



Endoskopisk lungvolymreduktion med endobronkial behandling för patienter med svår emfysemsjukdom

Frågeställning

Vilken vetenskaplig evidens finns för användning av endoskopisk lungvolymreduktion med endobronkial behandling hos patienter med svår emfysemsjukdom?

Metodrådets sammanfattande bedömning

Endoskopisk lungvolymreduktion leder till subjektiv förbättring hos flertalet av de patienter där den tillämpas, även om objektivt mätbara förbättringar vanligen är mindre än 10 %. Komplikationsrisk vid behandlingen är ökad med 6 – 8 % jämfört med konventionell medicinsk behandling. Strikt patienturval och undersökning av förekomst av lufttröskollateraler minskar komplikationsfrekvensen. Endoskopisk lungvolymreduktion kan utföras i huvudsak med befintlig utrustning och till en snittkostnad pr. patient på ca 70 000:-kr. Det finns tillräcklig vetenskaplig evidens för införande av metoden i sjukvården på begränsade indikationer i fall patienterna inkluderas i vetenskapliga studier av behandlingseffekten och de komplikationer som förekommer.

Beskrivning av metoden samt den förväntade målgruppens storlek

Emfysem beror på nedbrytning av de elastiska vävnaderna i de små luftvägarna förorsakad av kronisk inflammation som vid rökning och eller ärftlig brist på enzymet alfa-1-antitrypsin. Resultatet blir stora oelastiska emfysemlåsor som varierar i storlek från någon kubikcentimeter till flera deciliter. Lungans elasticitet minskas och patienten får svårt att tömma lungorna på luft. Lungorna växer därmed i storlek och trycker ned mellangolvsmuskeln och spänner ut bröstkorget. Emfysem och kronisk bronkit utgör tillsammans sjukdomskategorin kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). KOL är diagnostiserad hos 5-10 % av den vuxna befolkningen och är således en viktig källa till sjuklighet (1). Kroniska sjukdomar (samma som KOL) i nedre luftvägarna utgjorde 34 dödsfall per 100 000 invånare hos män år 2010 och 26 hos kvinnorna (2).

Lungemfysem indelas i 4 stadier i stigande svårighetsgrad. Behandlingsmetoden kan erbjudas patienter med emfysem i stadium 3 och 4. Enligt Hjärt- och Lungsjukas Riksförbund (<http://www.hjart-lung.se/>) varierar antalet patienter i målgruppen mellan 17 % och 35 % av alla med emfysemdiagnos, beroende på studie, 1-2 % av befolkningen. I Sverige motsvarar det 120 000-240 000 patienter med sjukdomen.

Hos emfysempatienter vars behandlingsval inte begränsas av andra sjukdomar anses kirurgisk öppen operation förstahandsval när bästa behandlingseffekt eftersträvas (3-7). Operationen innebär att vävnaderna med de största lungblåsorna avlägsnas för att få mer plats för de återstående friska lungvävnaderna (8). Dödligheten vid denna operation är hög och varierar mellan 5 %-10 % (3, 9) och till det kommer postoperativa komplikationer i nästan 60 % av



fallen (10). I den största randomiserade och kontrollerade multicenter studien av kirurgisk behandling (7) där 1218 patienter inkluderades, var mortaliteten 7,9 % jämfört med 1,3 % i kontrollgruppen/ medicinsk behandling. Efter 6 månader var ökningen i FEV₁ hela 82 % hos de kirurgiskt behandlade medan ökningen i gångsträckning under 6 minuter var 15 % hos de kirurgiskt behandlade jämfört med 3 % hos kontrollerna. Alternativa minimalinvasiva metoder är därför efterlängade.

Exempel på sådana är endoskopisk behandling via bronkoskop (endobronkialt) genom blockering de luftrör som leder till lungblåsorna (11-13). Blockaden sker genom permanent avstängning av luftflödet eller ventiler som enbart tillåter att luften töms från emfysemlåsorna. Lämplig patient undersöks genom att en ballongkateter förs ner i arbetskanalen på det flexibla bronkoskopet och stänger av segmentbronken eller lungloben. Ett diagnostiskt verktyg (Chartis[®]) ansluts som ger läkaren möjlighet att förutse hur patienten kommer att svara på behandlingen genom undersökning av graden av kollateralventilation i luftröret (10). Vid låg kollateralventilation är loben intakt vilket indikerar att patienten sannolikt kommer att svara bra på behandling som innebär att små envägsventiler placeras i den aktuella bronken. Proceduren tar ca 30 minuter. Bakom ett blockerat luftrör kommer luften med tiden att tömmas ut och därmed skapar den eftersträvade ökade platsen för de friska lungvävnaderna.

Mindre studier och fallrapporter? Visar att patienter också kan behandlas endobronkialt i avvaktan på lungtransplantation vilket ibland kan innebära att transplantation helt kan undvikas. Den kan också vara ett komplement/ersättning för etablerad läkemedels- och/eller syrgasbehandling. Ventilbehandling har i många fall inneburit att patienten kan avsluta sin syrgasbehandling. Patienter diagnostiserade med Alfa-1-antitrysinbrist är en annan målgrupp. Slutligen är en ytterligare indikation svåriläkt pneumothorax. Ventiler placeras i lungan under en begränsad tid och tas bort efter läkning.

Intrabronkial ocklusionsbehandling används idag vid universitetssjukhuset i Lund och vid Karolinska Sjukhuset. Hittills har ett 50-tal patienter behandlats på jämförelsevis strikta indikationer och med gott slutresultat jämfört med det som rapporterats i litteraturen. All utrustning för att genomföra dessa ingrepp finns redan vid lungkliniker eftersom man använder sig av konventionella bronkoskop vid ingreppen. Det som tillkommer är kostnaden för de ventiler man lägger ner i luftröret.

Effekt, patientnytta och risker

Klinisk effekt

Tidiga icke- kontrollerade och icke randomiserade studier visade lovande resultat. Wood et al. (14) multicenterstudie inkluderande t ex 30 patienter och visade subjektiv förbättring hos 59,7 % av patienterna, 31 % förbättring av FEV₁ och Yim et al.s (15) icke- kontrollerade och icke randomiserade studie på ett center visade subjektiva förbättringar hos 27 % och objektiva förbättringar på över 20 %.

Senare studier har visat mer modesta resultat. Sciruba et al. beskrev nyligen i New Engl J resultaten av en stor randomiserad och kontrollerad studie av effekten av intrabronkiala ventiler (16). 220 patienter randomiserades för behandling med endobronkiala ventiler och 101 till kontrollgrupp som behandlades konventionellt med medicinsk behandling bestående



av rökstopp, läkemedel som utvidgar lungpiporna, sjukgymnastik och syrgas. Efter 6 månader hade FEV₁ som mått på utandningsförmåga ökade i medeltal med 34,5 mL i den behandlade gruppen men sjönk med 2,5 mL i kontrollgruppen – en förbättring med 6,8 % i behandlade gruppen jämfört med kontrollgruppen (4,3 % förbättring i behandlade gruppen och 2,5 % försämring i kontrollgruppen). Två randomiserade och kontrollerade studier EuroVent (17) och EASE (18) inkluderande 171 i interventionsgruppen respektive 315 patienter i kontrollgruppen (2 patienter pr. kontroll) visade på samma sätt marginella effekter. I EuroVent var patienterna 6,6 % bättre än kontrollerna avseende FEV₁ och 1,1 % bättre 6-minuters gångdistans efter 3 månader, men 9 % ökning i komplikationsförekomsten (17). EASE visade ingen förbättring efter 6 månader (18).

Studier har visat förbättrat resultat för hårdare selekterade patientgrupper (heterogent emfysem) (19) men de kliniska resultaten av intrabronkial behandling är inte i närheten av det som uppnås vid kirurgisk behandling (19-22).

Patientnytta

Sterman et al. i U.S.A. publicerade i 2010 en multicenter pilot studie av bronkialventiler vid allvarligt emfysem (17). Förbättringen i Health Related Quality of Life var tydlig -8.2 + 16.2 (SD) efter 6 månader, men ingen förbättring kunde uppmätas i FEV₁ och i 6-minute walk test. Morbiditeten och mortaliteten vid en observationstid på 30 dagar var 5.5 % respektive 1.1%.

Tidiga studier visade påtagliga positiva subjektiva effekter av endobronkial behandling (5, 11). Uppmätta förbättringar varierar stort mellan olika studier mellan ca 10 % och 85 % av patienterna (5, 7, 12, 18-21). Det är påtagligt att dessa effekter har varit mer modesta i senare studier och att behandlingarna enbart har gett modest objektiv förbättring i lungfunktionen till priset av ökade komplikationsrisker på 6 – 8 % jämfört med konventionell medicinsk behandling (13, 22-28).

Det finns en klar korrelation mellan spirometriparametrar (FEV₁, RV), 6MWT och patientens allmäntillstånd. Patienten får en förbättrad respiratorisk funktion och känner sig piggare.

Komplikationer och biverkningar

Den vanligaste biverkningen är pneumothorax. Denna läker normalt ut av utan ytterligare åtgärder. Man kan även se blodhosta eller bröstsmärtor. Dessa biverkningar uppstår normalt direkt efter behandling. Ventilerna kan också lossna och göra att ventilerna måste tas ut.

Sciurba et al visade att 12 månader efter ingreppet uppgick komplikationsprevalensen till 10,3 % i behandlade gruppen jämfört med 4,6 % i kontrollgruppen. Behandlade gruppen hade högre inläggningfrekvens på sjukhus än kontrollgruppen. En samtidig icke- kontrollerad och icke randomiserad Europeisk studie kom fram till mycket liknande resultat (14).

Kostnad och kostnadseffektivitet

Diagnostisering med Chartis[®] och efterföljande ventilbehandling för emfysempatienter kostar totalt ca 64 000:- kr när 3 ventiler appliceras, vilket är mest vanligt. Ibland krävs fler och ibland färre. Vid pneumothorax lokaliserar läckan med vanlig ballongkateter den lob eller segment som identifieras behandlas med ventiler (1-3st) patienten kan lämna sjukhuset inom 1-2 dagar, kostnad 17 950-54 850:- kr.

Ingen kostnads-effektanalysstudie har identifierats.



Konsekvensanalys

Ekonomiska konsekvenser för sjukvården av att införa metoden

Den omedelbara kostnaden är för förbrukningsvarorna (ventil, leveranskateter, ballongkateter). Chartis[®] diagnostiskt verktyg erbjuds av företaget som kostnadsfritt lån där företaget står för allt underhåll. Viss kostnad tillkommer också för att ta hand om eventuella biverkningar av behandlingen såsom till exempel pneumothoraxepisoder. Kostnaderna för ovanstående kompenseras kan delvis kompenseras av att behov av annan vård minskar.. I fall man kan ersätta en lungtransplantation kommer den kostnaden för en sådan att kunna finansiera ca 15 behandlingar med endoskopisk volymreduktion.

Sjukvårdens struktur och organisation

Behandlingen utförs i befintligt ingreppsrum på lungkliniken med flexibelt bronkoskop under lokalbedövning. Företaget ansvarar för att den träning som krävs ges till den/de läkare som kommer att göra ingreppen samt till assisterande sjuksköterskor. Förutsättningarna både utrustningsmässigt och kompetensmässigt är i Linköping bland de bästa i landet. Patienterna kommer åtminstone inledningsvis att stanna kvar på sjukhuset 24-48 timmar efter avslutad behandling för att man ska upptäcka eventuella biverkningar.

Etiska aspekter

Här handlar det etiska dilemmat om att väga behandling av svårt sjuka patienter som inte kan behandlas med öppen operation mot en symtomlidande behandling med viss effekt som än så länge är dåligt utprovad. (detta kan nog utvecklas)

Pågående relevanta utvärderingar

En kontrollerad randomiserad studie av kirurgisk lungvolymreduktion (VOLREM-studien) startades i Sverige i 1996. Sista patienten till studien, av totalt 106, inkluderades i mars 2000. Målsättningen är att svara på om kirurgisk lungvolymreduktion vid emfysem ger förlängd överlevnad, förbättrad livskvalitet, fysisk prestationsförmåga och lungfunktion jämfört optimerad konservativ terapi samt om hälsoekonomiska vinster uppnås. Preliminär värdering visar förbättrad livskvalitet och lungfunktion i operationsgruppen jämfört med patienter som fortsätter att träna.

Metodrådets bedömning av kunskapsläget

Kirurgisk behandling vid avancerad emfysemsjukdom är omdiskuterad och resultaten varierande (7). Endoskopisk lungvolymreduktion er ett alternativ till kirurgi, speciellt när patienten representerar stor risk vid kirurgisk behandling eller när patienten har motföreställningar mot kirurgisk behandling. Endoskopisk behandling leder till liten eller måttlig objektivt mätbar klinisk förbättring. Enstaka studier visat en subjektiv förbättring hos flertalet av patienter behandlade endoskopiskt.

Den förväntade patientnyttan måste vägas mot en betydande komplikationsrisk som är 6 – 8 % högre jämfört med konventionell medicinsk behandling. Strikt patienturval minskar komplikationsfrekvensen (23). Metodens kostnads-effektivitet är okänd. I avvaktan på säkrare data rörande patientnytta och kostnadseffektivitet bör metoden främst användas på begränsade indikationer i palliativt syfte, och följas upp systematiskt.



Uppgiftslämnare/ lokalt sakkunniga

Överläkare Anders Vikström, Lungkliniken, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping
(anders.vikstrom@lio.se)

Litteraturreferenser

1. J. F. Murray, R. J. Mason, *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. (Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, ed. 5th, 2010).
2. Socialstyrelsen. (Socialstyrelsen, Stockholm, 2011).
3. A. Fishman *et al.*, A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* **348**, 2059 (May 22, 2003).
4. O. C. Brantigan, E. Mueller, Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* **23**, 789 (Sep, 1957).
5. A. Wakabayashi *et al.*, Thoracoscopic carbon dioxide laser treatment of bullous emphysema. *Lancet* **337**, 881 (Apr 13, 1991).
6. A. Wakabayashi, Thoracoscopic laser pneumoplasty in the treatment of diffuse bullous emphysema. *Ann Thorac Surg* **60**, 936 (Oct, 1995).
7. M. A. Edwards, S. Hazelrigg, K. S. Naunheim, The National Emphysema Treatment Trial: summary and update. *Thorac Surg Clin* **19**, 169 (May, 2009).
8. G. R. Washko *et al.*, The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* **177**, 164 (Jan 15, 2008).
9. D. E. Wood, Results of lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest Surg Clin N Am* **13**, 709 (Nov, 2003).
10. M. M. DeCamp, Jr., R. J. McKenna, Jr., C. C. Deschamps, M. J. Krasna, Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality, and morbidity. *Proc Am Thorac Soc* **5**, 442 (May 1, 2008).
11. A. Ernst, D. Anantham, Endoscopic management of emphysema. *Clin Chest Med* **31**, 117 (Mar, 2010).
12. A. Ernst, D. Anantham, Bronchoscopic lung volume reduction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **22**, 330 (Winter, 2010).
13. A. Ernst, D. Anantham, Bronchoscopic lung volume reduction. *Pulm Med* **2011**, 610802 (2011).
14. D. E. Wood *et al.*, A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* **133**, 65 (Jan, 2007).
15. A. P. Yim *et al.*, Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* **127**, 1564 (Jun, 2004).



16. F. C. Sciruba *et al.*, A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* **363**, 1233 (Sep 23, 2010).
17. F. J. P. Herth *et al.*, Endobronchial valves for emphysema palliation trial – The EURO VENT trial. *Eur Respiratory J.* **36**, (2010).
18. G. W. Sybrecht *et al.*, First release of EASE (Exhale Airway Stents for Emphysema) randomized trial of airway bypass in homogeneous emphysema *Eur Respiratory J.* **36**, (2010).
19. J. B. Shrager, Endobronchial valves for emphysema. *N Engl J Med* **364**, 382 (Jan 27, 2011).
20. N. S. Hopkinson, P. L. Shah, M. I. Polkey, Endobronchial valves for emphysema. *N Engl J Med* **364**, 381 (Jan 27, 2011).
21. E. T. Chang, Endobronchial valves for emphysema. *N Engl J Med* **364**, 382; author reply 383 (Jan 27, 2011).
22. N. S. Hopkinson *et al.*, Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* **37**, 1346 (Jun, 2011).
23. M. Tamm, P. N. Chhajed, D. Stolz, Bronchoscopic lung volume reduction--current opinion. *Swiss Med Wkly* **140**, w13140 (2010).