

# ORIGINAL ARTICLE

## Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD A Randomized Clinical Trial

🔗 Kazuma Nagata<sup>1</sup>, Takeo Horie<sup>2</sup>, Naohiko Chohnabayashi<sup>3</sup>, Torahiko Jinta<sup>3</sup>, Ryosuke Tsugitomi<sup>3</sup>, Akira Shiraki<sup>4</sup>, Fumiaki Tokioka<sup>5</sup>, Toru Kadowaki<sup>6</sup>, Akira Watanabe<sup>7</sup>, Motonari Fukui<sup>8</sup>, Takamasa Kitajima<sup>8</sup>, Susumu Sato<sup>9</sup>, Toru Tsuda<sup>10</sup>, Nobuhito Kishimoto<sup>11</sup>, Hideo Kita<sup>12</sup>, Yoshihiro Mori<sup>13</sup>, Masayuki Nakayama<sup>14</sup>, Kenichi Takahashi<sup>15</sup>, Tomomasa Tsuboi<sup>16</sup>, Makoto Yoshida<sup>17</sup>, Osamu Hataji<sup>18</sup>, Satoshi Fuke<sup>19</sup>, Michiko Kagajo<sup>4</sup>, Hiroki Nishine<sup>20</sup>, Hiroyasu Kobayashi<sup>21</sup>, Hiroyuki Nakamura<sup>22</sup>, Miyuki Okuda<sup>23</sup>, Sayaka Tachibana<sup>24</sup>, Shohei Takata<sup>25</sup>, Hisayuki Osoreda<sup>26</sup>, Kenichi Minami<sup>27</sup>, Takashi Nishimura<sup>28</sup>, Tadashi Ishida<sup>5</sup>, Jiro Terada<sup>29</sup>, Naoko Takeuchi<sup>30</sup>, Yasuo Kohashi<sup>31</sup>, Hiromasa Inoue<sup>32</sup>, Yoko Nakagawa<sup>33</sup>, Takashi Kikuchi<sup>33</sup>, and Keisuke Tomii<sup>1</sup>; on behalf of FLOCOP Study Investigators

# Stabil Hiperkapnik KOAH Hastalarında Evde Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi

ARAŞ. GÖR. İZZET GEZMİŞ  
DOÇ. DR. ASLI GÖREK DİLEKTAŞLI

- ▶ Am J Respir Crit Care Med Vol 206, Iss 11, pp 1326–1335, Dec 1, 2022

# SUNUM PLANI

- ▶ Gerekçe-Amaç
- ▶ Yöntemler
- ▶ Ölçümler ve Sonuçlar
- ▶ HFNC(High Flow Nasal Cannula)
- ▶ Materyal/Metod
- ▶ Müdahaleler-Takip Ve Ölçümler
- ▶ Sonuçlar

- ▶ **Gerekçe:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığının neden olduğu kronik hiperkapnik solunum yetmezliği için yüksek akımlı nazal kanül kullanmanın uzun vadeli etkileri belirsizliğini korumaktadır
- ▶ **Amaçlar:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığının neden olduğu kronik hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda uzun süreli yüksek akımlı nazal kanülü kullanımının alevlenme sayısını azaltıp azaltmadığını ve diğer fizyolojik parametreleri iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmek

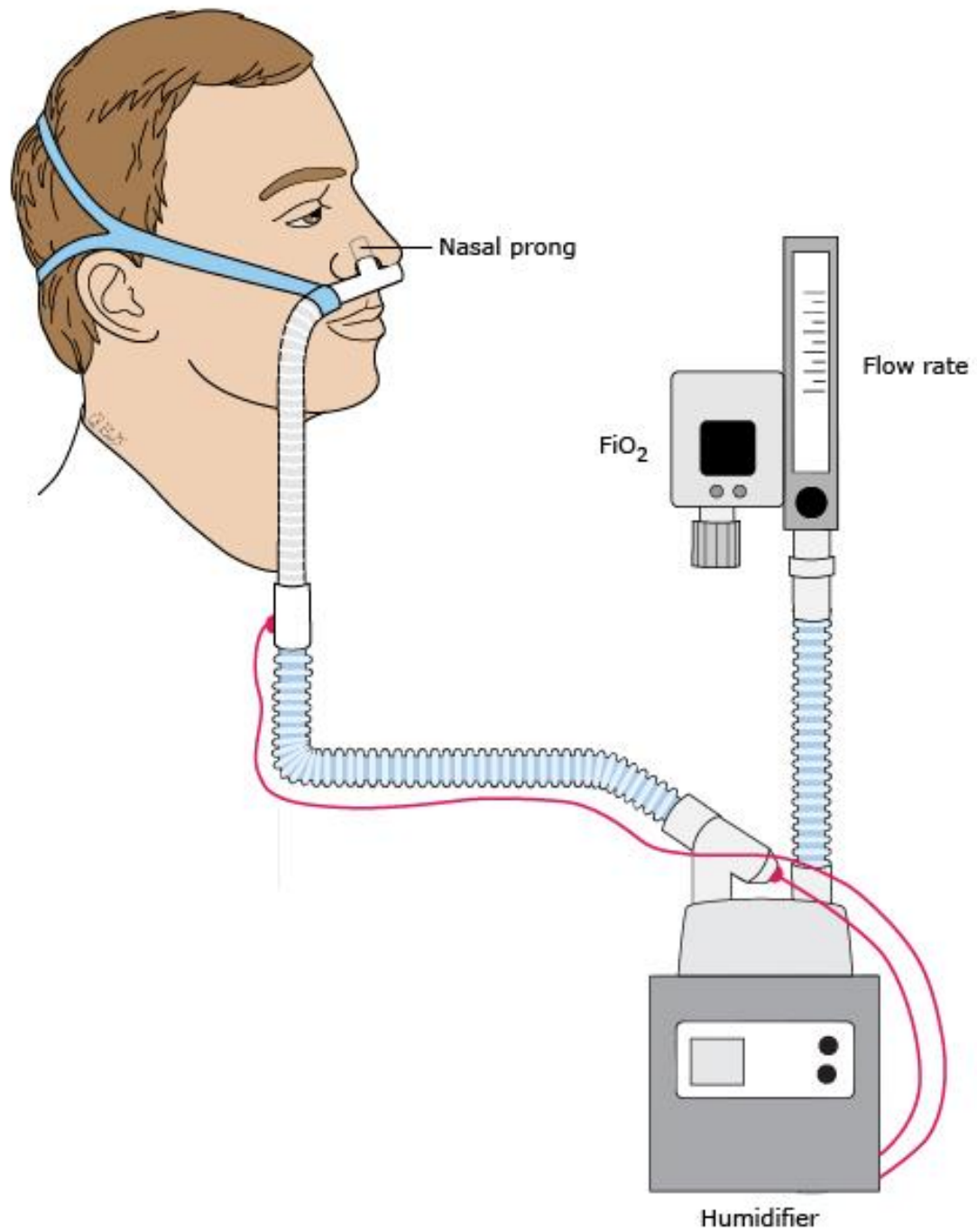
- ▶ **Yöntemler:** Gündüz hiperkapnisi olan 40 yaşından büyük 104 katılımcıyı uzun süreli oksijen tedavisi (>1 ay için>16 saat/gün) almış randomize yüksek akımlı nazal kanül/uzun süreli oksijen tedavisi ve uzun süreli oksijen tedavisi gruplarına atanmış
- ▶ **Birincil sonlanım noktası orta veya şiddetli alevlenme sayısı**
- ▶ Arteriyel kan gazı değerleri, periferik oksijen saturasyonu, pulmoner fonksiyon, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorları ve 6 dakikalık yürüyüş testinde başlangıçtaki değişiklikleri karşılaştırıldı

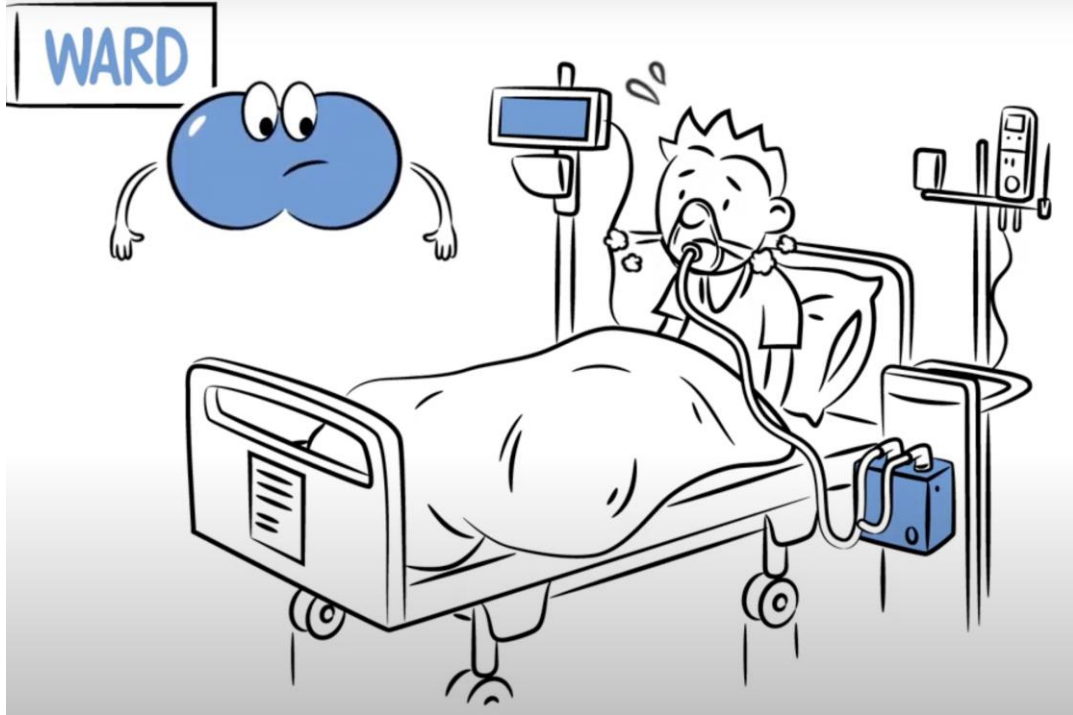
- ▶ **Ölçümler ve Ana Sonuçlar**, HFNC, orta/şiddetli alevlenme oranını önemli ölçüde azalttığı ve orta/şiddetli alevlenmeler yaşanmadan geçen sürede artış kaydedildi
- ▶ HFNC, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorlarını, periferik oksijen saturasyonunu ve spesifik pulmoner fonksiyon parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdi
- ▶ **Sonuçlar**; Yüksek akışlı nazal kanül, stabil hiperkapnik kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve alevlenme öyküsü olan hastalar için makul bir terapötik seçenektir

- ▶ İleri evre KOAH, ciddi hava akımı sınırlaması, sınırlı performansa ve sistemik komplikasyonlara neden olarak, genellikle hiperkapni veya hipoksi ile karakterize edilen kronik solunum yetmezliğine yol açar
- ▶ Hastalarda kronik hiperkapnik solunum yetmezliği geliştiğinde, prognozları ve durumları kötüleşir

Mekanizma	Klinik
Küçük, esnek nazal kanül	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gelişmiş hasta konforu</li></ul>
Isı ve nemlendirme	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yolu sekresyonlarının atılmasını kolaylaştırır</li><li>• Hava yolu kurummasını ve epitelyal hasarı önler</li><li>• Solunum işinde azalma</li><li>• Hasta konforunu artırır</li></ul>
Nazofaringeal ölü boşluğun yıkanması	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventilasyon ve oksijen iletimi</li></ul>
Pozitif ekspirasyon sonu (PEEP) etkisi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Solunum işini azaltır</li><li>• Oksijenasyonu artırır</li></ul>
Yüksek nazal akış hızı	<ul style="list-style-type: none"><li>• İletilen oksijen fraksiyonunun (<math>FiO_2</math>) güvenilir şekilde iletilmesi</li><li>• İyileştirilmiş solunum paterni (örn. artan tidal hacim, azalan solunum hızı)</li></ul>







# Clinical application of high flow therapy

## High Flow Device

flow rate	FiO2
<input type="text"/>	<input type="text"/>
temperature setting	<input type="text"/>

### Settings and Controls:

- ~~inspiratory pressure~~
- ~~PEEP / CPAP~~
- ~~back-up respiratory rate~~
- ~~inspiratory time~~

### Alarms:

- ~~patient ventilatory~~

### Monitoring:

- ~~tidal volume~~
- ~~i:e~~
- ~~loops~~
- ~~waveforms~~

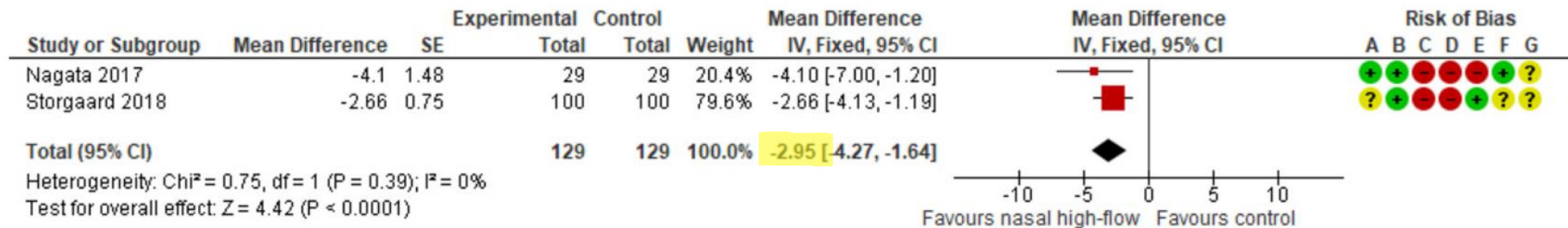


- ▶ **Birkaç randomize çalışmanın** yakın tarihli bir meta-analizi, HFNC'nin stabil KOAH'lı hastalarda PaCO<sub>2</sub>'yi, alevlenme sayısını azalttığını ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini (HRQOL) iyileştirdiği gösterilmiş
- ▶ Danimarka'da , kronik hipoksemik solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastaların dahil edildiği 12 aylık HFNC kullanımının etkisini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada, HFNC kullanımı KOAH alevlenme ve hastaneye yatış sayısını azalttığı gösterilmiş

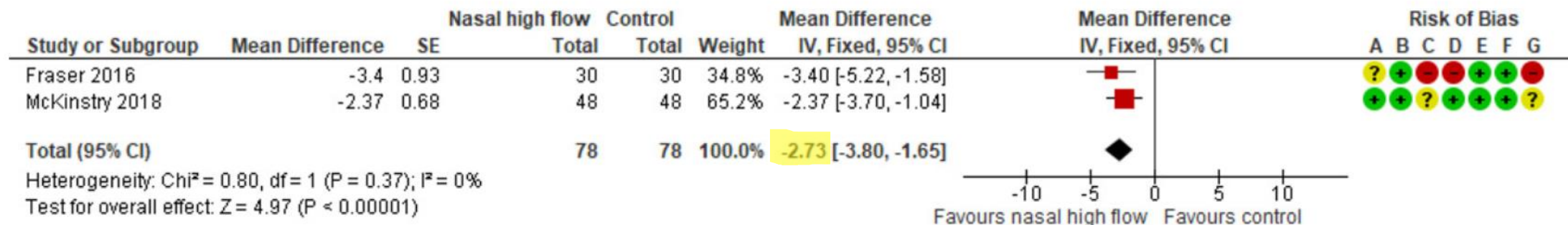
-Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, Medrinal C, Combret Y, Patout M, et al. Nasal high flow for stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. COPD 2019;16:368–377

-Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:1195–1205.

A



B

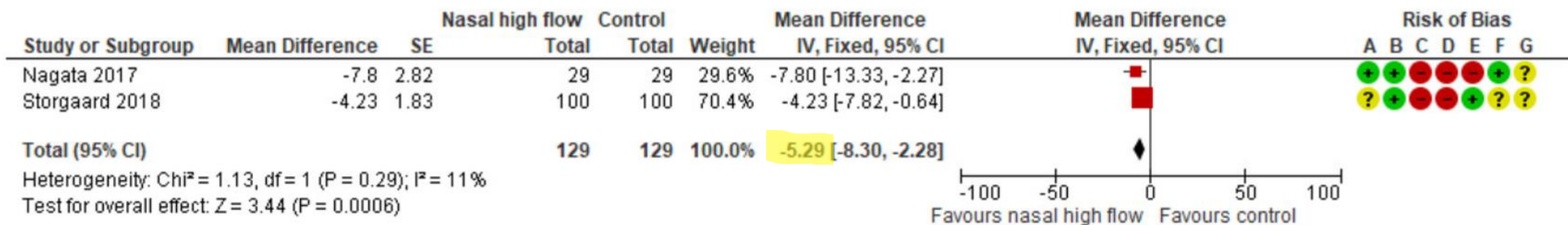


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figure 3.** Long-term (A) and short-term (B) effects of nasal high-flow on arterial carbon dioxide pressure (mmHg).





Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figure 4.** Long-term effects of nasal high-flow on quality of life (Saint George’s Respiratory Questionnaire, %).

## Bu meta-analizin ana bulguları;

- ▶ PaCO<sub>2</sub>'yi (yaklaşık -3mmHg) önemli ölçüde azalttığı
- ▶ Yaşam kalitesini ve solunum düzenini önemli ölçüde artırdığı
- ▶ KOAH'ın akut alevlenmelerini azalttığı saptanmıştır
- ▶ HFNC nin mortalite, hastaneye yatış oranı, pulmoner fonksiyon ve egzersiz kapasitesi üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır

## Materyal-Metod (dahil etme ve dışlama kriterleri)

- ▶ RKÇ, Japonya'da 42 farklı merkezden,
  - ▶ 40 yaş üstü stabil (son 4 hafta içinde alevlenme olmayan) KOAH GOLD evre 2-4 +
  - ▶ gündüz hiperkapni bulunan ( $\text{PaCO}_2 >45$  mm Hg ve  $\text{pH} >7.35$ ) +
  - ▶ en az 1 ay boyunca günde  $>16$  saat LTOT alan +
  - ▶ son 1 yıl içinde alevlenme (orta veya şiddetli alevlenme) geçiren hastalar dahil edilmiş

▶ Çalışma grupları: **uzun süreli oksijen tedavisine (LTOT) veya HFNC (HFNC/LTOT) + LTOT**

- ▶ Tüm hastalar, kayıt sırasında USOT'a ek olarak GOLD kılavuzlarına göre optimal tıbbi tedavi almıştır



## Müdahaleler

### LTOT

Oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) >%88 olacak şekilde müdahale edildi

### HFNC + LTOT

- Gündüz LTOT
- myAIRVO cihazı ile birlikte 30-40 L/dak akış hızlarında uyku sırasında >4 saat/gece HFNC kullandı
- Gece oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) >%88 olacak şekilde müdahale edildi

## Takip ve Ölçümler

- ▶ 52 haftalık çalışma dönemi boyunca tüm katılımcılar 4 haftalık takiplerde görüldü
- ▶ Üç ana semptomdan en az ikisi (dispne, balgam pürülansı veya balgam hacminin kötüleşmesi)  $\geq 2$  gün devam ederse KOAH alevlenmesi teşhis edildi
- ▶ Orta derecede KOAH alevlenmesi, sistemik kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle tedaviyi gerektiren olarak tanımlandı

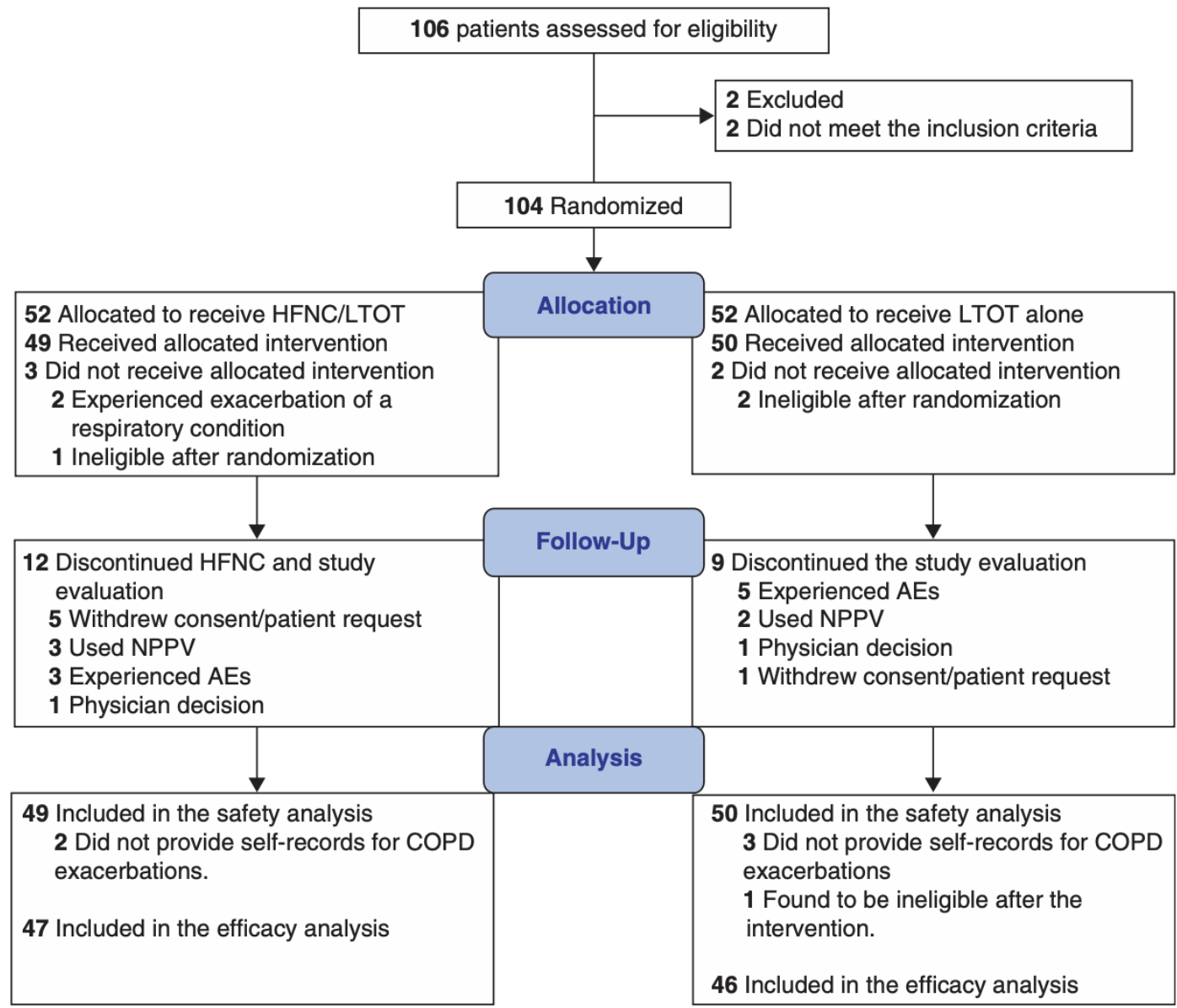
## Çalışma Çıktıları

- ▶ Birincil sonlanım noktası,
- ▶ **52 haftalık dönem boyunca orta/şiddetli KOAH alevlenme sayısı**

HFNC/LTOT'daki ortalama orta/şiddetli alevlenme oranı  
LTOT'takinden daha düşük saptanmıştır( $P = 0.002$ )

- ▶ İkincil sonlanım noktaları,
  - ▶ İlk KOAH alevlenmesine kadar geçen zaman (tüm şiddet dereceleri, orta/şiddetli ve yalnızca şiddetli), fizyolojik parametrelerdeki değişikliklerin ve diğerlerinin zamanıydı

- ▶ Bařlangıçta 104 hasta kaydedildi
- ▶ 5 hasta çalışma tedavisi eksikliği nedeniyle dışlandı
- ▶ 6 hasta KOAH alevlenmeleri için kayıt sağlamadığından çıkartıldı; bu nedenle tam analiz setinde 93 hasta vardı (HFNC/LTOT, 47 hasta; LTOT, 46 hasta)
- ▶ HFNC/LTOT grubunda 12 hasta ve LTOT grubunda 9 hasta müdahalelerin değerlendirmesini sonlandırdı



**Figure 1.** Flow diagram of participant inclusion and exclusion. AE = adverse event; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HFNC = high-flow nasal cannula oxygen therapy; LTOT = long-term oxygen therapy; NPPV = noninvasive positive pressure ventilation.

**Table 1.** Patient Demographic Data, Smoking Status, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Stage, and Prescribed Drugs

Characteristic	HFNC/LTOT, n (%)	LTOT, n (%)
Sex		
Male	44 (89.8)	44 (88.0)
Female	5 (10.2)	6 (12.0)
Age, yr		
Mean	72.9	75.16
SD	7.43	6.67
BMI, kg/m <sup>2</sup>		
Mean	20.21	20.38
SD	3.57	3.64
Smoking history		
Current	0 (0.0)	2 (4.0)
Past	48 (98.0)	48 (96.0)
Never	1 (2.0)	0 (0.0)
Cigarettes per day, n		
Mean	31.67	30
SD	14.7	13.85
Yr		
Mean	39.63	39.84
SD	11.17	9.35
GOLD stage		
2	1 (2.0)	4 (8.0)
3	10 (20.4)	11 (22.0)
4	38 (77.6)	35 (70.0)
LAMA*		
N	1 (2.0)	7 (14.0)
Y	48 (98.0)	43 (86.0)
LABA*		
N	2 (4.1)	4 (8.0)
Y	47 (95.9)	46 (92.0)
Inhaled steroids*		
N	22 (44.9)	19 (38.0)
Y	27 (55.1)	31 (62.0)
Arterial blood gas		
pH		
Mean	7.38	7.39
SD	0.02	0.02
P <sub>aCO<sub>2</sub></sub>		
Mean	51.38	50.50
SD	4.96	5.03
P <sub>aO<sub>2</sub></sub>		
Mean	80.37	84.10
SD	21.75	21.85
Pulmonary function		
FEV <sub>1</sub>		
Mean	0.64	0.66
SD	0.22	0.19
Percent predicted FEV <sub>1</sub>		
Mean	25.59	27.08
SD	8.40	8.94
FEV <sub>1</sub> /FVC		
Mean	32.65	32.53
SD	8.86	10.14

*Definition of abbreviations:* BMI = body mass index; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; HFNC = high-flow nasal cannula oxygen therapy; LABA = long-acting  $\beta$ -agonist; LAMA = long-acting muscarinic agent; LTOT = long-term oxygen therapy.

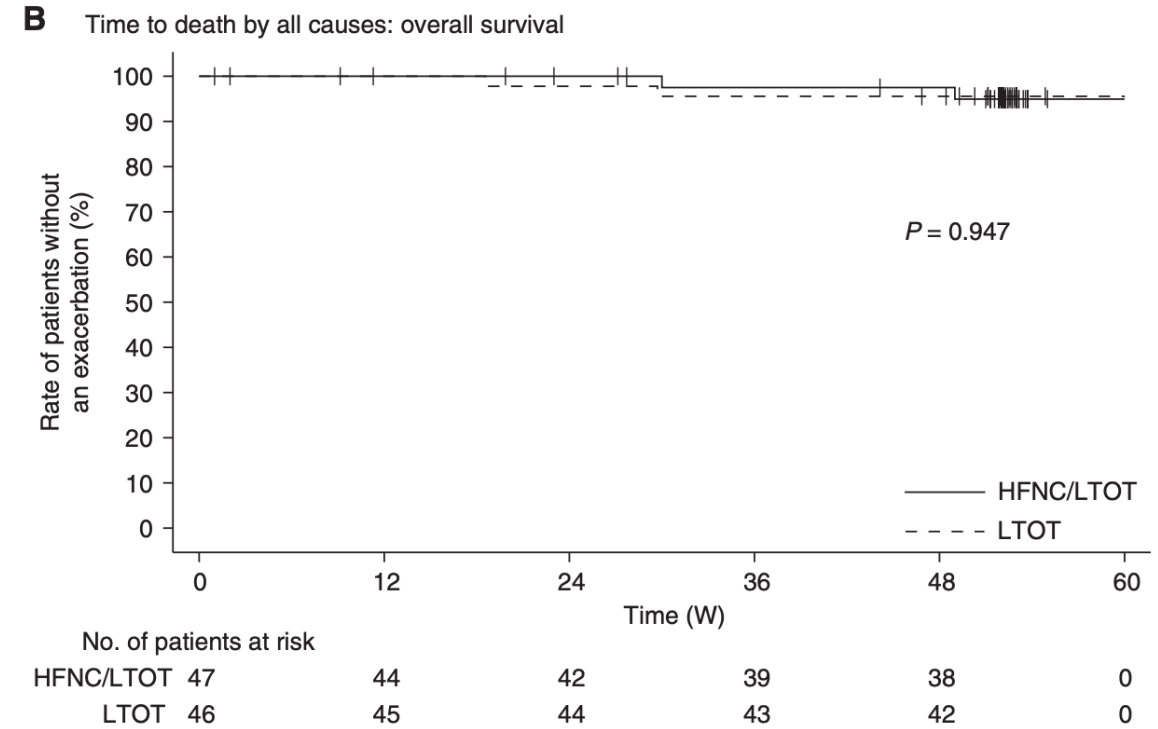
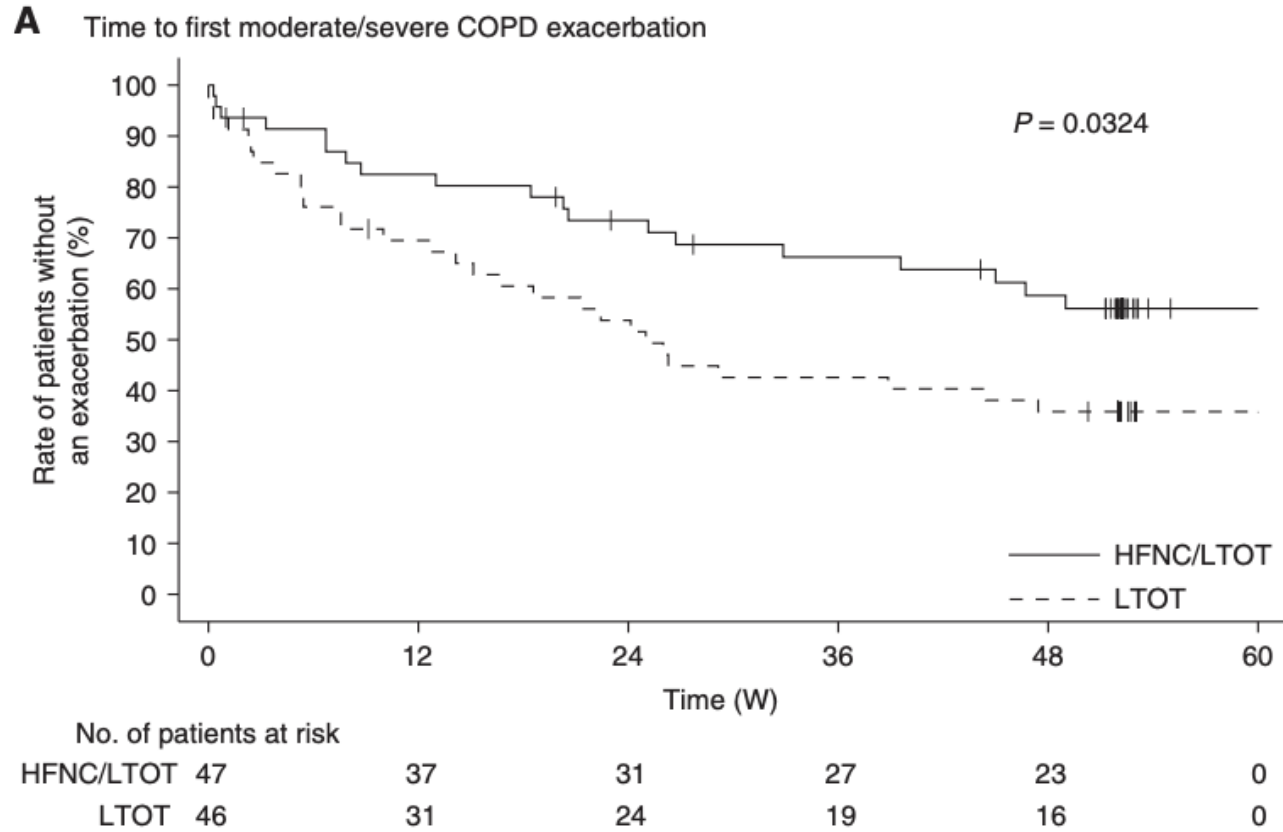
\*Duplicate counts.

# Tedaviler

- ▶ HFNC/LTOT ortalama kullanımı  $7\pm3$  saat/gün
- ▶ HFNC/LTOT ve LTOT gruplarının ortalama oksijen akımı sırasıyla  $1.53\pm0.95$  ve  $1.64\pm1$  L/dk
- ▶ HFNC/LTOT ortalama akış hızı  $28.5\pm4.57$  L/dk



- ▶ LTOT grubunda ilk orta/şiddetli KOAH alevlenmesi için ortalama süre 25 (14,1-47.4) haftaydı
- ▶ HFNC/USOT grubunda şiddetli KOAH alevlenmesine kaydedilmedi.LTOT ve HFNC/LTOT gruplarında 52. haftada alevlenme olmayan hastaların oranları sırasıyla %35.9 ve %56.1 idi



**Figure 2.** Time to the first moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation and overall survival (OS). The upper (A) and lower (B) graphs show the Kaplan-Meier curves for the time to the first moderate or severe COPD exacerbation and OS, respectively. The solid and broken lines indicate the high-flow nasal cannula oxygen therapy/long-term oxygen therapy (HFNC/LTOT) and LTOT-alone groups, respectively. W = weeks.

## St. George'un Solunum Anketi;

- ▶ 24 haftalık toplam puan ( $P = 0.044$ ) ve 12 haftalık etki puanı ( $P = 0.028$ ) gruplar arasında önemli farklılıklar gösterdi
- ▶ Gruplar arasında şiddetli solunum yetmezliği istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark gözlemlenmedi

## Arteriyel Kan Gazı Analizleri ve SpO<sub>2</sub>;

- ▶ 12,24 ve 52. haftalar arasında PaCO<sub>2</sub> ortalama farkı
- ▶ HFNC/LTOT ve LTOT arasında PaCO<sub>2</sub> anlamlı fark sadece 12.haftaydı(P=0.039)
- ▶ SPO2 de anlamlı fark yoktu (p=0.331)

- ▶ 6 dk yürüme testi;
- ▶ 12, 24 ve 52. haftada, tedavi grupları arasında yürüme mesafesindeki değişikliklerin değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi
- ▶ HFNC/LTOT ve LTOT grupları arasında, FVC'de anlamlı fark izlenmedi

**Table 2.** Summary of Results for Primary and Selected Secondary Endpoints at 52 Weeks

Endpoints	Items	Statistics	HFNC/LTOT (n = 47)	n	LTOT (n = 46)	n	P Values
Primary	COPD exacerbation rate (moderate/severe)	Ratio of the mean count (95% CI)	Reference level		2.85 (1.48–5.47)		0.002
		Unadjusted mean count (SD)	1.0 (1.8)		2.5 (3.8)		
Secondary	COPD exacerbation rate (severe)	Ratio of the mean count (95% CI)	Reference level		1.54 (0.74–3.22)		0.250
		Unadjusted mean count (SD)	0.3 (0.5)		0.5 (0.9)		
	COPD exacerbation rate (all)	Ratio of the mean count (95% CI)	Reference level		1.40 (0.91–2.16)		0.126
		Unadjusted mean count (SD)	3.8 (4.0)		5.3 (4.4)		
	Modified MRC scale score at 52 wk	Count	Grade 0	0	Grade 0	0	0.922
			Grade 1	2	Grade 1	3	
			Grade 2	10	Grade 2	9	
			Grade 3	17	Grade 3	21	
			Grade 4	7	Grade 4	7	
	SpO <sub>2</sub> , %*	LSM (SE)	1.01 ± 0.33%	37	−0.20 ± 0.32%	40	0.010
	pH <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	7.38 (0.03)	37	7.38 (0.04)	38	0.118
		Difference <sup>‡</sup>	0.00 (0.03)	37	−0.01 (0.03)	38	
	PaCO <sub>2</sub> <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	50.87 (8.28)	37	51.65 (8.57)	38	0.520
		Difference <sup>‡</sup>	0.54 (7.23)	37	1.54 (6.13)	38	
	PaO <sub>2</sub> <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	84.82 (23.36)	37	77.37 (14.53)	38	0.063
		Difference <sup>‡</sup>	4.21 (26.51)	37	−7.04 (24.94)	38	
	VC <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	2.24 (0.50)	36	2.27 (0.61)	39	0.351
		Difference <sup>‡</sup>	−0.04 (0.27)	35	0.03 (0.33)	36	
	FVC <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	2.05 (0.56)	36	2.07 (0.63)	39	0.888
		Difference <sup>‡</sup>	−0.02 (0.31)	35	−0.03 (0.33)	38	
	FEV <sub>1</sub> <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	0.66 (0.25)	36	0.65 (0.21)	39	0.265
		Difference <sup>‡</sup>	0.00 (0.07)	35	−0.02 (0.08)	39	
	DLCO <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	6.90 (2.21)	30	6.18 (3.32)	28	0.850
		Difference <sup>‡</sup>	−0.35 (1.68)	21	−0.46 (2.04)	15	
	6-min-walk distance <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	238.5 (88.62)	32	222.25 (109.96)	36	0.177
		Difference <sup>‡</sup>	8.80 (72.17)	31	−12.85 (55.34)	34	
	Time to NIV <sup>†</sup>	Sample mean (SD)	188.0 ± 8.9	3	234.7 ± 178.3	3	NA

*Definition of abbreviations:* CI = confidence interval; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HFNC = high-flow nasal cannula oxygen therapy; LSM = least squares mean; LTOT = long-term oxygen therapy; MRC = Medical Research Council; NA = not applicable; NIV = noninvasive ventilation; SpO<sub>2</sub> = oxygen saturation as measured by pulse oximetry; VC = vital capacity.

\*LSM at 52 weeks.

<sup>†</sup>Changes in the sample means at 52 weeks.

<sup>‡</sup>Difference between the baseline and 52-week data.

## Sınırlamalar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır;

- ▶ Hastalar ve klinisyenler bir plasebo cihaz tanımlayabilirdi
- ▶ Hastaları akışa, sıcağa ve neme karşı körleştirmenin zorluğu göz önüne alındığında, plasebo bir cihazın kullanılması imkansızdı
- ▶ Birincil sonlanım noktası için istatistiksel gücün yeterli olduğunu tahmin edilmesine rağmen, hedef örneklem büyüklüğüne ulaşılamadı

## Sonuç olarak;

- ▶ KOAH alevlenme öyküsü olan stabil hiperkapni hastalarında, HFNC orta veya şiddetli KOAH alevlenme sayısını azalttı
- ▶ 52 haftalık çalışma süresi boyunca orta veya şiddetli KOAH alevlenmesi yaşanmadan geçen sürede artış kaydedildi
- ▶ Verilerimiz bu iyileşmenin altında yatan mekanizmaları net bir şekilde açıklayamamış olsa da, HFNC kullanımı bu tür hastalar için makul bir terapötik seçenek olabilir



► TEŞEKKÜR EDERİM..