

LA TERMOPLASTICA BRONCHIALE

Rosa Di Matteo e Maurizio Dottorini
SC Pneumologia e Unità di Terapia Intensiva Respiratoria
Azienda Ospedaliera di Perugia

I pazienti con asma severo-refrattario rappresentano circa il 5-10% della popolazione asmatica e sono caratterizzati da persistenza dei sintomi che induce al continuo ricorso a terapia steroidea al bisogno, oltre a quella di mantenimento, presenta notevole riduzione al flusso aereo, frequenti esacerbazioni, riduzione dell'attività fisica, necessità di frequenti visite mediche e ammissioni al pronto soccorso (1,2). Tutto ciò si traduce in un impatto negativo sulla qualità di vita. Nel trattamento dell'asma grave oltre alle opzioni terapeutiche attualmente disponibili (ICS, LABA, SABA, antileucotrieni, anticolinergici, steroidi per via sistemica, anticorpi monoclonali quali omalizumab e mepolizumab) stanno emergendo nuove possibilità terapeutiche, che interagiscono con i meccanismi di rimodellamento delle vie aeree. Il muscolo liscio svolge un ruolo determinante nell'asma, sia inducendo la bronco costrizione che partecipando attivamente alla flogosi mediante il rilascio di citochine e chemochine ed è ipertrofico e iperplastico (3). La termoplastica riduce il muscolo liscio attraverso il rilascio nelle vie aeree di energia termica controllata sotto forma di radiofrequenze ed il rationale su cui si basa la metodica e che riducendo la massa muscolare si riduce di conseguenza la bronco costrizione e potenzialmente può migliorare il controllo dei sintomi e la qualità di vita. Il trattamento di termoplastica prevede tre sedute broncoscopiche con intervallo di tre settimane l'una dall'altra mediante sistema Alair costituito da 2 elementi: un catetere (figura 1) che viene inserito nel canale di lavoro del broncoscopio ed un generatore di radiofrequenza (figura 2). Il catetere è monouso ed è composto da quattro elettrodi a cestello, ciascuno con un termocoppia all'estremo distale, che aderiscono alle pareti bronchiali e la cui espandibilità è regolata dall'impugnatura posta prossimalmente (figura 3). Il generatore è stato progettato con algoritmi e parametri tali da garantire l'erogazione in modo costante, regolando l'intensità e la durata dell'energia termica sufficienti a ridurre la massa muscolare senza alterare i tessuti circostanti. Ogni singola attivazione del catetere eroga energia termica a 65 gradi centigradi per 10 secondi con una potenza di 18 W. La procedura può essere effettuata in anestesia locale e sedazione conscia o in anestesia generale. Per il trattamento si utilizza un broncoscopio flessibile con cala operativo di 2 mm iniziando dalle vie aeree più distali di 3 mm e retraendo prossimalmente il catetere ad intervalli di 5 mm (sulla guida dei reperi posti all'estremo distale del catetere stesso) fino ai bronchi lobari.

Raccomandazioni per la selezione del paziente:

- Asma persistente grave, età >18 anni, asma non adeguatamente controllata con ICS+LABA
- Assenza di pacemaker, defibrillatore interno o altro dispositivo elettronico impiantabile
- Nessuna sensibilità nota a farmaci necessari per eseguire una broncoscopia (lidocaina, benzodiazepine, atropina)
- Nessun trattamento precedente con sistema Alair
- Nessuna delle seguenti condizioni: infezione respiratoria in atto, attacco asmatico o cambio dose corticosteroide sistemico negli ultimi 14 giorni
- Coagulopatia nota
- Impossibilità ad interrompere la terapia anticoagulante, antiplastrinica, aspirina o con FANS prima della procedura

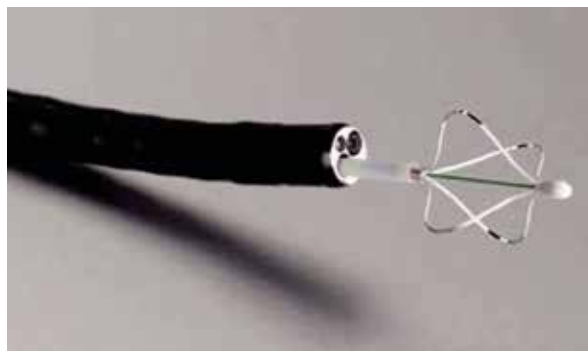


Figura 1 - Catetere Alair

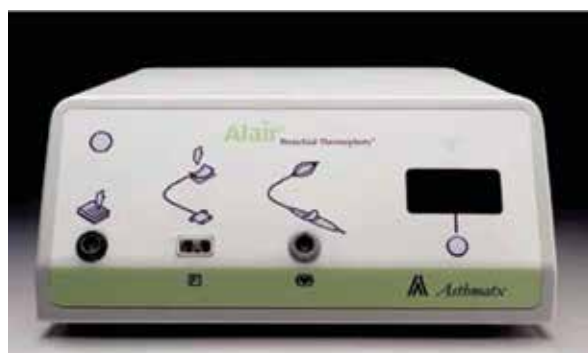


Figura 2 - Controller Alair



I pazienti candidati al trattamento vengono premedicati i tre giorni antecedenti la procedura con prednisone 50 mg per os, assunto anche il giorno stesso e quello seguente. Si effettuano in media 40-60 attivazioni per seduta, per una durata complessiva di 45-60 minuti. Nella prima seduta si tratta il bronco lobare inferiore destro, poi l'inferiore sinistro e infine i lobari superiori, ad intervalli di tre-quattro settimane l'uno dall'altro. Il bronco lobare medio non viene trattato in ragione della sua conformazione allungata e ristretta, per il rischio di indurre la sindrome del lobo medio. Le complicanze possono essere sanguinamento durante la procedura e riacutizzazione dell'asma durante la procedura oppure dopo 24 o 48 ore. Si può riscontrare alla radiografia del torace, eseguita il giorno dopo la procedura, un aspetto consolidativo peribronchiale, suggestivo di infiammazione o edema, erroneamente etichettata come polmonite, che non deve essere trattata con antibiotici. Le opacità polmonari, in un terzo dei casi, si possono estendere al lobo superiore a quello trattato per effetto termico lungo l'albero bronchiale o nel parenchima attraverso le scissure. Queste immagini possono essere interpretate come effetto positivo della procedura (4). Il primo controllo si esegue dopo sette giorni e dopo due settimane dalla procedura per confermare l'idoneità al trattamento successivo. Il "follow-up" prevede la rivalutazione spirometrica, l'AQL, l'AQLQ a trenta giorni a tre mesi, sei mesi e un anno dal termine del trattamento. Nel 2010 l'FDA (5) ha approvato la termoplastica quale trattamento dell'asma severo-refrattario nel soggetto adulto sulla base di studi clinici randomizzati hanno dimostrato un complessivo miglioramento dell'AQLQ e dell'AQL nei pazienti trattati rispetto ai controlli, in termini di riduzione delle riacutizzazioni, del consumo di farmaci al bisogno, aumento dei giorni liberi da malattia, riduzione accessi in pronto soccorso (6-8). I pazienti

arruolati nei maggiori studi hanno proseguito *follow-up* ed i risultati pubblicati sottolineano la persistenza degli effetti favorevoli della termoplastica nel tempo (44% riduzione delle esacerbazioni, 78% riduzione delle ospedalizzazioni, riduzione della terapia al bisogno) e la sicurezza della metodica (nessuna evidenza di comparsa di bronchiectasie, bronchiolite obliterante, aritmie, decessi, nessun deterioramento del FEV₁) (9-10).

In conclusione, i *trials clinici* hanno evidenziato che la termoplastica bronchiale si è dimostrata un procedura fattibile, con limitato numero di eventi avversi e con favorevole "outcome" clinico nel trattamento dell'asma grave nell'adulto, non controllato dalla terapia medica. Tuttavia, come per ogni nuova terapia per la quale non si disponga di un lungo "follow-up" e di esperienza su grandi numeri di pazienti trattati, rimangono delle questioni aperte. In primo luogo va sottolineato che la termoplastica non deve essere considerata una alternativa alla terapia farmacologica. È essenziale una rigorosa selezione dei pazienti, identificando coloro che effettivamente non controllano la malattia nonostante la piena aderenza al trattamento a sua volta adeguato, che non abbiano comorbidità, stimoli ambientali e/o occupazionali che possano inficiare la terapia in atto. L'asma è una malattia che coinvolge le piccole vie aeree e dal momento che la termoplastica raggiunge solo bronchi >3 mm, è stato postulato che la contrattilità delle vie aeree distali sia regolata da *pace-maker* posti a livello delle vie aeree prossimali e che la distruzione di questi per effetto della termoplastica si rifletta a livello delle piccole vie (11). Sono comunque necessari nei pazienti candidati al trattamento studi funzionali più approfonditi (MEF, miscela elio e ossigeno, FeNO, oscillometria), per definire la sede di ostruzione ed identificare quali pazienti possono effettivamente giovare della termoplastica.

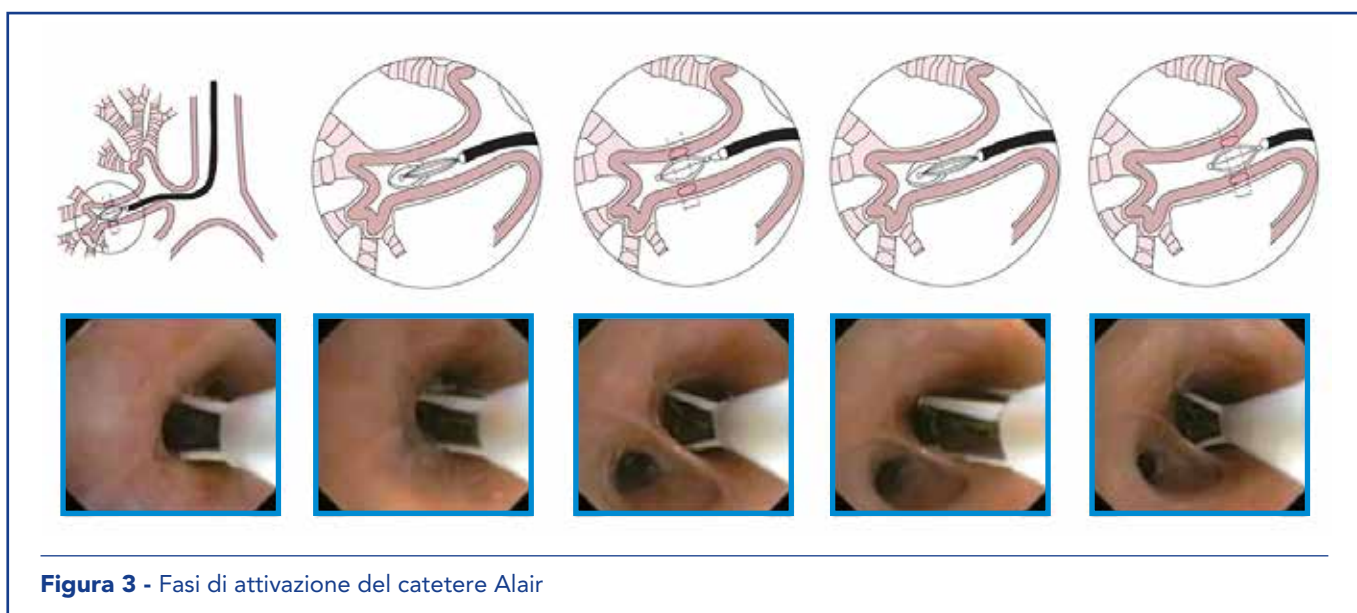


Figura 3 - Fasi di attivazione del catetere Alair

Bibliografia

1. Moore WC, Bleeker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405-13.
2. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-51.
3. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodelling. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 560-70.
4. Debray M-P, Dombret M-C, Pretolano M et al. Early computed tomography modifications following bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601565.
5. US Food and Drug Administration (FDA). Approval of Alair Bronchial Thermoplasty System: Alair catheter and Alair RF Controller. 2010 www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080032a.pdf. Accessed June 1, 2011.
6. Cox G., Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty (AIR) Trial. *N Eng J Med* 2007; 356: 1327-37.
7. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. the RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1185-91.
8. 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.
9. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1946-53.
10. Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 65-70.
11. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999; 14: 1403-17.

