

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Riduzione del volume polmonare nell'enfisema: metodiche, efficacia e sicurezza

Premessa

La bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Il fenotipo enfisematoso della BPCO è caratterizzato dalla distruzione del polmone e dei tessuti alveolari, con il risultato di un intrappolamento dell'aria e di un'iperinflazione del polmone.

La terapia *standard* prevede cessazione del fumo, inalazione di bronco-dilatatori *long-acting*, steroidi per via inalatoria, bronco-dilatatori orali, riabilitazione polmonare, nutrizione ottimale e vaccinazioni. A causa della natura distruttiva dell'enfisema, questi trattamenti hanno solo un modesto effetto sui sintomi. La riduzione del volume polmonare, invece, ha mostrato di ridurre la dispnea da sforzo per un dato carico di lavoro, di migliorare la funzione polmonare e persino di prolungare la sopravvivenza. Questi effetti sono attribuiti alla combinazione di riduzione di:

- iperinflazione toracica;
- lavoro ventilatorio;
- vincoli meccanici sull'espansione del volume polmonare.

Più recentemente, la riduzione del volume polmonare ha dimostrato anche miglioramento della cinetica dell'ossigeno e riduzione dell'asincronia della parete toracica.

Le procedure di riduzione del volume polmonare nel trattamento del grave enfisema hanno mostrato risultati eccellenti in pazienti selezionati, ma il loro esatto ruolo rimane poco chiaro, con studi che riportano un'ampia variabilità di risultati.

La prima opzione disponibile per la riduzione del volume polmonare è stata quella chirurgica. Una meta-analisi di Cochrane sulla riduzione chirurgica del volume polmonare ha riscontrato un rischio significativamente maggiore di morte a 3 mesi nei pazienti sottoposti a chirurgia, anche se ha riconosciuto un beneficio clinico nei sopravvissuti. La morbilità e la mortalità hanno stimolato lo sviluppo di altri metodi meno invasivi per indurre la riduzione del volume, come le valvole endo-bronchiali, le spirali endo-bronchiali e gli agenti sclerosanti (tabella).

Tecniche di riduzione dei volumi polmonari	
Chirurgia	Asportazione delle parti compromesse, con diminuzione del volume complessivo dei polmoni, miglioramento della meccanica della muscolatura respiratoria, migliore accoppiamento ventilazione/perfusione con netta riduzione della dispnea e aumento della tolleranza allo sforzo e delle prove funzionali respiratorie
Valvole endo-bronchiali	Valvole mono-direzionali nei bronchi tributari delle zone bollose
Spirali endo-bronchiali	Piccole molle per ripristinare l'elasticità dei bronchi e permettere il passaggio dell'aria
Sistema AeriSeal	Schiuma polimerica rilasciata nelle regioni malate del polmone, al fine di ottenere una riduzione del volume, migliorando la funzione respiratoria

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Gli autori di questa revisione sistematica e metanalisi hanno quindi mirato a valutare gli effetti della riduzione del volume cercando di rispondere a queste domande:

- la reale riduzione del volume polmonare migliora gli esiti nei pazienti con enfisema rispetto agli *standard* di sicurezza?
- questi interventi sono associati a maggiori eventi avversi rispetto allo *standard* di cura?

Esiti primari:

- volume residuo, FEV₁;
- *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
- 6 minuti di cammino (6MWT).

Esiti secondari:

- eventi avversi gravi (inclusa la mortalità);
- mortalità a breve termine;
- mortalità totale.

Nella **revisione sistematica** (eseguita su *Medline* il 29 settembre 2016, per studi sulla riduzione del volume polmonare nei pazienti con enfisema, con una ricerca aggiornata su *Embase* e *PubMed* il 18 giugno 2018) sono state identificate 4.747 voci bibliografiche. Estrahendo solo studi controllati randomizzati, in inglese, di tecniche in cui vi era una riduzione del volume sostenibile, valutando l'intervento *vs sham* o *standard* di cura, sono rimasti **20 studi randomizzati controllati con 2794 partecipanti** affetti da enfisema.

A seguito della riduzione del volume polmonare con uno qualsiasi degli interventi nelle analisi raggruppate (ad esempio, chirurgia, valvole endo-bronchiali, spirali endo-bronchiali o agenti sclerosanti), le differenze medie rispetto ai controlli erano le seguenti:

- riduzione del volume residuo: L 0.58 (IC95% 0.37-0.80);
- aumento FEV₁: 15.87% (IC95% 12.27-19.47);
- miglioramento 6MWT: m 43.28 (IC95% 31.36-55.21);
- riduzione del SGRQ: 9.39 punti (IC95% 7.86-10.92).

L'*odds ratio* di un evento avverso grave dopo l'intervento, compresa mortalità, era 6.21 (IC95% 4.02-9.58).

L'analisi di regressione ha mostrato che il grado di riduzione del volume era correlato a miglioramenti di:

- FEV₁: r² 0.86, p < 0.0001;
- 6MWT: r² 0.77, p < 0.0001;
- SGRQ: r² 0.70, p < 0.0001.

Bisogna notare che la maggior parte degli studi era ad **alto rischio di bias**, perché non in cieco e l'**eterogeneità** è risultata **alta** per alcuni risultati quando raggruppata per tutti gli interventi, ma generalmente era inferiore nei sottogruppi per tipo di intervento.

Interpretazione

Nonostante le limitazioni provocate da un alto rischio di *bias* e dall'eterogeneità di alcune analisi, i risultati della metanalisi supportano il rationale che **la riduzione del volume polmonare nei pazienti con enfisema grave già in trattamento medico ottimale riesce a ottenere benefici clinicamente significativi**. Ma questi benefici devono essere considerati insieme a potenziali eventi avversi.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Commento

Questa revisione sistematica e metanalisi conferma che interventi progettati per ridurre il volume polmonare, in particolare il volume residuo, in pazienti con grave enfisema già in trattamento medico ottimale, portano a miglioramenti su funzione polmonare, capacità di esercizio e qualità della vita. In questa metanalisi, i più evidenti miglioramenti del FEV₁ (21.77%) e del 6MWT (aumento di 49 m) sono stati osservati dopo il trattamento con le valvole endo-bronchiali. Sebbene i cambiamenti nel FEV₁ negli studi randomizzati di chirurgia siano inferiori (12.71%) rispetto a quelli con le valvole endo-bronchiali, alcune casistiche non controllate riportano miglioramenti più evidenti del FEV₁, fino al 60% a 6 mesi a seconda della morfologia dell'enfisema.

Una possibile interpretazione della metanalisi è che debba essere considerata, dove possibile, come di prima linea la tecnica che induce il massimo grado di riduzione del volume, ma la scelta deve essere valutata sui potenziali eventi avversi. Sebbene non siano stati identificati studi comparativi diretti tra le tecniche endo-bronchiali e la chirurgia, dobbiamo considerare i tassi assoluti di mortalità complessiva nei gruppi di intervento (2.8% con valvole e 22% con chirurgia). Tuttavia, la mortalità chirurgica è diminuita negli studi più recenti: in 420 casi consecutivi a 90 giorni andava da 0% a < 1.5%. Inoltre, le tecniche chirurgiche sono progredite, passando dalla sternotomia mediana agli approcci toracoscopici video-assistiti.

L'impianto di valvole endo-bronchiali aumenta il rischio di pneumotorace entro le prime 72 ore e sarà utile identificare i fattori predittivi di questo rischio. Lo studio in corso CELEB, controllato, randomizzato, di confronto fra chirurgia e valvole endo-bronchiali, potrebbe dare informazioni per aiutare il processo decisionale, ma risente del fattore limitante che le valvole endo-bronchiali sono un'opzione adatta solo per i pazienti senza ventilazione collaterale.

Gli approcci endoscopici alternativi sui pazienti con ventilazione collaterale sono le spirali endo-bronchiali e le tecniche sclerosanti. Il rischio principale nei pazienti trattati con spirali endo-bronchiali è l'incidenza di polmonite e di esacerbazioni respiratorie. Le terapie sclerosanti sembrano avere un profilo di rischio simile alle altre terapie, ma sono associate alla presenza di una risposta infiammatoria circa 7-10 giorni dopo il trattamento: nei primi studi alcuni pazienti hanno sviluppato una forma grave di risposta infiammatoria, che ha richiesto ventilazione e assistenza intensiva.

Bibliografia

1. van Geffen WH, et al. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and metaanalysis. *Lancet Respir Med* [2019, 7: 313–24](#).