

# Astım Tedavisinde Bronşiyal Termoplasti

Turhan Ece

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

## Giriş

Astım; inhalan allerjenler, başta viral olmak üzere solunum yolu infeksiyonları ve diğer sitimulanlar ile tetiklenen, hava yolu inflamasyonu ve aşırı duyarlılığı ile ataklar oluşturan, seyrinde ve tedavisinde farklılıklar gösteren fenotipleriyle heterojen bir bronko-obstrüktif hastalıktır. Dünyada ve ülkemizde ortalama astım prevalansı %5 civarında olup, tedavisinde kullanılan bronkodilatörler, lökotrien reseptör antagonistleri ve kortikosteroidlere rağmen astımlıların %5-10 kadarında hastalık kontrolü sağlanamamaktadır.

Standart korunma, yüksek doz inhaler steroid, beta-agonist, lökotrien antagonisti kombinasyon tedavisi ve hatta oral steroide rağmen kontrol edilemeyen tedaviye dirençli astım hastalarında; Omelizumab gibi immüno globulin E antagonistleri ile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir (1). Tedaviye dirençli ağır astımlı hastaların tedavisinde patogeneizde rol alan sitokinler, kemokinler ve mediatörleri hedef alan yeni tedavi çalışmalarında; Periferik kan ve balgamda eozinofil sayısı yüksek devam eden (persistan eozinofili) ve sık atakları olan (atak predominant) astım fenotipinin; IL-5 antagonisti olan Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab ile, Th2 aracılıklı inflamasyonun rol oynadığı astım fenotiplerinde; IL-13 antagonisti olan Lebrikizumab, Tralokinumab ve IL-4 reseptör anagonisti Dupilumab ile olumlu sonuçlar alınmaktadır (1-7). Ancak yoğun korunma, standart tedavi ve yeni biyolojik ilaçlar ile farmakolojik tedaviye rağmen yinede kontrol altına alınamayan bir astımlı hasta grubu da vardır. Farmakolojik tedaviler astımlılarda hava yolu inflamasyonunu azaltarak, hava yolu düz kaslarını gevşeterek hastalık kontrolünü sağlayabilselerde, hava yolu düz kaslarında oluşan strüktürel değişiklikleri önleyememektedirler.

İlerleyen astım hastalık sürecinde astımın yapısal determinantlarını direkt olarak hedef alan, hava yollarında yeniden modellenmeyi ve hastalık mekanizmalarını modifiye edebilecek yeni bir tedavi yöntemi arayışı bronşiyal termoplastinin (BT) keşfini sağlamıştır (8-10). Bronşiyal termoplasti; astımın ilerleyen dönemlerinde hava yollarında yeniden modellenme sonucu ortaya çıkan ve giderek ağırlaşan astım semptomlarında önemli rolü olan hava yolu hipertrofik düz kas kitlesinin azaltılmasını hedefleyen bir girişimsel bronkoskopik tedavi metodudur (10-14). Uzun araştırma ve uygun hasta gruplarını belirleme çalışmalarından sonra, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve bazı Asya ülkeleri ile ülkemizde de uygulanması onaylanmıştır. Son zamanlarda astım tanı ve tedavi rehberlerinde de ağır kontrolsüz, zor astım olgularında medikal tedavilere ek olarak uygulanması önerilen bronşiyal termoplasti; klinik uygulamaya girmiş olmakla birlikte araştırılmaya devam edilen bir tedavi yöntemidir.

## Bronşiyal Termoplasti

Radyofrekans enerjisinin hava yoluna uygulanmasını takiben ortaya çıkan ilk etki bir ısı yaralanmasıdır ve sonrasında genellikle tedaviye ait hiçbir görsel bulgu izlenmemektedir. Preklinik çalışmalarda; hava yolunda bronşiyal termoplastiye verilen yanıt incelenmiş ve normal hava yolu anatomisinin korunduğu, uzun dönemde düz kas hücreleri ve kitlesinde azalma dışında kalıcı bir değişikliğin olmadığı saptanmıştır (9). İlk önce epitel düzelmekte, üç-altı haftalık süreçte mukus bezleri de dahil olmak üzere normal hücrelerin yeniden ortaya çıkması gerçekleşmektedir. Onikinci haftada ve sonrasında; tedavi uygulanmış ve kontrol hava yolları arasında histopatolojik olarak bronşiyal kas kitlesinde azalma dışında bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Tedavi edilen alanlarda hafif kollajen birikimi olmakla birlikte, skar dokusu ya da kontraktür oluşumuna ait hiçbir bulgu izlenmemiştir (18-24).

Bronşiyal termoplastinin astım kontrolünü iyileştirme potansiyeli; çok merkezli, randomize astım girişim (the Asthma Intervention Trial) (AIR), AIR-2 ve RISA çalışmasında değerlendirilmiştir (17-22). Astım hastalarında artmış olan havayollarındaki düz kas miktarının azaltılmasıyla; birinci yıl sonu değerlendirmelerinde; astım ataklarında (ciddi alevlenme) %32 azalma, solunumsal şikayetleri nedeniyle acil başvurularında %84 azalma, solunumsal şikayetleri nedeniyle hastane yatışlarında %73 azalma, astıma bağlı iş/okul/diğer günlük aktivitelerden uzak kalınan gün sayısında %66 azalma, astım yaşam kalitesinde artma saptanmıştır (17-22). İkinci yıl sonu değerlendirilmelerinde; solunumsal yakınmaları nedeniyle astım atakları, acil başvurusu ve hastaneye yatışta azalmanın devam ettiği gözlenmiştir. Beş yıla kadar süren uzun dönem takiplerde klinik özellikler, spirometre ve bilgisayarlı tomografi verileri baz alınarak incelendiğinde geç dönem hiçbir komplikasyona rastlanmamıştır (17-28).

## Bronşiyal Termoplasti Uygulama Adımları

Dahil edilme kriterleri; 18-65 yaşları arasında, tüm eğitim, çevresel ve mesleki inhalan alerjen maruziyetinden korunma ve tedavi uygulama denetimleri yapılan, son altı aydır

düzenli günlük > 1000 µg inhale beklametazon veya eşdeğeri steroid kullanımına, günlük 100 µg inhale salmeterol veya eşdeğeri LABA kullanımına, lokotrien antagonist kullanımına rağmen kontrolü sağlanamayan ve postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>: %50-80, sigara içiciliği ≤ 10 paket/yıl ve en az bir yıldır sigara içmiyor olan kontrolsüz zor astımlılar. Almakta iseler; antikoagülan, antiplatelet, aspirin ve NSAİ almayı bırakabilecek hastalar.

**Dışlanma kriterleri:** Pacemaker, internal defibrilatör ya da implante elektronik cihazı olanlar, Lidokain, atropin ve benzodiazepinler gibi bronkoskopi uygulamak için gerekli olan ilaçlara allerjisi olanlar. Koagülopatisi olanlar. Astım atağı ya da son 14 gün içinde astım için sistemik steroid dozunda(azaltma yada attırma) değişiklik gereken hastalar, Aktif alt ve üst solunum yolu infeksiyonu, aktif sigara içimi, FEV<sub>1</sub> ≤ %50, sistemik hastalık veya malignite nedeni ile beş yıldan az beklenen yaşam süresi varlığı, son altı ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği varlığı.

Alair sistemiyle daha önceden tedavi edilmiş hastaların aynı alanları tekrardan tedavi edilmemelidir. Tekrarlayan tedaviler için güvenilirlik ve/veya etkinlik konusunda klinik veri yoktur.

**Uygulama:** Bronşiyal termoplasti için uygun aday olarak değerlendirilen stabil dönemdeki zor astımlı hastaya işlem hakkında detaylı bilgi verilir, sözlü ve yazılı onamı alınır. Uygulama gününden üç gün önce başlamak üzere, uygulama günü sabahı ve uygulamadan sonraki günü kapsayacak şekilde her sabah 50 mg Prednizolon eşdeğeri sistemik kortikosteroid, standart tedavisine ek olarak verilir. Uygulama günü sabahı aç karına gelen hastanın şikayetleri, öyküsü tekrar alınır ve fizik muayenesi yapılır. Bronşiyal termoplastinin o gün uygulanmasına engel alevlenme vb. bir durum yok ise; akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri yaptırılır. İşlem hakkında tekrar bilgi verilir. Astım kontrol testi (AKT) ve astım kontrol ölçeği (AKÖ) uygulanır. Sabah uygulamamışsa nebulizatör ile beta2 semptomimetik, inhale kortikosteroid aeresol tedavisi yapılır. Hastanın damar yolu açılır. Orofarengeal lokal anestezi (topikal lidokain) yapılarak hasta bronkoskopi masasına sırtüstü yatırılır. Nazal oksijen bağlanır ve almamışsa o günkü sistemik kortikosteroidi (50 mg Prednizolon) uygulanır. Solunum yolu sekresyonu fazla olan hastalarda bazen düşük doz atropin uygulanabilir. İntravenöz Midazolam ± Fentanil ile orta- derin sedasyon altında bronkoskopi odasında veya ameliyathanede genel anestezi altında Fleksibl/ videobronkoskop ile alt solunum yollarına ulaşılır ve genel muayene yapılır. Varsa sekresyonlar aspire edilir. Bronşiyal termoplasti tedavisi için; kontrollü salınımlı enerji üreten bir jeneratör, enerjiji hedef alana taşıyan ve monopolar tekniği ile çalışan bir aktif elektrot kateter, devreyi tamamlayan bir pasif elektrot bağlatı kablosu ve pedi, bir aktifleme ayak pedalından oluşan araçlar ve ince dış çaplı (≤ 5.6 mm), çalışma kanalı geniş çaplı (≥ 2.8 mm) fleksibl/ videobronkoskop kullanılmaktadır. Standart bronş haritası rehber alınarak o seansta hedeflenen bölgedeki tüm görülrve ulaşılabilir (3-10 mm çaplı) bronşlara BT uygulanır (15-17).

Fleksibl videobronkoskopun çalışma kanalından geçirilen BT kateteri, hedeflenen bronş seviyesinde açıldığında dört kolu ile bronş mukozasına dokunur. Bronkoskopist tarafından, ayak pedalı ile enerji kaynağının aktiflenmesi sonucu, enerji kaynağına bağlı ve bronkoskop vasıtası ile hastanın bronşuna iletilmiş ve açılarak bronş mukozasına dokundurulmuş olan kateter ile hedef alana enerjisi aktararak ilerleyen zamanda bronşiyal kas kitlesini azaltan bir girişimsel tedavi yöntemi uygulanmış olur. Üç seansta; başta sağ akciğer alt lob, sonra sol akciğer alt lob ve en sonunda her iki akciğer üst lob segment bronşlarına, 14-21 gün aralıklar ile, her bir seansta ortalama 60 uygulama yapılarak tedavi tamalanmaktadır. Her uygulama alanında 10 saniye süreyle 65°C ısı enerjisi verilmekte ve sonra kateter ucu kapatılıp 5 mm proksimale çekildikten sonra kateter ucu tekrar açılarak aynı süre ve yoğunlukta enerji verilmesiyle işlem sürdürülmektedir.

Uygulama sonrası hasta gözleme alınır ve vital fonksiyonları üç saat süresince takip edilir. Hasta için hazırlanmış; BT uygulama tarihi, alacağı tedaviler ve zaman çizelgesi ile acil durumlarda başvuracağı doktorlar ve iletişim telefonları yazılı BT kimlik kartı hastaya verilir ve mutlaka yanında taşınması söylenir. Stabil olduğu gözlenen hasta tedavisi düzenlenerek evine gönderilir.

İkinci ve üçüncü seanlarda hedef bronş alanına tedavi uygulaması başlamadan önce, önceki uygulama alanları muayene edilir. Termoplasti işlemi standartlara uygun şekilde üç sean olarak uygulanır. İlk seansta sağ alt lob bronşuna (superior, anterior, lateral, posterior, medial segmentlere) işlem yapılır. Orta lob bronşuna işlem uygulanmaz. İkinci seansta sol alt lob bronşuna (superior, anterior, lateral, posterior segmentlere), üçüncü seansta ise sağ üst lob (apikal, anterior, posterior segmentleri) ile sol üst loba (anterior, apikoposterior, lingular segmentlere) işlem uygulanır.

Her işlem öncesi hasta muayene edilir. AKT ve AKÖ uygulanır. Aktif infeksiyon veya başka bir nedenle alevlenme varsa uygulana en az iki hafta ertelenir. Her uygulama öncesi; spirometri, arter kan gazı ve akciğer grafisi istenir. İşlem ilk uygulandığında termal enerjiye bağlı mukozada soluklaşma görülmekte, ancak izleyen saniyelerde normale dönüş gözlenir. İşlem sonrası üç saatlik gözlem sonunda hasta, ayaktan izleme alınır. İzlemde ilk haftada olabilecek; öksürük, hırıltılı solunum artışı beş-yedi günde geçer. 14-28 gün aralıklar ile BT uygulama seanları yapılarak tedavi tamamlanır ve hasta üç aylık periyodlar ile izleme alınır.

## Yan Etkileri

Astım semptomlarında (nefes darlığı, wheezing, öksürük) geçici artma ve kötüleşme. Bu olaylar işlemin birinci günü içinde tipik olarak ortaya çıkar ve 7-10 gün içerisinde kendiliğinden iyileşir. İşlemden sonra üst ya da alt solunum yolları infeksiyonları, sinüzit, boğaz ağrısı yada irritasyon görülebilir.

## Öneriler

- Ağır persistan astımı olan ve uluslararası rehberlere göre maksimal tedaviye (son altı aydır düzenli günlük  $> 1000 \mu\text{g}$  inhale beklametazon veya eşdeğeri steroid, günlük  $100 \mu\text{g}$  inhale salmeterol veya eşdeğeri LABA kullanımına, lökotrien reseptör antagonisti kullanımına) rağmen kontrolü sağlanamayan ve post bronkodilatör FEV<sub>1</sub>: %50-80, sigara içiciliği  $\leq 10$  paket/yıl ve en az bir yıldır sigara içmiyor olan kontrolsüz zor astım olgularında tedavi seceneği olarak uygulanabilir.
- Bronşiyal termoplasti konusunda deneyimli bronkoscopistler tarafından konsey kararı ile üçüncü basamak hastanelerde uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA,2014. <http://www.ginasthma.org/documents/4> Date
2. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483-494.
3. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61:817-827.
4. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380:651-9.
5. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebocontrolled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(10):1125-32.
6. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1088-98.
7. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368(26):2455-66.
8. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al.; Study Investigators. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012;42(7):1097-103
9. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J App Phys Jul* 2004; 10:1152-1157.
10. Cox G, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: rationale and preliminary investigations. *Eur Respir J* 2004; 24:659-63.
11. Miller JD, Cox G, Vincic L, et al. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005; 127:1999-2006.
12. Cox G, Miller JD, McWilliams A, et al. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:965-969.
13. Cox G, Thomson NC, Sperb-Rubin A, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007; 356:1327-1337.

14. James AL, Elliot JG, Jones RL, Carroll ML, Mauad T, Bai TR, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1058-64.
15. Ece T, Yegin Z, Bingöl Z. Astım ve Bronşiyal Termoplasti. *Türk Toraks Derneği 17. Yıllık Kongresi, Belek, ANTALYA 2014*
16. Ece T, Yegin Z, Bingöl Z, Ateş Y. Astım ve Bronşiyal Termoplasti. *İn Ed: Ece T. Respiroloji 2014; 2, 2: 1-6.*
17. Ece T. Bronşiyal termoplasti. *İstanbul Tıp Fakültesi, 2015 Astım Güncellemesi Kitabı. 2015; 91-100.*
18. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, NIMVen RM, et al.; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1185-91.
19. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al.; AIR2 Trial Study Group. 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(2):116-24.
20. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2011;107(1):65-70.
21. Thomson NC, Rubin AS, NIMVen RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al.; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
22. Pavord ID. 5-year safety of bronchial thermoplasty demonstrated in patients with severe refractory asthma: Research in Severe Asthma (RISA) Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A6382.
23. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al.; Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1295-302.
24. Wechsler ME, Shah PL, NIMVen R, Thomson NC, Rubin A, Fiterman J, Lapa JR, Laviolette M, Olivenstein R, Hales JB, Shifren A, Cox GP, Shargill NS, Armstrong B, Castro M. Benefits of bronchial thermoplasty persist out to 5 years in patients with severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; Vol. 187:A6068.
25. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(1):709-14.
26. Sheshadri A, Castro M, Chen A. Bronchial thermoplasty: a novel therapy for severe asthma. *Clin Chest Med* 2013; 34:437-44.
27. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011; 66: Suppl. 3, iii1-iii21.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bronchial thermoplasty for severe asthma. NICE interventional procedure guidance 419. 2012 guidance.nice.org.uk/ippg419