

Svår KOL är en indikation för endobronkiella ventiler

GER BÄTTRE LIVSKVALITET, LUNGFUNKTION OCH PRESTATIONSFÖRMÅGA ENLIGT NY HTA-ANALYS

Gerdt C Riise,
adjungerad professor,
överläkare, lung-
medicin
● gerdt.riise@vgregion.se

Therese Svanberg,
HTA-bibliotekarie

Ola Samuelsson,
docent, överläkare;
de båda sistnämnda
HTA-centrum; samt-
liga Sahlgrenska
universitetssjukhuset,
Göteborg

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och emfysem orsakas av progressiv destruktion av elastisk vävnad i lungor och små luftvägar på grund av kronisk luftvägsinflammation. Den huvudsakliga orsaken är rökning, och oftast får man ett diffust homogent emfysem i lungorna.

I vissa fall kan dock ett mer heterogent emfysem uppträda, speciellt vid genetisk brist på lungans skyddande enzym alfa-1-antitrypsin, då oftast lungans basala lobar drabbas. Vid heterogent emfysem orsakat av rökning är det i stället oftast ovanloberna som blir mest destruerade. Lungorna växer i storlek och blir överupplåsta med sänkta diafragmagränser. Detta leder till ökad andfåddhet och risk för syresättningsproblem.

Behandling av svår KOL är vanligen begränsad till insatser som intensiv inhalationsterapi, långtidsoxygenbehandling och fysisk rehabilitering. Mer radikala interventioner för att minska hyperinflationen och den ökade lungvolymen innefattar kirurgi, endobronkiella ventiler, ånga eller coils och har använts enbart för de svårast drabbade patienterna [1].

Lungvolymreducerande kirurgi på väl utvalda patienter har visat sig ha hög komplikationsrisk. Den största randomiserade kontrollerade studien (RCT) med 1218 kirurgiskt behandlade patienter rapporterade en dödlighet på 7,9 procent hos de opererade patienterna jämfört med 1,3 procent i den medicinskt behandlade kontrollgruppen [2].

Lungtransplantation kan komma ifråga hos ett fåtal selekterade patienter; år 2018 transplanterades 32 patienter med svår KOL i Sverige. Hos patienter med emfysem orsakat av alfa-1-antitrypsinbrist har lungtransplantation lett till klart förlängd överlevnad [3], men för övriga patienter med KOL gäller i huvudsak

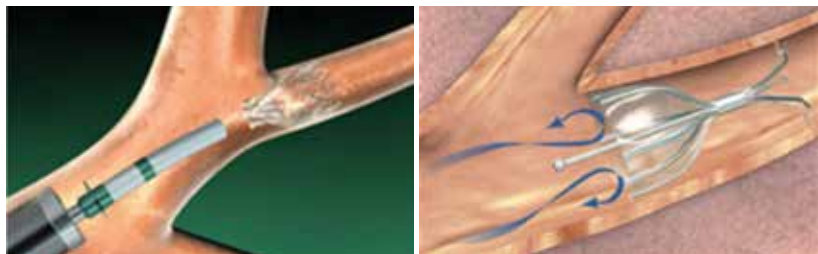
ökad livskvalitet och förbättrad lungfunktion, inte förlängt liv [4].

Endoskopisk lungvolymreduktion introducerades 2002. Det innebär att man via ett flexibelt bronkoskop för ned envägsventiler i de centrala luftrören med syftet att ockludera de mest emfysematiska lungsegmenten. Ventilerna fungerar som backventiler, dvs de släpper igenom luft på utandningen men inte på inandningen. Slem och sekret kan också passera. Man åstadkommer därigenom volymminskning och atelektaser av de aktuella lungsegmenten, med minskad hyperinflation av lungorna som följd. Viktigt är att man med datortomografi har konstaterat att det inte finns kollateralventilation till loben, dvs ventilation från närliggande lungsegment i annan lunglob.

Två typer av ventiler för endoskopisk lungvolymreduktion finns kommersiellt tillgängliga: Zephyr (Pulmonx) och Spiration (Olympus) (Figur 1). Behandling med endoskopisk lungvolymreduktion passar inte alla patienter, och noggrann utredning bör göras. Behandlingen bör ges på få centrum av erfarna lungläkare.

Utvärdering i HTA-rapporter

HTA (health technology assessment) innebär en metodisk utvärdering av metoder och tekniker inom hälso- och sjukvården. Det är ett vetenskapligt beslutsunderlag baserat på en systematisk litteraturoversikt [5]. Metoden används internationellt allt mer för att ta



Figur 1. Kommersiellt tillgängliga endobronkiella ventiler: Zephyr (till vänster) och Spiration (till höger).

HUVUDBUDSKAP

- Nio randomiserade kontrollerade studier har undersökt effekterna av endobronkiella ventiler hos patienter med avancerat emfysem jämfört med optimal medicinsk terapi.
- Ventilerna fungerar volymreducerande genom att åstadkomma atelektas i behandlad lob.
- Inläggning av endobronkiell ventil unilateralt resulterade i kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar i livskvalitet, fysisk prestationsförmåga och lungfunktion hos patienter med heterogent eller homogent emfysem. Överlevnaden påverkades inte.
- Allvarliga komplikationer i direkt anslutning till inläggning av endobronkiella ventiler är vanliga, med stor risk för pneumotorax. Hos selekterade patienter är detta ändå en möjlig behandlingsmetod.

TABELL 1. De randomiserade kontrollerade studier (RCT) som inkluderades i den nya HTA-analysen. EBV = endobronkiell ventil; FEV₁ = forcerad expiratorisk volym under 1 sekund; 6MWD = 6-minuters gångtest (six-minute walk distance); QoL = livskvalitetsdata (quality of life); mMRC = andfåddhetsgradering (modified Medical Research Council dyspnea score).

Referens, studie, år, land		Studietid	Antal patienter med EBV (I) vs optimal medicinsk terapi (C)	Bortfall, antal	Unilateral eller bilateral intervention	Kontrollgrupp (skenoperation)	Medelålder, år	Män, procent	Utfallsvariabler	Kommentarer
Sciurba FC, et al [12] VENT-US 2010 USA	RCT, öppen	6 månader	I = 220 C = 101	67	Unilateral	Nej	65	57	FEV ₁ 6MWD QoL mMRC-poäng	Zephyrventil Heterogent emfysem
Herth FJ, et al [13] VENT-EU 2012 Europa	RCT, öppen	6 månader	I = 111 C = 60	22	Unilateral	Nej	60	72	FEV ₁ 6MWD QoL	Zephyrventil Homo- och heterogent emfysem
Ninane V, et al [14] 2012 Österrike, Belgien, Italien, Spanien, England, USA	RCT, enkelblindad	3 månader	I = 37 C = 36	3	Bilateral	Ja	62	59	FEV ₁ Lungvolym 6MWD QoL mMRC-poäng	Spiration-ventil »Avancerat« emfysem
Wood DE, et al [15] IBV Valve trial 2014 USA, Kanada, England	RCT, dubbelblindad	6 månader	I = 142 C = 135	17	Bilateral	Ja	65	–	FEV ₁ Lungvolym 6MWD QoL mMRC-poäng	Spiration-ventil »Svårt« emfysem
Davey C, et al [16] BeLieVeR-HiFi 2015 England	RCT, dubbelblindad	3 månader	I = 25 C = 25	3	Unilateral	Ja	63	62	FEV ₁ Lungvolym 6MWD QoL mMRC-poäng	Zephyrventil Heterogent emfysem
Klooster, et al [17] STELVIO 2015 Holland	RCT, öppen	6 månader	I = 34 C = 34	2	Unilateral	Nej	59	32	FEV ₁ Lungvolym 6MWD QoL mMRC-poäng	Zephyrventil »Svårt« emfysem
Valipour A, et al [18] IMPACT 2016 Österrike, Tyskland, Holland	RCT, öppen	3 månader	I = 43 C = 50	14	Unilateral	Nej	63	39	FEV ₁ Lungvolym 6MWD QoL mMRC-poäng	Zephyrventil Homogent emfysem
Kemp SV, et al [19] TRANSFORM 2017 Europa	RCT, öppen	3 månader	I = 65 C = 32	–	Unilateral	Nej	64	60	FEV ₁ Lungvolym 6MWD QoL mMRC-poäng	Zephyrventil Heterogent emfysem
Criner GJ, et al [20] LIBERATE 2018 USA, England, Brasilien, Holland	RCT, öppen	12 månader	I = 128 C = 62	15	Unilateral	Nej	64	47	FEV ₁ Lungvolym 6MWD QoL mMRC-poäng	Zephyrventil Heterogent emfysem

fram och värdera vilket stöd som finns för olika, oftast nya, behandlingsmetoder i vården. I Västra Götalandsregionen finns sedan 2007 ett regionalt HTA-centrum inrättat för medicinsk utvärdering (<http://www.sahlgrenska.se/hta-centrum>).

Våren 2013 publicerade vi en HTA-rapport som utvärderade effekterna av endobronkiell ventilbehand-

ling av svårt lungemfysem och KOL [6]. Rapporten baserades på då 3 publicerade RCT, och resultaten var inkonklusiva. Någon rekommendation av intervention kunde inte göras baserat på det då aktuella kunskapsunderlaget.

Nu 5 år senare har ytterligare 6 RCT i ämnet publicerats. En ny uppdaterad HTA-analys har därför gjorts

TABELL 2. Resultat av unilateral placering av endobronkiella ventiler. mMRC = andfåddhetsgradering (modified Medical Research Council dyspnea score); SGRQ = sjukdomsspecifika livskvalitetsmått (St George's respiratory questionnaire); 6MWD = 6-minuters gångtest (six-minute walk distance); FEV₁ = forcerad expiratorisk volym under 1 sekund; RCT = randomiserad kontrollerad studie; 95KI = 95 procents konfidensintervall.

Utfallsvariabel	Antal studier/ antal patienter	Relativ effekt, 95KI	Absolut effekt, skillnad i medelvärde, 95KI	Evidensgradering enligt GRADE-systemet
Mortalitet	7 RCT/970	Oddsquot 1,3 (0,6–2,9)		++
Dyspne (mMRC-poäng)	5 RCT/631		–0,59 (–0,81–0,38)	+++
Hälsorelaterad livskvalitet (SGRQ-poäng)	7 RCT/982		–7,0 (–9,6 till –4,4)	+++
6MWD	7 RCT/987		41,5 (21,0 till 62,1)	+++
FEV ₁ , ml	3 RCT		+148,7 (76,8–218,8)	+++
FEV ₁ , procent	7 RCT/990		+16,2 (9,4–23,0)	+++
Residualvolym, liter	4 RCT/410		–0,50 (–0,66 till –0,34)	+++
Allvarliga komplikationer	5 RCT/732	Relativ risk 4,9 (3,0–8,0)		++++

och nyligen publicerats [7]. Den presenteras i korthet i denna artikel.

SYFTE OCH METOD

Syftet med den nya HTA-analysen var att som tidigare värdera om endoskopisk lungvolymreduktion med endobronkiella ventiler ger ökad överlevnad, livskvalitet och förbättrad lungfunktion hos patienter med svårt lungemfysem. Därutöver utvärderades eventuella skillnader i resultat mellan patienter som behandlats ensidigt eller bilateralt med endobronkiella ventiler och om det föreligger skillnader mellan patienter med homogent eller heterogent emfysem.

En systematisk litteratursökning i Medline, Embase och Cochrane Library utfördes, och evidens skattades enligt GRADE-systemet [8]. Studierna hade tre olika designar:

- Helt »öppen« RCT, vilket innebar att såväl patienten som de som utvärderade effekterna var medvetna om huruvida patienten fått ventiler inlagda eller inte.
- Enkelblindad RCT, vilket innebar att samtliga patienter bronkoskoperades; patienten visste inte om han/hon fått ventiler inlagda eller inte, men de som utvärderade effekterna visste till vilken randomiseringsgrupp patienten hörde.
- Dubbelblindad RCT, vilket innebar att samtliga patienter bronkoskoperades; patienten visste inte om han/hon fått ventiler inlagda eller inte, och inte heller de som utvärderade effekterna visste till vilken randomiseringsgrupp patienten hörde.

RESULTAT

Totalt 9 RCT studerade effekterna av inläggning av endobronkiell ventil hos patienter med avancerat emfysem. Studierna redovisas i Tabell 1. I två av studierna har bägge lungorna erhållit ventiler, dvs bilateral behandling. I de övriga 7 studierna har ventilerna placerats unilateralt i en av lungorna.

Inläggning av endobronkiell ventil unilateralt resulterade i kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta förbättringar i livskvalitet, fysisk prestationsförmåga och lungfunktion hos patienter med heterogent eller homogent emfysem (måttligt veten-

skapligt underlag [+++]) jämfört med optimal medicinsk behandling. Resultaten sammanfattas i Tabell 2.

Ingen säker påverkan på överlevnaden sågs under en varierande uppföljningstid på 3 till 12 månader i de olika studierna (begränsat vetenskapligt underlag [++]). Allvarliga komplikationer i direkt anslutning till inläggning av endobronkiell ventil var vanligt (starkt vetenskapligt underlag [++++]). Den vanligast förekommande komplikationen var pneumotorax, som i genomsnitt uppkom hos var fjärde patient i anslutning till interventionen. Även KOL-exacerbationer och pneumoni var relativt vanliga.

Hos patienter som behandlades med endobronkiell ventil i bägge lungorna observerades ingen förbättring i lungfunktion eller övriga utfallsvariabler (måttligt vetenskapligt underlag [+++]).

AVSLUTANDE KOMMENTAR

Behandling av patienter med avancerat emfysem och KOL med inläggning av endobronkiell ventil i affekterade lungsegment unilateralt förbättrade livskvalitet, fysisk prestationsförmåga och lungfunktion på ett kliniskt relevant sätt. Effekten verkade likartad vid både heterogent och homogent emfysem. Viktigt var att utesluta förekomst av kollateralventilation mellan lobber, vilket undersöktes med högupplösande datortomografi (HRCT). Huruvida dessa effekter kvarstår under längre tid än 1 år och överlevnaden påverkas positivt behöver studeras i långtidsstudier.

Den vanligaste allvarliga komplikationen efter endoskopisk lungvolymreduktion var pneumotorax. Därutöver var pneumoni och exacerbationer av KOL

»Huruvida dessa effekter kvarstår under längre tid än 1 år och överlevnaden påverkas positivt behöver studeras i långtidsstudier.«

vanligare än med medicinsk terapi enbart. De flesta biverkningar inträffade inom 72 timmar, och man rekommenderade att patienterna observerades inläggande minst 3 dygn efter inläggning av ventillerna [9]. Det krävdes därför en aktiv beredskap hos behandlande enheter för att adekvat kunna diagnostisera och behandla dessa komplikationer, vilket också kan innebära intensivvårdsresurser för en del fall.

Kostnaden för behandling med endoskopisk lungvolymreduktion skattades till 90 000–110 000 kronor beroende på antal ventiler och grad av preoperativ utredning samt postoperativ vård och uppföljning.

Den etiska analysen visade inget hinder för att använda endobronkiella ventiler vid svår KOL och emfysem.

Våra resultat är i samstämmighet med dem som nyligen rapporterats från både England [10] och USA [11]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2019;116:FLM3

REFERENSER

- Aggelou K, Siafakas N. Medical lung volume reduction for severe emphysema: a review. *Respir Med*. 2017;131:141-7.
- Edwards MA, Hazelrigg S, Naunheim KS. The National Emphysema Treatment Trial: summary and update. *Thorac Surg Clin*. 2009;19(2):169-85.
- Tanash HA, Riise GC, Hansson L, et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(12):1342-7.
- Stavem K, Bjørtuft Ø, Borgan Ø, et al. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(1):75-84.
- Bergh C, Alopaeus E, Jivegård L, et al. Regionalt HTA-arbete kan ge bra genomslag i vården. Goda exempel från Västra Götaland. *Läkartidningen*. 2010;107(29-31):1780-3.
- Riise GC, Bergh C, Dellborg C, et al. Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Göteborg: HTA-centrum, Västra Götalandsregionen/Sahlgrenska universitetssjukhuset; 2013. HTA 2013:59.
- Riise GC, Svanberg T, Samuelsson O. Effects of lung volume reduction with endobronchial valves in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Updated report. Göteborg: HTA-centrum, Västra Götalandsregionen/Sahlgrenska universitetssjukhuset; 2018.
- HTA 2018:103.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- Gompelmann D, Benjamin N, Kontogianni K, et al. Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3093-9.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. Interventional procedures guidance IPG600. December 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg600>
- US Food And Drug Administration (FDA). Zephyr Endobronchial valve system - P180002. 24 jul 2018. www.fda.gov/Medical-Devices/Productsand-MedicalProcedures/DeviceApprovalsand-Clearances/Recently-ApprovedDevices/ucm614563.htm
- Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al; VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-44.
- Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al; International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1334-42.
- Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1319-25.
- Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, et al; IBV Valve Trial Research Team. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21(4):288-97.
- Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1066-73.
- Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2325-35.
- Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al; IMPACT Study Team. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1073-82.
- Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al; TRANSFORM Study Team. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(12):1535-43.
- Criner GJ, Sue R, Wright S, et al; LIBERATE Study Group. A multicenter RCT of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1151-64.

SUMMARY

Severe COPD can benefit from endobronchial valves

Lung volume reduction using endobronchial one-way valves (EBV) have been introduced as a new treatment for end-stage COPD and emphysema. They cause the lung parenchyma distal to the valve to collapse by causing an atelectasis. Nine randomized controlled trials (RCTs) studying the effects of insertion of EBVs in patients with severe emphysema were identified. In two of the RCTs both lungs were treated whereas in seven a unilateral approach was used. In comparison with optimal medical therapy, unilateral placement of EBVs resulted in clinically and statistically significant improvements in lung function, quality of life, and physical capacity in patients with heterogeneous or homogeneous emphysema. There were no significant differences in mortality. The frequency of serious complications and adverse events, especially pneumothorax, was higher. Bilateral EBV treatment did not show corresponding improvements in the outcome variables.