

LTOT in BPCO

Vecchie-nuove evidenze e innovazione tecnologica

Andrea Melani

Introduzione

La prescrizione di ossigenoterapia domiciliare continuativa a lungo termine (LTOT) è pratica generalmente affidata all'*expertise* degli pneumologi. Le sue basi scientifiche risalgono a due studi randomizzati¹⁻² dei primi anni Ottanta condotti su soggetti stabili con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e ipossiemia moderata-grave (Tabella 1), dove LTOT migliorò significativamente la sopravvivenza. Da allora LTOT è stata prescritta a migliaia di soggetti con insufficienza respiratoria e non solo con BPCO. Le linee guida delle Società Scientifiche pneumologiche, fondate su questi 2 studi-chiave, raccomandano LTOT in soggetti stabili con ipossiemia a riposo in aria ambiente grave ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg), o anche di grado medio (PaO_2 fra 55 e 59 mmHg) se associata a evidenza di scompenso del cuore destro. In questi anni l'età media e le comorbilità nelle popolazioni ammesse a LTOT sono aumentate, mentre sono migliorati gli altri approcci terapeutici. Recentemente sono state emesse nuove linee guida dalla American Thoracic Society (ATS)³ e pubblicati due ampi studi (Tabella 1) su LTOT che meritano un commento.⁴⁻⁵ Il *Long-Term Oxygen Treatment*

Trial (LOTT)⁴ fu condotto per chiarire l'utilità di LTOT in soggetti con BPCO e ipossiemia stabile di grado lieve-medio a riposo (SpO_2 89-93%) e con significativa desaturazione ossiemoglobinica durante il test del cammino (43% dei partecipanti). In realtà questo secondo criterio di eleggibilità fu aggiunto dopo le difficoltà nell'arruolamento allorché fu anche riformulato l'*outcome* primario che incluse oltre alla mortalità anche il tempo alla prima ospedalizzazione per ogni causa. Il LOTT, che ebbe mediana di *follow-up* di 18,4 mesi, non mostrò alcun significativo vantaggio di LTOT rispetto al placebo, non solo nell'*outcome* primario, ma anche nei secondari che consideravano, fra l'altro, qualità di vita e distanza percorsa al test del cammino; certamente un limite dello studio, ammesso dagli stessi autori, consisteva nella ritrosia a partecipare allo studio stesso da parte di chi lamentava grave dispnea da sforzo fisico. Anche un altro recente studio controllato⁶, valutante se supplementi di ossigenoterapia durante attività riabilitativa fossero in grado di migliorare la capacità di esercizio fisico e la qualità di vita in 111 soggetti stabili con BPCO e desaturazione ossiemoglobinica durante sforzo fisico, non rilevò risultati significativi rispetto al placebo. Il ruolo di LTOT su sopravvivenza di soggetti stabili con BPCO e ipossiemia isolata notturna è stato investigato dallo stu-

U.O.S.A. di Pneumologia clinico-chirurgica (UTIP), Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena, melani@ao-siena.toscana.it

Studio, ref.	N. totale (% maschi)	Età media, anni	PaCO ₂ media, aa, mmHg	PaO ₂ aa, mmHg/ SpO ₂	FEV ₁ % pred	Criteri inclusione	O ₂ terapia	Outcome primario	Altri outcome
MRC ¹	87 (74)	58	50	54	-	PaO ₂ ≤ 60 [§]	15 h/die vs no O ₂ [°]	† 45% vs 67% ^a	≈ osp
NOTT ²	203 (79)	65	44	51	30	PaO ₂ ≤ 55 PaO ₂ ≤ 59 [^]	24 h/die vs 12 [*]	† 22% vs 41% ^b	≈ osp, SIP; MMPI, POMS; pvr, Ht
LOTT ³	738 (73)	69	NA	/89-93%	46	SpO ₂ < 93% o a 6MWT < 90% per ≥ 10 secondi	O ₂ ^{**} vs no O ₂	≈ † hosp	≈ osp, QoL, PFT, 6MWT
INOX ⁴	243 (65)	66	42	67	41	CT90 ≥ 30% ["]	O ₂ notturno vs no O ₂	≈ †P 47,5% vs 54%	≈ osp, AE, SF-36, SGRQ

Tabella 1. Caratteristiche di alcuni studi che hanno valutato il ruolo di LTOT in soggetti con BPCO stabile. Abbreviazioni: ref. = riferimento bibliografico; aa = in aria ambiente a riposo in veglia; ° = non fu fornita alcuna fonte ambulatoriale erogante, mentre la fonte di O₂ era diversa e il flusso di O₂ prescritto era quello minimo titolato a riposo con emogasanalisi arteriosa in grado di determinare una PaO₂ > 60 mmHg. Non era prevista alcuna variazione di flusso durante il sonno o l'esercizio fisico; § = + almeno un precedente episodio di scompenso del cuore destro e FEV₁ < 1,2; ° = valutata a 5 anni di *follow-up*; * = la fonte di O₂ era diversa; solamente i soggetti con ossigenoterapia continuativa riceveranno anche un *device* ambulatoriale erogante O₂. L'ossigenoterapia fu titolata al flusso 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; ^b = valutato a *follow-up* a 2 anni; † = mortalità; osp = ospedalizzazioni; 6MWT = test del cammino di 6 minuti; AE = eventi avversi; Ht = ematocrito; MMPI = *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*; PFT = test di funzionalità polmonare; POMS = *profile of mood states*; pvr = resistenze vascolari polmonari; QoL = valutazione della qualità di vita; SF-36 = *Short-form 36*, questionario sullo stato di salute; SGRQ = *St. George's Respiratory Questionnaire*; SIP = *sickness of impact profile*; ^ = come criteri aggiuntivi erano previsti edema o ematocrito ≥ 55 o p polmonare a ECG (3 mm in II, III, aVF); ≈ = indica assenza di differenze significative fra i gruppi ≈ † hosp = tempo a morte o alla prima ospedalizzazione; ** = ossigenoterapia continuativa (uso medio: 15,1 h/die) e solo durante il sonno e l'esercizio fisico (uso medio pari a 11,3 h/die). Tutti i soggetti in ossigenoterapia riceveranno sia un erogatore stanziale che uno ambulatoriale. Il flusso di ossigeno erogato a riposo era di 2 l/min, ma incrementato al livello minimo che garantiva valori di SpO₂ ≥ 90% durante il cammino; †P = morte o progressione clinica per eleggibilità a LTOT; " = erano inizialmente screenati 720 soggetti; ossigenoterapia era erogata con un concentratore e occhiali a flusso minimo tali da garantire ad un controllo pulsossimetrico notturno almeno il 90% del tempo di registrazione con saturazione > 90%.

dio randomizzato, doppio-cieco, placebo-controllato INOX (*International Nocturnal Oxygen Trial*)⁵ che prevedeva un *outcome* primario composito inclusivo di morte o comparsa di criteri per passaggio a LTOT. INOX, che escludeva soggetti con sindrome delle apnee del sonno (intese come indice di apnea-ipopnea > 14/h), non ha rilevato differenze a 4 anni fra chi praticava LTOT e il gruppo placebo.

Device eroganti ossigenoterapia

L'ossigenoterapia è praticata ricorrendo a ossigeno gassoso (GOX), ossigeno liquido (LOX) o concentratori di ossigeno. GOX, se adeguatamente stoccato, può essere conservato per mesi ed è particolarmente indicato per l'ossigenoterapia temporanea o per poche ore al giorno. È immagazzinato in bombole cilindriche di diverse dimensioni e peso. Il contenuto di GOX dipende

dalle dimensioni e dalla pressione di riempimento delle bombole e le più piccole sono anche considerate dispositivi mobili.

L'ossigeno è un gas a temperatura ambiente, ma passa in forma liquida a $< -240^{\circ}\text{C}$. Poiché circa un litro di ossigeno liquido si espande producendo 860 litri di GOX, LOX offre il vantaggio di immagazzinare grandi quantità di ossigeno in piccoli volumi. Serbatoi contenenti 30-40 litri di LOX mediamente durano 8-10 giorni fornendo ossigeno continuamente a flusso di 2 l/min. I serbatoi più grandi sono anche idonei a trasbordare l'ossigeno in contenitori portatili. LOX è indicato per uso regolare continuativo perché se non usato si hanno comunque perdite per evaporazione pari a 0,5-1 kg al giorno per ogni contenitore.

I concentratori di ossigeno estraggono azoto dall'aria ambiente fornendo un gas contenente $> 90\%$ di ossigeno. I tradizionali concentratori di ossigeno hanno un peso di 10-15 kg, sono alimentati elettricamente e possono ininterrottamente erogare ossigeno a flusso compreso tra 0,5 e 10-15 l/min. Recentemente sono usciti modelli anche in grado di riempire una bombola con GOX per uso ambulatoriale e altri, detti concentratori di ossigeno portatili (POC), di piccole dimensioni e peso, alimentati a batteria (Figura 1). I POC più piccoli hanno produzione di ossigeno nel tempo relativamente limitata e, per ovviarvi, spesso erogano ossigeno in modo intermittente, durante la prima fase dell'inalazione, attraverso un *trigger* solitamente attivato dalla pressione negativa associata all'inalazione. Il tempo di salita, la forma e il volume del bolo di ossigeno possono di solito essere titolati in base al bisogno e *comfort* dell'utente.

Conclusioni

Il recente documento ATS³ raccomanda LTOT per almeno 15 h/die in adulti con



Figura 1. Esempio di concentratore di ossigeno portatile (POC).

BPCO e ipossiemia cronica grave ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg o $\text{SpO}_2 \leq 88\%$) o media (PaO_2 56-59 mmHg o $\text{SpO}_2 = 89\%$) a riposo e con segni di scompenso del cuore destro. In adulti con BPCO e ipossiemia grave durante esercizio fisico ($\text{SpO}_2 \leq 88\%$) suggerisce ossigenoterapia con un *device* ambulatoriale. Esistono molti tipi di *device* ambulatoriali eroganti ossigenoterapia. Nel LOTT il *device* ambulatoriale doveva assicurare una durata almeno pari a 3h e peso non superiore a 3 kg prima della ricarica.⁴ Il documento ATS raccomanda LOX ai soggetti eleggibili per LTOT che escono di casa e richiedono un flusso continuo di O_2 pari ad almeno 3 l/min durante sforzo fisico. È anche riconosciuto che nelle interstiziopatie polmonari diffuse il significato clinico di ossigenoterapia domiciliare è diverso da quello per cui si conduce in BPCO.³

I recenti studi⁴⁻⁶ che non hanno rilevato risultati positivi per LTOT in soggetti con insufficienza respiratoria di grado lieve-medio da BPCO e ipossiemia isolata, notturna, o durante esercizio fisico, hanno dato

base scientifica al ruolo del pulsossimetro, un succedaneo economico e non invasivo dell'emogasanalisi arteriosa che appare sempre più diffuso specie dopo l'era COVID-19. È importante ricordare che il pulsossimetro mantiene alcuni limiti:

- ▶ non fornisce misurazioni essenziali che invece l'emogasanalisi rilascia, come i livelli di anidride carbonica e il pH;
- ▶ le misurazioni possono essere non accurate specie in situazioni cliniche come la bassa perfusione sanguigna o la presenza di movimento;
- ▶ ogni dispositivo utilizza algoritmi proprietari con prestazioni che possono variare ampiamente tra diversi modelli.

È possibile che nuovi modelli di pulsossimetro, come i cosiddetti *wearable* (Figura 2), potranno essere di più facile "usabilità" e

migliorare anche l'accuratezza dei risultati. Questo potrà anche servire a personalizzare la titolazione della ossigenoterapia nei soggetti in LTOT, una pratica sinora manuale e laboriosa, e selezionare con maggior precisione chi possa giovare di ossigenoterapia a fini sintomatici, come può accadere in soggetti con dispnea refrattaria ad altri trattamenti, ma che non si qualificano per LTOT. Sin d'ora i risultati del monitoraggio con pulsossimetro sono trasferibili anche a distanza con interazioni sincrone o asincrone tra *caregiver* e paziente. Probabilmente, in futuro, innovative tecnologie digitali automatizzate potranno modulare continuamente (e vantaggiosamente!) l'erogazione di ossigenoterapia secondo i segnali della pulsossimetria e le indicazioni dei medici.

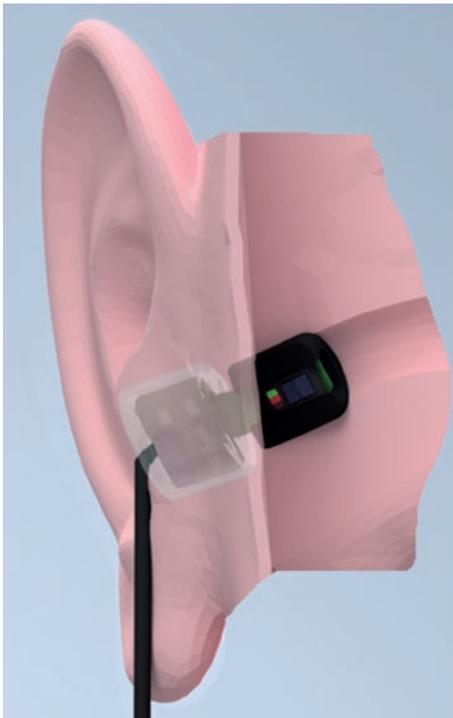


Figura 2. Sensore fotoplestisografico indossabile per pulsossimetria, posizionato nel condotto uditivo.⁷

Bibliografia

- 1) Medical Research Council Working Party. *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema.* Lancet 1981;1:681-6.
- 2) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial.* Ann Intern Med 1980;93:391-8.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) LACASSE Y, SÉRIÈS F, CORBEIL F, ET AL.; INOX Trial Group. *Randomized trial of nocturnal oxygen in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2020;383:1129-38.
- 6) ALISON JA, McKEOUGH ZJ, LEUNG, ET AL. *Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation.* Eur Respir J 2019;53:1802429.
- 7) DAVIES HJ, WILLIAMS I, PETERS NS, MANDIC DP. *In-ear SpO₂: a tool for wearable, unobtrusive monitoring of core blood oxygen saturation.* Sensors 2020;20:4879.