

La termoplastica bronchiale: l'opinione degli esperti

Bronchial thermoplasty: an expert opinion

Riassunto

La termoplastica bronchiale è una procedura non-farmacologica eseguita mediante broncoscopia che attraverso l'erogazione di radiofrequenze sulla parete bronchiale, mira a ridurre la muscolatura liscia delle vie aeree e si propone quale strumento terapeutico per l'asma bronchiale severo dell'adulto, non controllato con la terapia medica ottimale. Studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia della termoplastica bronchiale a breve e lungo termine, con benefici persistenti per almeno 5 anni. La termoplastica bronchiale determina nella maggior parte dei pazienti trattati un migliore controllo dell'asma ed un miglioramento della qualità della vita, essendo in grado di ottenere una significativa riduzione delle esacerbazioni severe, delle visite in pronto soccorso per riacutizzazioni, dell'uso di farmaci all'occorrenza.

In questo lavoro sono puntualizzate le indicazioni a tale trattamento, definiti i criteri per selezionare i pazienti e descritte le modalità di effettuazione della procedura.

In supplementi reperibili on-line, si propongono un modello di consenso informato (che può essere utilizzato per i pazienti candidati a termoplastica bronchiale) ed una valutazione economica relativa al trattamento.

Summary

Bronchial thermoplasty is a non-drug treatment for non-controlled asthma performed by bronchoscopy, involving the delivery of radiofrequency energy into the bronchial tree, able to reduce the smooth muscle of the airway wall. This treatment is indicated for adult severe asthma, not well controlled with medical therapy. Randomized clinical studies showed the safety and the efficacy of bronchial thermoplasty, with beneficial effects lasting at least 5 years. Bronchial thermoplasty improves asthma control and quality of life in most of the treated patients, decreasing the incidence of severe exacerbations, the number of emergency room visits and the use of rescue medication.

This paper analyzes the indications for bronchial thermoplasty, the criteria to select candidate patients and the modalities for performing the procedure.

On-line supplements report a model of informant consent form and a value dossier with some economical considerations.

Asma grave: opzioni terapeutiche disponibili

Le Linee Guida GINA 2014 definiscono l'asma come una malattia eterogenea, generalmente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree, che si manifesta clinicamente con sintomi, variabili nel tempo e nella severità, quali respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, associati a limitazione del flusso espiratorio variabile¹.

L'obiettivo principale della gestione della malattia è raggiungere e mantenere il controllo dell'asma, valutato mediante l'a-

nalisi combinata della frequenza dei sintomi diurni e notturni, dell'utilizzo dei farmaci all'occorrenza, della limitazione nella vita quotidiana, del tasso di riacutizzazioni e del livello di funzionalità polmonare (Tabella I).

L'asma grave è definito come asma non controllato che può determinare il rischio di frequenti riacutizzazioni severe (o morte) e/o effetti collaterali da farmaci e/o morbilità cronica.

L'asma grave è definito come asma non controllato che può determinare il rischio di frequenti riacutizzazioni severe (o morte)

Sergio Bonini¹
Giorgio Walter Canonica²
Leonardo M. Fabbri³
Stefano Gasparini⁴
Carlo Mereu⁵
Pierluigi Paggiaro⁶
Alberto Papi⁷

¹ Seconda Università di Napoli: IFT-CNR, Roma; ² Università degli Studi di Genova; ³ Università degli Studi Modena e Reggio Emilia; ⁴ Università Politecnica delle Marche - SOD Pneumologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ⁵ Ospedale S. Corona - Pietra Ligure (SV); ⁶ Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana-Pisa; ⁷ Università di Ferrara

Parole chiave

Asma bronchiale • Asma severo • Termoplastica bronchiale • Broncoscopia

Key words

Bronchial asthma • Severe asthma • Bronchial thermoplasty • Bronchoscopy

Ricevuto il 21-10-2014.

Accettato il 2-3-2015.



Stefano Gasparini
Università Politecnica delle Marche
SOD Pneumologia
Azienda Ospedaliera-Universitaria
"Ospedali Riuniti"
via Conca, 71
60126 Ancona
s.gasparini@univpm.it

Tabella I. Livello di controllo dell'asma.

Caratteristiche	Controllato	Parzialmente controllato	Non controllato
• Sintomi giornalieri	Nessuno (≤ 2 /settimana)	> 2 /settimana	3 o più fattori presenti nell'asma parzialmente controllato
• Limitazione delle attività	Nessuna	Poche	
• Sintomi notturni/risvegli	Nessuno	Pochi	
• Farmaci al bisogno	Nessuno (≤ 2 /settimana)	> 2 /settimana	
• Funzionalità polmonare FEV ₁ o PEF***	Normale	$< 80\%$ del migliore del valore personale (se noto)	
• Riacutizzazioni	Nessuna	Una o più l'anno*	Una ogni settimana**

* Ciascuna riacutizzazione dovrebbe comportare una rivalutazione del trattamento per assicurarne l'adeguatezza

**Una riacutizzazione per ciascuna delle settimane prese in considerazione equivale ad un'intera settimana non controllata

***La funzione polmonare può essere verificata solo per pazienti di età superiore a 5 anni

e/o effetti collaterali da farmaci e/o morbilità cronica (tra cui la funzione polmonare alterata o ridotta crescita polmonare nei bambini) e può essere classificata in 3 gruppi:

1. asma grave non in trattamento: l'aggiunta di un trattamento può far ottenere un buon controllo dell'asma;
2. asma grave difficile da trattare: i fattori associati (aderenza al trattamento, fattori aggravanti, comorbidità, difficoltà di accesso alle risorse sanitarie) giocano un ruolo cruciale;
3. asma grave resistente al trattamento, che potrebbe essere:
 - a. asma refrattario o asma resistente ai corticosteroidi (CS): asma parzialmente o scarsamente controllato nonostante corticosteroidi inalatori ad alte dosi (ICS-HD) o HD-ICS + β -agonisti a lunga durata d'azione (LABA) o uso frequente di cicli sistemici di CS (alcuni pazienti sono steroide-dipendenti)
 - b. asma dove si ottiene il controllo solo con il più alto livello di trattamento raccomandato, compreso la maggioranza dei farmaci per l'asma, tra cui HD-ICS, LABA, ecc.

Più recentemente un documento di consenso ATS/ERS definisce l'asma grave come l'asma che richiede un trattamento con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un secondo controller e/o corticosteroidi sistemici per evitare che diventi "incontrollato" o che rimanga "incontrollato" nonostante questa terapia².

L'obiettivo principale del trattamento è quello di ottenere il "controllo" dell'asma, attraverso un approccio graduale (Tabella II).

In generale, il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo porta alla riduzione del rischio di esacerbazioni. La prevenzione delle riacutizzazioni è una priorità, specialmente nei pazienti più gravi, in quanto queste possono influire sulla qualità della vita e sul decorso della malattia.

L'obiettivo principale del trattamento è quello di ottenere il "controllo" dell'asma, attraverso un approccio graduale.

Le linee guida GINA per lo Step 5 prendono in considerazione diverse opzioni. Queste terapie sono riassunte nella Tabella III e comprendono trattamenti farmacologici, ad eccezione della termoplastica bronchiale (Livello di evidenza B) che è una procedura endoscopica recentemente introdotta per i pazienti adulti selezionati e che sarà discussa in dettaglio in questo documento.

La Tabella IV mostra alcune delle opzioni di trattamento attualmente in uso o in fase di ricerca per raggiungere il controllo dell'asma negli step 4 e 5.

Fatta eccezione per gli steroidi orali (OCS), ad oggi la termoplastica bronchiale e l'uso dei farmaci biologici (per i pazienti con un fenotipo specifico) sono le uniche opzioni di trattamento per i pazienti con asma severo refrattario. Attualmente, l'unico farmaco biologico disponibile è rappresentato da omalizumab, un

Tabella II. Approccio terapeutico graduale per il controllo dell'asma.

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
• Controller		Basse dosi ICS	Basse dosi ICS/LABA	Medie o alte dosi ICS/LABA	Trattamenti aggiuntivi (Tabella III)
• Altro controller	Basse dosi ICS	Antagonista Leucotrieni (LTRA) Basse dosi di teofillina	Medie o basse dosi di ICS Basse dosi di ICS + LTRA (o + teofillina)	Alte dosi di ICS + LTRA (o + teofillina)	Aggiungere basse dosi di steroidi orali
• Al bisogno (se necessario)		β 2-agonisti a breve durata d'azione (SABA)		SABA o basse dosi di ICS/formoterolo	



Tabella III. Gestione dell'asma severo.

Gestione dell'asma severo (GINA 2014)
<p>Gli steroidi inalatori rimangono la terapia di fondo per l'asma severo. Opzioni terapeutiche aggiuntive includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ottimizzazione della dose di ICS/LABA: alcuni pazienti possono rispondere a dosi più elevate di ICS di quelle ordinariamente raccomandate per uso generale (Evidenza B). Tuttavia, questo comporta il rischio di effetti collaterali sistemici; dopo alcuni mesi di ottimizzazione della dose dovrebbe essere perseguita una graduale riduzione ad intervalli di 3-6 mesi (Evidenza D). • Corticosteroidi orali: alcuni pazienti con asma grave possono trarre beneficio dal trattamento OCS a bassa dose (Evidenza D), ma i potenziali effetti collaterali a lungo termine dovrebbero essere presi in considerazione. I pazienti devono essere monitorati per il rischio di osteoporosi da cortisone e quelli trattati per più di 3 mesi dovrebbero essere indirizzati ad una eventuale terapia per la prevenzione dell'osteoporosi. • Altre opzioni di trattamento senza fenotipizzazione: farmaci di fondo come la teofillina e LTRA, seppur consigliati per asma grave, appaiono nel piccolo numero di studi disponibili apportare un beneficio limitato. In pazienti selezionati con sintomi non controllati e ostruzione bronchiale persistente nonostante ICS a dose moderata-alta e LABA, l'aggiunta di un broncodilatatore ad azione anticolinergica ha mostrato un miglioramento della funzione polmonare e una diminuzione dell'uso di farmaci al bisogno. • Trattamento basato sull'espettorato: in centri con competenze specifiche nell'induzione e nell'analisi dell'espettorato, il trattamento può essere regolato sulla base degli eosinofili nell'escreato consentendo la riduzione della dose di corticosteroidi e/o la frequenza esacerbazioni (Evidenza A). • Trattamento in base al fenotipo: i pazienti con asma grave possono trarre beneficio dalla fenotipizzazione in categorie quali asma allergico, asma da aspirina, o asma eosinofila. I pazienti con asma allergico grave con elevate IgE possono beneficiare di una terapia anti-IgE (Evidenza A) e gli LTRA possono essere utili per i pazienti sensibili all'aspirina (Evidenza B). • Interventi non farmacologici: la termoplastica bronchiale può essere utile in pazienti con asma severo e selezionati (Evidenza B) ma ulteriori studi sono necessari per identificare efficacia e sicurezza a lungo termine in ampie popolazioni di asmatici gravi. Studi controllati sono importanti anche per il possibile effetto placebo che è stato descritto. • Trattamento alta-quota (Evidenza C) o interventi psicologici (Evidenza C) possono essere utili nei pazienti con asma severo. Il ruolo di queste strategie terapeutiche non è ancora stato stabilito.

anticorpo anti-IgE specifiche umanizzato che è raccomandato nell'asma severo di tipo allergico con sensibilizzazione ad allergeni perenni. L'altra opzione, l'uso cronico di corticosteroidi per via orale, non può essere raccomandato come terapia regolare a lungo termine, a causa del rischio dei ben noti effetti avversi gravi.

Ad oggi la termoplastica bronchiale e l'uso dei farmaci biologici sono le uniche opzioni di trattamento per i pazienti con asma severo refrattario.

Pertanto, la termoplastica bronchiale può essere considerata una buona opzione per i pazienti con asma grave e non controllato che non siano candidati al trattamento con omalizumab.

Informazioni principali dagli studi sulla termoplastica nei pazienti con asma severo

Gli studi pubblicati riguardanti la termoplastica bronchiale (AIR, RISA e AIR2) sono in genere concordi sulla maggior parte dei risultati, differendo in parte in relazione ai diversi criteri di disegno dello studio e di inclusione. In tutti questi lavori, la popolazione target è rappresentata da asmatici non controllati con la terapia attuale (corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria, LABA, ICS, e LABA in combinazione) e con ridotto FEV₁.

I criteri di inclusione e di esclusione erano sostanzialmente simili nei tre diversi studi (AIR, RISA e AIR2) (Tabella V). In particolare:

- l'AIR Trial³ ha arruolato pazienti adulti asmatici sintomatici con asma persistente moderato o severo (di età compresa tra i 18 e i 65 anni) che assumevano terapia inalatoria con 200 mcg/die o più di beclometasone o equivalente più LABA, per mantenere un controllo dell'asma ragionevole. I pazienti dovevano avere un valore pre-broncodilatatore di FEV₁ tra il 60 e l'85% del teorico e una iperreattività delle vie aeree documentata da test di broncospasmo con metacolina con PC20 inferiore a 8 mg/ml.
- il RISA Trial⁴, ha arruolato pazienti adulti (di età compresa tra i 18 e 65 anni) con asma cronico grave e sintomi non controllati nonostante il trattamento con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria (750 mcg/die di fluticasone propionato o equivalente) e LABA (almeno 100 mcg di salmeterolo al dì o equivalente), con o senza prednisone orale (\leq 30mg/die), antileucotrieni o teofillina. Tutti i pazienti dovevano avere un FEV₁ pre-broncodilatatore \geq 50% del predetto, e una iperreattività delle vie aeree alla metacolina documentata.
- l'AIR2 Trial⁵ ha arruolato soggetti adulti (18-65 anni) con asma che richiedeva l'uso regolare di steroidi per via inalatoria ($>$ 1000 mcg/die di beclometasone o equivalente), LABA (\geq 100 mcg/die di salmeterolo o equivalente) e l'assunzione di altri farmaci, tra cui gli antileucotrieni, omalizumab (se usato da almeno da 1 anno) e corticosteroidi per via orale

Tabella IV. Opzioni di trattamento attualmente in uso o in fase di ricerca per raggiungere il controllo dell'asma negli step 4 e 5.

	Terapia	Indicazioni	Maccanismo d'azione	Programma del trattamento	Efficacia e limiti	Sicurezza
STRATEGIE DISPONIBILI	Termoplastica bronchiale	Pazienti adulti (> 18 anni) con asma severo persistente (allergico e non), non adeguatamente controllato con terapia basata su steroidi inalatori (ICS) e β 2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)	Riduzione del muscolo liscio bronchiale tramite erogazione di radiofrequenze nei bronchi con diametro < 3 mm	Trattamento ospedaliero, erogato una sola volta nella vita. Tre sessioni a distanza di 3 settimane l'una dall'altra	Miglioramento della qualità di vita. Riduzione delle riacutizzazioni. Riduzione delle ospedalizzazioni. Riduzione dei giorni persi dal lavoro/ studio. Richiede un intervento coordinato tra il clinico e lo pneumologo interventista	Possibili riacutizzazioni nelle 24 ore dopo il trattamento, risolvibili con cure standard in un massimo di 7 giorni
	Anti IgE (omalizumab)	Adulti e bambini (>6 anni) con asma severo allergico da più di 12 mesi, con sensibilizzazione documentata ad allergeni perenni, FEV ₁ < 80%, riacutizzazioni frequenti, sintomi non controllati dalla terapia con ICS e LABA, con livello di IgE sieriche > 76UI/ml negli adolescenti e negli adulti e > 200UI/ml nei bambini	Interazione con le IgE circolanti risultante in una inibizione del loro legame con le mastcellule e con i basofili. Riduce il numero dei recettori per le IgE sulle membrane delle mastcellule e dei basofili	Trattamento ospedaliero, continuativo. Su prescrizione di specialista ospedaliero (pneumologo, allergologo, immunologo), con somministrazione sottocutanea ogni 2-4 settimane per 6 mesi con dosaggi correlati al livello di IgE sieriche e con il peso corporeo	Controllo dei sintomi Riduzione degli steroidi sistemici	Mal di testa Reazioni locali Anafilassi
	Corticosteroidi orali	Asma severo non controllato dagli ICS e LABA	Antiinfiammatoria	Continuativo Ospedaliero o domiciliare Per os o i.v.	Controllo dell'infiammazione e dei sintomi	L'uso regolare è associato a osteoporosi, diabete, ipertensione, cataratta, glaucoma. Controindicato in pazienti con diabete, ipertensione, ulcera gastro-duodenale, aumento della pressione oculare
STRATEGIE IN FASE SPERIMENTALE	Anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)	Pazienti con eosinofilia nell'espettorato e sintomi nonostante trattamento con prednisone. Fenotipo "responder": paziente con ipereosinofilia	L'inibizione dell'IL-5 blocca la migrazione degli eosinofili o la loro attivazione nelle vie aeree	Trattamento ospedaliero continuativo. Mepolizumab 10 mg/kg i.v. (massimo: 750 mg) ogni 4 settimane	Riduce il numero degli eosinofili nell'espettorato e nel sangue. Riduzione dei corticosteroidi orali. Miglioramento FEV ₁ (per 8 settimane dopo l'ultima infusione)	Nelle fasi sperimentali non si sono osservati eventi avversi
	Anti IL-13 (lebrikizumab, anrukinzumab, tralukinumab)	Pazienti trattati con ICS per almeno 6 mesi senza controllo dell'asma (punteggio ACQ5 \geq 1,5); FEV ₁ pre-broncodilatatore = 40-80%, con miglioramento di almeno 12% dopo broncodilatatore Fenotipo "responder": soggetti con livelli sierici elevati di periostina (marker di attività di IL-13)	Anticorpo monoclonale umano IgG4 che si lega specificamente alla IL-13 e ne blocca l'attività	Trattamento ospedaliero continuativo. 250 mg ogni 4 settimane.	Miglioramento del FEV ₁ Riduzione dei sintomi del 60% nei pazienti con alti livelli di cellule Th2	Effetti muscoloscheletrici più frequenti nel gruppo di pazienti trattati rispetto al placebo (13,2% vs 5,4%; p = 0,045)

Note: altre strategie possibili in futuro (studi in fase 2 o in attesa di conferme sperimentali): AntiIgE (ligienizimab), beta e gamma interferone, IL-12, anti IL-4 (pascalizumab) e recettori solubili per l'IL-4 (altrakinecept), anti IL-9 (MEDI-528), anti IL-17 (secukinumab), anti GM-CSF (MT-203), anti IL-23, anti IL-27, spleen tyrosine kinase inhibitor (SYK), GATA-3-DNAzyme, TPI ASM8.

(10 mg/die o meno). I pazienti dovevano avere almeno 2 giorni di sintomi di asma durante il periodo di riferimento di 4 settimane, un valore pre-broncodilatatore di FEV₁ > 60% del predetto e iperreattività delle vie aeree alla metacolina (PC20 metacolina < 8 mg/ml).

I tre studi concordavano sui criteri di esclusione; la termoplastica bronchiale non è stata presa in considerazione in pazienti con asma molto grave:

- FEV₁ < 50%-60% del predetto;
- diverse esacerbazioni asmatiche durante l'ultimo anno, in particolare più di 3 esacerbazioni asmatiche che avessero richiesto il ricovero in ospedale, tre o più infezioni delle basse vie respiratorie o almeno quattro cicli di corticosteroidi orali per le riacutizzazioni di asma.

Il motivo per cui pazienti asmatici molto gravi sono stati esclusi dagli studi sulla termoplastica è correlato al rischio di avere gravi esacerbazioni asmatiche durante e immediatamente dopo la procedura, soprattutto per i pazienti che non fossero ricoverati in ospedale.

I pazienti asmatici selezionati in questi studi erano scarsamente controllati con dosi medio/alte di terapia inalatoria, ma non corrispondevano alla definizione attualmente accettata di asma grave refrattario. Inoltre, altro limite di questi studi è la mancanza di una precisa caratterizzazione fenotipica, relativa alle caratteristiche cliniche e funzionali (esacerbazioni vs funzione polmonare) e al modello biologico (grado e tipo di infiammazione delle vie aeree, misurato con metodi non invasivi).

Gli endpoint erano simili in tutti gli studi. In particolare, gli endpoint funzionali erano: la variabilità del PEF (picco di flusso espiratorio), il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) e la iperreattività bronchiale alla metacolina. Il controllo dell'asma è stato valutato anche da: questionario di controllo dell'asma (ACQ), uso di farmaci all'occorrenza (β 2-short-acting) e la frequenza delle esacerbazioni asmatiche. La qualità della vita correlata all'asma è stata stimata tramite il questionario asma qualità della vita (AQLQ).

Cox et al.³ hanno esaminato l'effetto della termoplastica bronchiale sul livello di controllo dell'asma mode-

Tabella V. Principali criteri di inclusione e di esclusione nei tre studi sulla termoplastica bronchiale nei pazienti asmatici non controllati.

Criteri di inclusione	Cox 2007 (AIR)	Pavord 2007 (RISA)	Castro 2010 (AIR2)
• Età (anni)	18-65	18-65	18-65
• Terapia inalatoria ed uso di steroidi orali	ICS > 200 mcg Beclometasone o equivalente + LABA	ICS > 750 mcg fluticasone + LABA \pm OCS \leq 30 mg prednisone	ICS > 1000 mcg beclometasone+LABA, OCS \leq 10 mg prednisone
• Funzionalità polmonare	Pre-BD FEV ₁ : 60-85% del teorico	Pre-BD FEV ₁ : \geq 50% del teorico	Pre-BD FEV ₁ : \geq 60% del teorico
• Iperreattività bronchiale	PC20 < 8 mg/mL	Dimostrazione di iperattività: PC20 < 4 mg/mL o broncocostrizione reversibile per i pazienti con FEV ₁ < 60% del teorico	PC20 < 8 mg/mL
• Severità e grado di controllo dell'asma secondo linee guida GINA	Asma moderato-severo	Asma severo, scarsamente controllato	Asma severo, scarsamente controllato
• Fumo	Assenza di fumo per almeno un anno o più e storia pregressa di meno di dieci p/y	Assenza di fumo per almeno un anno o più e storia pregressa di meno di dieci p/y	Assenza di fumo per almeno un anno o più e storia pregressa di meno di dieci p/y
Criteri di esclusione	3 o più infezioni delle basse vie respiratorie durante i 12 mesi precedenti o un episodio di infezione respiratoria degli ultimi sei mesi	3 o più infezioni delle basse vie respiratorie durante i 12 mesi precedenti; altre patologie respiratorie (es. enfisema, fibrosi cistica, disfunzione corde vocali, apnee ostruttive del sonno, sindrome Churg-Strauss, aspergilloso broncopolmonare allergica)	Asma "life threatening"; sinusite cronica; altre patologie respiratorie (es. enfisema, fibrosi cistica, disfunzione corde vocali, apnee ostruttive del sonno, sindrome Churg-Strauss, disfunzioni cardiache, aspergilloso broncopolmonare allergica); farmaci immunosoppressori, β -bloccanti, anticoagulanti; 4 o più cicli di OCS per asma o tre o più ospedalizzazioni per asma nell'anno precedente.

Legenda: p/y = pack/year (numero di pacchetti di sigarette al giorno per gli anni di fumo); ICS = corticosteroidi inalatori; LABA = long acting beta agonist; BD = test di broncodilatazione; PC20 = concentrazione di metacolina necessaria per ottenere una riduzione del 20% di FEV₁; OCS = corticosteroidi orali

rato/severo persistente confrontando 56 pazienti trattati con termoplastica in aggiunta a ICS + LABA, con un gruppo di controllo formato da uno stesso numero di pazienti in terapia solo con ICS + LABA. L'endpoint primario era la differenza tra i due gruppi nella riduzione del tasso di esacerbazione lieve (definita come aumento sopra la media per due giorni consecutivi di variabilità del PEF, uso di farmaci all'occorrenza e sintomi notturni) a diversi intervalli di tempo dopo il trattamento (a 3, 6 e 12 mesi dalla procedura di termoplastica bronchiale). Gli autori hanno osservato che il tasso di riacutizzazioni lievi, rispetto al basale, era ridotto nel gruppo termoplastica bronchiale, ma è rimasto invariato nel gruppo di controllo ($p = 0,03$). A 12 mesi dal trattamento, i pazienti sottoposti a termoplastica hanno mostrato una riduzione significativa nell'uso dei farmaci all'occorrenza ($p = 0,04$) e miglioramenti non significativi nel flusso espiratorio mattutino, nel punteggio AQLQ, nella percentuale di giorni liberi da sintomi, nello score dei sintomi e nel punteggio ACQ. Nessuna differenza tra i gruppi è stata registrata nell'iperreattività delle vie aeree e nel FEV₁. Gli eventi avversi immediatamente dopo il trattamento sono stati più comuni nel gruppo trattato con termoplastica rispetto al gruppo di controllo, ma erano simili nel corso delle valutazioni successive. Nel secondo studio, Pavord et al. ⁴ hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia della termoplastica bronchiale in pazienti adulti asmatici non controllati (uso di medicinali all'occorrenza per almeno 8 giorni o sintomi per almeno 10 giorni nei 14 giorni prima dell'arruolamento) nonostante il trattamento a dosi massimali con ICS e LABA. Dopo 22 settimane, i pazienti che avevano ricevuto termoplastica bronchiale (17 soggetti) sono notevolmente migliorati, rispetto ai pazienti di controllo trattati secondo le terapie standard (17 soggetti), nel FEV₁ pre-broncodilatatore ($p < 0,04$), nell'uso di farmaci all'occorrenza ($p < 0,05$) e nel punteggio del questionario di controllo dell'asma (ACQ) ($p < 0,03$). Il miglioramento nell'uso di farmaci all'occorrenza e nel punteggio ACQ era stabile dopo 52 settimane. Gli autori hanno osservato un aumento degli eventi avversi respiratori durante il periodo di trattamento di termoplastica bronchiale, ma non vi erano differenze tra i due gruppi durante il periodo post trattamento. Gli Autori hanno concluso che la termoplastica bronchiale è associata ad un aumento nella morbilità asma correlata durante e subito dopo la procedura, ma che tale trattamento ha portato a un miglioramento duraturo della funzione polmonare, del controllo dell'asma e della qualità della vita.

Castro et al. ⁵ hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della termoplastica bronchiale in uno studio clinico randomizzato controllato verso un gruppo sottoposto a procedura fantasma ("sham procedure"), includendo pazienti con asma severo non ottimamente controllato nonostante alte dosi di ICS e LABA (almeno 2 giorni con presenza di sintomi durante le 4 settimane prima dell'inclusione nello studio). Lo studio ha evidenziato che i pazienti con trattamento attivo, in confronto con i pazienti sottoposti a "sham procedure", hanno migliorato

significativamente la qualità della vita (punteggio AQLQ), hanno avuto un minor numero di riacutizzazioni gravi che richiedono corticosteroidi orali e meno giorni persi di lavoro/scuola o altre attività a causa di asma nel periodo post-trattamento. Non sono state osservate differenze nella funzione polmonare e nell'iperreattività bronchiale.

Il miglioramento della "asthma quality of life" (AQL) e dell'"Asthma Control" (AC), con una riduzione dei sintomi asmatici, ma senza una chiara evidenza di modificazioni funzionali ha generato un dibattito importante circa i meccanismi con cui opera la termoplastica bronchiale.

Il miglioramento della "asthma quality of life" (AQL) e dell'"Asthma Control" (AC), con una riduzione dei sintomi asmatici, ma senza una chiara evidenza di modificazioni funzionali (un miglioramento della funzione polmonare è stata osservata solo in uno dei tre studi) ha generato un dibattito importante circa i meccanismi con cui opera la termoplastica bronchiale (un effetto sulle afferenze sensoriali che possono modulare la percezione dei sintomi dell'asma? un effetto funzionale non misurabile con i test disponibili?).

Deve inoltre essere sottolineato che non tutti i pazienti trattati hanno una risposta positiva che si verifica nel 79% dei casi ⁵. Non vi sono ancora studi che identifichino i fattori predittivi di un buon successo del trattamento o quali fenotipi di pazienti asmatici possano maggiormente giovare della metodica.

Studi di follow-up di pazienti trattati con termoplastica e osservati per 5 anni hanno confermato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questa procedura ^{6,7}.

Suggerimenti per la selezione dei pazienti candidati alla termoplastica bronchiale

I pazienti idonei per il trattamento con termoplastica bronchiale devono soddisfare i seguenti criteri:

- avere una diagnosi di asma, confermata da prove appropriate (spirometria, test con broncodilatatore, test di iperreattività bronchiale, alta variabilità del PEF o FEV₁ nel tempo);
- avere un asma severo/moderato e scarsamente controllato, nonostante un livello di trattamento di step 4 secondo le linee guida GINA;
- avere una buona aderenza alla terapia e saper dimostrare un corretto utilizzo degli inalatori (come verificato dal medico);
- aver ricevuto la valutazione e il trattamento opportuno delle comorbilità o fattori aggravanti per l'asma.

Secondo tali criteri di inclusione, questi pazienti devono quindi corrispondere alla definizione di "asma grave refrattario", secondo Bel et al. ⁸. Per l'identifica-

zione di questi pazienti, si consiglia di seguire un albero decisionale riportato in Figura 1. Particolare attenzione dovrebbe essere prestata all'esclusione di altre malattie che possano mimare o complicare l'asma.

I pazienti idonei per il trattamento con termoplastica bronchiale devono avere una diagnosi di asma, avere un asma severo/moderato e scarsamente controllato, avere una buona aderenza alla terapia e aver ricevuto la valutazione e il trattamento opportuno delle comorbidità.

Controindicazioni assolute alla procedura sono rappresentate da:

- a) persistente grave ostruzione bronchiale (FEV_1 post-broncodilatatore, in trattamento farmacologico massimale, $< 50\%$ predetto);
- b) altre malattie o condizioni gravi che possano clinicamente controindicare la procedura endoscopica specifica.

Controindicazioni assolute alla procedura sono rappresentate da persistente grave ostruzione bronchiale ($FEV_1 < 50\%$ teorico) e altre malattie o condizioni gravi.

Non ci sono dati per i pazienti con asma grave instabile ("brittle asma") o con asma potenzialmente letale e pazienti dipendenti da steroide orale (es. pazienti in uso regolare di OCS) perché questi pazienti non sono stati inclusi negli studi. Speciali precauzioni e un'attenta valutazione dovrebbero essere prese in considerazione in questi casi.

Dovrebbero inoltre essere esclusi dal trattamento i pazienti con pace-maker, defibrillatori interni o altri dispositivi elettronici impiantabili.

La Tabella VI riassume i punti da considerare per candidare un paziente asmatico ad un trattamento di termoplastica bronchiale.

Proposta di valutazione clinica, funzionale e biologica del paziente asmatico candidato per termoplastica bronchiale

Una attenta valutazione clinica, funzionale e biologica del candidato per la termoplastica bronchiale deve essere effettuata tramite:

- a) accurata raccolta della storia clinica: abitudine al fumo, frequenza e gravità dei sintomi, numero di esacerbazioni da moderate a gravi nell'ultimo anno, numero di ospedalizzazioni e/o accessi in pronto

soccorso nell'arco della vita, livello di terapia farmacologica attualmente eseguita, presenza e gravità di comorbidità (particolarmente malattie rinosinusal, obesità, reflusso gastroesofageo);

- b) completa valutazione funzionale (spirometria pre e post-broncodilatatore, inclusi i volumi polmonari statici; iperreattività bronchiale mediante test alla metacolina; variabilità del PEF);
- c) valutazione del controllo dell'asma e della qualità della vita correlata all'asma, attraverso appositi questionari (ACT, ACQ, AQLQ);
- d) se possibile, valutare il tipo e il grado di infiammazione bronchiale attraverso prove dirette (concentrazione di ossido nitrico esalato, conta delle cellule infiammatorie nell'espettorato spontaneo o indotto) e/o prove indirette (conta degli eosinofili nel sangue).

Tutte le valutazioni effettuate prima del trattamento dovrebbero essere ripetute a 3, 6 e 12 mesi dopo la procedura.

Modello organizzativo di gestione del paziente candidato alla termoplastica bronchiale

Da un punto di vista procedurale un trattamento di termoplastica bronchiale (BT) prevede 3 sedute nelle quali il broncoscopista tratterà, con un apposito e specifico sistema (Alair System®, Boston Scientific) i diversi

Tabella VI. Check-list per la selezione del paziente candidato alla termoplastica bronchiale.

<p>1. Verificare che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il paziente abbia un'età compresa tra i 18 e 65 anni; • il paziente abbia asma non controllato e/o frequenti (≥ 2 all'anno) esacerbazioni negli ultimi anni; • il paziente sia sotto trattamento medico con corticosteroidi per via inalatoria ad alte dosi (1000 mcg/die di beclometasone o equivalente) associato a uno o più altri farmaci (LABA, antagonisti del recettore dei leucotrieni, teofillina); • il paziente abbia una diagnosi di asma confermata da test funzionali (altrimenti procedere alla diagnosi differenziale); • il paziente abbia una buona aderenza al trattamento e utilizzi gli inalatori correttamente; • il paziente non sia portatore di pace-maker, defibrillatori interni o altri dispositivi elettronici impiantabili.
<p>2. Controllare se il paziente è ancora esposto ad allergeni o agenti professionali che possano innescare episodi di asma e se stia usando farmaci che possano aggravare l'asma (β-bloccanti, aspirina, ecc).</p>
<p>3. Verificare se il paziente abbia comorbidità o condizioni che possano influenzare o aggravare l'asma (rinosinusite, malattia da reflusso gastro-esofageo, depressione, obesità, fumo, ecc) e, eventualmente, verificare che queste condizioni siano trattate in modo appropriato.</p>
<p>4. Tenere il paziente in follow-up per almeno 6 mesi, e poi rivedere la persistenza della mancanza di controllo dell'asma e/o la persistenza delle esacerbazioni asmatiche frequenti.</p>

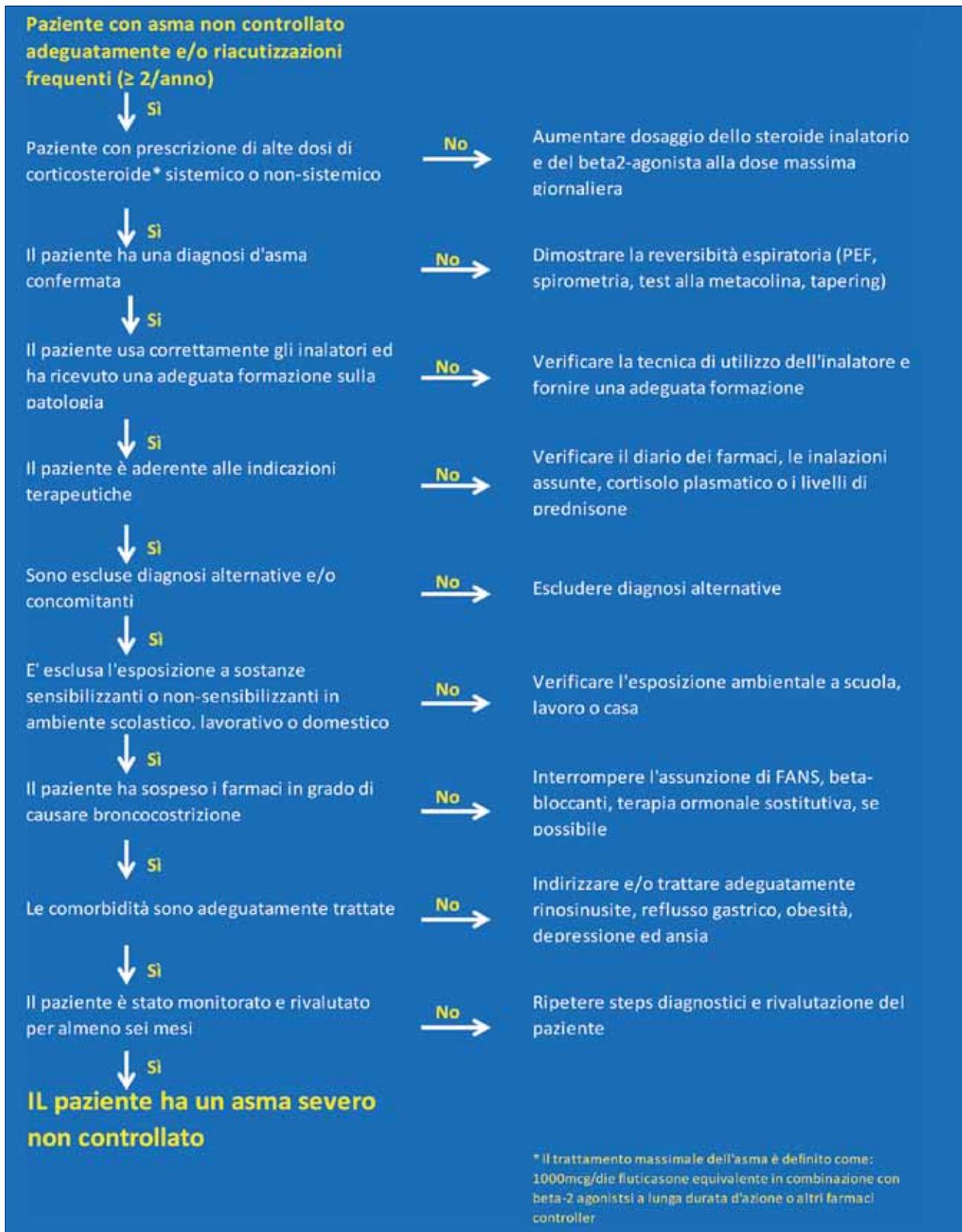


Figura 1. Algoritmo per la definizione di "asma grave refrattaria". Tale definizione dovrebbe essere riservata ai pazienti con asma in cui sono state escluse altre diagnosi, le comorbidity sono state trattate, i fattori scatenanti sono stati rimossi (se possibile) e l'aderenza al trattamento è stata verificata, ma che hanno ancora uno scarso controllo dell'asma o frequenti (≥ 2 all'anno) gravi riacutizzazioni, nonostante la prescrizione di un trattamento o che possono mantenere il solo controllo adeguato quando assumono corticosteroidi sistemici a lungo termine (da Bel et al., Thorax 2011⁸, mod.).

bronchi lobari, segmentari e subsegmentari di diametro maggiore a 3 mm.

Un trattamento di termoplastica bronchiale (BT) prevede 3 sedute nelle quali il broncoscopista tratterà, con un apposito e specifico sistema i diversi bronchi lobari, segmentari e subsegmentari di diametro maggiore a 3 mm.

Nella prima sessione saranno trattati i bronchi afferenti al lobare inferiore destro, nella seconda i vettori bronchiali del lobo inferiore sinistro e nella terza i due bronchi lobari superiori. Le sedute devono essere distanziate di almeno tre settimane fra loro. In ogni seduta di termoplastica bronchiale la metodica consente di ridurre il muscolo liscio bronchiale (ASM) nei bronchi con diametro compreso tra 3 e 10 mm, utilizzando energia a radiofrequenze prodotta da un apposito generatore ed erogata tramite un catetere con elettrodo a cestello distale, inserito nel canale di lavoro del broncoscopio flessibile. Gli impulsi di radiofrequenza, della durata di 10 secondi autoregolata dal sistema, sono attivati da un comando a pedale e vengono applicati, partendo dai bronchi più distali (3 mm) e risalendo a quelli di maggiori dimensioni, con intervalli spaziali di 5 millimetri. In genere sono erogati 50-60 impulsi per sessione.

Una descrizione più dettagliata della procedura può essere trovata nella Appendice A del presente documento relativo al consenso informato, pubblicata on-line.

In riferimento alla gestione del paziente candidabile alla termoplastica bronchiale ci sono due attori principali:

- l'ambulatorio o clinica dell'asma;
- la struttura di pneumologia interventistica.

Il centro dove il paziente può ricevere il trattamento di BT, deve assicurare capacità e condizioni di sicurezza per il paziente prima, durante e dopo la procedura. È quindi necessario che sia un:

- Centro con esperienza in procedure interventistiche, in particolare in broncoscopia;
- Centro con esperienza nella gestione di problemi/emergenze peri-procedurali;
- Centro dotato di terapia intensiva/sub-intensiva.

Il paziente con asma grave è controllato e gestito dalla struttura clinica competente dove la sua storia medica, la classificazione e la sua terapia sono conosciuti e valutati.

Le responsabilità dell'ambulatorio dell'asma prima della termoplastica sono così schematizzabili:

- identificazione e screening del paziente;
- valutazione funzionale del paziente;
- spiegazione della procedura di BT al paziente, integrandola nel percorso diagnostico/terapeutico;
- primo contatto con la struttura di Pneumologia Interventistica per un'analisi congiunta del caso e per confermare l'adeguatezza del paziente al trattamento;
- conferma del consenso al trattamento da parte del paziente;

- prescrizione della premedicazione (50 mg di prednisone/die) per 3 giorni prima della procedura, il giorno della procedura e il giorno dopo.

I passaggi di gestione in carico alla struttura di Pneumologia Interventistica nell'esecuzione di BT sono così schematizzabili:

- accoglienza del paziente e firma del relativo consenso informato;
- comunicazione alla struttura clinica inviante della data del procedimento;
- impostazione e prescrizione della premedicazione 3 giorni prima della BT.

Il giorno della procedura la struttura di Pneumologia Interventistica dovrà:

- valutare ulteriormente i criteri di inclusione e di idoneità per la BT;
 - determinare il FEV₁ post-broncodilatatore per il successivo confronto con il FEV₁ post-procedura;
 - somministrare prednisone 50 mg o equivalente per garantire la copertura profilattica richiesta dalla procedura, al fine di controllare i fenomeni infiammatori e ridurre il rischio di riacutizzazione, descritta come non rara complicanza dopo il trattamento;
 - eseguire la procedura in base al proprio protocollo (interventistico e anestesilogico). La procedura può essere eseguita sotto sedazione moderata o profonda e condotta in respirazione spontanea, in modo da garantire il comfort del paziente e ridurre il movimento, oppure può essere eseguita in anestesia generale previa intubazione (tubo tracheale o broncoscopio rigido) o con maschera laringea.
- Procedure da seguire dopo l'esecuzione di BT:
- osservare un periodo di recupero/monitoraggio di 2-4 ore dopo ogni procedura, con opportuno adattamento in caso di anestesia generale invece di sedazione;
 - assicurarsi che il paziente abbia il riflesso del vomito e sia in grado di assumere liquidi;
 - si consiglia di mantenere i pazienti sotto osservazione e dimmetterli solo se considerati stabili, con funzione polmonare adeguata (FEV₁ post-broncodilatatore \geq 80% del pre-procedura), stato clinico e mentale soddisfacente;
 - spirometria, suoni respiratori e segni vitali (frequenza cardiaca, pressione sanguigna, temperatura, frequenza respiratoria, pulsossimetria) prima della dimissione;
 - valutare la possibilità di ricovero dopo la procedura (eventualmente anche in terapia semi-intensiva/ICU, se presenti condizioni che lo richiedano);
 - informare il paziente dei potenziali effetti collaterali che potrebbero verificarsi nei giorni successivi e della necessità di consultare il centro che l'ha in cura, se si verificassero effetti collaterali o se i sintomi dell'asma non risultino controllati.

Successivamente alla dimissione la Struttura che ha in cura il paziente dovrà:

- valutare il paziente dopo ogni sessione e verificare i criteri di stabilità per l'accesso alla successiva seduta (3 sessioni in totale);

- contattare il paziente per telefono per valutare il follow-up;
- riprendere in carico il paziente per la riprogrammazione della terapia farmacologica immediatamente dopo il trattamento completo di termoplastica.

È consigliabile che la struttura che ha in cura il paziente asmatico abbia il suo centro di riferimento per l'esecuzione della procedura di termoplastica, con cui cooperare strettamente e costantemente al fine di migliorare la gestione del paziente, in termini di efficienza e sicurezza.

Sarà a discrezione dei centri valutare l'organizzazione di una riunione congiunta tra i due operatori e il paziente, piuttosto che lasciare la presentazione dell'opportunità clinica ai singoli medici.

Consenso informato del paziente

Nella termoplastica bronchiale, come in altre procedure interventistiche, è necessario garantire la consapevolezza dei pazienti e raccogliere il loro consenso esplicito a tale procedura.

Nella Appendice A (on-line), c'è una proposta di consenso informato che potrebbe essere utilizzato dai centri in cui si effettua il trattamento di BT.

Considerazioni di economia sanitaria

Nella Appendice B (on-line) c'è un "Value Dossier" dove sono riportate alcune considerazioni di economia sanitaria relative alla BT.

Conclusioni

La termoplastica bronchiale è una procedura non-farmacologica eseguita mediante broncoscopia, che mira a ridurre la muscolatura liscia bronchiale. Studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia della termoplastica bronchiale a breve e lungo termine, con benefici persistenti per almeno 5 anni.

La termoplastica bronchiale fornisce un migliore controllo dell'asma ed un miglioramento della qualità della vita.

La termoplastica bronchiale fornisce un migliore controllo dell'asma ed un miglioramento della qualità della vita, essendo in grado di ottenere una significativa riduzione delle esacerbazioni severe, delle visite in

pronto soccorso per riacutizzazioni, del tempo perso dal lavoro/scuola e da altre attività quotidiane.

Per i pazienti con asma allergico o non allergico grave che rimangono sintomatici nonostante l'uso corretto dei farmaci di mantenimento degli step 4 e 5 delle linee guida GINA (ICS ad alto dosaggio, LABA, e altri farmaci aggiuntivi) o pazienti che necessitano di frequenti dosi di OCS, la termoplastica bronchiale deve essere considerata come opzione di trattamento in pazienti selezionati (Evidenza B). I pazienti devono essere attentamente valutati per escludere patologie concomitanti e al fine di definire la candidabilità ad una procedura broncoscopica. La termoplastica bronchiale deve essere eseguita da medici adeguatamente formati ed in centri che hanno le competenze e le attrezzature per gestire le complicanze respiratorie procedurali e post-procedurali.

Ringraziamenti

Siamo grati alla Dr.ssa Cinzia Caporale, IBT-CNR, Membro del Comitato Nazionale Italiano di Bioetica e Coordinatore del Comitato Consultivo CNR di Etica e Bioetica, per la sua revisione accurata del consenso informato.

Iniziativa avallata da LIBRA (Linee Guida Italiane BPCO, Rinite ed ASMA). LIBRA rappresenta l'iniziativa italiana per la diffusione e l'adattamento Italiano delle linee guida internazionali.

Bibliografia

- 1 Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- 2 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J 2014;43:343-73.
- 3 Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. *Asthma control during the year after bronchial thermoplasty*. N Engl J Med 2007;356:1327-37.
- 4 Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. *Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1185-91.
- 5 Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. *Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. A multicenter, randomized, double-blind, sham controlled clinical trial*. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.
- 6 Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. *Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial*. BMC Pulmonary Medicine 2011;11:8-16.
- 7 Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. *Bronchial thermoplasty-long term safety and efficacy in severe persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1295-302.
- 8 Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. *Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI)*. Thorax 2011;66:910-7.

Le Appendici A e B sono pubblicate nella versione online dell'articolo nella sezione "Editoria-Rassegna" del sito www.aiponet.it

Gli Autori hanno ricevuto un grant da Boston Scientific per la partecipazione al Board Scientifico riunito per la stesura del lavoro.