

Utlåtande

Endobronkiell termoplastik (EBT)

Sammanfattning

Endobronkiell termoplastik (EBT) är en metod som genom lokal värmebehandling minskar mängden glatt muskulatur i bronkträdet vilket leder till förbättring av andningsfunktionen för patienter med astma. Metoden förutsätter en speciell medicinteknisk produkt (Alair[®]), som genom ett bronkoskop förs ned i andningsvägarna. Behandlingen görs som ett engångsingrepp i tre separata seanser med några veckors mellanrum.

Statistiskt signifikant förbättring efter EBT finns rapporterade för effektmåten; förbättring av symptom, Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), färre exacerbationer, färre slutenvårdsinläggningar/ färre akutbesök på sjukhus. GRADE (⊕⊕)

För effektmått som symptomfria dagar, Peak Expiratory Flow (PEF), FEV1, medicineringsbehov finns inga statistiskt signifikanta förbättringar efter EBT rapporterade.

GRADE (⊕)

Metoden betraktas som säker på kort och medellång sikt upp till 5 år.

Det finns kunskapsluckor rörande vilka astmapatienter som metoden bör användas på och mera data om säkerheten på lång sikt behöver skapas liksom verifiering av hittills rapporterade positiva resultat. Fler studier som adresserar dessa osäkerheter är därför önskvärda.

Innehåll

Endobronkiell termoplastik (EBT).....	1
<i>Sammanfattning</i>	1
<i>Innehåll</i>	1
<i>Projekt</i>	2
<i>Bakgrund</i>	2
<i>Kontaktpersoner</i>	3
<i>Aktuell sjukdom och vård</i>	3
<i>Införande av ny metod/intervention/teknologi</i>	3
<i>Fokuserad fråga</i>	3
<i>PICO</i>	4
<i>Kunskapsläge</i>	4
<i>Etik</i>	5
<i>Organisation</i>	5
<i>Ekonomi</i>	5
<i>Mål - uppdrag</i>	5
<i>Kunskapsluckor, FoU</i>	6
<i>Publikationsöversikt</i>	6
<i>Referenser</i>	7

Projekt

Endobronkiell termoplastik av patienter med svårbehandlad astma

Frågeställare

Leif Bjermer, professor

Lung- och allergikliniken, Skånes Universitetssjukhus

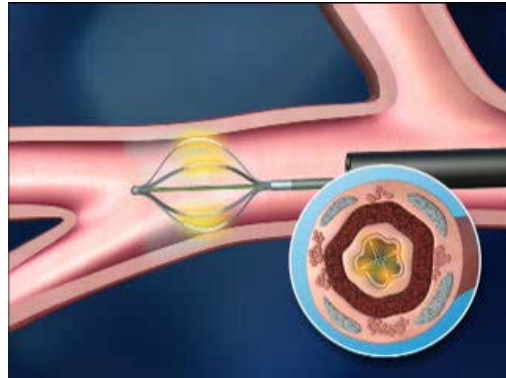
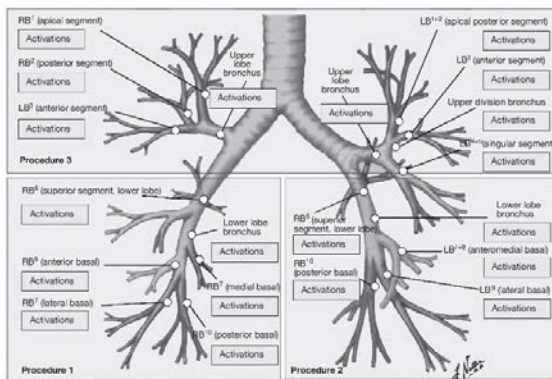
Bakgrund

Beskrivning

Behandling med EBT vid astma syftar till att reducera mängden glatt muskulatur i luftvägarna och därigenom minska deras förmåga att kontrahera.

Med hjälp av bronkoskopi och en speciellt utvecklad kateter värmebehandlas bronkträdet lokalt upp till 65 °C. I korta pulser tillförs elektromagnetisk energi cirkulärt till bronkväggen medan katetern förflyttas i 5 mm steg från distala (< 3 mm) till huvudbronker. Behandlingarna ges vanligen i tre sessioner, en för vardera av lungans huvudområden och med tre veckors mellanrum. Efter första sessionen evalueras det behandlade området med bronkoskopi innan ytterligare behandling påbörjas.

Upphettningen medför en akut destruktion av det respiratoriska epitelet. Den glatta muskulaturen har en mer begränsad förmåga till regenerering än epitel- och körtelceller och vid den efterföljande läkningen ersätts de till stor del av bindväv. Minskning av hypertrofisk glatt muskulatur anses på så vis förklara den mekanism som leder till symptomlindring.



Kontaktpersoner

<i>Projektledare</i> Leif Bjermer, tel 0702126845, mail leif.bjermer@med.lu.se
<i>Berörda verksamheter i kliniskt FoU projekt</i> Lars Ek, Överläkare Ansvarig för interventionsenheten Medsökande Leif Bjermer, Professor Överläkare Kliniskt forskningsansvarig Ellen Tufvesson, PhD, Docent Ansvarig för icke invasiv evaluering Jonas Erjefält, PhD Professor Enheten för inflammationsforskning Inst. för experimentell medicinsk vetenskap, Lund
<i>Verksamhetschef (-er)</i> Pia Malmkvist, tel 0768890156, mail Pia.Malmkvist@skane.se
<i>Ort</i> Lund

Aktuell sjukdom och vård

<i>Aktuell patientgrupp/ sjukdom/ tillstånd och dess svårighetsgrad</i> Astma är en av folksjukdomarna som drabbar c:a 10 % av befolkningen. Knappt 50 % uppnår acceptabel klinisk kontroll. Astma står för en betydande samhällskostnad både vad avser akuta läkarbesök, inläggningar på sjukhus samt sjukskrivningar och förtidspension.
<i>Nuvarande handläggning, utredning och behandlingsrutin för den aktuella patientgruppen</i> C:a 5-10 % av astmatikerna har en mycket svår behandlingskrävande och i många fall behandlingsresistent sjukdom. Denna begränsade grupp står också för en relativt sett betydande del av sjukdomskostnaderna. Patienterna svarar dåligt på höga doser inhaled kortison. En del är betjänta av behandling med anti-IgE, en behandling som i sig kostar c:a 150 tkr per år. Ny anti-cytokin behandling, typ anti IL-5 samt IL-13 har införts på sina håll men även här rör det sig om betydande kostnader.
<i>Antal patienter per år som utreds/behandlas med nuvarande behandlingsrutin?</i> -----
<i>Vårdkedja</i> -----
<i>Faktiska väntetider</i> -----

Införande av ny metod/intervention/teknologi

<i>Metod/intervention/ teknologi</i> Endobronkiell termoplastisk
<i>Potentiellt värde</i> EBT behandling har i studier visat sig reducera risken för upprepade försämringsepisoder vilket i sin tur medför minskad risk för akutbesök och inläggningar. Man får en ökad symptomkontroll och förbättrad livskvalitet. Eftersom det idag saknas alternativ är detta ett viktigt nytillskott i behandlingsarsenalen.
<i>Potentiella risker</i> EBT behandling kan leda till klinisk försämring i anslutning till ingreppet. I den enda blindade Sham kontrollerade studie som publicerats rapporterades 6% av de aktivt behandlade patienterna i behov av hospitalisering efter ingreppet.

Fokuserad fråga

<i>Fokuserad fråga</i> Leder EBT vid svår astma till bättre kliniskt resultat än behandling enligt nu gällande praxis.

PICO	
P	Svårbehandlad okontrollerad astma. Instabil sjukdom med uttalad bronkiell hyperreaktivitet samt risk för upprepade försämringsattacker (exacerbationer). Ej tillfredställande kontroll med sedvanlig farmakologisk behandling
I	Endobronkiell thermoplastik
C	Sedvanlig farmakologisk behandling + särskild tilläggsbehandling vid svår astma. (basbehandling: inhalationssteroider + långverkande betaadrenerga agonister)
O	Lungfunktion, inläggning på sjukhus, akuta exacerbationer, förlorade arbetsdagar, medicinbehov, livskvalitet

Kunskapsläge

Sammanfattning av kunskapsläget

Effekten av EBT tillskrivs minskning av glatt muskulatur i bronkträdet. Antalet publikationer med histopatologisk uppföljning på människa är dock få och evidensen för kausalsambandet är därför inte starkt.

Antalet (RCT's) med EBT är få men har utvärderats med samstämmigt resultat.

Statistiskt signifikant förbättring efter EBT finns rapporterade för effektmåten; förbättring av symptom, Astma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), färre exacerbationer, färre slutenvårdsinläggningar/ färre akutbesök på sjukhus. GRADE (⊕⊕)

För effektmått som symptomfria dagar, Peak Expiratory Flow (PEF), FEV1, medicineringsbehov finns inga statistiskt signifikanta förbättringar efter EBT rapporterade.

GRADE (⊕)

Märkas kan att i samtliga studier hade inklusionskriterierna uteslutit de svårast sjuka patienterna med FEV₁ ≤ 50% av predikterat värde.

Pågående studier

Clin Trial Gov: 10 pågående studier varav 2 st uppföljning >1 år, övriga inriktade mot "severe uncontrolled/refractory asthma"

Rekommendation från myndigheter eller sakkunniga organisationer

- FDA(2012): Indikation – " Treatment of severe persistent asthma in patients 18 years and older whose asthma is not well controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta agonists.
- British Thoracic Society guideline (2011): "Bronchial thermoplasty is a possible treatment option in selected patients with severe persistent asthma already on maximal therapy, although its place in the treatment of asthma remains to be established."
- GINA (2012): "For adult patients whose asthma remains uncontrolled..... There are no significant effects on lung function or asthma symptoms. Extended follow-up on a small number of patients has provided some additional support for long-term safety of bronchial thermoplasty. However, longer-term follow-up of larger number of control and active patients is needed to assess effectiveness and caution should be used in selecting patients for this procedure.
- NICE (2012): "Evidence on the efficacy of bronchial thermoplasty for severe asthma shows some improvement in symptoms and quality of life, and reduced exacerbations and admission to hospital. Evidence on safety is adequate in the short and medium term. More evidence is required on the safety of the procedure in the long term. Therefore, this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research."

Etik

Etiska risker

Finns det risker för:

- | | | |
|---|---|--|
| -principen om "att göra gott"? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| -principen om "att inte skada"? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| -principen om "rättvisa"? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| -påverkan på patientens människovärde eller autonomi? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| -patientens fysiska, personliga eller moraliska integritet? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja |
| -undanträngningseffekter för andra patienter? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| -att ärendet leder till behov av nya prioriteringar? | <input type="checkbox"/> Nej | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |

Etiska överväganden

Om kostnaderna blir höga utan säkerställd finansiering kan andra patientgrupper få stå tillbaka. Det kan därför finnas ett behov av horisontell prioritering.

Organisation

Interaktioner

Personal

Lokaler

Tidsaspekter

Exklusivitet

Avsikten är att som första klinik i Sverige kunna erbjuda EBT. I FoU programmet för EBT planeras för en första utvärderingsomgång med fem patienter och därefter interim analys fortsätta med sammanlagt 20 patienter.

Beslut

Ekonomi

Aktuell ekonomi

Information hämtad från bifogat FoU program

1. Själva behandlingsenheten kostar c:a 300 000 kr och behandlingskatetrarna 2500€ = c:a 21 500 kr per styck. Varje patient behöver tre katetrar, en per behandlingstillfälle. Boston Scientific som säljer utrustningen har gått med på att låna ut behandlingsenheten under 6 månader från Q2 2013.
2. Kateterkostnader: 5 patienter x 3 katetrar x 2500€ = 322 500sek
3. Endoskopi – personal, bronkoskopiutrustning: Kan rymmas inom befintlig verksamhet
4. Fysiologi samt morfologisk utvärdering: *Belastar externa forskningsanslag*. Här kommer vi bland annat att söka pengar från den regionala forskningsfonden.

Äskande till sjukhusledningen inför 2013 = **322 500 sek**

Ekonomiskt utrymme

Ekonomiskt utrymme för EBT saknas i nuvarande klinikbudget

Hälsoekonomiska analyser

Inga tillgängliga.

Mål - uppdrag

Mål – uppdrag

Kliniken har uppdraget att vara högspecialiserad enhet för astma i Region Skåne. Oklart om detta finns definierat och formaliserat i uppdragsbeskrivningen.

Kunskapsluckor, FoU

Identifierade kunskapsluckor

Det finns begränsad kunskap om hur EBT metodiken skall erbjudas patienter med astma. Det är oklart vilken fenotyp av astmapatienter som bäst lämpar sig för EBT.

Mer data rörande säkerheten på lång sikt behöver skapas genom större patientmaterial i kontrollerade studier.

FoU projekt

Projekttitel 2013:

Endoskopisk Bronkiell Termoplastik (EBT) av patienter med svårbehandlad astma. Klinisk evaluering med sikte på ordnat införande av ny teknik.

Projektansvarig

Lars Ek, Överläkare

Ansvarig för interventionsenheten

Medsökande

Leif Bjermer, Professor Överläkare Kliniskt forskningsansvarig

Ellen Tufvesson, PhD, Docent Ansvarig för icke invasiv evaluering

Jonas Erjefält, PhD Professor

Enheten för inflammationsforskning

Inst. för experimentell medicinsk vetenskap, Lund

Publikationsöversikt

Söktermer

I titelfälten i Embase (inkl. Medline): bronchial thermoplasty

Sökta källor

Embase, Cochrane Library, CRD, NIHR (inkl. NICE), HTA-sites.

Sökstrategi

Publikationsöversikt 5 år till år (2009-2014-01)

HTA reports (Hayes, California Technology Assessment Forum)	2
Systematic reviews	0
Meta-analysis	1
Reviews other	20
Guidelines (BTS, GINA, NICE)	3
RCT's	4
<u>Observational studies</u>	
Controlled cohort studies	
Case controlled studies	
Cross-observational studies	
Cross-sectional studies	
Other publications ("Bronchial thermoplasty", TI) Embase+Medline	85

Kontaktperson bibliotek

Göran Hollenby

Referenser

Senaste och mest relevanta referenser

Fyra RCT:er (varav två st. = AIR-studierna):

AIR-trial:

1. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, Pavord ID, McCormack D, Chaudhuri R, Miller JD, Laviolette M. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *New England Journal of Medicine* 2007;356(13):1327–1337.

Air 2-trial:

2. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, Lima MDA, Shah PL, Fiss E, Olivenstein R, Thomson NC, Niven RM, Pavord ID, Simoff M, Duhamel DR, McEvoy C, Barbers R, Ten Hacken NHT, Wechsler ME, Holmes M, Phillips MJ, Erzurum S, Lunn W, Israel E, Jarjour N, Kraft M, Shargill NS, Quiring J, Berry SM, Cox G. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;181(2):116–124.

AIR-trial, long-term (5 years) safety:

3. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, Pavord ID, McCormack D, Laviolette M, Shargill NS, Cox G. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:8.

RISA-trial:

4. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, Chung KF, Laviolette M. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;176(12):1185–1191.

HTA:

5. Tice JA. Bronchial thermoplasty for the treatment of severe asthma. *Technology Assessment*. San Francisco, CA. California Technology Assessment Forum (CTAF); Oct. 19, 2011.

NICE-rapporter:

6. NICE interventional procedure guidance makes recommendations on the safety and efficacy of the procedure (jan. 2012, 6 sidor): <http://guidance.nice.org.uk/IPG419>
7. Interventional procedure overview (april 2011, 24 sidor)
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12774/55435/55435.pdf>
8. NICE. For the public (jan. 2012, 8 sidor)
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12774/57934/57934.pdf>

Artiklar som beskriver BT:

9. Wu Q, Xing Y, Zhou X, Wang D. Meta-analysis of the efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Journal of International Medical Research* 2011;39(1):10-22.
10. Dincer HE. Bronchial thermoplasty. *Clinical Pulmonary Medicine* 2013;20(2):51-55.
11. Sumino K, Castro M. Bronchial thermoplasty: Safe for our severe asthma patients? *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2013;111(5):311-312. **[Editorial som kommenterar ref. 12 Pavord et al.]**
12. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, Armstrong B, Shargill NS, Laviolette M. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2013;111(5):402-407.

Pågående systematic review i Cochrane – ännu inte publicerad:

13. Yepes-Nuñez JJ, Torrego A, Solà I, Alonso-Coello P, Plaza V, Roqué i Figuls M. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews 2012; Issue 7.

De 6 ref. i nomineringsdokumentet:

14. Mathew J, Aronow WS, Chandy D. Therapeutic options for severe asthma. *Archives of Medical Science* 2012;8(4):589-597.
15. Doeing DC, Mahajan AK, White SR, Naureckas ET, Krishnan JA, Hogarth DK. Safety and feasibility of bronchial thermoplasty in asthma patients with very severe fixed airflow obstruction: a case series. *Journal of Asthma* 2013;50(2):215-218.
16. Gordon IO, Husain AN, Charbeneau J, Krishnan JA, Hogarth DK. Endobronchial biopsy: a guide for asthma therapy selection in the era of bronchial thermoplasty. *Journal of Asthma* 2013;50(6):634-641.
17. Sheshadri A, Castro M, Chen A. Bronchial thermoplasty: a novel therapy for severe asthma. *Clinics in Chest Medicine* 2013;34(3):437-444.
18. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa E Silva JR, Shah PL, Fiss E, Olivenstein R, Thomson NC, Niven RM, Pavord ID, Simoff M, Hales JB, McEvoy C, Slebos DJ, Holmes M, Phillips MJ, Erzurum SC, Hanania NA, Sumino K, Kraft M, Cox G, Sterman DH, Hogarth K, Kline JN, Mansur AH, Louie BE, Leeds WM, Barbers RG, Austin JH, Shargill NS, Quiring J, Armstrong B, Castro M for the Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013 Aug 30. pii: S0091-6749(13)01268-2. Enl. *Clinical Trials.gov* (NCT01350414) är denna studie "...ongoing, but not recruiting..": <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01350414?term=nct01350414&rank=1>
19. Mahajan AK, Hogarth DK. Payer coverage for bronchial thermoplasty: shifting the traditional paradigm for refractory asthma therapy. *Chest* 2013;144(3):1051-1054.