'utilità di LTOT in soggetti con BPCO e ipossiemia in aria ambiente stabile di grado medio a riposo (SpO_2 89-93%; corrispondenti a circa

il 60% del totale dei partecipanti nel braccio attivo), nonché quelli senza ipossiemia a riposo ma con desaturazione ossiemoglobinica sotto sforzo (definita come $\text{SpO}_2 < 90\%$ per > 10 s durante test del cammino in 6 minuti - 6MWT), non ha mostrato vantaggi di sopravvivenza rispetto al gruppo placebo.

Anche se oggi alcuni trattamenti possono rallentare l'evoluzione di PF-ILD, tradizionalmente una volta giunti all'insufficienza respiratoria grave la progressione è rapida. È stato mostrato che in soggetti con PF-ILD la prognosi a due anni dalla immisione in LTOT era circa del 20%¹. In queste condizioni non sorprende la mancanza di studi che abbiano rilevato un vantaggio di LTOT in termini di sopravvivenza su soggetti con PF-ILD e ipossiemia grave. Uno studio italiano, peraltro non pubblicato per esteso, che ha incluso 62 partecipanti, 49 dei quali con IPF, non ha rilevato alcuna differenza di mortalità tra il gruppo in LTOT e quello in aria ambiente dopo 1 (OR, 0,50; 95% CI, 0,15-1,61), 2 (OR, 1,76; 95% CI, 0,64-4,86) e 3 anni (OR, 0,99; 95% CI, 0,16-6,26) di trattamento².

LTOT ed effetto sulla qualità di vita, capacità di esercizio fisico e dispnea da sforzo in BPCO e ILD

La dispnea da sforzo fisico e la ridotta capacità di esercizio fisico sono due dei

Studio	N° totale (% maschi)	Età media, anni	PaCO ₂ media aa, mmHg	PaO ₂ media aa, mmHg	FEV ₁ % pred.	Criteri inclusione	O ₂ terapia	Outcome primario % mortalità	Altri outcome
MRC	87 (74)	58	50	54	NA	PaO ₂ ≤ 60\$	15 ore/die vs no O ₂ [°]	45% vs 67% ¹	≈ osp
NOTT	203 (79)	65	44	51	30	PaO ₂ ≤ 55/ PaO ₂ ≤ 59 ^Δ	24 ore/die vs 12*	22% vs 41% ²	≈ osp, SIP, MMPI, POMS, pvr, Ht ⁹

Tabella 1. Caratteristiche di alcuni studi che hanno valutato il ruolo di LTOT in soggetti con BPCO stabile. Legenda: aa= in aria ambiente a riposo in veglia; \$ = era anche previsto almeno un precedente episodio di scompenso del cuore destro e FEV₁ < 1,2 l; Δ = nei casi con ipossiemia meno grave, come criteri aggiuntivi erano previsti edema o ematocrito ≥ 55 o P polmonare a ECG (3 mm in II, III, aVF); ° = non fu fornito alcun device ambulatoriale erogante O₂; il flusso di O₂ prescritto era quello minimo titolato a riposo con emogasanalisi arteriosa in grado di determinare una PaO₂ > 60 mmHg, senza variazioni durante il sonno o l'esercizio fisico. * = l'utilizzo medio dell'ossigenoterapia fu rispettivamente nei due gruppi di 17,7 e 12 ore al giorno. Solo i soggetti con ossigenoterapia continuativa ricevettero anche un device ambulatoriale erogante O₂; il flusso di O₂ prescritto era quello minimo in grado di determinare una PaO₂ > 60 mmHg in veglia a riposo e tale flusso fu arbitrariamente aumentato di 1 l/min durante il sonno e l'esercizio fisico; 1 = valutata a 5 anni di follow-up; 2 = valutata a follow-up a 2 anni; osp = ospedalizzazioni; POMS = profile of mood states; SIP = sickness of impact profile; MMPI = Minnesota multiphasic personality inventory; pvr = resistenze pressioni; Ht = ematocrito; ≈ = indica assenza di differenze significative fra i gruppi.

sintomi più invalidanti della BPCO e ancor più delle ILD, spesso associati a significativa desaturazione ossiemoglobinica e a peggioramento della qualità di vita e della prognosi. LTOT è anche usata per ridurre la dispnea e migliorare la tolleranza allo sforzo fisico e la qualità di vita in BPCO e soprattutto in ILD.

Si stima che fino al 40% dei soggetti con BPCO, ostruzione moderata-grave e normossiemia a riposo, possa mostrare desaturazione significativa durante l'esercizio fisico e che tale fenomeno si associ a un aumentato rischio di mortalità².

Effetti benefici relativi alla supplementazione di ossigeno sulla dispnea e sulla capacità di esercizio fisico sono stati spesso osservati in laboratorio durante test da sforzo nella BPCO, ma mai replicati in modo realmente convincente nella vita quotidiana².

Una metanalisi che ha valutato l'aggiunta di supplementi di ossigeno durante la vita quotidiana in soggetti stabili con BPCO ha trovato un piccolo ma significativo miglioramento nel dominio della dispnea con il questionario *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) nel gruppo che praticava ossigenoterapia ambulatoriale (MD, 0,42; 95% CI, 0,04-0,79), ma l'effetto era inferiore rispetto alla differenza minima clinicamente importante (MCID) e di significato clinico incerto². Nel più ampio studio sull'argomento³ che ha coinvolto 143 soggetti con BPCO e senza grave ipossiemia a riposo, ma con dispnea da sforzo nonostante il massimo trattamento farmacologico, una metà è stata randomizzata a ricevere durante l'attività fisica per 12 settimane ossigeno ambulatoriale e l'altra metà aria (placebo) tramite una bombola (peso 4,2 kg al pieno) con flusso di 6 L/min. Vi è stata una tendenza al miglioramento in entrambi i bracci di trattamento, ma sen-

za alcuna differenza per quanto riguarda dispnea e qualità della vita; una differenza statisticamente significativa (11 mt), ma clinicamente modesta, era rilevata nella distanza percorsa nel 6MWT utilizzando ossigenoterapia ambulatoriale. La presenza di desaturazione ossiemoglobinica durante lo sforzo fisico non era predittiva dei risultati. Anche nel LOTT, che ebbe mediana di *follow-up* di 18,4 mesi, non si osservò alcun significativo vantaggio di LTOT negli *outcome* secondari che consideravano fra l'altro qualità di vita e distanza percorsa durante il 6MWT; certamente un limite dello studio ammesso dagli stessi autori consisteva nella ritrosia a parteciparvi da parte di chi lamentava grave dispnea da sforzo fisico.

La desaturazione ossiemoglobinica durante lo sforzo fisico è tipicamente più frequente e profonda nei soggetti con ILD che in quelli con BPCO². Una metanalisi² ha mostrato che in acuto supplementi di ossigenoterapia migliorano la distanza percorsa al 6MWT (18,57 m; 95% CI, 11,14-25,99 m) e il punteggio valutato con la scala di Borg per lo sforzo condotto al termine del test (0,37 U; 95% CI, 0,19-0,54 U), ma non quello per la dispnea (MD, -0,72 U; 95% CI, da -1,70 a 0,27). L'*Ambulatory Oxygen in Fibrotic Lung Disease* (AmbOx)⁴ è uno studio *cross-over* randomizzato aperto di 2 settimane condotto in 84 pazienti con ILD fibrotica e ipossiemia da sforzo isolata definita come $SpO_2 < 88\%$ a 6MWT e ha esaminato gli effetti dell'ossigeno ambulatoriale utilizzato durante le attività quotidiane su *health-related quality of life* (HRQL). Il gruppo in ossigenoterapia ha mostrato un miglioramento nel questionario *King's Brief ILD*, sia nel punteggio totale (MD, 3,7; 95% CI, da 1,8 a 5,6; appena al di sotto del MCID stimato a 3,9), che nei domini della dispnea e attività (MD, 8,6; 95% CI, 4,7-12,5) e sin-

tomi toracici (MD, 7,6; 95% CI, 1,9-13,2). Vi era anche un significativo miglioramento del punteggio totale con il *St. George's Respiratory Questionnaire* - SGRQ (MD, -3,6; 95% CI, da -6,7 a -0,6; MCID pari a -4) e in quello per le attività (MD, -7,5; 95% CI, da -12,4 a -2,5), ma non sugli *score* di impatto e sintomi. Un miglioramento significativo e oltre MCID era rilevato per la dispnea valutata con l'*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*, UCSD-SOBQ (95% CI, 3,6-12,4). Il 67% dei partecipanti optò per proseguire AOT anche una volta ultimato lo studio.

Aderenza all'ossigenoterapia e impatto del device

L'aderenza al trattamento prescritto è un problema particolarmente importante per tutte le malattie croniche e anche per i soggetti in LTOT (di solito definita come il rapporto fra le ore giornaliere prescritte e quelle eseguite). Già nello studio controllato NOTT a fronte di una prescrizione di 24 ore giornaliere, il numero medio di ore in cui era praticata la ossigenoterapia era di 17,7 ore al giorno². Dai pochi dati disponibili che hanno valutato l'aderenza a LTOT fra diverse patologie respiratorie, non emerge che soggetti con ILD abbiano una aderenza inferiore a quelli con BPCO¹. Altri problemi di non aderenza in LTOT occorrono se non viene rispettato il flusso prescritto o se lo stesso non risulti adeguato ai bisogni del paziente nelle diverse attività di vita. Un ulteriore problema di non aderenza è associato al device erogante ossigeno. Un device ambulatoriale appare necessario rispetto a fonti fisse per assicurare una aderenza almeno in soggetti con residua mobilità e che escono regolarmente di casa. Nel LOTT⁵ il device ambulatoriale doveva assicurare una durata almeno pari

a 3 ore e peso non superiore a 3 kg. In generale, in soggetti che richiedono un flusso continuo di ossigeno di 3-4 lpm, un *device* portatile di ossigeno liquido può consentire di trascorrere fino a 4-5 ore fuori casa. Esistono evidenze che l'ossigeno liquido, abitualmente usato anche in Italia per LTOT, sia vantaggioso per erogare supplementi di ossigenoterapia ambulatoriali.

Conclusioni

L'American Thoracic Society attraverso l'approccio Delphi ha recentemente aggiornato le indicazioni su LTOT ponendo:

- una forte raccomandazione per l'uso di LTOT nei soggetti con BPCO o ILD e grave ipossiemia;
- una raccomandazione condizionale contro l'uso di LTOT in soggetti con BPCO e moderata ipossiemia cronica a riposo;
- una raccomandazione condizionale per uso ambulatoriale di ossigenoterapia in pazienti con BPCO o ILD con ipossiemia grave durante esercizio fisico e con fonte portatile di ossigeno liquido per chi esce di casa e richiede un flusso continuo durante lo sforzo > 3 lpm².

In attesa che studi in corso portino ulteriori chiarimenti all'argomento e che anche in Italia le vecchie linee guida siano aggiornate un primo rilievo che emerge da tali indicazioni è che la raccomandazione condizionale contro l'uso di LTOT e moderata ipossiemia cronica a riposo è suggerita per i soggetti con BPCO, ma non per quelli in ILD. Molti autori ritengono che la fisiologia di ILD sia differente da quella BPCO e non ritengono che quanto osservato nel secondo caso possa automaticamente essere estrapolato anche nel primo. In attesa di terapie in grado di rallentare l'evoluzione di PF-ILD, si evi-

denzia, da un lato, che l'osservazione del registro svedese, nel periodo fra il 1997 e il 2018 su una coorte di 2.878 soggetti con ILD (di cui 470 e 2.408 rispettivamente con ipossiemia moderata e grave), non confermava vantaggi prognostici in LTOT anche se erogata precocemente¹ e, dall'altro, che molti specialisti al momento ritengono l'ossigenoterapia domiciliare in ILD utile principalmente per alleviare i sintomi. D'altronde, anche in un *consensus statement* eseguito con metodica Delphi vi è stato discreto accordo nel fornire ossigenoterapia con fonte ambulatoriale ai soggetti con ILD, desaturazione ossiemoglobinica durante sforzo fisico (< 90%) e sintomi correlati, mentre minore accordo si è trovato in presenza di desaturazione ma non sintomatologia correlata⁶.

Bibliografia

- 1) PALM A, EKSTRÖM M. Hypoxemia severity and survival in ILD and COPD on long-term oxygen therapy - The population-based DISCOVERY study. *Respir Med* 2021;189:106659.
- 2) JACOBS SS, KRISHNAN JA, LEDERER DJ, ET AL.; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Nursing. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e121-41.
- 3) MOORE RP, BERLOWITZ DJ, DENEHY L, ET AL. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32-7.
- 4) VISCA D, MORI L, TSIPOURI V, ET AL. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:759-70.
- 5) Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. The randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016;375:1617-22.
- 6) LIM RK, HUMPHREYS C, MORISSET J, ET AL.; O₂ Delphi Collaborators. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J* 2019;54:1900421.