

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05220307

Iltterapi til interstitielle lungesygdomme

Søren Ramsdal Sørensen¹, Elisabeth Bendstrup^{2, 3} & Jesper Rømhild Davidsen^{1, 4, 5}

1) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Center for Sjældne Lungesygdomme, Afdeling for Lungesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 4) Ambulatorium for lungebindevævssygdomme og sjældne lungesygdomme, Odense Universitetshospital, 5) Forskningsenhed for Lungemedicin, Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V05220307

HOVEDBUDSKABER

- Ny viden om iltbehandling til patienter med interstitielle lungesygdomme afventes fra igangværende randomiserede kliniske studier.
- Der er begrænset evidens for den terapeutiske effekt af kontinuerlig iltbehandling.
- Ny forskning påviser øget livskvalitet ved brug af iltterapi under anstrengelse.

Hypoxæmi er et udtryk for nedsat iltmætning i blodet og fører til utilstrækkelig iltmætning i vævet, hypoksi. Ved sygdomsprogression hos patienter med kroniske lungesygdomme forværres lungernes evne til gasudveksling, indtil patienter oplever hypoxæmi selv i hvile. Hvilehypoxæmi defineres klassisk som i **Tabel 1**, og her er iltbehandling i hjemmet (**Figur 1**) en potentiel behandling [1]. Globalt har der været stigende brug af ilt de senere år, og nationale tal fra Sverige viser en stigning i incidensen af iltterapi i hjemmet fra 3,9 til 14,7 pr. 100.000 indbyggere fra 1987 til 2015 [2].

TABEL 1 Oversigt over graden af hvilehypoxæmi.

| | PaO₂, kPa |
|--|-----------------------------|
| Normalområde i hvile | 9,6-13,7 ^a |
| Moderat hvilehypoxæmi | 7,4-8,0 ^b |
| <i>Eller</i> | |
| Moderat hvilehypoxæmi med hypoksisk organskade | 8,0-8,7 |
| Svær hvilehypoxæmi | < 7,4 ^b |
| <i>Eller</i> | |
| Svær hvilehypoxæmi med hypoksisk organskade | 7,4-8,0 |

a) For personer > 40 år.

b) [1].

FIGUR 1 Patient, der får iltterapi i hjemmet.
Gengivet med patientens tilladelse.



De to største grupper af lungesygdomme, som fører til behandling med ilt, er kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og interstitielle lungesygdomme (ILS). Til trods for at de to sygdomsgrupper deler samme kliniske billede med progression af dyspnø og begrænsninger i fysisk formåen, er der stor forskel i sygdommenes patofysiologiske baggrund for hypoxæmi og dermed også sygdomsspecifik viden om iltbehandling.

ILS repræsenterer en heterogen sygdomskategori med mere end 200 forskellige typer, hvor idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er den hyppigst forekommende. ILS kategoriseres i de idiopatiske interstitielle pneumonier med ukendt ætiologi samt i interstitielle pneumonier med kendt ætiologi med relation til eksempelvis systemiske bindevævssygdomme, lægemidler og arbejdsrelateret ILS. ILS præsenterer sig ved affektion af samtlige af lungens væv som bronkier, alveoler, interstitium og kar og viser sig typisk ved inflammation og/eller fibrosedannelse. Dette skader lungevævet, så evnen til oxygenering af blodet bliver nedsat, og man i sidste ende

udvikler hypoxæmisk respirationssvigt. Ved KOL er det alveolerne, der bliver skadet, så den alveolære ventilation bliver nedsat, og man i sidste ende udvikler hyperkapnisk respirationssvigt grundet nedsat evne til at udskille CO₂. Et nyt svensk populationsstudie viser, hvordan hypoxæmi er en stærk markør for dårlig prognose ved ILS, og at KOL-patienter med hypoxæmi til sammenligning overlever længere [3].

Studier, der er mere end 20 år gamle, er fortsat med til at danne grundlag for såvel danske som internationale retningslinjer for langtidsoxygenterapi (LTOT) af kronisk hypoxæmi til patienter med ILS [4, 5]. I disse studier har man ikke kunnet påvise en effekt på overlevelse, og retningslinjerne baseres derfor på en antagelse om en gavnlige effekt på overlevelse ved iltbehandling af patienter med ILS ekstrapoleret fra ældre studier med KOL-populationer [6, 7]. I The Medical Research Council Trial fra 1981 randomiserede man 87 patienter med KOL med hvilehypoxæmi til LTOT eller ingen iltterapi og fandt ved femårs followuppen overlevelse i LTOT-gruppen på 55% mod 33% i gruppen uden iltterapi [6]. Det blev også undersøgt i The Nocturnal Oxygen Therapy Trial fra 1980, hvor 203 patienter med KOL og hvilehypoxæmi blev randomiseret til enten LTOT eller natlig oxygenterapi (NOT). Her fandt man en dobbelt så høj mortalitet i gruppen, som fik NOT, sammenlignet med gruppen, som fik LTOT (hazard ratio på 1,94) [7]. Et stort studie fra 2016 med deltagelse af 738 patienter med KOL med moderat hvilehypoxæmi randomiseret til LTOT eller ingen iltterapi og fulgt i 1-6 år, kunne dog ikke bekræfte disse resultater [8]. I dette studie kunne man hverken identificere en signifikant forskel i mortalitet eller i tid til første indlæggelse uanset årsag [8].

Generelt må man fortsat kategorisere vores viden om iltbehandling til patienter med ILS som særdeles sparsom, og en fordring for at kunne forbedre brug og selektion af iltbehandling forudsætter således fremtidig forskning inden for dette felt.

Denne artikel sætter fokus på iltbehandling af ILS og den tilgængelige viden herfor. Dette inkluderer LTOT ved kronisk hypoxæmi, NOT ved natlig desaturation og ambulant oxygenterapi (AOT) ved anstrengelsesrelateret desaturation og dyspnø. Definitioner fremgår af Tabel 2.

TABEL 2 Oversigt over typer af iltterapi.

| Navn | Forkortelse | Beskrivelse | Behandling |
|------------------------|-------------|---|--|
| Kontinuerlig iltterapi | LTOT | Kontinuerlig ilt ved kronisk hypoxæmi | Iltterapi i hjemmet i 15-24 h i døgnet |
| Natlig iltterapi | NOT | Iltterapi ved natlig desaturation | Iltterapi i hjemmet om natten |
| Ambulant iltterapi | AOT | Iltterapi ved anstrengelsesrelateret desaturation og dyspnø | Iltterapi i hjemmet i forbindelse med anstrengelse |

EVIDENS FOR LANGTIDSOXYGENTERAPI OG OVERLEVELSE VED KRONISK HYPOXÆMI HOS PATIENTER MED INTERSTITIELLE LUNGESYGDOMME

I Danmark overvejes ilt til behandling af ILS, når patientens saturation uden ilttilskud er < 92%, og LTOT er indiceret ved hvilehypoxæmi med PaO₂ < 7,3 kPa eller < 8 kPa ved samtidig pulmonal hypertension [9]. LTOT skal påbegyndes i en klinisk stabil og optimalt behandlet tilstand, og iltterapien skal have en effekt på ilttrykket uden samtidig udvikling af hyperkapnisk acidose. Den foreliggende viden om LTOT's effekt på overlevelse hos patienter med ILS er begrænset, hvad gennemgangen af nedenstående artikler tydeliggør.

I et Cochranereview fra 2010 [4] blev data fra et upubliceret randomiseret klinisk forsøg beskrevet, hvor 62 patienter med ILS og hviledyspnø deltog [10]. Her fandt man ingen signifikant forskel i mortalitet, når man

sammenlignede den gruppe, der modtog LTOT, med den gruppe, der ingen iltbehandling fik. Begge grupper havde en mortalitet på 91% efter tre år. Denne tendens er sidenhen observeret i flere studier, bl.a. i et registerstudie fra 2000, hvor man i en population af 487 patienter med ILS undersøgte LTOT's effekt på overlevelse [5]. I multivariate analyser fandt man ingen signifikant forskel på mortaliteten mellem de patienter, der hhv. modtog og ikke modtog LTOT. I et nyligt registerstudie fra 2021 fandt man heller ingen forskel i mortalitet, når man sammenlignende patienter med ILS med svær hvilehypoxæmi behandlet med LTOT med patienter med ILS med moderat hvilehypoxæmi uden behandling med LTOT [1]. Studiet satte dog efterfølgende spørgsmålstegn ved, om der kunne være et terapeutisk potentiale i at give LTOT allerede ved moderat hvilehypoxæmi [1], og dette blev efterfølgende undersøgt i et svensk longitudinalt kohortestudie baseret på nationale registerdata fra 17.084 deltagere [3]. Heller ikke i dette studie kunne man vise en signifikant forskel i mortalitet mellem patienter med ILS med moderat og svær hypoxæmi, selvom alle inkluderede fik LTOT.

Trods den begrænsede evidens for effekten af LTOT på overlevelse ved patienter med ILS med svær hvilehypoxæmi anbefalede en Delphi-spørgeskemaundersøgelse publiceret i 2019 foretaget blandt 45 internationale ILS-eksperter dog fortsat LTOT til denne gruppe ved tilstedeværelse af hvilehypoxæmi (100% enighed) eller anstrengelsesrelateret hypoxæmi (74% enighed) [11]. Samme konklusion blev draget i den kliniske retningslinje for LTOT til kroniske lungesygdomme, som American Thoracic Society publicerede i 2020 til trods for netop mangel på studier, der påviste effekt af LTOT på patienter med ILS [12]. Som i de danske retningslinjer [9] henvises der her til de to ældre randomiserede studier blandt patienter med KOL [6, 7].

Studier om brugen af LTOT til patienter med ILS har primært benyttet mortalitet som endepunkt, og øvrige endepunkter er kun sparsomt undersøgt, herunder effekten af LTOT på helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL). I et studie af *Tomioaka et al* fandt man, at LTOT havde negativ indflydelse på HRQoL hos patienter med IPF [13]. Det var dog uklart, hvorvidt studiets resultater var biased af den forventelige sygdomsprogression for patienterne med IPF, hvilket der ikke var justeret for.

EVIDENS FOR ILTTERAPI VED NATLIG DESATURATION HOS PATIENTER MED INTERSTITIELLE LUNGESYGDOMME

Effekten af NOT på mortaliteten hos patienter med NOT er yderst sparsomt undersøgt, og i stedet har der været fokus på at reducere natlig desaturation. Ved søvn er patienter med ILS i særlig grad udsat for desaturation grundet hypoventilation, ofte defineret som en saturation under 90% i over 10% af den samlede sovetid [14]. Obstruktiv søvnapnø er ligeledes en velkendt komorbiditet hos patienter med ILS og kan medvirke til natlig hypoxæmi [15]. I et systematisk review af *Khor et al* fra 2021 fandt man, at natlig desaturation var konsistent associeret med nedsat diffusionskapacitet og samtidig en surrogatmarkør for udvikling af pulmonal hypertension og dermed en potentiel prædikator for en forringet prognose [14].

Et studie af *Vázquez et al* fra 2001 inkluderede 19 patienter med ILS og en kontrolgruppe på 14 raske og undersøgte deres søvn med og uden NOT [16]. Ved brug af NOT faldt hjertefrekvens og respirationsfrekvens (RF), dog uden at RF nåede ned på samme niveau som hos kontrolpersonerne, ligesom der ikke blev påvist en signifikant effekt på søvnkvaliteten. I et randomiseret dobbeltblindet case-crossover-studie af *Aghbari et al* fra 2016 undersøgte man 12 patienter med ILS, som modtog NOT eller placebo i en måned [17]. I studiet fandt man, at med NOT desaturerede patienterne med ILS 6,2% af sovetiden sammenlignet med desaturation 37,9% af sovetiden uden NOT. Patienterne oplevede dog ikke en subjektiv effekt målt på HRQoL [17].

EVIDENS FOR ILTTERAPI VED ANSTRENGELSESRELATERET DESATURATION OG DYSPNØ HOS PATIENTER MED INTERSTITIELLE SYGDOMME

Patienter med ILS oplever hyppigst dyspnø og ledsagende desaturation ved fysisk anstrengelse. Effekten af AOT

på dyspnø er omdiskuteret, og aktuelt anbefales AOT ikke i Danmark [9]. I et randomiseret case-crossover-studie af *Nishiyama et al* fra 2013 blev 20 patienter med ILS gangtestet i 6 min uden AOT eller med AOT på 4 l/min [18]. Dyspnøoplevelsen blev efterfølgende evalueret med Borgs dyspnøskala uden signifikant forskel. I et nyere case-crossover-studie fra 2021 udførte man ligeledes 6-minutters gangtest hos 47 patienter med ILS, og modsat fund fra *Nishiyama et al*'s studie observerede man her en signifikant forlænget gangdistance på gennemsnitlig 345 m, når de fik AOT, sammenlignet med 242 m ved dem, der ikke fik AOT [19]. Herudover oplevede de patienter, der fik AOT, en signifikant reduktion i dyspnø og angst målt på hhv. Borgs dyspnøskala og ved efterfølgende interview.

Effekten af AOT over længere tid er umiddelbart kun undersøgt i et case-crossover-studie af *Visca et al*, hvor 84 patienter med ILS blev fulgt, mens de enten fik AOT eller placebo i to uger [20]. Under brugen af AOT fandt man en signifikant forbedring i HRQoL målt vha. King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire [21].

DISKUSSION

Til trods for mere end 50 års erfaring med iltbehandling er evidensen for iltbehandling og dens forskellige modaliteter (LTOT, AOT, NTOT) til patienter med ILS inkonsistent grundet viden baseret på få og metodologisk mangelfulde kliniske studier. På trods af manglende evidens på området er iltterapi til patienter med ILS en behandlingsform med potentielt positive effekter for den enkelte patient, og det understreges indirekte ved, at gældende retningslinjer fortsat anbefaler brug. Positivt er det f.eks., at studier, som undersøger brugen af AOT, indikerer at kunne reducere dyspnø og øge funktionsniveau og livskvalitet. Imidlertid kan brugen af AOT også have den modsatte effekt med sygeliggørelse og isolering af patienten i hjemmet.

Heldigvis bringer fremtiden os ny viden om de forskellige iltbehandlinger til patienter med ILS. I et igangværende studie undersøges det, om der er potentielle forskelle i mortaliteten hos patienter, der får hhv. 15 timers iltterapi og 24 timers iltterapi. Sekundært undersøges det, om der er forskelle i bl.a. HrQoL i de to grupper [22]. Er den terapeutiske effekt af kontinuerlig ilt begrænset, er det afgørende, at den i stedet har en positiv effekt på livskvalitet, for at den opleves som effektiv af den enkelte patient. Der mangler fortsat viden om netop andre endepunkter end mortalitet i relation til iltbehandling hos patienter med ILS. Her tyder den nyeste viden på, at AOT kan have en plads i behandlingen af ILS, både hvad angår HrQoL, dyspnø og fysisk formåen. Tre igangværende studier med fokus på langtidseffekten af AOT følger patienter i hhv. to, tre og seks måneder med disse endemål [23-25].

Vi afventer således igangværende studier, som kan medvirke til at afklare iltterapiens plads i behandling af patienter med ILS. Gennem disse studier håber vi inden for nærmeste fremtid at kunne opnå klarhed over iltterapiens betydning for overlevelse, HrQoL og symptomreduktion. Vigtigst er dog henvisning til diagnostik og korrekt opstart af iltterapi, således at patienter med ILS får den iltterapi, der findes mest velindiceret.

Korrespondance *Jesper Rømhild Davidsen*. E-mail: jesper.roemhild.davidsen@rsyd.dk

Antaget 14. september 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. november 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2022;184:V05220307

SUMMARY

Oxygen therapy and interstitial lung disease

Søren Ramsdal Sørensen , Elisabeth Bendstrup & Jesper Rømhild Davidsen

Ugeskr Læger 2022;184:V05220307

Oxygen is a standard treatment for patients with chronic lung diseases and hypoxemia. The two main groups of lung diseases leading to oxygen treatment is chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and interstitial lung disease (ILD). Several guidelines for home oxygen therapy for patients with ILD is, however, based on older observation and extrapolations from studies on COPD. This review focuses on the different oxygen treatment modalities for patients with ILD focusing on present evidence and upcoming trials that might change the oxygen therapy approach for patients with ILD.

REFERENCER

1. Khor YH, Harrison A, Robinson J et al. Moderate resting hypoxaemia in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2001563.
2. Ekström M, Ahmadi Z, Larsson H et al. A nationwide structure for valid long-term oxygen therapy: 29-year prospective data in Sweden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3159-3169.
3. 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.
4. Crockett AJ, Cranston JM, Antic N. Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(3):CD002883.
5. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1172-8.
6. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1(8222):681-6.
7. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93(3):391-8.
8. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617-27.
9. Ringbæk T, Jensen MS, Løkke A et al. Iltbehandling i hjemmet, 2021 <https://lungemedicin.dk/iltbehandling-i-hjemmet/> (06. maj 2022).
10. Braghiroli A, Ioli F, Spada EL et al. LTOT in pulmonary fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1993;48(5):437-40.
11. Lim RK, Humphreys C, Morisset J et al. Oxygen in patients with fibrotic interstitial lung disease: an international Delphi survey. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900421.
12. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ et al. 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(10):e121-e41.
13. Tomioka H, Imanaka K, Hashimoto K, Iwasaki H. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – cross-sectional and longitudinal study. *Intern Med*. 2007;46(18):1533-42.
14. Khor YH, Ng Y, Sweeney D, Ryerson CJ. Nocturnal hypoxaemia in interstitial lung disease: a systematic review. *Thorax*. 2021;76(12):1200-1208.
15. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-778.
16. Vázquez JC, Pérez-Padilla R. Effect of oxygen on sleep and breathing in patients with interstitial lung disease at moderate altitude. *Respiration*. 2001;68(6):584-9.
17. Al Aghbari J, Wong K, Lau E et al. Supplemental oxygen improves sleep disordered breathing but not quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology Conference: 2016 annual scientific meetings of the thoracic society of*

- australia and new zealand and the australian and new zealand society of respiratory science, TSANZSRS 2016 Perth, WA
australia Conference start: 20160401 Conference end: 20160406 Conference publication: (var.pagings). 2016;21:147.
18. Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med.* 2013;107(8):1241-6.
 19. Ora J, Coppola A, Perduno A et al. Acute effect of oxygen therapy on exercise tolerance and dyspnea perception in ILD patients. *Monaldi Arch Chest Disease.* 2021;92(2).
 20. Visca D, Mori L, Tsiouri 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(10):759-770.
 21. Prior TS, Hilberg O, Shaker SB et al. Validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):255.
 22. Registry-based treatment duration and mortality in long-term oxygen therapy (REDOX) (REDOX). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03441204>.
 23. High oxygen delivery to preserve exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis patients treated with nintedanib (HOPE-IPF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551068>.
 24. A randomized controlled trial of ambulatory oxygen versus air via portable concentrator in chronic interstitial lung disease. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000054314>.
 25. PFOX: pulmonary fibrosis ambulatory oxygen trial (PFOX). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737409>.