

# Ossigenoterapia a lungo termine. Stato dell'arte dal 2004 a oggi

## Long-term oxygen therapy. State of the art from 2004 to present



Esmeralda Kacerja  
Biagio Carlucci  
Monia Antonella Moio  
Antonio Pontillo  
Domenico Romeo  
Elio Costantino (foto)

UOC Pneumologia UTIIR,  
Ospedale Madonna delle Grazie,  
Matera

### Parole chiave

Ossigenoterapia a lungo termine • Insufficienza respiratoria cronica • Ossigenoterapia notturna • Ossigenoterapia da sforzo

### Key words

Long term oxygen therapy • Chronic respiratory failure • Nocturnal oxygen therapy • Ambulatory oxygen therapy

## Riassunto

L'Ossigenoterapia a Lungo Termine (OTLT) è parte fondamentale della terapia della insufficienza respiratoria cronica nel paziente pneumologico. Sia le ultime Linee Guida (LG) AIPO del 2004 che le numerose LG nazionali e internazionali che si sono susseguite negli anni hanno avuto come capisaldi due lavori risalenti agli anni '80 in cui veniva dimostrata, su un numero relativamente piccolo di pazienti, l'efficacia della OTLT nel migliorare la sopravvivenza di soggetti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

D'altro canto, però, la tematica relativa alla OTLT in pazienti con ipossiemia moderata o latente è piuttosto controversa in quanto vi è una certa discrepanza tra i lavori scientifici (spesso contro) e quanto proposto dalle LG internazionali (spesso a favore). Prendendo inoltre in considerazione l'impatto economico non indifferente della OTLT, pari a più del 15% dei costi annuali diretti per i BPCO<sup>1</sup>, la problematica del suo utilizzo diviene stringente.

Da qui nasce la necessità di una revisione dei dati di letteratura, dal 2004 ad oggi, allo scopo di effettuare un aggiornamento delle raccomandazioni in OTLT e di evidenziare le criticità dell'impiego della OTLT in quei casi in cui le sue indicazioni non siano sostenute da evidenze scientifiche solide, ma che risultano comunque presenti in numerose LG o documenti di indirizzo proposti in letteratura.

## Summary

*The Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) is a fundamental part of the therapy of chronic respiratory failure in the pneumological patient. Both the latest 2004 AIPO guidelines and the numerous national and international guidelines that have followed over the years have had as their cornerstones two works dating back to the '80s in which it was demonstrated, on a relatively small number of patients, the effectiveness of the LTOT in improving the survival of subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). On the other hand, however, the issue of LTOT in patients with moderate or latent hypoxemia is quite controversial because there is a certain discrepancy between the scientific works (often against) and the proposed international guidelines (often in favor). Taking also into consideration the significant economic impact of the LTOT, equal to more than 15% of the annual direct costs for COPDs<sup>1</sup>, the problem of its use becomes stringent.*

*Hence the need for a review of the literature data, from 2004 to today, in order to update the LTOT recommendations and to highlight the criticalities in the use of the LTOT in those cases where its indications are not supported by solid scientific evidence but which are still present in numerous guidelines or address documents proposed in the literature.*

## Introduzione

L'Ossigenoterapia a Lungo Termine (OTLT), ovvero somministrata per almeno 15 ore/die, rappresenta il cardine terapeutico nella correzione della ipossiemia stabile dell'insufficienza respiratoria cronica<sup>2</sup>.

Tra questi distinguiamo i pazienti con ipossiemia severa franca  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg (ovvero  $\leq 7,5$  kPa) e quelli affetti da ipossiemia *borderline*, detta anche moderata con  $\text{PaO}_2$  tra 56 e 60 mmHg (ovvero 7,5 e 8 kPa).

**L'ossigenoterapia a lungo termine rappresenta il cardine terapeutico nella correzione della ipossiemia stabile dell'insufficienza respiratoria cronica.**

La AOT (*Ambulatory Oxygen Therapy*) viene definita come l'ossigenoterapia con *device* portatile durante l'esercizio fisico e durante le attività quotidiane, mentre la NOT (*Nocturnal Oxygen Therapy*) indica l'ossigenoterapia somministrata durante il sonno.



Elio Costantino  
UOC Pneumologia UTIIR,  
Ospedale Madonna delle Grazie  
contrada Cattedra Ambulante  
75100 Matera  
costantino.elio.aipo@gmail.com

Per POT (*Pallative Oxygen Therapy*) si intende la somministrazione palliativa di ossigeno per ridurre la sensazione di dispnea in soggetti con patologie irreversibili o cardio-respiratorie *end-stage*. I benefici sulla sopravvivenza della OTLT nei pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) sono stati dimostrati per la prima volta in due studi pubblicati negli anni '80, lo studio NOTT e lo studio MRC che rappresentano ancora, anche se retrodatati, il fondamento della OTLT nei pazienti BPCO ipossiemicici<sup>3,4</sup>. In questi studi e nello studio *post-hoc* del NOTT<sup>5</sup> è stato dimostrato il miglioramento della sopravvivenza sia nei pazienti con ipossiemia severa stabile che nei pazienti con ipossiemia moderata (PaO<sub>2</sub> tra 56 e 60 mmHg) associata alla presenza di cuore polmonare cronico. Da allora è stato difficile, per motivi etici, proporre studi clinici in cui il braccio placebo non assumesse OTLT. L'assunzione di parametri aggiuntivi all'ipossiemia moderata come la policitemia, la cardiopatia ischemica e le aritmie, è stata riportata in diverse linee guida internazionali e nazionali ad effetto cascata con scarsa documentazione in letteratura<sup>2,3,5</sup>. Anche le indicazioni alla OTLT nelle patologie polmonari non BPCO con ipossiemia sono state estrapolate dalle evidenze di questi studi eseguiti in pazienti con BPCO.

Da qui nasce la necessità di una revisione dei dati di letteratura, dal 2004 ad oggi, allo scopo di effettuare un aggiornamento delle raccomandazioni in OTLT e di evidenziare le criticità dell'impiego della OTLT in quei casi in cui le sue indicazioni non siano sostenute da evidenze scientifiche solide, ma che risultano comunque presenti in numerose linee guida o documenti di indirizzo proposti in letteratura.

Il *Position Paper* AIPO, consultabile online sul sito [www.aiponet.it](http://www.aiponet.it), ha revisionato 192 voci bibliografiche prodotte al 2014 all'agosto 2018 e comprende 45 pagine; la sintesi, di cui questo articolo è produzione, ne può essere un utile compendio.

## Indicazioni alla OTLT nella BPCO

### Ipossiemia continua severa

I dati di letteratura sono solidi a favore della OTLT nei pazienti con ipossiemia continua severa e ne rappresentano l'indicazione assoluta.

**I dati di letteratura sono solidi a favore della OTLT nei pazienti con ipossiemia continua severa e ne rappresentano l'indicazione assoluta.**

Dopo i primi due *trial* pubblicati negli anni '80, altri lavori hanno confermato il ruolo favorevole della OTLT nel miglioramento della sopravvivenza<sup>6,7</sup>, la qualità di vita, la *performance* neuropsichica<sup>8,9</sup> e la riduzione dei costi di ospedalizzazione<sup>10</sup>.

È mandatario prescrivere OTLT a favore di pazienti affetti da BPCO con ipossiemia continua severa (PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg); la prescrizione deve prevedere ≥ 15 ore al giorno di OTLT.

### Ipossiemia continua *borderline* e ipossiemia latente

Nei pazienti con ipossiemia moderata o latente le evidenze scientifiche sull'utilizzo della OTLT non sono altrettanto solide. In due *trial* degli anni '90 non veniva dimostrata l'efficacia sulla mortalità della OTLT nei pazienti con ipossiemia moderata o lieve<sup>11,12</sup>, anche se venivano riportati benefici sulla dispnea e/o su altri sintomi clinici. I risultati erano contrastanti in lavori che prendevano in esame gli effetti sulle ospedalizzazioni<sup>13,14</sup>, sulla *performance* dell'esercizio fisico<sup>15</sup> e sulla qualità di vita<sup>16</sup>.

La AOT è stata storicamente utilizzata nei pazienti con desaturazione da sforzo, ma normossiemicici a riposo, al fine di migliorare la saturazione ossiemoglobinica e la capacità all'esercizio fisico. Una Cochrane del 2005 ha dimostrato il miglioramento di alcuni parametri in corso di esercizio fisico<sup>17</sup> diversamente dai risultati di *trial* a lungo termine *real-life*<sup>14,18</sup> dove non si mostravano sostanziali benefici.

Nel 2015 in una *review* sistematica con metanalisi (18 *trial* e 431 partecipanti) Uronis HE et al.<sup>19</sup> hanno dimostrato tuttavia che l'ossigenoterapia riduceva in maniera significativa la dispnea nei soggetti BPCO con ipossiemia lieve, rispetto a quelli che utilizzavano aria.

Il recente lavoro del *LOTT Research Group*<sup>20</sup> di Albert RK et al., *trial* randomizzato *unblinded*, sembra aver fatto luce sul problema dell'indicazione della OTLT nei pazienti con ipossiemia moderata e latente, rimanendo al momento lo studio più robusto che ha valutato pazienti in OTLT domiciliare con ipossiemia moderata a riposo (SaO<sub>2</sub> tra 89% e 93%), o ipossiemia moderata da sforzo (SaO<sub>2</sub> ≥ 80% per ≥ 5 minuti e < 90% per ≥ 10 secondi al 6 *Minutes Walk Test* o 6MWT); sono stati studiati 738 pazienti di 42 centri tra cui a 220 pazienti con ipossiemia moderata veniva prescritto O<sub>2</sub> per 24 h a 2 litri al minuto, mentre a 148 pazienti con desaturazione moderata da sforzo veniva prescritto O<sub>2</sub> durante sforzo (2 litri al minuto di base con eventuale aggiustamento al fine di mantenere una SaO<sub>2</sub> ≥ 90% per almeno due minuti al 6MWT) e notturno (2 litri al minuto). Tutti utilizzavano ossigeno (liquido o concentratore) + portatile; il *follow-up* durava da 1 a 6 anni. Il gruppo controllo che non faceva uso di ossigenoterapia era costituito da 370 pazienti.

La OTLT non mostrava migliorare la sopravvivenza ed il tempo della prima ospedalizzazione per qualunque causa (*outcome* primari). Anche la valutazione degli altri *outcome* secondari (incidenza di riacutizzazioni, aderenza alla ossigenoterapia, sviluppo di severa desaturazione da sforzo, metri percorsi al 6MWT, qualità di vita, funzione polmonare, frequenza di ospedalizzazioni totali, frequenza di ospedalizzazioni legate alla BPCO, frequenza di ospedalizzazioni non legate alla BPCO, stato nutrizionale, rischio di patologie cardio-

vascolari, funzione neurocognitiva, ansia, depressione) non mostrava differenza significativa tra il gruppo in ossigenoterapia e quello controllo.

Controverso è anche l'utilizzo della OTLT nei pazienti con desaturazione da sforzo in un *setting* rigidamente riabilitativo. Il 47% dei pazienti BPCO che afferiscono ad un programma riabilitativo presenta desaturazione da sforzo al 6MWT<sup>21</sup>. Questo può compromettere l'intensità del *training*; tali pazienti non riescono a tollerare alti carichi di lavoro<sup>22</sup> e questo limita l'efficacia del *training* stesso<sup>23</sup>. La somministrazione di O<sub>2</sub> riduce invece la ventilazione minuto e ritarda quindi l'iperinsufflazione e la conseguente dispnea<sup>24</sup>; pertanto garantisce una maggiore tolleranza ai carichi di lavoro.

Peraltro anche il recente lavoro di Sahin H et al.<sup>25</sup> ha dimostrato che i pazienti BPCO in OTLT beneficiano maggiormente, rispetto ai BPCO non in OTLT, dei programmi di riabilitazione respiratoria, soprattutto riguardo il MWT e la dispnea.

Al momento possiamo affermare che la AOT non migliora la sopravvivenza, il tempo della prima ospedalizzazione per qualunque causa, l'incidenza di riacutizzazioni, l'aderenza alla ossigenoterapia, lo sviluppo di severa desaturazione da sforzo, i metri percorsi al 6MWT, la qualità di vita, la funzione polmonare, la frequenza di ospedalizzazioni totali, la frequenza di ospedalizzazioni legate alla BPCO, la frequenza di ospedalizzazioni non legate alla BPCO, lo stato nutrizionale, il rischio di patologie cardiovascolari, la funzione neurocognitiva, l'ansia, la depressione.

**La AOT, in pazienti che presentano solo desaturazione da sforzo al 6MWT e non eleggibili per OTLT, dovrebbe essere prescritta in un *setting* riabilitativo con verifica del miglioramento della capacità all'esercizio fisico.**

La AOT sembra invece, in un *setting* riabilitativo, migliorare la capacità all'esercizio fisico. Quindi la AOT – in pazienti che presentano solo desaturazione da sforzo al 6MWT e non siano eleggibili per OTLT – dovrebbe essere prescritta in un *setting* riabilitativo con verifica del miglioramento della capacità all'esercizio fisico. La prescrizione di AOT dovrebbe seguire criteri di rigida selezione e periodici controlli, essere riservata a coloro che escono di casa quasi ogni giorno e svolgono quotidianamente una discreta attività fisica.

La eventuale prescrizione di AOT deve fare seguito a un 6MWT in cui si documenta una riduzione al di sotto del 90% della SpO<sub>2</sub> al sesto minuto; la prescrizione deve essere per le ore/die che verosimilmente il soggetto utilizza quotidianamente per l'attività fisica.

Peraltro lo studio LOTT ha messo fortemente in discussione l'indicazione alla OTLT nei pazienti con PaO<sub>2</sub> tra 56 e 60 mmHg, ovvero tra 7,5 e 8 Kpa mediante l'utilizzo di "parametri aggiuntivi".

## OTLT in altre patologie

Per estensione, la OTLT è stata suggerita per patologie diverse dalla BPCO, come le interstiziopatie<sup>26</sup>, l'ipertensione arteriosa polmonare<sup>27</sup>, la fibrosi cistica<sup>28</sup>, le patologie neuromuscolari e della parete toracica, lo scompenso cardiaco congestizio cronico o anche a scopo palliativo.

Nonostante l'uso frequente della OTLT allo scopo di ridurre la dispnea e migliorare la ossiemia vi è una scarsa evidenza circa la sua efficacia in queste patologie e mancanza di RTCs (*Randomized Controlled Trials*) se non nei soggetti che sviluppano ipertensione polmonare secondaria a BPCO, purché retrodatati.

In una *review* sistematica del 2001 Crockett AJ et al.<sup>29</sup> evidenziavano la mancanza di effetti della OTLT sulla sopravvivenza in pazienti con ILD (*Interstitial Lung Diseases*). Peraltro l'ipossiemia durante l'esercizio fisico è una caratteristica frequente nei pazienti con IPF, e tale fattore è strettamente collegato alla prognosi. Non vi sono dati certi sull'efficacia della ossigenoterapia nei pazienti con IPF<sup>30</sup>, ma essa è fortemente raccomandata da molte linee guida<sup>31</sup>.

**Le indicazioni alla OTLT nelle patologie non-BPCO sono estrapolate dalle evidenze nei pazienti con BPCO.**

Possiamo pertanto affermare che le indicazioni alla OTLT nelle patologie non-BPCO sono quindi estrapolate dalle evidenze nei pazienti con BPCO, ma senza delle solide basi provenienti da RCTs. Nelle ILD si potrebbe considerare la possibilità della POT nei casi di severa dispnea accompagnata da ipossiemia lieve. Nelle patologie neuromuscolari e della gabbia toracica, in cui la NIV rappresenta il trattamento di scelta, la OTLT deve essere utilizzata insieme alla NIV nei soggetti in cui l'ipossiemia non viene corretta da quest'ultima.

## NOT (Nocturnal Oxygen Therapy)

L'utilizzo di NOT in pazienti con BPCO avanzata con desaturazione durante il sonno non migliora la qualità del sonno<sup>32</sup>, non migliora l'emodinamica polmonare, non modifica la sopravvivenza<sup>33 34</sup>.

È recentemente partito lo studio protocollo INOX (*International Nocturnal Oxygen*) a cura di Lacasse Y et al.<sup>35</sup>, studio multicentrico, randomizzato controllato in doppio cieco che include pazienti BPCO con insufficienza respiratoria notturna (> 30% del tempo di sonno trascorso con saturazione < 90% in due registrazioni distinte); avrà la durata di tre anni; l'*outcome* primario è costituito dalla mortalità; gli *outcome* secondari includono qualità di vita, *utility measures*, costi e *compliance*.

In attesa dei risultati dello studio INOX la NOT dovrebbe essere prescritta secondo le attuali LG prestando particolare attenzione alla titolazione con saturimetria notturna.

Nella sindrome obesità-ipoventilazione (OHS), carat-

terizzata da obesità, BMI > 30 e insufficienza respiratoria cronica globale da svegli in assenza di altre cause di ipoventilazione, ovvero patologie neuromuscolari o metaboliche o polmonari o della parete toracica<sup>36</sup>, la ossigenoterapia è frequentemente aggiunta alla BILEVEL o alla CPAP<sup>37</sup>.

Uno studio osservazionale<sup>38</sup> riportava che nei pazienti con OHS l'ossigenoterapia era un fattore indipendente correlato alla mortalità. Mentre un altro lavoro<sup>39</sup> non giungeva alle medesime conclusioni. Due studi<sup>40-41</sup> hanno riportato un incremento della PaCO<sub>2</sub> a seguito della esposizione a 20 minuti di ossigeno a concentrazioni intermedie o elevate in una discreta percentuale di pazienti con OHS stabile. Recentemente, nel 2016, una *post-hoc* analisi di un *trial* randomizzato controllato<sup>42</sup> ha studiato il ruolo della ossigenoterapia a medio termine in 302 pazienti con OHS trattati con NIV, CPAP o solo con modifica degli stili di vita (gruppo controllo). Gli autori hanno rilevato che la ossigenoterapia a medio termine interferiva marginalmente sui test di funzionalità respiratoria, sulla qualità di vita, sui parametri polisonnografici e sui sintomi.

Pertanto i pazienti con OSA, OHS, *Overlap Syndrome* non devono essere trattati con NOT. Il supplemento di ossigeno in corso di NIV deve essere considerato nei soggetti in cui vi è indicazione a tale trattamento.

I soggetti con scompenso cardiaco cronico possono presentare ipossiemia notturna correlata a ipoventilazione notturna, alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione e a disturbi respiratori sonno correlati [(DRS) dovuti ad apnea centrale (CSA) associato a *Cheyne-Stokes* (CSR)].

A parte alcuni studi non randomizzati<sup>43-44</sup> in cui si registra un miglioramento dell'AHI e del tempo di sonno, due studi RCT su soggetti con scompenso cardiaco cronico severo e CRS mostravano un significativo miglioramento con NOT del tempo totale di sonno<sup>45-46</sup>, nonché delle apnee centrali, ma non dei sintomi correlati alla frammentazione del sonno<sup>46</sup>. Non si documentava un miglioramento dei parametri ecocardiografici, una riduzione del BNP, una riduzione delle aritmie durante il sonno<sup>43-44-46-47</sup>, ma solo un modesto miglioramento della classe NYHA<sup>48</sup>. Contrastanti i dati sulla qualità di vita<sup>46-49-50</sup> e la capacità cognitiva<sup>46-49</sup>; la NOT sembra migliorare la capacità all'esercizio fisico<sup>48-51</sup>.

Quindi la NOT può essere prescritta in pazienti con scompenso cardiaco cronico e terapia medica massimale, documentata ipossiemia notturna, ma senza OSA o OHS e che non presentino i criteri prescrittivi per la OTLT.

**La NOT può essere prescritta in pazienti con scompenso cardiaco cronico e terapia medica massimale, documentata ipossiemia notturna, ma senza OSA o OHS e che non presentino i criteri prescrittivi per la OTLT.**

Il flusso di O<sub>2</sub> dovrebbe essere basso, il miglioramento dei DRS verificato con MCR o polisonnogram-

ma, il miglioramento della ipossiemia notturna verificato con saturimetria notturna.

I pazienti con insufficienza respiratoria cronica ipercapnica e ipossiemia notturna, non eleggibili per OTLT, potrebbero utilizzare la NOT in associazione alla NIV<sup>52</sup>.

## POT (*Palliative Oxygen Therapy*)

Negli ultimi anni si è registrato un incremento della POT nei pazienti *end stage*; lo studio di Gershon AS et al.<sup>53</sup> ha evidenziato che nella decade 2004-2014 nei pazienti BPCO *end-life* si è registrato un incremento dell'1% annuo dei servizi di terapia palliativa, nonché dell'1,1% della POT, mentre l'utilizzo degli oppioidi è rimasto stabile intorno al 40% dei pazienti. È anche possibile che la riduzione della dispnea sia solo un beneficio soggettivo ed in qualche misura palliativo; è stato infatti visto che i *caregiver* di pazienti *end-stage lung* in OTLT ne riferiscono un beneficio sulla dispnea refrattaria anche in assenza di ipossiemia dimostrabile<sup>54</sup>. Una recente Cochrane del 2016<sup>55</sup> che includeva 33 studi e 901 pazienti BPCO con ipossiemia lieve o non ipossiemiche trattati con OTLT rilevava una riduzione significativa della dispnea durante esercizio e attività fisica rispetto al placebo ariale, ma non migliorava la qualità di vita. Nei pazienti neoplastici spesso è consentita la OTLT a scopo palliativo, ma non è stata dimostrata l'efficacia rispetto alla somministrazione di aria ancorché in un numero limitato di pazienti<sup>56</sup>. Il lavoro RCT di Abernethy<sup>57</sup> non mostrava invece differenze comparando aria con POT nella misurazione della dispnea e qualità di vita. Alle stesse conclusioni giungeva il lavoro di Currow<sup>58</sup>. L'aggiunta di POT alla terapia con oppioidi non aggiunge ulteriore miglioramento della dispnea<sup>59</sup>.

Pertanto i pazienti affetti da neoplasia o patologie cardiorespiratorie *end-stage* non devono essere trattati con POT se non ipossiemiche o con ipossiemia lieve. Opportuna è invece la terapia con oppioidi.

## Bibliografia

- 1 Chapman KR, Bourbeau J, Rance L. *The burden of COPD in Canada: results from the confronting COPD survey*. *Respir Med* 2003;97(Suppl C):S23-31.
- 2 Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al.; British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. *British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults*. *Thorax* 2015;70(Suppl 1):i1-i143.
- 3 *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial*. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
- 4 *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema*. *Report of the Medical Research Council Working Party*. *Lancet* 1981;1:681-6.
- 5 Timms RM, Khaja FU, Williams GW. *Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease*. *Ann Int Med* 1985;102:29-36.
- 6 Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. *Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long-term domiciliary oxygen therapy*. *Thorax* 1987;42:105-10.

- 7 Corrado A, De Paola E, Messori A, et al. *The effect of intermittent negative pressure ventilation and OTLT for patients with COPD. A four year study.* Chest 1994;105:95-9.
- 8 Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, et al. *Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease.* Arch Intern Med 1983;143:1941-7.
- 9 Heaton T, Lewis C, Young P, et al. *OTLT improves HRQL.* Respir Med 2004;98:285-93.
- 10 Brambilla I. *Influenza della OTLT sulla qualità di vita e sulla durata della degenza ospedaliera. Risultati di una indagine su 104 pazienti ipossiemicici.* Medicina Toracica 1989;11:279-85.
- 11 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. *A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients.* Eur Respir J 1999;14:1002-8.
- 12 Górecka D, Gorzelak K, Suwinski P, et al. *Effect of longterm oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia.* Thorax 1997;52:674-9.
- 13 O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. *Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:892-8.
- 14 Ringbaek T, Martinez G, Lange P. *The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients: a randomized study.* Chron Respir Dis 2013;10:77-84.
- 15 Emtner M, Porszasz J, Burns M, et al. *Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients.* Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1034-42.
- 16 Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, et al. *Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the longterm oxygen treatment trial.* Chest 2010;138:179-87.
- 17 Bradley JM, O'Neill B. *Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004356.
- 18 Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. *A randomized trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnea but without resting hypoxaemia.* Thorax 2011;66:32-7.
- 19 Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, et al. *Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis.* Thorax 2015;70:492-4.
- 20 Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al.; The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. *A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation.* N Engl J Med 2016;375:1617-27.
- 21 Jenkins S, Hill K, Cecins NM. *State of the art: how to set up a pulmonary rehabilitation program.* Respirology 2010;15:1157-72.
- 22 Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation.* Am J Respir Crit Care Med 2013;188:e13-64.
- 23 Casaburu R, Patessio A, Iou F, et al. *Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease.* Am Rev Respir Dis 1991;143:9-18.
- 24 Bradley JM, O'Neill B. *Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004356.
- 25 Sahin H, Varol Y, Naz I, Tuksavul F. *Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients receiving long-term oxygen therapy.* Clin Respir J 2018;12:1439-46.
- 26 Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. *Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society.* Thorax 2008;63(Suppl 5):v1-58.
- 27 Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practical guidelines.* Chest 2007;131:1917-28.
- 28 Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. *Cystic adult care: consensus conference report.* Chest 2004;125:1S-39S.
- 29 Crockett AJ, Cranston JM, Antic N. *Domiciliary oxygen for interstitial lung disease.* Cochrane Database Syst Rev 2001;3:CD002883.
- 30 Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A. *Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment and prognosis.* Clin Med Insights Crit Respir Pulm Med 2015;9(Suppl 1):179-85.
- 31 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. *An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.* Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.
- 32 McKeon JL, Murree-Allen K, Saunders NA. *Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease.* Thorax 1989;44:184-8.
- 33 Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al. *Survival in COPD patients with a daytime PaO<sub>2</sub> greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation.* Chest 1992;101:649-55.
- 34 Fletcher EC, Lockett RA, Goodnight-White S, et al. *A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mmHg.* Am Rev Respir Dis 1992;145:1070-6.
- 35 Lacasse Y, Bernard S, Sériés F, et al.; International Nocturnal Oxygen (INOX) Research Group. *Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a study protocol for the INOX trial.* BMC Pulm Med 2017;17:8.
- 36 Jindal SK. *Long term oxygen therapy-it is still relevant?* J Thorac Dis 2017;9:E266-8.
- 37 Ekström M. *Clinical usefulness of long-term oxygen therapy in adults.* N Engl J Med 2016;375:1683-4.
- 38 Priou P, Hamel JF, Person C, et al. *Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome.* Chest 2010;138:84-90.
- 39 Borel JC, Burel B, Tamisier R, et al. *Comorbidities and mortality in hypercapnic obese under domiciliary noninvasive ventilation.* PLoS One 2013;8:e522006.
- 40 Wijesinghe M, Williams M, Perin K, et al. *The effect of supplemental oxygen on hypercapnia in subjects with obesity associated hypoventilation: a randomized, crossover, clinical study.* Chest 2011;139:1018-24.
- 41 Holler CA, Harmer AR, Maxwell LJ, et al. *Moderate concentrations of supplemental oxygen worsen hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome: a randomized crossover study.* Thorax 2014;69:346-53.
- 42 Swedish national register for respiratory failure (Swedevox). Annual Report 2014. Available from: [www.ucr.uu.se/swedevox](http://www.ucr.uu.se/swedevox) (accessed 19 February 2016).
- 43 Krachman SL, Nugent T, Crocetti J, et al. *Effects of oxygen therapy on left ventricular function in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure.* J Clin Sleep Med 2005;1:271-6.
- 44 Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, et al. *Effects of nasal O<sub>2</sub> on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure.* Sleep 1999;22:1101-6.

- 45 Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, et al. *The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure.* Ann Int Med 1989;111:777-82.
- 46 Stamiforth AD, Kinnear WJM, Starling R, et al. *Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration.* Eur Heart J 1998;19:922-8.
- 47 Suzuki J, Ishihara T, Sakurai K, et al. *Oxygen therapy prevents ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure and sleep apnea.* Circ J 2006;70:1142-7.
- 48 Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, et al. *Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea.* Circ J 2009;73:1255-62.
- 49 Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, et al. *Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure.* J Am Coll Cardiol 1996;27:1486-90.
- 50 Paul B, Joseph M, De Pasquale CG. *Domiciliary oxygen therapy improves sub-maximal exercise capacity and quality of life in chronic heart failure.* Heart Lung Circ 2008;17:220-3.
- 51 Brostrom A, Hubbert L, Jakobsson P, et al. *Effects of long-term nocturnal oxygen treatment in patients with severe heart failure.* J Cardiovasc Nurs 2005;20:385-96.
- 52 Suntharalingam J, Wilkinson T, Annandale J, et al. *British Thoracic Society quality standards for home oxygen use in adults.* BMJ Open Resp Res 2017;4:2000223.
- 53 Gershon AS, Maclagan LC, Luo J, et al. *End of life strategies among patients with advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).* Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1389-96.
- 54 Collier A, Dreaden K, Phillips JL, et al. *Caregivers' perspectives on the use of long-term oxygen therapy for the treatment of refractory breathlessness; a qualitative study.* J Pain Symptom Manage 2017;53:33-9.
- 55 Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. *Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy.* Cochrane Database Syst Rev 2016;11:CD006429.
- 56 Cranston JM, Crockett A, Currow D. *Oxygen therapy for dyspnea in adults.* Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD004769.
- 57 Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. *Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnea: a double-blind, randomized controlled trial.* Lancet 2010;376:784-93.
- 58 Currow DC, Agar M, Smith J, et al. *Does palliative home oxygen improve dyspnea? A consecutive cohort study.* Palliat Med 2009;23:309-16.
- 59 Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. *Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study.* Support Care Cancer 2009;17:367-77.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

L'ATTESA DEL PIACERE È ESSA STESSA IL PIACERE

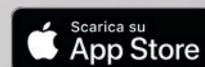
G. E. Lessing



FIRENZE TI ASPETTA!



SCARICA  
L'APP DI  
AIPO CONGRESSI



WWW.PNEUMOLOGIA2019.IT