



## **Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation**

Beratungsverfahren Methodenbewertung

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

### **Lungenvolumenreduktionsverfahren beim schweren Lun- genemphysem**

Stand: 20. Februar 2020

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Anlagenverzeichnis

### Anlagenverzeichnis

- A-1 Antrag zur Beratung der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem nach § 137c SGB V
- A-2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- A-2.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
- A-2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen
- A-2.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen
- A-3 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem
- A-4 Sachverständigenbefragung zu den bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren
- A-4.1 Fragenkatalog zur Sachverständigenbefragung am 15. Dezember 2017
- A-4.2 Wortprotokoll zur Sachverständigenbefragung am 15. Dezember 2017
- A-5 Auswertung der TRANSFORM- und der LIBERATE-Studie der Abteilung Fachberatung Medizin
- A-6 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem
- A-6.1 Beschlussentwurf
- A-6.2 Tragende Gründe
- A-6.3 Schriftliche Stellungnahmen
- A-7 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Einlage von Ventilen
- A-7.1 Beschlussentwurf
- A-7.2 Tragende Gründe
- A-7.3 Schriftliche Stellungnahmen
- A-7.4 Rückfrage an das IQWiG und Antwort des IQWiG
- A-8 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Einlage von Spiralen (Coils)
- A-8.1 Beschlussentwurf
- A-8.2 Tragende Gründe
- A-8.3 Schriftliche Stellungnahmen
- A-8.4 Mündliche Stellungnahmen

- A-9      Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens zu einer Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) für die stationäre Versorgung mit Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem (QS-RL BLVR): Erstfassung
  - A-9.1    Beschlussentwurf
  - A-9.2    Tragende Gründe
  - A-9.3    Schriftliche Stellungnahmen
  - A-9.4    Mündliche Stellungnahmen
  
- A-10     Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation
  - A-10.1    Beschlussentwurf
  - A-10.2    Tragende Gründe
  - A-10.3    Schriftliche Stellungnahmen
  - A-10.4    Mündliche Stellungnahmen





**Spitzenverband**

GKV-Spitzenverband Mittelstraße 51 10117 Berlin

Herrn  
Dr. Harald Deisler  
Vorsitzender des UA Methodenbewertung  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Diedrich Bühler**

Abteilung Medizin

Ansprechpartner/-in: Dr. Diedrich Bühler  
Referatsleiter Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302  
Fax: 030 206288-81302

Diedrich.buehler@  
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband  
Postfach 04 05 65 10063 Berlin  
Mittelstraße 51 10117 Berlin  
www.gkv-spitzenverband.de

**Antrag zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V**

Berlin, 27.03.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir den Antrag auf Bewertung der im nachfolgenden Text genannten Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei Patientinnen und Patienten mit einem Lungenemphysem bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung im Stadium III und IV auf Rechtsgrundlage von § 137c SGB V.

### **Methoden**

Darstellung des Krankheitsbildes

Die Lebenszeitprävalenz einer chronischen Bronchitis liegt für Männer bei 7,5 %, für Frauen bei 10,4 %. Die Ein-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2010 für Männer bei 3,7 %, für Frauen bei 5,5 %, wobei eine Abhängigkeit vom Alter besteht. (Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2012) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«.) Eine der Spätfolgen einer chronischen Bronchitis ist ein Lungenemphysem. Hierbei kommt es aufgrund der erschwerten Ausatmung bei Verengung der Bronchien und Bronchiolen zu einer Überblähung und zum Platzen von Lungenbläschen, so dass es mitunter zu großen, funktionsuntüchtigen Emphysemlasen (konfluierte geplatze Lungenbläschen) kommt. Hierdurch wird die Ein- und Ausatmung zusätzlich stark behindert. 2010 sind in Deutschland über 4.500 Patientinnen und Patienten wegen eines Emphysems stationär behandelt worden. Das Lungenemphysem geht mit einer gegenüber der Normalbevölkerung verminderten Lebenserwartung einher, das Sterbealter liegt etwa zwischen 65 und 78 Jahren (GBE, Abfrage am 04.02.2013). Von allen Patienten, die an einem schweren Emphysem (forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde [FEV1] <35 % des Sollwertes) leiden, versterben innerhalb von 4 Jahren etwa 50 % (GOLD-Emphysem-Staging-Report).

Ein Lungenemphysem zeichnet sich dadurch aus, dass Teile des Lungengewebes überbläht sind und mitunter erhebliche Anteile des Lungenvolumens in Anspruch nehmen, ohne jedoch in vollem Maße am Gasaustausch teilzunehmen. Der Ansatz der lungenvolumenreduzierenden Verfahren ist es, diese überblähten Lungenanteile zu verkleinern, um auf diese Weise mehr Platz für die noch funktionsfähigen Anteile zu schaffen und so die Atmung und den Gasaustausch zu verbessern. Hierbei ist die Erwartung an die endobronchialen Verfahren, dass sie aufgrund ihrer geringeren Invasivität gegenüber den chirurgischen Methoden schonender seien.

Derzeit werden die folgenden Methoden zur Lungenvolumenreduktion angewandt:

#### Chirurgische Lungenvolumenreduktion:

Operative Behandlungsmaßnahmen der Emphysemchirurgie umfassen die Bullektomie, bei der einzelne große blasige Veränderungen der Lunge (Bullae), die das benachbarte Gewebe komprimieren, entfernt werden und die Lungenvolumenresektion (lung volume reduction surgery, LVRS). Die LVRS wird unter der Annahme eingesetzt, dass durch die Resektion von emphysematös zerstörten Parenchymanteilen die Hyperinflation reduziert und die Atemmechanik optimiert werden kann.

In einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der chirurgischen gegenüber der konservativen Therapie, der NETT-Studie<sup>1</sup>, zeigte sich allerdings in der chirurgisch behandelten Gruppe eine erhöhte 90-Tage-Gesamtsterblichkeit von rund 7,9 % verglichen mit 1,3 % bei konservativer Behandlung und somit eine Unterlegenheit bzw. ein Schaden der chirurgischen gegenüber der konservativen Therapie. Eine Verbesserung durch die Emphysemchirurgie wurde nur in einer post-hoc Subgruppenanalyse bei Patienten beobachtet, die ein ungleich in der Lunge verteiltes (heterogenes), oberlappenbetontes Lungenemphysem aufweisen und in ihrer Belastbarkeit bereits deutlich eingeschränkt waren.

Die chirurgische Lungenvolumenresektion kann stationär zu Lasten der GKV erbracht werden, wird jedoch zu Gunsten der verschiedenen endobronchialen Verfahren zunehmend verlassen. Studien zum direkten Vergleich der chirurgischen Lungenvolumenreduktion gegen eines oder mehrere der endobronchialen Verfahren liegen allerdings nicht vor.

#### LVR mittels bronchoskopisch eingelegter Ventile, Endobronchial valve (EBV):

Bei diesem Verfahren werden bronchoskopisch Ventile in die Bronchien des am meisten betroffenen Lungenlappens eingesetzt. Inspiratorische Atemluft gelangt nicht mehr in die emphysematösen Abschnitte, Luft kann jedoch weiter abgeatmet werden. Durch Resorptionsatelektasen soll es

---

<sup>1</sup> National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group (2003) A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-73

zu einer Verkleinerung des erkrankten Lungengebietes kommen. Die Ventile können wieder entfernt werden. Als unerwünschte Wirkung wird eine hohe Verschlussrate nach rund 6 Monaten, eine erhöhte Rate an Pneumothoraces sowie erneuter Lufteinstrom in die therapeutisch verschlossenen Bereiche (kollaterale Belüftung) beschrieben. Es liegt seit 2003 eine CE-Zulassung für das Produkt „Zephyr®“ (Herstellerfirma PulmonX) vor sowie eine Investigational Device Exemption (IDE) der FDA. Auch das Produkt „IBV-Valve“ der Firma Olympus hat eine CE-Zulassung sowie seit 2008 eine Humanitarian Device Exemption (HDE) der FDA für „management of prolonged air leaks“, nicht aber für die Behandlung des Lungenemphysems.

LVR mittels bronchoskopisch eingelegter Metallspulen/Drahtspiralen, „Lung volume reduction coil (LVRC)“:

Das einzige hier bekannte Produkt „RePneu“ ist ein Nitinolcoil, der in Spulen-/Spiralform vorgefertigt wird. Er wird mit dem Implantationsbesteck in gestreckter Form über das Bronchoskop appliziert, nach Freisetzung nimmt er aufgrund elastischer Rückstellkräfte die vorgebogene Form im Bronchus wieder ein und rafft dabei das umliegende pathologische Lungengewebe. An unerwünschten Wirkungen werden unter anderem Entzündungen der Bronchien (Exazerbation der COPD) und der Lunge (Pneumonie), Einriss des Lungengewebes mit der Folge des Lufteinstroms in den Pleuralraum (Pneumothorax) und Blutungen beschrieben. Es liegt seit Oktober 2010 eine CE-Zulassung für das Produkt „RePneu Lung Volume Reduction Coil“ vor. Die US-amerikanische Food And Drug Administration (FDA) hat eine „Investigational Device Exemption“ (IDE) für die abschließliche Anwendung innerhalb von Studien ausgesprochen.

LVR durch bronchoskopische Instillation von Polymerschaum, Polymeric lung volume reduction (PLVR) „polymerische Lungenvolumenreduktion“:

Bei der Lungenvolumenreduktion mittels bronchoskopischer Applikation von Polymerschaum (emphysematous lung sealant; ELS) wird mit Hilfe eines Bronchoskops ein flüssiger Schaum über einen speziellen Katheter in die Lunge eingebracht. Der Schaum wird unmittelbar vor der Applikation aus einer wässrigen Polymerlösung und einem Bindemittel hergestellt. An den zuvor bestimmten Stellen in der Lunge polymerisiert der Schaum und versiegelt so die behandelte Lungenregion. Distal des Verschlusses wird die Luft resorbiert, es bildet sich eine Resorptionsatelektase aus und der betroffene Lungenanteil schrumpft. Die Möglichkeit einer kollateralen Belüftung wird bei dieser Methode als gering angegeben. Es handelt sich um ein irreversibles Verfahren. An unerwünschten Nebenwirkungen werden Lungenentzündungen und Exazerbationen der COPD beschrieben. Seit 2010 verfügt das „AeriSeal-System“ der Firma Aeri Therapeutics über eine CE-Kennzeichnung. Die FDA hat auch hier eine „investigational device exemption“ für die ausschließliche Anwendung innerhalb von Studien ausgesprochen.





Bronchoskopische LVR durch Thermoablation mit Wasserdampf, Bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA):

Bei der bronchoskopischen Thermoablation wird heißer Wasserdampf in zerstörtes Lungengewebe eingebracht und damit ein entzündlicher Reiz induziert. Nach akuter Verletzung des Gewebes kommt es zu einem Reparatur-Prozess mit verstärkter Fibrosierung und Schrumpfung des Lungengewebes. Dieser Prozess führt zu einer Reduktion des Lungenvolumens. Es handelt sich um ein irreversibles Verfahren. An unerwünschten Nebenwirkungen werden gehäufte Lungenentzündungen und Exazerbationen der COPD beschrieben. Eine CE-Zulassung liegt seit 2011 für das Produkt „InterVapor“ (Firma Uptake Medical) vor. Auch dieses Verfahren ist von der FDA nicht generell zugelassen worden. Die FDA hat eine „investigational device exemption“ für die ausschließliche Anwendung innerhalb von Studien ausgesprochen.

**Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung**

Als Indikation für die Verfahren zur LVR wird vielfach das schwere Lungenemphysem mit einer hochgradigen respiratorischen Insuffizienz (Stadium III-IV) genannt, bei dem durch eine konservative Therapie keine ausreichende Lebensqualität mehr erreicht werden kann. Hinweise für die mögliche Indikationsstellung gibt hierbei eine post hoc durchgeführte Subgruppenbetrachtung der oben genannten NETT-Studie<sup>2</sup>. Diejenigen Patientinnen und Patienten, die bereits vorher eine herabgesetzte körperliche Leistungsfähigkeit von unter 40 Watt (Männer) bzw. unter 25 Watt (Frauen) aufwiesen, profitierten am deutlichsten.

**Nutzen, Notwendigkeit**

Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Dem hohen Leidensdruck und Therapiebedarf der betroffenen Patientinnen und Patienten bei medikamentös nicht mehr zu verbessernder Luftnot stehen die hohen Komplikationsraten sowohl der chirurgischen als auch der über den endobronchialen Weg durchgeführten lungenvolumenreduzierenden Verfahren gegenüber. Relevante Endpunkte einer Intervention wären vor diesem Hintergrund eine Verbesserung oder Stabilisierung der körperlichen Belastbarkeit, insbesondere sofern damit eine Verbesserung bezüglich der Verrichtungen des täglichen Lebens einhergeht, die Vermeidung von Exazerbationen (Morbidität) und damit auch die Verlängerung des Lebens (Mortalität).

Mit den LVR-Verfahren werden in Bezug auf die Lebensqualität und die Verbesserung des Überlebens hohe Erwartungen verbunden. Ob diese Erwartungen sich – auch angesichts der perioperativen Komplikationsraten – tatsächlich erfüllen, wurde bisher nur sehr unzureichend in verlässlichen Studien untersucht. Es liegen insbesondere auch keine Studien zu einem direkten Vergleich



eines der Verfahren zur LVR gegen die anderen vor, so dass offen bleibt, auf welcher Datenbasis derzeit in einen Fall das eine und in einem anderen Fall das andere Verfahren angewandt wird.

Die Recherche hat ergeben, dass für drei der genannten Verfahren RCTs zum Vergleich gegen ein konservatives Therapiekonzept vorliegen:

Die bereits erwähnte NETT-Studie aus dem Jahr 2003 wurde an über 1.200 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem (FEV1 im Mittel ca. 27 % des Solls und 6-Minuten-Gehstrecke [6 minute walk test, 6 mWT] im Mittel ca. 370 m) durchgeführt<sup>2</sup>. Hier zeigte sich zunächst eine signifikant erhöhte Sterblichkeit der mittels chirurgischer Lungenvolumenresektion (LVR) behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu konservativ behandelten (Op. vs. konservative Therapie: 90-Tages-Sterblichkeit 7,9 % vs. 1,3 %,  $p < 0,001$ ). Aufgrund der signifikant erhöhten Mortalität in einer Interimsanalyse wurden die sogenannten Hochrisikopatientinnen und -patienten herausgenommen bzw. nicht länger rekrutiert ( $n=140$  mit einer FEV1  $< 20$  % des Solls). In einer Subgruppe ( $n=290$ ) derjenigen Patientinnen und Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem plus herabgesetzter körperlicher Belastbarkeit (Def.:  $< 25$  Watt für Frauen bzw.  $< 40$  Watt für Männer) konnte für die LVR-Chirurgie ein Vorteil im Gesamtüberleben gefunden werden, bei gleich guter 90-Tages-Mortalität. Hier wurde auch die größte Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit ermittelt, die allerdings überall etwas zunahm.

In einer weiteren Auswertung des NETT-Studienkollektivs aus dem Jahr 2008<sup>3</sup> konnte – nach Herausnahme des Hochrisikokollektivs – eine etwa gleich hohe Exazerbationsrate in operiertem und konservativ behandeltem Kollektiv beobachtet werden. Offen bleibt, ob die gemessenen Effekte in einem patientenrelevanten Bereich liegen, ob sie ausreichend belastbar sind und ob sie als Referenz für die Effekte durch andere LVR-Verfahren gelten können. Darüber hinaus wäre zu klären, ob sich aus der vorliegenden Studie eine umschriebene Indikation ableiten ließe.

Zur LVR durch endobronchiale Ventileinlage liegt ein RCT aus dem Jahr 2010 zur „Zephyr Valve“ vor (US-amerikanische VENT-Studie<sup>4</sup>). Hier wurden insgesamt 312 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD (FEV1 15 – 45 % des Solls und 6-Minuten-Gehstrecke [6mWT]  $> 140$  m) im Verhältnis 2:1 einer endobronchialen Ventileinlage ( $n=220$ ) oder einem konservativen Vorgehen ( $n=101$ ) zufällig zugeteilt. Auch hier zeigte sich eine mäßige Verbesserung von Lungenfunktion (FEV1 Anstieg relativ um 4,3 % an) und Belastbarkeit (6mWT Anstieg um 2,5 % an), allerdings auf Kosten höherer Komplikationsraten in der Interventionsgruppe. Innerhalb der ersten 90 Tage traten hier 7,9 vs. 1,1 % ( $p=0,03$ ) stationär behandlungsbedürftige Exazerbationen und 6,1 % vs. 0 % ( $p=0,01$ ) Blutungen auf.

---

<sup>2</sup> National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group (2003) A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-73

<sup>3</sup> Washko et al The Effect of Lung Volume Reduction Surgery on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Am J Respir Crit Care Med Vol 177. pp 164-169, 2008

<sup>4</sup> Sciruba, Ernst, Herth et al. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema N Engl J Med 2010;363:1233-44





In der Europäischen VENT-Studie<sup>5</sup> lag die Überlegenheit der Interventionsgruppe in einem ähnlichen Bereich der geringen klinischen Relevanz: FEV1 betrug  $7 \pm 20$  % versus  $0.5 \pm 19$  %;  $p=0.067$ , die Fahrradergonomie bei  $2 \pm 14$  W versus  $-3 \pm 10$  W;  $p=0.04$  und der St George's Respiratory Questionnaire bei  $-5 \pm 14$  Punkte versus  $0.3 \pm 13$  Punkte;  $p=0.047$ . Ein Score-Unterschied von 4 Punkten wird als klinisch relevant bezeichnet<sup>6</sup>. Die Ergebnissicherheit der gemessenen Effekte bleibt offen, ebenso die Frage, ob es eine Patientengruppe und eine definierte Indikation gibt, bei der eine Ventileinlage der LVR-Chirurgie überlegen wäre oder auch ob es eine definierte nicht-operative Patientengruppe gibt, die von der Ventileinlage profitieren würde.

Ein weiterer RCT zum Vergleich der Ventileinlage zu medikamentöser Therapie mit einer geplanten Fallzahl von  $n=50$  (BeLieVeR-HIFI-Study) befindet sich in der Durchführung (ISRCTN 04761234). Die Anlage von Endobronchialventilen erfolgt im Rahmen einer Krankenhausbehandlung unter Abrechnung von Zusatzentgelten.

Zur LVR mittels Einlage von Coils liegen nur Fallserien mit kleinen Fallzahlen vor, ein RCT (RENEW-Studie, NCT01608490) mit einer geplanten Fallzahl von  $n=315$  sowie ein kleinerer RCT mit  $n=41$  (RESET-Studie, NCT01334307) jeweils mit einem Vergleich von Coil-Einlage gegen konservatives Vorgehen befinden sich in der Durchführung. Die Applikation von endobronchialen Coils wurde in 2012 von 50 und in 2013 von 163 anfragenden Krankenhäusern als NUB 1 Leistung beantragt.

Auch zur bronchoskopischen LVR mittels Polymerschaum liegen nur Fallserien mit kleinen Fallzahlen vor. Auch hier wird allerdings ein größerer RCT (NCT01449292: Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema ASPIRE-Studie) an  $n=300$  Patientinnen und Patienten mit Vergleich gegen konservatives Vorgehen durchgeführt. Die Applikation endobronchialen Polymerschaums wurde in 2011 von 19 und in 2013 von 68 anfragenden Krankenhäusern als NUB 1 Leistung beantragt.

Zur endobronchialen Thermoablation mittels Wasserdampf (BTVA) liegen mehrere Fallserien vor, es wurden keine in Durchführung befindlichen RCTs hierzu in den Studienregistern gefunden. Der endobronchialen Thermoablation mittels Wasserdampf (BTVA) ist ein Prozedurenschlüssel (OPS) zugeordnet. Sie wird als NUB 2 Leistung im Krankenhaus erbracht und wurde 2013 von 115 Krankenhäusern beantragt.

---

<sup>5</sup> Herth et al. (2012) Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. European Respiratory Journal 39(6):1334-42

<sup>6</sup> Jones Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD (2002) Eur Respir J 19:398-404



Insgesamt erweisen sich alle LVR-Verfahren als mit einem erheblichen Komplikationspotential behaftet, das dem erwarteten Nutzen gegenübersteht. Ob die mit den Verfahren verbundenen Erwartungen an den Behandlungserfolg durch vorliegende Erkenntnisse bereits als hinreichend begründet angesehen werden können, lässt sich derzeit aufgrund der unzureichenden Evidenz hierzu nicht feststellen. Dies spiegelt sich auch in der streng auf Studien begrenzten Zulassung der Verfahren durch die FDA wider. Offen ist, ob das Verhältnis von erwartbarem Nutzen zur Komplikationsrate für eines der Verfahren durch noch zu gewinnende Erkenntnisse beurteilbar gemacht werden muss. Ziel des Bewertungsverfahrens insgesamt kann auch eine Ermittlung desjenigen Verfahrens und des Patientenklientels sein, bei dem tatsächlich der Nutzen überwiegt. Dieses Wissen ist aus Gründen der Patientensicherheit dringend erforderlich.

#### **Wirtschaftlichkeit**

Die Kosten für eine Lungenvolumenreduktion liegen zwischen ca. 8.000 € für eine Vaporesektion mittels Wasserdampf (BTVA) und etwa 27.000 € für eine Einlage von mehreren Coils in beide Lungenflügel.

#### **Priorisierung**

Die Verfahren zur Lungenvolumenreduktion finden eine zunehmende Anwendung. Die Zahl der NUB Anträge allein für die LVRC ist innerhalb von 3 Jahren von 9 auf 163 gestiegen, für die Ventileinlage sind bereits Zusatzentgelte vereinbart. Aufgrund dieser Entwicklung ist im Sinne der Patientinnen und Patienten mit hohem Leidensdruck und Therapiebedarf eine rasche Klärung der offenen Fragen zu Nutzen und Schaden anzustreben. Der GKV-Spitzenverband bittet angesichts der dargestellten hoch relevanten Fragen zur Patientensicherheit um eine Priorisierung dieser Beratung

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Diedrich Bühler





## Bundesministerium für Gesundheit

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

Vom 27. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Absatz 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. Juli 2013 wird das folgende Thema beraten:

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **einem Monat** nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[LVR@g-ba.de](mailto:LVR@g-ba.de)

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1785/>

Berlin, den 27. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende  
Deisler



# Fragebogen



## Gemeinsamer Bundesausschuss

### Unterausschuss Methodenbewertung

#### **Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Abs. 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Vom Antrag umfasst sind invasive, minimalinvasive und bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [LVR@g-ba.de](mailto:LVR@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

# Fragebogen

## Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--

## Fragebogen zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V

Erkrankung	
1. Welche Stadieneinteilung/ Klassifikation ist die Grundlage für die Behandlungsentscheidung beim Lungenemphysem?	
2. Welches ist die hierfür notwendige Standarddiagnostik beim Lungenemphysem?	
3. Bitte geben Sie relevante Leitlinien an, die zur Behandlung des Lungenemphysems Aussagen machen.	
Methode	
4. Bitte benennen Sie den Stellenwert, den lungenvolumenreduzierende Verfahren in der Emphysembehandlung haben und nennen Sie aus Ihrer Sicht hierzu geeignete Verfahren.	
5. Gibt es aus Ihrer Sicht offen-chirurgische /invasive oder endoskopische Verfahren, die keinen Stellenwert (mehr) haben?	
6. Haben Sie Kenntnis von weiteren, im Bewertungsantrag nicht genannten lungenvolumenreduzierenden Verfahren sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile.	

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Nutzen	
7. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele beim schweren Lungenemphysem. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	
8. Sind für spezifische Patientengruppen bestimmte Verfahren besonders geeignet oder besonders ungeeignet? Wenn ja, bitte benennen Sie diese sowie die jeweiligen Vorteile, Risiken bzw. unerwünschten Wirkungen.	
9. Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Emphysem untersuchen.	
Medizinische Notwendigkeit	
10. Bitte benennen Sie <b>erkrankungsspezifische</b> Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.	
11. Bitte benennen Sie <b>therapiespezifische</b> Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.	

# Fragebogen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

<b>Vergleich mit anderen Methoden</b>	
12. Anhand welcher Kriterien (z.B. auch Stadieneinteilung o.Ä.) erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren zur Lungenvolumenreduktion auch in Abgrenzung zueinander?	
<b>Voraussetzungen zur Anwendung</b>	
13. Welche Qualitätsanforderungen müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels lungenvolumenreduzierender Verfahren zu gewährleisten?	
<b>Wirtschaftlichkeit</b>	
14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten des schweren Lungenemphysems unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.	
<b>Ergänzung</b>	
15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

# Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduk- tion bei schwerem Lungenemphysem gemäß 137c SGB V

Stand: 24. Juni 2016

## Inhalt

<b>I</b>	<b>Eingegangene Einschätzungen .....</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Antworten zum Fragebogen.....</b>	<b>5</b>
<b>A</b>	<b><i>Erkrankung</i> .....</b>	<b>5</b>
1.	Welche Stadieneinteilung / Klassifikation ist die Grundlage für die Behandlungsentscheidung beim Lungenemphysem? .....	5
2.	Welches ist die hierfür notwendige Standarddiagnostik? .....	10
3.	Bitte geben Sie relevante Leitlinien an, die zur Behandlung des Lungenemphysems Aussagen machen. ....	16
<b>B</b>	<b><i>Methode</i>.....</b>	<b>19</b>
4.	Bitte benennen Sie den Stellenwert, den lungenvolumenreduzierende Verfahren in der Emphysebehandlung haben und nennen Sie aus Ihrer Sicht hierzu geeignete Verfahren.....	19
5.	Gibt es aus Ihrer Sicht offen-chirurgische / invasive oder endoskopische Verfahren, die keinen Stellenwert (mehr) haben? .....	35
6.	Haben Sie Kenntnis von weiteren, im Bewertungsantrag nicht genannten lungenvolumenreduzierenden Verfahren sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile.....	39
<b>C</b>	<b><i>Nutzen</i>.....</b>	<b>40</b>
7.	Bitte benennen Sie die Behandlungsziele beim schweren Lungenemphysem. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen. ....	40
8.	Sind für spezifische Patientengruppen bestimmte Verfahren besonders geeignet oder besonders ungeeignet? Wenn ja, bitte benennen Sie diese sowie die jeweiligen Vorteile, Risiken bzw. unerwünschten Wirkungen. ....	45
9.	Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Emphysem untersuchen. ....	74
<b>D</b>	<b><i>Medizinische Notwendigkeit</i> .....</b>	<b>86</b>
10.	Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität,	

Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können. ....	86
11. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.....	93
<b>E Vergleich mit anderen Methoden.....</b>	<b>98</b>
12. Anhand welcher Kriterien (z.B. auch Stadieneinteilung o.Ä.) erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren zur Lungenvolumenreduktion auch in Abgrenzung zueinander?.....	98
<b>F Voraussetzungen zur Anwendung .....</b>	<b>104</b>
13. Welche Qualitätsanforderungen müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels lungenvolumenreduzierender Verfahren zu gewährleisten?.....	104
<b>G Wirtschaftlichkeit .....</b>	<b>108</b>
14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten des schweren Lungenemphysems unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen. ....	108
<b>H Ergänzung.....</b>	<b>115</b>
15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten. ....	115
<b>III Anhänge .....</b>	<b>118</b>
a. PneumRx GmbH (Anhang A).....	118
b. Uptake (Medical Statement).....	123
<b>IV Gesamtliteraturliste.....</b>	<b>129</b>

## I Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Ansprechpartner	Eingang am	Literatur
1	Dr. Christoph Lersch Lungenfacharzt Boxgraben 95 52064 Aachen	Dr. Christoph Lersch	17.01.2015	nein
2	Medizinisches Zentrum StädteRegion Aachen GmbH Mauerfeldchen 25 52146 Würselen	Dr. Björn Schwick Chefarzt der Lungenklinik / Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beat- mungsmedizin und Weaning	21.01.2015	
3	PneumRx GmbH Prinzenallee 19 40545 Düsseldorf	Christina Rott Market Access & Development Manager	03.02.2015	
4	Prof. Dr. med. Susanne Lang Chefärztin SRH Wald-Klinikum Gera GmbH Straße des Friedens 122 07548 Gera	Chefarztsekretariat Janet Wolf	04.02.2015	
5	Uptake Medical GmbH De-Saint-Exupéry-Str. 8 60549 Frankfurt am Main	Matthias Emter Regional Manager	04.02.2015	
6	Pulmonx GmbH Auenstr. 97 85354 Freising	Mikael Hermann Managing Director,	06.02.2015	
7	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beat- mungsmedizin e.V. (DGP) Robert-Koch-Platz 9 10115 Berlin	Anja Flender Geschäftsführerin	06.02.2015	
8	BVMed - Bundesverband Me- dizintechnologie e.V. Reinhardtstr. 29 b 10117 Berlin	Olaf Winkler Referat Gesundheitssystem	06.02.2015	
9	Österreichische Gesellschaft	Georg-Christian Funk	06.02.2015	

<b>lfd. Nr.</b>	<b>Einschätzende(r)</b>	<b>Ansprechpartner</b>	<b>Eingang am</b>	<b>Literatur</b>
	für Pneumologie (ÖGP) Gesellschaftssekretariat c/o Mondial Congress & Events Operngasse 20B 1040 Wien	Generalsekretär		
10	Verband Pneumologischer Kliniken e.V. (VPK)  c/o Krankenhaus vom Roten Kreuz Bad Cannstatt GmbH Badstraße 35-37 70372 Stuttgart	Dr. med. Thomas Voshaar  Präsident  Prof. Dr. med. Martin Hetzel  Geschäftsführer	06.02.2015	
11	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beat- mungsmedizin e.V. (DGP)  Sektion Endoskopie	Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt  Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg  Pneumologie und Beatmungsmedi- zin  Amalienstrasse 5 D-69126 Heidelberg	08.02.2015	
12	Krankenhaus vom Roten Kreuz Bad Cannstatt GmbH  Klinik für Pneumologie, Inter- nistische Intensivmedizin, Be- atmungsmedizin und Allge- meine Innere Medizin  Badstraße 35-37 70372 Stuttgart	Prof. Dr. med. Martin Hetzel  Ärztlicher Direktor	07.02.2015	
13	Deutsche Gesellschaft für Tho- raxchirurgie (DGT) e.V.  Robert-Koch-Platz 9 10115 Berlin	Prof. Dr. med. Erich Stoelben	09.02.2015	



## II Antworten zum Fragebogen

### A Erkrankung

#### 1. Welche Stadieneinteilung / Klassifikation ist die Grundlage für die Behandlungsentscheidung beim Lungenemphysem?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	GOLD
Schwick	COPD GOLD IV
PneumRx	<p>Das Lungenemphysem ist eine irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales in Folge der (postinflammatorischen) Destruktion ihrer Wand. Daraus ergibt sich, dass es sich auf histopathologischer Ebene um einen irreversiblen Endzustand handelt.</p> <p>Die COPD (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung) ist nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) eine chronisch progrediente Atemwegobstruktion, deren Ursache in einer gesteigerten inflammatorischen Antwort auf inhalative Schadstoffe in den Bronchien einerseits und in den Alviolen andererseits liegt. Die Steigerung der inflammatorischen Antwort an beiden Manifestationsorten der Erkrankung (Bronchien und Alveolarraum) ist genetisch determiniert. Exemplarisch sei der Alpha-1-Antitrypsinmangel angeführt. Phänotypisch manifestiert sich die COPD als eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung (Chronisch obstruktive Bronchiolitis (COB)) oder als Folge der Entzündung des Alviolarraums, dem postentzündlichen Lungenparenchymverlust (Emphysem). Zur Differenzierung, ob im individuellen Patientenfall die COB oder das Lungenemphysem die führende Erkrankungskomponente ist, werden in der klinischen Praxis lungenfunktionelle und HRCT (High-resolution computed tomography) Untersuchungen der Lunge durchgeführt. Jedoch stellt diese Unterscheidung keine Klassifikation innerhalb von Leitlinien dar [1, 2].</p> <p>Bis dato wird die Behandlungsentscheidung für Patienten mit einem Lungenemphysem nach Leitlinien der COPD getroffen.</p> <p>Diese Leitlinien unterscheiden nicht explizit zwischen den Phänotypen Lungenemphysem und chronischer Bronchiolitis. Die aktuelle deutsche Leitlinie ist die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD [2]. Diese wurde ursprünglich 2006 verfasst und befindet sich seit 2012 in Überarbeitung. Innerhalb dieser Leitlinie wird die COPD anhand von Lungenfunktionsparametern wie folgt eingeteilt: es folgt eine Abbildung zur Schweregradeinteilung der stabilen COPD nach GOLD 2004</p> <p>Die NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)- Leitlinie von 2010 ergänzt diese vierteilige Klassifikation um weitere Faktoren, wie bspw. Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Exazerbationen [3]. Auch die ATS/ERS-Leitlinie von 2004 bemängelt, dass diese Klassifikation des Schweregrades der COPD anhand der Lungenfunktionsparameter nicht ausreichend ist. Es wird vorgeschlagen, Faktoren wie BMI (Body Mass Index) oder Lebensqualitätsparameter wie mMRC (modified Medical Research Council Questionnaire) in die Betrachtung miteinfließen zu lassen [4]. Die aktuellen GOLD-Leitlinien greifen diesen Vorschlag auf und erweitern die Klassifikation für COPD-Patienten um weitere Komponenten [5]. Neben der Einschränkung der Lungenfunktion sollten auch die Ausprägung der derzeitigen Symptome, Exazerbationen und Komorbiditäten miteinbezogen werden.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Um dies abzubilden, sollten Lebensqualitätsparameter genutzt werden. Der SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) wäre der umfassendste Erfassungsparameter, würde aber die Komplexität der Klassifikation stark erhöhen. Deswegen wurden vereinfachte Parameter des mMRCs für die Einteilung herangezogen.</p> <p>Da häufig auftretende Exazerbationen die Prognose des Patienten verschlechtern, wird deren Häufigkeit in den vergangenen 12 Monaten in die Klassifikation integriert.</p> <p>Somit kommt die GOLD-Leitlinie zur folgenden Klassifikation der COPD-Patienten:  <i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die Leitlinien zeigen keine differenzierte Betrachtung des Phänotyps COB oder Lungenemphysem auf, und somit gibt es auch keine unterschiedlichen Klassifikationen.</p>
Lang	<p>Homogen/ heterogen</p> <p>Leicht, mittel, schwergradig</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Das Lungenemphysem ist eine multifaktorielle Erkrankung, die mehrere Indikatoren zur Differentialdiagnose erfordert. Die am häufigsten verwendeten Stadieneinteilungen/Klassifizierungen, die außerdem die Basis für die weiteren Behandlungsentscheidungen sind, sind die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“-Klassifikation, basierend auf Spirometrieergebnissen (Forced Expiratory Pressure in 1 Second, FEV1, Einsekundenkapazität);</li> <li>• Die Ausprägung der Atemnotsymptome des Patienten, gemessen mit dem „Modified British Medical Resource Council (mMRC)“-Fragebogen (oder in geringerem Umfang mit dem „Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test (CAT)“)</li> <li>• Die Verteilung des Emphysems in der Lunge (homogen oder heterogen), basierend auf einem hochauflösenden Computertomografie-Scan (High Resolution CT, HRCT)</li> <li>• Das Residualvolumen, gemessen mittels Ganzkörperplethysmographie</li> <li>• Die Kollaterale Ventilation (CV) des jeweils benachbarten Lungenlappens zum Ziellungenlappen hin, gemessen mit Hilfe der Chartis-Untersuchung oder mittels einer visuellen Auswertung eines HRCT-Scans durch ein Kompetenzlabor (CVpositiv = CV+ oder CV negativ = CV-, als relativer Prozentanteil)</li> </ul> <p>Zusätzlich wird bei der Klassifizierung des Patienten und der Behandlungsplanung der klinische Kontext berücksichtigt. Entscheidende Aspekte sind die Rauchgewohnheiten, ein möglicher, genetischer Alpha-1-Antitrypsin- Mangel, der Grad der körperlichen Leistungsfähigkeit, physische Aktivitäts-Scores, das Risiko einer Exazerbation sowie Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Exazerbation.</p>
DGP	<p>Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine Volkskrankheit, die durch eine hohe Prävalenz, Morbidität und Mortalität gekennzeichnet ist. Weltweit leiden geschätzte 65 Millionen Menschen an einer moderaten bis schwergradigen COPD, für Deutschland errechnet sich eine Prävalenz von 7,4 % bei Schwe-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>regrad eins, 5,0 % bei Schweregrad zwei und 1,2 % bei drei und vier. Millionen Menschen starben im Jahr 2005 aufgrund einer COPD. Im Jahr 2020 wird die COPD die dritthäufigste Todesursache weltweit sein.</p> <p>Die Erkrankung wird nach den Empfehlungen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) in 4 Klassen eingeteilt. In diese fließen folgende Angaben ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausmaß der Symptome Husten, Auswurf, Atemnot und deren Einschränkung im Alltag</li> <li>• die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten und</li> <li>• das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung.</li> </ul>
BVMed.	<p>Das Lungenemphysem ist eine Komponente der chronisch- obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bei der die Lungenbläschen am äußeren Ende der Bronchiolen irreversibel erweitert und zerstört werden. Das Lungenemphysem kann bezüglich seiner Morphologie (z.B. bullöses oder zentrilobuläres Emphysem) oder bezüglich seiner Pathogenese (z.B. inhalierte Noxen oder eine genetische Disposition durch einen Alpha 1- Anritrypsinmangel) unterschieden werden. Jedoch stellt diese Unterscheidung keine Klassifikation innerhalb von Leitlinien dar, aufgrund derer ausschließlich eine Entscheidung zur Behandlung getroffen wird .[1, 2] Die Morphologie wird im weiteren Verlauf ausführlich bei der Patientenselektion erläutert (vgl. Frage 8).</p> <p>Bis dato wird die Behandlungsentscheidung für Patienten mit einem Lungenemphysem nach Leitlinien der COPD getroffen. Diese Leitlinien befassen sich nicht explizit mit dem Lungenemphysem. Die aktuelle deutsche Leitlinie ist die Nationale Versorgungsleitlinie COPD.[2] Diese wurde ursprünglich 2006 verfasst und befindet sich seit 2012 in Überarbeitung. Innerhalb dieser Leitlinie wird die COPD anhand von Lungenfunktionsparametern wie folgt eingeteilt:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung nach NVL</i></p> <p>Die NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Leitlinie von 2010 ergänzt diese vierteilige Klassifikation um weitere Faktoren, wie bspw. Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Exazerbationen.[3]Auch die ATS/ERS Leitlinie von 2004 bemängelt, dass diese Klassifikation des Schweregrades der COPD anhand der Lungenfunktionsparameter nicht ausreichend ist. Es wird vorgeschlagen Faktoren wie BMI (Body Mass Index) oder Lebensqualitätsparameter wie mMRC (modified Medical Research Council Questionnaire) in die Betrachtung miteinfließen zu lassen.[4]Die aktuellen GOLD Leitlinien (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) greifen diesen Vorschlag auf und erweitern die Klassifikation für COPD Patienten um weitere Komponenten.[5]. Neben der Einschränkung der Lungenfunktion sollten auch die Ausprägung der derzeitigen Symptome, Exazerbationen und Komorbiditäten mit einbezogen werden.</p> <p>Um dies abzubilden sollten Lebensqualitätsparameter genutzt werden. Der SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) wäre der umfassendste Erfassungsparameter, würde aber die Komplexität der Klassifikation stark erhöhen. Deswegen wurden vereinfachte Parameter des mMRCs für die Einteilung herangezogen.</p> <p>Da häufig auftretende Exazerbationen die Prognose des Patienten verschlechtern, wird deren Häufigkeit in den vergangenen 12 Monaten in die Klassifikation inte-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>griert.</p> <p>Somit kommt die GOLD Leitlinie zur folgenden Klassifikation der COPD Patienten:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung nach GOLD Leitlinie [5]</i></p> <p>Grundsätzlich zielen die Leitlinien auf die Behandlung der COPD mit Medikamenten ab. Die Leitlinien wurden nicht bezüglich der innovativen Verfahren zur Emphysembehandlung aktualisiert.</p> <p>Im November 2013 wurde vom IQWiG eine systematische Leitlinienrecherche für das DMP COPD durchgeführt. Das IQWiG verweist auf eine weitere relevante Leitlinie des ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement).[6] Da sich diese aber auf die hier zuvor bereits erwähnten Leitlinien bezieht, wird sie im weiteren Verlauf nicht gesondert erwähnt.[7]</p>
ÖGP	<p>Unter einem Lungenemphysem versteht man in der Regel einen klinischen Phänotyp der Chronisch Obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD). Die Stadieneinteilung der COPD erfolgt in den meisten europäischen Ländern in Anlehnung an die u.a. GOLD-Richtlinien (1). Dabei werden Lungenfunktion, Symptomatik, und die Häufigkeit von Exazerbationen zur Risikostratifizierung herangezogen. Es existiert gegenwärtig keine Stadieneinteilung für das Lungenemphysem als separate Entität.</p>
VPK	<p>Histopathologisch wird das Lungenemphysem als die irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales in Folge der Destruktion ihrer Wand. beschrieben. Die nosologisch übergeordnete Erkrankung ist die COPD (1,5).</p> <p>Die COPD ist nach GOLD eine chronisch progrediente Atemwegsobstruktion, deren Ursache in einer gesteigerten inflammatorischen Antwort auf inhalative Schadstoffe in den Bronchien einerseits und in den Alveolen andererseits liegt (5). Die Steigerung der inflammatorischen Antwort an beiden Manifestationsorten der Erkrankung (Bronchien und Alveolarraum) ist genetisch determiniert. Exemplarisch sei der Alpha-1-Antitrypsinmangel angeführt. Phänotypisch manifestiert sich die COPD-Erkrankung als eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung (Chronisch obstruktive Bronchitis, COB) oder als Folge der Entzündung des Alveolarraums, dem postentzündlichen Lungenparenchymverlust (= Lungenemphysem). Zur Differenzierung, ob im individuellen Patientenfall die COB oder das Lungenemphysem die führende Erkrankungskomponente ist, werden lungenfunktionsanalytische und besonders CT- radiologische Untersuchungen der Lunge durchgeführt. Die Klassifikation der COPD kann demzufolge in die therapierelevanten Phänotypen, die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem vorgenommen werden.</p> <p>Die <b>Stadieneinteilung</b> erfolgt nach dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (Abweichung des FEV1 – Wertes vom Soll), der klinischen Symptomatik (mMRC-Dyspnoe-Skala oder CAT – Fragebogen) und der Häufigkeit der Exazerbation [1,5]</p> <p>Die Kriterien der Schweregradeinteilung der COPD erfassen integral die Auswirkungen der COB und des Lungenemphysems. Sie diskriminieren nicht zwischen den beiden Phänotypen der Erkrankung.</p> <p>Für die lungenfunktionsanalytisch messbare Atemwegsleitfähigkeitsminderung und die Lungenüberblähung können einen COB und/oder ein Lungenemphysem</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	ursächlich sein können. Normale Funktionsparameter schließen hingegen ein Lungenemphysem [1,2,3,4,5].
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Das Lungenemphysem stellt eine irreversible und in der Regel progrediente Zerstörung des Lungengewebes distal der Bronchioli terminales dar; häufig ausgelöst durch eine chronische Entzündung aufgrund von inhalativen Schadstoffen. Das Lungenemphysem geht dabei mit einer nicht-reversiblen Bronchokonstriktion und infolge dessen einer chronischen statischen und dynamischen Lungenüberblähung einher. Das Lungenemphysem wird der Überform der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) untergeordnet. Die COPD stellt mittlerweile eine Volkskrankheit mit hoher Prävalenz, Morbidität und Mortalität dar. Derzeit ist die COPD die fünfthäufigste Todesursache in Deutschland, wird aber 2020 die dritthäufigste Todesursache sein. Die COPD wird entsprechend der internationalen Leitlinien (GOLD) anhand der Atemwegsobstruktion (FEV1), dem Dyspnoeempfinden (MMRC bzw. Kat-CRT) sowie der Exazerbationshäufigkeit pro Jahr definiert. Die Therapie ist stadienabhängig (A-D).</p>
Hetzel	<p>Histopathologisch wird das Lungenemphysem als die irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales in Folge der Destruktion ihrer Wand. beschrieben. Die nosologisch übergeordnete Erkrankung ist die COPD (1,5).</p> <p>Die COPD ist nach GOLD eine chronisch progrediente Atemwegsobstruktion, deren Ursache in einer gesteigerten inflammatorischen Antwort auf inhalative Schadstoffe in den Bronchien einerseits und in den Alveolen andererseits liegt (5). Die Steigerung der inflammatorischen Antwort an beiden Manifestationsorten der Erkrankung (Bronchien und Alveolarraum) ist genetisch determiniert. Exemplarisch sei der Alpha-1-Antitrypsinmangel angeführt. Phänotypisch manifestiert sich die COPD-Erkrankung als eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung (Chronisch obstruktive Bronchitis, COB) oder als Folge der Entzündung des Alveolarraums, dem postentzündlichen Lungenparenchymverlust (= Lungenemphysem). Zur Differenzierung, ob im individuellen Patientenfall die COB oder das Lungenemphysem die führende Erkrankungskomponente ist, werden lungenfunktionsanalytische und besonders CT-radiologische Untersuchungen der Lunge durchgeführt. Die <b>Klassifikation</b> der COPD kann demzufolge in die therapie relevanten Phänotypen, die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem vorgenommen werden.</p> <p>Die <b>Stadieneinteilung</b> erfolgt nach dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (Abweichung des FEV1 – Wertes vom Soll), der klinischen Symptomatik (mMRC-Dyspnoe-Skala oder CAT – Fragebogen) und der Häufigkeit der Exazerbation [1,5]</p> <p>Die Kriterien der Schweregradeinteilung der COPD erfassen integral die Auswirkungen der COB und des Lungenemphysems. Sie diskriminieren nicht zwischen den beiden Phänotypen der Erkrankung.</p> <p>Für die lungenfunktionsanalytisch messbare Atemwegs-leitfähigkeitsminderung und die Lungenüberblähung können einen COB und/oder ein Lungenemphysem ursächlich sein können. Normale Funktionsparameter schließen hingegen ein Lungenemphysem [1,2,3,4,5].</p>
DGT	Grundlage für die Stadieneinteilung beim Lungenemphysem ist die Klassifikation nach GOLD, analog zur Stadieneinteilung der COPD. Zur genauen Einteilung des

Einschätzende(r)	Antwort
	Schweregrades sind jedoch neben der FEV1 weitere Funktionsparameter aus der Bodyplethysmographie und Spiroergometrie sowie bildgebende Verfahren wie CT und Lungenperfusionsszintigraphie notwendig. Die radiologischen Verfahren bestimmen die Durchblutung und Gewebedichte der Lunge, um Zielregionen zu definieren 12

## 2. Welches ist die hierfür notwendige Standarddiagnostik?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Lungenfunktion, Boydplethysmographie, Diffusionstestung, CT-Thorax, Perfusionszintigraphie, BGA
Schwick	Lungenfunktion, 6 Minuten Gehstest, Lebensqualitätsbogen
PneumRx	<p>Die aufgeführten Leitlinien beziehen sich nicht auf die Behandlung und Diagnostik des Lungenemphysems, sondern auf die übergeordnete Erkrankung COPD. Die folgenden Ausführungen zur Standarddiagnostik beim Lungenemphysem entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien zur Standarddiagnostik bei COPD, da Leitlinien zum Lungenemphysem fehlen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL), welche die einzige Leitlinie für Deutschland darstellt, beinhaltet noch nicht die aktualisierten GOLD-Kriterien. Deshalb bezieht sich die hier dargestellte Standarddiagnostik auf die (veraltete) Klassifikation der COPD GOLD III und IV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese</li> <li>• Körperliche Untersuchung</li> <li>• Spirometrie/Ganzkörperplethysmographie</li> <li>• Laboruntersuchung (bei Patienten unter 45 Jahren oder Familienanamnese ist ein Test auf Alpha-1-Antitrypsinmangel sinnvoll)</li> <li>• Blutgasanalyse</li> <li>• Röntgen Thorax in zwei Ebenen</li> <li>• CO (Kohlenmonoxid) Diffusionskapazität</li> <li>• Belastungstest (6 Minutengehtest (6MWT))</li> <li>• HRCT</li> <li>• Elektrokardiogramm</li> <li>• Echokardiographie [2]</li> </ul> <p>Die zuvor erwähnten internationalen Leitlinien stimmen bezüglich der Diagnostik mit der NVL überein. Lediglich die Einteilung in Standard- oder Differenzialdiagnostik weicht voneinander ab [3-5].</p>
Lang	HRCT Thorax Bodyplethysmographie
Uptake	- / -
Pulmonx	Im Rahmen der COPD-Diagnostik wird verbreitet die „GOLD Strategy“ [1] angewandt.

Einschätzende(r)	Antwort												
	<p>Durch das entsprechende COPD-Assessment soll die Schwere der COPD, deren Einfluss auf den Gesamtgesundheitsstatus des Patienten und das Risiko für Ereignisse wie Exazerbationen, Krankenhausaufnahmen oder Mortalität bewertet und in der Folge die Therapie entsprechend angepasst werden.</p> <p>Die Untersuchung des COPD/Lungenemphysems muss daher die folgenden Aspekte der Erkrankung separat berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Den Schweregrad der spirometrischen Anomalie</li> <li>• Die aktuelle Ausprägung der Symptome des Patienten</li> <li>• Das Risiko für eine Exazerbation</li> <li>• Das Vorliegen von Komorbiditäten</li> <li>• Die Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren</li> </ul> <p><b>Spirometrische Untersuchung</b></p> <p>Die <b>GOLD-Klassifikation</b> des Schweregrads der Atemwegsobstruktion basiert auf der Einsekundenkapazität nach Anwendung eines Bronchodilatators im Vergleich zu Referenzwerten, welche an Alter, Größe, Geschlecht und Ethnie angelehnt sind. Das Ergebnis wird als prozentualer Anteil des Vorhersagewerts ausgedrückt.</p> <p>Anhand spirometrischer Grenzwerte werden die Patienten in die Stadien GOLD 1 bis GOLD 4 eingeteilt:</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> GOLD 1:</td> <td>mild</td> <td>FEV1 ≥ 80 % des Vorhersagewerts</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> GOLD 2:</td> <td>moderat</td> <td>50 % ≤ FEV1 &lt; 80 % des Vorhersagewerts</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> GOLD 3:</td> <td>schwer</td> <td>30 % ≤ FEV1 &lt; 50 % des Vorhersagewerts</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> GOLD 4:</td> <td>sehr schwer</td> <td>FEV1 &lt; 30 % des Vorhersagewerts</td> </tr> </table> <p>Da nur eine schwache Korrelation zwischen FEV1, Symptomen und Beeinträchtigung der Lebensqualität besteht, wird eine zusätzliche, formale Beurteilung der Symptomatik empfohlen.</p> <p><b>Beurteilung der Symptomatik</b></p> <p>Der GOLD Strategie-Report 2014 empfiehlt die Durchführung einer umfassenden Symptombeurteilung. Dabei wird die Verwendung von erkrankungsspezifischen Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder des Gesundheitsstatus empfohlen, wobei der COPD Assessment Test (CAT) der bevorzugte Test ist.</p> <p>Der „Modified British Medical Research Council“ (<b>mMRC</b>) Fragebogen ist weit verbreitet. Er stellt ein einfaches Maß der Atemlosigkeit dar, deckt sich gut mit anderen Instrumenten zur Messung des Gesundheitsstatus und trifft eine Aussage über das künftige Mortalitätsrisiko. Die Schwere wird anhand von vier Stadien ausgedrückt. Allerdings gilt es als medizinisch anerkannt, dass die COPD verschiedene Symptomatiken umfasst und daher wird von der GOLD- Leitlinie eine umfangreichere Symptombeurteilung empfohlen.</p> <p>Der <b>CAT Test</b> [2] ist ein eindimensionales Maß für die Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus bei COPD, basierend auf einem 8-Punkte-Fragebogen. Der Score kann 0 bis 40 Punkte betragen. Ab einem Schwellenwert von 10 Punkten sollte eine regelmäßige Behandlung der Symptome (z.B. der Atemnot) in Betracht gezogen werden. Ein CAT von 10 oder mehr Punkten weist auf eine hohe Symptom-schwere hin.</p>	<input type="checkbox"/> GOLD 1:	mild	FEV1 ≥ 80 % des Vorhersagewerts	<input type="checkbox"/> GOLD 2:	moderat	50 % ≤ FEV1 < 80 % des Vorhersagewerts	<input type="checkbox"/> GOLD 3:	schwer	30 % ≤ FEV1 < 50 % des Vorhersagewerts	<input type="checkbox"/> GOLD 4:	sehr schwer	FEV1 < 30 % des Vorhersagewerts
<input type="checkbox"/> GOLD 1:	mild	FEV1 ≥ 80 % des Vorhersagewerts											
<input type="checkbox"/> GOLD 2:	moderat	50 % ≤ FEV1 < 80 % des Vorhersagewerts											
<input type="checkbox"/> GOLD 3:	schwer	30 % ≤ FEV1 < 50 % des Vorhersagewerts											
<input type="checkbox"/> GOLD 4:	sehr schwer	FEV1 < 30 % des Vorhersagewerts											

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Der <b>CCQ Fragebogen</b> [3] ist ein vom Patienten selbst auszufüllender 10-Punkte-Fragebogen, der dafür entwickelt wurde, die klinische Kontrolle bei Patienten mit COPD zu messen. Da der Grenzwert ab dem eine regelmäßige Behandlung auf Grundlage des Ergebnisses des CCQ-Fragebogen indiziert ist noch nicht bestimmt wurde, ist der CAT Test die bevorzugte Wahl.</p> <p>Der umfangreichste, krankheitsspezifische Fragebogen zur Erhebung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität ist der <b>SGRQ</b> (St. Georges respiratory questionnaire). Dieser Fragebogen ist sehr weit verbreitet in klinischen Studien, ist wohl aber zu komplex, um ihn routinemäßig in der klinischen Praxis anzuwenden.</p> <p><b>Kombiniertes COPD Assessment</b></p> <p>Um die Auswirkungen der COPD und/oder des Lungenemphysems auf den individuellen Patienten zu verstehen, werden die Ergebnisse der symptomatischen Beurteilung, der spirometrischen Untersuchung (FEV1) und des Exazerbationsrisikos kombiniert.</p> <p>Dies führt zu folgender Klassifikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Patientengruppe A – Niedriges Risiko, wenige Symptome</b> Typischerweise GOLD 1 oder GOLD 2 und/oder 0 bis 1 Exazerbationen pro Jahr und keine Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring &lt; 10 oder mMRC-Grad 0 bis 1</li> <li>• <b>Patientengruppe B – Niedriges Risiko, mehr Symptome</b> Typischerweise GOLD 1 oder GOLD 2 und/oder 0 bis 1 Exazerbationen pro Jahr und keine Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring ≥10 oder mMRC-Grad ≥2</li> <li>• <b>Patientengruppe C – Hohes Risiko, wenige Symptome</b> Typischerweise GOLD 3 oder GOLD 4 und/oder ≥2 Exazerbationen pro Jahr oder ≥1 Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring &lt; 10 oder mMRC-Grad 0 bis 1</li> <li>• <b>Patientengruppe D – Hohes Risiko, mehr Symptome</b> Typischerweise GOLD 3 oder GOLD 4 und/oder ≥2 Exazerbationen pro Jahr oder ≥1 Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring von ≥10 oder mMRC Grad ≥2</li> </ul> <p><b>Beurteilung des Exazerbations-Risikos</b></p> <p>Der beste Prädiktor für häufige Exazerbationen (2 oder mehr pro Jahr) ist eine Vorgeschichte entsprechender Ereignisse. Zusätzlich ist eine Verschlimmerung der Atemwegobstruktion mit einer zunehmenden Prävalenz der Exazerbationen und dem Mortalitätsrisiko assoziiert.</p> <p>Das Risiko für Exazerbationen, Hospitalisierungen und Tod erhöht sich mit einer Verschlechterung des GOLD- Stadiums. Das Exazerbationsrisiko ist in den Stadien GOLD 3 und GOLD 4 signifikant erhöht.</p> <p><b>Untersuchung auf Komorbiditäten</b></p> <p>Zu den häufigen Begleiterkrankungen bei COPD, bzw. Emphysem-Patienten, zählen Herzkreislauferkrankungen, Skelettmuskel-Dysfunktion, das metabolische Syndrom, Osteoporose, Depression und Lungenkrebs. Begleiterkrankungen können bei Patienten mit leichten, schweren und sehr schweren Atemwegobstruktion auf-</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>treten und beeinflussen unabhängig voneinander die Sterblichkeit und die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten.</p> <p><b>Bildgebung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Röntgen-Thorax: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zur Bestimmung einer Diagnose</li> <li>○ zum Ausschließen alternativer Diagnosen</li> <li>○ zur Bestimmung des Vorliegens von Begleiterkrankungen wie z.B. begleitende Atem-, Skelett- und Herzerkrankungen</li> </ul> </li> <li>• (HR)CT:</li> </ul> <p><b>Differentialdiagnose</b> im Falle von Begleiterkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zur Bestimmung der <b>Verteilung</b> von Emphysemen, um die Eignung des Patienten für eine chirurgische Lungenvolumenreduktion festzustellen (sofern diese in Betracht gezogen wird) und um den <b>potenziellen Ziellappen</b> für den Eingriff zu bestimmen</li> <li>○ Zur Bestimmung von Heterogenitäts-Scores, wie in der Studie von Scirba et al [4] in der ein entsprechender Score als Differenz im quantitativen Emphysem-Score (Anteil von Pixeln mit weniger als -910 Hounsfield-Einheiten) zwischen dem Ziellappen und dem ipsilateral benachbarten, nicht behandelten Lappen definiert wird</li> <li>• Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Als Hilfestellung bei der Frage, welcher Lappen am besten zur Lungenvolumenreduktion geeignet ist</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Andere Tests</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenvolumen und Diffusionskapazität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Residualvolumen:</b> Kann durch Ganzkörperplethysmographie oder Lungenvolumenmessung mit der Heliumverdünnungsmethode dokumentiert werden.</li> <li>○ Die Messung der <b>Diffusionskapazität (DLco)</b> gibt Auskunft über den <b>funktionellen Einfluss, der von Emphysemen</b> ausgeht und ist hilfreich bei Patienten mit Atemnot, bei denen der Grad der Atemwegsobstruktion unverhältnismäßig hoch erscheinen mag.</li> </ul> </li> <li>• <b>Pulsoxymetrie und arterielle Blutgasmessung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Oxymetrie kann angewendet werden, um die Sauerstoffsättigung des Patienten zu bestimmen und die Notwendigkeit zusätzlicher Sauerstofftherapie oder die Notwendigkeit einer Beatmung abzuklären</li> </ul> </li> <li>• <b>Untersuchung auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die WHO empfiehlt, dass COPD-/Emphysem-Patienten in Gegenden mit hoher Prävalenz für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel auf diese Erkrankung hin untersucht werden sollten.</li> </ul> </li> <li>• <b>Belastungstests</b></li> </ul> <p>(Kardiopulmonale) Belastungstests sind ein essentieller Bestandteil der routinemäßigen klinischen Beurteilung des funktionellen Patientenstatus, um die Zielsetzung der pulmonalen Rehabilitation festzulegen und um das Ansprechen auf die Therapie zu bewerten.</p> <p>Gehstests können hilfreich sein bei der Bewertung der körperlichen Einschränkung.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Sie werden verwendet um die Wirksamkeit der pulmonalen Rehabilitation zu beurteilen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6-Minuten-Gehtest (6 Minute Walking Test, 6MWT)</li> <li>○ Labortests mit Fahrrad- oder Laufband-Ergometrie können koexistente oder relevante Komorbiditäten identifizieren</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Composite Scores</b> verwenden mehrere Variablen, wie beispielsweise FEV1, Körperliche Belastungsfähigkeit (erhoben mittels Gehstrecke oder maximalen Sauerstoffverbrauchs), Gewichtsverlust und Reduzierung des arteriellen Sauerstoffdrucks, um Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko zu identifizieren. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise) Methode stellt einen besseren Prädiktor für das weitere Überleben dar als jeder der Komponenten für sich alleine.</li> </ul> </li> </ul>
DGP	<p>In der Lungenfunktionsprüfung (Bodyplethysmographie, Spirometrie) wird das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung und der therapeutischen Beeinflussbarkeit quantifiziert. Die Blutgasanalyse und die Diffusionskapazitätsmessung erlauben eine Einschätzung zum Gasaustausch. Der Alpha-1-Antitrypsinserumspiegel wird zur Abklärung eines entsprechenden Mangelsyndroms bestimmt.</p> <p>Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ist bei der Erstdiagnostik sinnvoll und sollte in 2 Ebenen durchgeführt werden. Zur weiteren Differenzierung bezüglich der Ausprägung wird ein hoch auflösende Computertomogramm des Thorax (HR-CT) zur Charakterisierung (zentrilobulär oder panlobulär), zur Quantifizierung und zur Beurteilung der Verteilung eines Lungenemphysems angewandt.</p> <p>Zu den häufigen Begleiterkrankungen bei COPD, bzw. Emphysem-Patienten, zählen Herzkreislauferkrankungen, Skelettmuskel- Dysfunktion, das metabolische Syndrom, Osteoporose, Depression und Lungenkrebs. Begleiterkrankungen können bei Patienten mit leichten, schweren und sehr schweren Atemwegsobstruktion auftreten und beeinflussen unabhängig voneinander die Sterblichkeit und die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten.</p>
BVMed.	<p>Die aufgeführten Leitlinien beziehen sich nicht auf die Behandlung und Diagnostik des Lungenemphysems sondern auf die übergeordnete Erkrankung COPD. Die folgende Ausführung zur Standarddiagnostik beim Lungenemphysem bezieht sich auf die Empfehlungen der Leitlinien zur Standarddiagnostik bei COPD, da Leitlinien zum Lungenemphysem fehlen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL), welche die einzige Leitlinie für Deutschland darstellt, beinhaltet noch nicht die aktualisierten GOLD Kriterien. Deshalb bezieht sich die hier dargestellte Standarddiagnostik auf die(veralteten) Klassifikation GOLD III und IV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Anamnese</li> <li>● Körperliche Untersuchung</li> <li>● Spirometrie/ Ganzkörperplethysmographie</li> <li>● Laboruntersuchung (bei Patienten unter 45 Jahren oder Familienanamnese ist ein Test auf Alpha1 Antitrypsinmangel sinnvoll)</li> <li>● Blutgasanalyse</li> <li>● Röntgen Thorax in zwei Ebenen</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CO Diffusionskapazität</li> <li>• Belastungstest (6 Minutengehtest (6MWT))</li> <li>• HRCT</li> <li>• Elektrokardiogramm</li> <li>• Echokardiographie[2]</li> </ul> <p>Die zuvor erwähnten internationalen Leitlinien stimmen bezüglich der Diagnostik mit der NVL überein. Lediglich die Einteilung in Standard- oder Differentialdiagnostik weicht voneinander ab.[3-5]</p>
ÖGP	<p>Die Standarddiagnostik des Lungenemphysems stützt sich im Wesentlichen auf 3 Elemente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erhebung der Symptomatik anhand standardisierter Fragebögen (mMRC, CAT-Score, SGRQ)</li> <li>2. Bodyplethysmographie</li> <li>3. Messung der Diffusionskapazität</li> <li>4. Thoraxröntgen und High Resolution Computertomographie (HRCT) des Thorax</li> <li>5. Arterielle Blutgasanalyse</li> <li>6. in einzelnen Fällen die Ventilations/Perfusionsszintigraphie</li> </ol> <p>Zusätzlich wird bei der Klassifizierung des Patienten und der Behandlungsplanung der klinische Kontext berücksichtigt. Entscheidende Aspekte sind die Rauchgewohnheiten, ein möglicher, genetischer Alpha-1- Antitrypsin-Mangel, der Grad der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Leistungstoleranz, sowie die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Exazerbation.</p>
VPK	<p>Die objektive Methode zur Diagnostik eines Lungenemphysems, dessen Schweregrades und dessen anatomischer Verteilung ist die CT – Untersuchung der Lunge. Die funktionellen Auswirkungen werden durch die Lungenfunktionsuntersuchung erfasst.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Das Lungenemphysem bzw. die Destruktion des Lungengewebes wird mittels radiologischer Verfahren diagnostiziert. Das Standardverfahren zur Emphysembewertung stellt dabei heutzutage die hochauflösende Computertomographie mit geringer Schichtdicke (&lt;=1mm) dar. Aufgrund der abnehmenden Lungendichte kann die Schwere des Lungenemphysems anhand der CT-Daten quantifiziert und klassifiziert werden. Darüber hinaus ist es möglich die Emphysemverteilung zu beurteilen (heterogen vs. homogen).</p> <p>Zur weiteren Beurteilung der Krankheitsschwere kommen bei Patienten in den höheren COPD-Stadien neben der Lungenfunktion auch noch Belastungstests (Ergometrie im Rampenprotokoll, 6-Minuten-Gehtest) sowie Erhebungen zur Lebensqualität (St. George`s Respiratory Questionnaire SGRQ) zur Anwendung. Darüber hinaus sollten aufgrund der erhöhten Inzidenz Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, muskuläre und/oder knöchernen Erkrankungen inkl. Osteoporose sowie Tumorerkrankungen und psychische Störungen wie reaktive Depressionen evaluiert werden.</p>
Hetzel	<p>Die objektive Methode zur Diagnostik eines Lungenemphysems, dessen Schwere-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	grades und dessen anatomischer Verteilung ist die CT – Untersuchung der Lunge. Die funktionellen Auswirkungen werden durch die Lungenfunktions-untersuchung erfasst.
DGT	Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität, CT- Thorax, Lungenperfusionsszintigraphie, Spiroergometrie, Herzecho, ggf. Rechts- Linksherzkatheter, Dyspnoe-Score, 6-Min-Gehtest

**3. Bitte geben Sie relevante Leitlinien an, die zur Behandlung des Lungenemphysems Aussagen machen.**

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)
Schwick	COPD Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie
PneumRx	<p>Innerhalb des Erkrankungsbereiches COPD gibt es keine relevante Leitlinie, die sich ausschließlich mit dem Thema Lungenemphysem auseinandersetzt. Die meisten Leitlinien sind von ihrem Erstellungszeitpunkt auch nicht so aktuell, dass sie alle innovativen minimalinvasiven oder endoskopischen Verfahren mit abbilden könnten.</p> <p>Relevant sind folgende Leitlinien, die Aussagen zur Behandlung der COPD machen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nationale Versorgungsleitlinie [2]</li> <li>• GOLD-Leitlinie [5]</li> <li>• ATS/ERS-Leitlinie [4]</li> <li>• NICE-Leitlinie [3]</li> </ul> <p>Im November 2013 wurde vom IQWiG eine systematische Leitlinienrecherche für das DMP COPD durchgeführt. Das IQWiG verweist auf eine weitere relevante Leitlinie des ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement) [6]. Da sich diese aber auf die hier zuvor bereits erwähnten Leitlinien bezieht, findet sie hier keine gesonderte Erwähnung [7].</p>
Lang	COPD Leitlinie
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>International:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <b>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease:</b> Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2015 [1]</li> <li>b. Vestbo, Jørgen, et al. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary." American journal of respiratory and critical care medicine 187.4 (2013): 347-365. [5]</li> </ol>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Schweiz:</p> <p>c. Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society: Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines Published in 2013 [6]</p> <p>Deutschland:</p> <p>d. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Version 1.9. Die Leitlinie erschien 2006 und ist seit 31. Dezember 2012 abgelaufen [7]</p> <p>Großbritannien:</p> <p>e. National Clinical Guideline Centre ; (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care : London : National Clinical Guideline Centre Update guideline, June 2010 [8]</p> <p>f. "Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance." O'Reilly, John, et al. BMJ 340 (2010) [9]</p> <p>g. NICE Interventional Procedures guidance IPG114: Lung volume reduction surgery for advanced emphysema; Issued February 2005 [10]</p> <p>h. NICE Interventional Procedures guidance IPG 465: Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema ; Issued: September 2013 [11]</p> <p>i. NICE Interventional Procedures IP 1183: Insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema; Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema. Consultation document September 2014 [12]</p> <p>Spanien:</p> <p>j. "Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD." Miravittles, Marc, et al. Archivos de Bronconeumología (English Edition) 48.7 (2012): 247-257.</p>
DGP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), Pneumologie 2007; 61: e1-e40</li> <li>• Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD</li> <li>• Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2015</li> </ul>
BVMed.	<p>Innerhalb des Erkrankungsbereiches COPD gibt es keine relevante Leitlinie, die sich ausschließlich mit dem Thema Lungenemphysem auseinandersetzt. Die meisten Leitlinien sind von ihrem Erstellungszeitpunkt auch nicht so aktuell, dass sie alle innovativen minimalinvasiven oder endoskopischen Verfahren mit abbilden könnten.</p> <p>Relevant sind folgende Leitlinien, die Aussagen zur Behandlung der COPD machen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nationale Versorgungsleitlinie [2]</li> <li>• GOLD Leitlinie [5]</li> <li>• ATS/ERS Leitlinie [4]</li> <li>• NICE Leitlinie [3]</li> </ul>
ÖGP	<p>1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD,</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from <a href="http://www.goldcopd.org/">http://www.goldcopd.org/</a></p> <p>2. American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from: <a href="http://www.thoracic.org/go/copd">http://www.thoracic.org/go/copd</a>.</p> <p>3. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem 2007 (COPD). C. Vogelmeier, et al. aus Pneumologie 2007; 61; e1-e40</p> <p>4. NICE Interventional Procedures guidance IPG114: Lung volume reduction surgery for advanced emphysema; Issued February 2005</p> <p>5. NICE Interventional Procedures guidance IPG 465: Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema ; Issued: September 2013</p> <p>6. NICE Interventional Procedures IP 1183: Insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema; Consultation document September 2014</p>
VPK	<p>Sämtliche Leitlinien zur Therapie von Patienten mit Lungenemphysem adressieren nicht das Lungenemphysem sondern die übergeordnete Erkrankung COPD (ATS/ERS, GOLD, NICE, Nationale Versorgungsleitlinie) [3,4,5,6,7]. Sie umfassen folgende Therapiemodalitäten:</p> <p>Tabakentwöhnung, bronchospasmolytische und antientzündliche Pharmakotherapie, pneumologische Rehabilitation, Impfungen, Langzeitsauerstofftherapie und Beatmung sowie die Lungentransplantation. Die meisten Leitlinienempfehlungen berücksichtigen die endoskopische Lungenvolumenreduktion aus Gründen des Erscheinungszeitpunktes von Publikationen zur ELVR noch nicht.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Bezüglich der Diagnostik und Therapie der COPD existieren zahlreiche nationale und internationale Richtlinien. Die Therapieempfehlungen beziehen sich hierbei hauptsächlich auf die Atemwegsobstruktion und weniger auf die Therapie des Lungenemphysems.</p> <p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy For The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2015)</p> <p>die nationale Versorgungsleitlinie COPD</p> <p>Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD 2004 der American Thoracic Society/ European Respiratory Society.</p>
Hetzel	<p>Sämtliche Leitlinien zur Therapie von Patienten mit Lungenemphysem adressieren nicht das Lungenemphysem sondern die übergeordnete Erkrankung COPD (ATS/ERS, GOLD, NICE, Nationale Versorgungsleitlinie) [3,4,5,6,7]. Sie umfassen folgende Therapiemodalitäten:</p> <p>Tabakentwöhnung, bronchospasmolytische und antientzündliche Pharmakotherapie, pneumologische Rehabilitation, Impfungen, Langzeitsauerstofftherapie und Beatmung sowie die Lungentransplantation. Die meisten Leitlinienempfehlungen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	berücksichtigen die endoskopische Lungenvolumenreduktion aus Gründen des Erscheinungszeitpunktes von Publikationen zur ELVR noch nicht.
DGT	Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (2002) <sup>1</sup> NICE guidelines for advanced lung emphysema 2 GOLD guidelines for COPD 3

## B Methode

### 4. Bitte benennen Sie den Stellenwert, den lungenvolumenreduzierende Verfahren in der Emphysembehandlung haben und nennen Sie aus Ihrer Sicht hierzu geeignete Verfahren.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	In Einzelfällen in Erwägung zu ziehen nach intensiver Diagnostik und nach Optimierung der inhalativen und atemtherapeutischen Therapie. Möglichst vorher Reha!  Das offen chirurg. Verfahren in einer erfahrenen Thoraxchirurgie (Zentrum) ist vorzuziehen, da es weniger komplikationsträchtig und irreversibel ist.
Schwick	Bei Verschlechterung des AZ trotz optimaler Therapie und ggf. Rehamaßnahmen, wenig Exazerbationsanamnese.  Endoskopische Verfahren sind Coils und Ventile sowie chirurgische Verfahren.
PneumRx	Die COPD ist eine irreversible, chronisch degenerative Erkrankung. Durch die körperliche Einschränkung bei fortgeschrittener Erkrankung verfallen Patienten in eine Inaktivität, und es liegt eine erhebliche soziale Teilhabestörung vor. Sie befinden sich in einer „Abwärtsspirale der Dekonditionierung“ [8]. Patienten, die sich aufgrund ihrer körperlichen Einschränkung auch vom sozialen Leben zurückziehen, sind anfälliger für Angstzustände und Depressionen [9]. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung führt eine optimale Medikation nicht zu einer weiteren Verbesserung der Symptome [10]. In der NVL wird festgestellt, dass „(sich) Mit keiner der vorhandenen medikamentösen Therapieansätze (lässt sich) die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen (lässt)“ [2].  Die Emphysemerkrankung ist nicht heilbar und medikamentös nicht behandelbar. Sie verursacht bei den Betroffenen täglich schwerste Atemnot. Im Unterschied zu Krebsleiden in palliativer Situation leiden die Lungenemphysem-Patienten an ihrer Symptomatik wesentlich länger [11]. Sie ersticken buchstäblich sehr langsam.  Keines der auf dem Markt befindlichen Medikamente hat bis dato in einem primären oder sekundären Endpunkt zeigen können, dass sie den lungenfunktionellen Verfall bei COPD-Patienten langfristig aufhalten können [5].  Das Ziel der Pharmakotherapie der COPD ist die chronische Atemwegsentszündung und deren Folgen. Für den irreversiblen Lungengewebsverlust existiert derzeit keine medikamentöse Therapie.

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Somit gelten die Patienten als medikamentös austherapiert. Trotzdem muss das Ziel der Therapie weiterhin verfolgt werden, nämlich „(...) die Symptome (zu) reduzieren, die Belastbarkeit (zu) verbessern, (und) die Lebensqualität günstig (zu) beeinflussen(...)“ [1].</p> <p>Bereits im DMP des G-BA wird darauf hingewiesen, dass „lungenfunktionsverbessernde (operative) Verfahren“ bei bestimmten Patienten in Erwägung zu ziehen sind. Des Weiteren sollen Patienten bei „unzureichendem Therapieerfolg trotz intensivierter Behandlung“ an Fachärzte überwiesen werden, um andere Optionen auszuloten [12]. Die Lungentransplantation, welche in den Leitlinien als Option aufgeführt wird, kommt für viele der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem aus Gründen des Organangebots, kompetitiver Indikationen für eine Lungentransplantation, des Alters und individueller Komorbiditäten häufig nicht in Betracht [5, 13].</p> <p>Auch die NVL fordert, stets zu überprüfen, ob für die jeweiligen Patienten neue Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen [2].</p> <p>Die einzigen Verfahren, die an der pathophysiologischen Ursache der Symptomatik des Emphysems ansetzen, sind operative und interventionelle Verfahren.</p> <p>Somit besteht ein therapeutischer Bedarf innerhalb dieser Indikation.</p> <p>Dieser kann von unterschiedlichen Verfahren befriedigt werden:</p> <p>Invasives Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thoraxchirurgische Lungenvolumenreduktion (Lobektomie/Bullektomie)</li> </ul> <p>Minimalinvasives Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenvolumenreduktion mittels videoassistierte Thorakoskopie (VATS) (Lobektomie/Bullektomie)</li> </ul> <p>Endoskopische Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emphysementherapie mittels Einlage von Nitinolspiralen (RePneu® Coils)</li> <li>• Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen (Zephyr® Ventil oder Spiration® Ventil)</li> </ul>
Lang	<p>Nach Ausschöpfung aller medikamentösen Möglichkeiten, plus Physiotherapie, plus Sport, nach Raucherentwöhnung für ausgewählte Patienten, Infektprophylaxe mit Impfung:</p> <p>Ventile, Coils, chirurgische Verfahren</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p><b>a. Stellenwert der Lungenvolumenreduktionsverfahren in der Emphysementherapie</b></p> <p>Das Lungenemphysem ist eine Ausprägung der COPD. Es existiert eine wachsende Fülle an Evidenz, die darauf hindeutet, dass COPD/Lungenemphysem eine komplexe Erkrankung ist, die sich durch mehr als nur eine Atemwegsobstruktion auszeichnet.</p> <p>Eine Atemwegsobstruktion übt grundlegende Effekte auf die Herz-Kreislauf-Funktion und den Gasaustausch aus, mit systemischen Folgen für den Patienten.</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Darüber hinaus muss bedacht werden, dass COPD/Lungenemphysem das Ergebnis einer Entzündung, beziehungsweise einer Änderungen der körpereigenen Reparaturmechanismen ist. Das systemische Vorkommen von Entzündungsmediatoren im Kreislauf kann zu Komorbiditäten führen oder diese verschlimmern. Dazu zählen insbesondere Muskelatrophie, Kachexie, ischämische Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Osteoporose, normozytäre Anämien, Lungenkrebs, Depression und Diabetes. Komorbiditäten verstärken die Morbidität der COPD, was zu häufigeren Krankenhausaufnahmen, höherer Sterblichkeit und höheren Gesundheitskosten führt [13].</p> <p>Nach Altersadjustierung scheint es für COPD-Patienten einen ansteigenden Trend bezüglich der Prävalenz von Krankenhausaufenthalten und Sterblichkeit aufgrund von Lungenentzündungen, kongestiver Herzinsuffizienz und ischämischen Herzkrankheiten im Vergleich zu Patienten ohne COPD zu geben. Darüber hinaus ist eine COPD- Diagnose mit einer höheren altersadjustierten Krankenhausmortalität aufgrund von Lungenentzündung, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Atemversagen und bösartiger Neubildungen im Bereich des Brustkorbs im Vergleich zu Krankenhausentlassungsfällen ohne COPD-Diagnose assoziiert [14].</p> <p>Ane Johannessen et al [17] schlussfolgern aus ihrer bevölkerungsbezogenen Studie mit Patienten mit und ohne COPD, dass der Schweregrad des Emphysems mit der gesteigerten Gesamtsterblichkeit, der respiratorischen sowie der kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert ist. Die Autoren beobachteten, dass die ersten 4% der aufgrund einer beliebigen Ursache verstorbenen Patienten im GOLD-Stadium 0 innerhalb der ersten 91 Monate verstarben. Die ersten 4% der Patienten im GOLD-Stadium 2 hingegen starben innerhalb der ersten 21 Monate der Nachbeobachtung und die ersten 4% der Patienten in den GOLD-Stadien 3 und 4 verstarben innerhalb der ersten 11 Monate.</p> <p>Im Alter von 65 Jahren beträgt die Reduktion der Lebenserwartung bei männlichen Rauchern im Stadium 1 0,3 Jahre, im Stadium 2 2,2 Jahre und in den Stadien 3 und 4 5,8 Jahre. Die jeweilige Reduktion versteht sich zusätzlich zur ohnehin auftretenden Reduktion von 3,5 Jahren durch das Rauchen [15].</p> <p>Die Mortalität in der Kontrollgruppe der NETT-Studie, d.h. bei Emphysempatienten mit schwerer Atemwegobstruktion, lag bei hohen, durchschnittlich 12,7 Todesfällen pro 100 Personenjahren und bestätigte die Bedeutung der Hyperinflation, da eine stärkere Hyperinflation, beziehungsweise ein höheres Residualvolumen mit einer höheren Sterblichkeit einherging [16].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine Lungenvolumenreduktion ist indiziert bei Patienten, die an fortgeschrittenem, symptomatischem Lungenemphysem mit Hyperinflation der Lunge leiden. Die Lunge ist dabei von einer irreversiblen Zerstörung des alveolären Gewebes betroffen. Dies führt zu einem Prozess, bei dem eingeatmete Luft „gefangen“ ist und nicht mehr ausgeatmet werden kann. Die daraus folgende, fortschreitende Hyperinflation schränkt die Funktion der gesünderen Teile der Lunge weiter ein.</p> <p>Insgesamt leidet der Patient an einer stetig abnehmenden Sauerstoffaufnahmekapazität und damit an sich verschlimmernder Atemnot, eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit und einer stark verringerten Lebensqualität. Das Lungenemphysem und vor allem die GOLD-Stadien 3 und 4, stellen eine schwerwiegende Erkrankung dar, welche die Lebensqualität beeinträchtigt und das Überleben beein-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>flusst [17].</p> <p>Verschiedene medikamentöse Therapien existieren derzeit für COPD-Patienten, um die Symptome sowie die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen zu reduzieren, den Gesundheitsstatus und die körperliche Belastungsfähigkeit zu verbessern. Bisher konnte jedoch für keine medikamentöse COPD-Therapie nachgewiesen werden, dass sie langfristig die Verschlechterung der Lungenfunktion beeinflussen kann [1].</p> <p>Patienten, die an schwerem Lungenemphysem mit schwacher Lungenfunktion leiden bleiben hoch symptomatisch und ihr Zustand verschlechtert sich auf progressive Weise trotz optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation. Darum werden für Patienten mit schwerem Lungenemphysem zusätzlich chirurgische Vorgehensweisen in Betracht gezogen, wie beispielsweise die chirurgische Lungenvolumenreduktion (lung volume reduction (LVR) surgery (LVRS)) [18].</p> <p>Insbesondere wenn andere Maßnahmen ausgeschöpft sind und als einzig andere Maßnahme mit Aussicht auf Besserung oder Lebenserhaltung eine Lungentransplantation in Frage kommt, steht in der klinischen Praxis eine Lungenvolumenreduktion als Option zur Verfügung.</p> <p>Die LVR kann daher bei Patienten mit schwer symptomatischem Emphysem in Betracht gezogen werden, bei denen trotz optimaler medikamentöser Therapie und Programmen zum Rauchstopp, pulmonaler Rehabilitation und Sauerstofftherapie keine Besserung erzielt wird.</p> <p>Es existieren verschiedene Methoden die zur Erreichung einer Lungenvolumenreduktion eingesetzt werden können. Die Auswahl der Methode richtet sich nach den individuellen Patientencharakteristika.</p> <p><b>b. Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)</b></p> <p>Für die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) wurde bei ausgewählten Patienten mit schwerem Emphysem und niedriger körperlicher Belastungsfähigkeit eine Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität nachgewiesen. Dies ist vor allem der Fall bei Patienten mit radiologisch verifiziertem, oberlappenbetontem Emphysem. Der Nutzen des Eingriffs bleibt für mehrere Jahre erhalten.</p> <p>Aufgrund der beobachteten Mortalitäts- und Morbiditätsraten stellt sich jedoch die Frage nach dem Risiko-Nutzen-Verhältnis und der Kosten-Effektivität der LVRS [19], was mittlerweile zu einer fortschreitenden Abnahme der Fallzahlen geführt hat.</p> <p>Die LVRS ist tatsächlich mit einem kurzfristigen Anstieg der Mortalität assoziiert: Die Sterblichkeitsraten der bilateralen, einzeitigen LVRS betrug in klinischen Studien zwischen 0 und 17%.</p> <p>Darüber hinaus führt die LVRS oft zu schweren Komplikationen, die einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bedingen. In der NETT-Studie wurde eine Morbiditätsrate von 59% berichtet: Schwere pulmonale und kardiovaskuläre Morbidität innerhalb von 90 Tagen nach der LVRS kamen bei 30%, bzw. 20% der Patienten vor. Kardiale Arrhythmien traten bei 23,5% der Patienten auf. Die Raten von Lungenentzündung und notwendiger Re-Intubationen lagen bei 18%, bzw. 22%. Andere berichtete Morbiditätsursachen sind Blutungen, Atemversagen und Komplikationen des Verdauungstrakts. Spät auftretende Komplikationen beinhalten pulmonale</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Hypertonie, sekundärer Pneumothorax, das Aushusten chirurgischer Klammern und die Entwicklung eines bullösen Lungenemphysems.</p> <p>Das häufigste geringfügige unerwünschte Ereignis nach LVRS ist das Auftreten von Luftleckagen (Air Leaks), die bei bis zu 90% der Patienten postoperativ berichtet werden und die bei 12% der Ereignisse länger als 90 Tage bestehen bleiben.</p> <p>In der NETT-Studie [20] wurde für bis zu 28% der Patienten nach der LVRS die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes oder eines Aufenthalts in einer Rehabilitationseinrichtung für mindestens einen Monat berichtet.</p> <p>Seit Verfügbarwerden der Publikation zur NETT-Studie sind weitere Publikationen von spezialisierten COPD-Zentren erschienen, die (retrospektive und prospektive) Fallserien beschreiben. Diese legen nahe, dass das Sicherheitsprofil der LVRS in ausgewählten COPD-Patienten unter Hinzuziehung eines multidisziplinären Teams besser sein kann als es in der NETT RCT-Studie der Fall war [21, 22].</p> <p>Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass trotz der relativ großen Anzahl an Patienten, welche die Selektionskriterien für LVRS erfüllen und potenziell von dem Eingriff profitieren könnten, die Behandlung zunehmend verlassen wird. So wurden beispielsweise in den USA in 2006 nur 105 Medicare-versicherte Personen mit einer LVRS behandelt [23,24].</p> <p>Dies förderte die Entwicklung bronchoskopischer Vorgehensweisen, mit Aussicht auf weniger morbide Behandlungsstrategien [25,26].</p> <p><b>c. Endobronchiale Lungenvolumenreduktionstherapien</b></p> <p>Endobronchiale Lungenvolumenreduktionstherapien zielen darauf ab, die Vorteile der LVRS ohne die hohen, chirurgischen Risiken in dem ohnehin fragilen Patientenkollektiv umzusetzen. Wie bei der LVRS ist das Ziel der Verfahren das Volumen der am schwersten betroffenen Lungensegmente zu reduzieren, um die Hyperinflation abzuschwächen. Im Gegensatz zur LVRS wird bei den Verfahren ein weniger invasives Vorgehen praktiziert und wie im Falle der Endobronchialventile lässt dieses Vorgehen weitere, künftige, chirurgische oder nicht-chirurgische Behandlungsoptionen zu.</p> <p>I.           Unilaterales Einsetzen von Endobronchialventilen (EBV)</p> <p>Die Einlage von Endobronchialventilen (EBV) kann zu einer Lungenvolumenreduktion auf minimalinvasivem Wege führen, ohne jegliche Inzision. Die für die LVRS bekannten, hohen Rate schwerer Komplikationen und Mortalität können so umgangen werden. Außerdem bietet das EBV-Verfahren eine effektive Alternative zum alleinigen, konventionellen Management der Emphysempatienten.</p> <p>Das Einsetzen der Ventile schließt spätere chirurgische Eingriffe nicht aus [27]. Die Ventile können auch Monate nach dem Einsetzen wieder entfernt werden.</p> <p>Die Ventile werden in die zu behandelnden Bronchien eingebracht und erlauben es Luft und Sekreten während den Phasen des Ausatmens auszutreten während in den Phasen des Einatmens der Zustrom von Luft verhindert wird. Das distal zu den verschlossenen Luftwegen gelegene Lungengewebe wird so von Luft geleert und kollabiert (Atelektase). Dies schafft mehr Raum für die benachbarten, gesünderen Lungenlappen, die mehr Platz bekommen um sich auszudehnen und sichert so eine effizientere Atembeweglichkeit und führt darüber hinaus zu einer geringeren Atemanstrengung. Die Luftnot des Patienten verringert sich während sich die kör-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>perliche Leistungsfähigkeit verbessert.</p> <p>In Deutschland werden im Durchschnitt 3,1 Ventile pro Eingriff platziert (basierend auf Anwendungsdaten 2012) [28].</p> <p>Die Fixierung der Endobronchialventile am Bestimmungsort in der Lunge erfolgt durch eine selbstexpandierende Halterung von miteinander verbundenen Ringen, die speziell zur Stabilisierung des Implantats entwickelt wurden. Die Zephyr® Endobronchialventile verschließen dank der mehrfachen Kontaktstellen in der Anatomie die Luftwege vollständig. Die Zephyr® Ventile sind darüber hinaus vollständig entfernbar, was es dem behandelten Arzt erlaubt, alle weiteren Behandlungsoptionen zu wahren [27].</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Die Geschichte der Forschung zur EBV-Therapie ging mit dem Durchschreiten einer Lernkurve, darauffolgenden Verbesserungen und anschließenden Validierungen einher. Dabei begann die klinische Forschung vor ca. 10 Jahren mit zwei RCT-Studien [4, 29].</p> <p>Diese Studien zeigten einen statistisch signifikanten, klinischen Nutzen. Entscheidend waren jedoch Subgruppenanalysen, die wertvolle Informationen zu den entscheidenden Faktoren lieferten, welche Patienten am meisten von der EBV-Therapie profitierten. Der Grad der Lungenvolumenreduktion und damit assoziierte klinische Verbesserungen waren in solchen Patienten am ausgeprägtesten, die auf Computertomographie-Bildern vollständige Fissuren der Lungenlappen aufwiesen (ein Surrogat für das Fehlen von interlobären, ventilatorischen Kollateralen) [4] und bei denen die Platzierung von EBVs zu einem vollständigen lobären Verschluss führte. So wurde die Bedeutung der „Kollateralen Ventilation“ zwischen benachbarten Lungenlappen identifiziert. Lungenlappen bei denen keine oder nicht-signifikante Luftströme (kollaterale Ventilation) zwischen Lungenlappen beobachtet wurden, konnten isoliert und in ihnen die größten Volumenreduktionen erzielt werden.</p> <p>Eine Subgruppen-Analyse der Patienten, bei denen anhand von CT-Bildern (in Kompetenzlaboren anhand von HRCT- Scans) vollständige Fissuren diagnostiziert wurden (CV-) ergab, dass diese Patienten eine Verbesserung des FEV1- Wertes nach 6 Monaten von <math>16 \pm 21\%</math> im Vergleich zu <math>2 \pm 14\%</math> der Kontrollgruppe aufwiesen. Diese Verbesserung hielt bis zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten an [29].</p> <p>Auf Basis der Erkenntnisse dieser ersten RCTs wurde ein diagnostisches Verfahren zur Untersuchung kollateraler Ventilation in den Ziellungenlappen entwickelt, das über die Möglichkeiten der CT-Analyse in Kompetenzlaboren hinaus ging (das Chartis System, siehe Herth et al. [30]).</p> <p>Das Chartis System beinhaltet die Isolierung des Ziellappens durch Inflation eines Ballonkatheters an der Öffnung des Ziellappens, um den expiratorischen Luftstrom zu messen. Ein anhaltender expiratorischer Luftstrom nach Inflation des Ballons legt das Vorhandensein kollateraler Ventilation (CV) nahe. Die Anwendung einer solchen standardisierten Prozedur zur Bestimmung der CV ist wichtig, da die Untersuchung der Fissurenintegrität mittels CT-Scans sehr unterschiedlich ausfallen kann.</p> <p>Die positiven Ergebnisse der Subgruppen-Analyse wurden in einer prospektiven,</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>verblindeten, kontrollierten Studie von Herth et al (2013) [30] bestätigt. Die Studie untersuchte die radiologischen und klinischen Outcomes des Einsatzes des Chartis Systems zur Planung der EBV-Behandlung. Diejenigen Patienten, die als Therapie-responder mittel Chartis identifiziert wurden (CV-) hatten eine Gesamt-Lungenvolumenreduktion von 752,7ml und eine Verbesserung des FEV1 von 16± 22% im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.</p> <p>Zwei prospektive, vergleichende, verblindete Studien [30, 31] wurden durchgeführt, um das Chartis Diagnosesystem prospektiv zu validieren (das Chartis System wies dabei eine 75- bis 90-prozentige Genauigkeit auf).</p> <p>Eine kürzlich erschienene (2014) Meta-Analyse [18] bestätigte die Wirksamkeit der Platzierung von Einwegventilen in einer ausgewählten Patientengruppe. Die Autoren schlossen solche Studien aus der PubMed- und Embase- Datenbank in ihre Analyse ein, die separat Daten zur Fissurenintegrität oder CV lieferten. Alle in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien bezogen sich auf Endobronchialventile (konkret: Zephyr® Ventile). Die Studienteilnehmer in vier der fünf berücksichtigten Studien wurden per HRCT-Scans und durch ein Kompetenzlabor auf Fissurenintegrität analysiert. In der neuesten Studie von Herth et al. kam anstelle einer HRCT-Scan-Analyse das Chartis System zur direkten Messung von kollateraler Ventilation zum Einsatz.</p> <p>Die in der Meta-Analyse berücksichtigten Outcomes schlossen die mittlere Änderung des FEV1, des 6MWT und des SGRQ-Fragebogens mit ein.</p> <p>In der Subgruppe von Patienten mit geringer kollateraler Ventilation (CV-) oder mit Fissurenintegrität (FI+) betragen die gepoolten, standardisierten mittleren Unterschiede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1: 0.50 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.34 to 0.67), <math>p \leq 0,001</math></li> <li>• 6MWD: 0.29 (95% KI: 0.13 to 0.45), <math>p \leq 0,001</math></li> <li>• SGRQ: -6.02 (95% KI: -12.12 to 0.06), <math>p = 0,05</math></li> </ul> <p>Diese Ergebnisse zeigten sich denjenigen der Subgruppe der Patienten mit CV (CV+) oder ohne Fissurenintegrität (FI-) überlegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1: 0.18 (95% KI: -0.16 to 0.52), I2 68%, <math>p = 0,30</math></li> <li>• 6MWD: 0.21 (95% KI: -0.004 to 0.43), I2 24%, <math>p = 0,05</math></li> <li>• SGRQ: -2.43 (95% KI: - 6.18 to 1.32), I2 34%, <math>p = 0,20</math></li> </ul> <p>Der kürzlich veröffentlichte DIMDI HTA-Bericht [32] bewertete auf Basis einer systematischen Literaturübersicht zu klinischen Daten, die bis 13. Mai 2013 veröffentlicht worden waren, den Evidenzgrad für die unilaterale Platzierung endobronchialer Ventile im Vergleich zu medikamentöser Standardtherapie als „moderat“. Dies entspricht demselben Evidenzgrad wie im Falle der chirurgischen Lungenvolumenreduktion. Der DIMDI-Bericht bewertete die Platzierung der Endobronchialventile darüber hinaus als sicheres Verfahren.</p> <p>Die bisherigen Ergebnisse wurden vor kurzem in einer unabhängig durchgeführten, prospektiven doppelt verblindete RCT-Studie mit einer Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe validiert. Diese dritte RCT-Studie [33] zu den Zephyr® Endobronchialventilen wurde am 8. September 2014 auf der jährlichen European Respiratory Society Conference (ERSC) in München durch Claire Davey (The Royal Brompton &amp; Harefield NHS Foundation Trust, London) vorgestellt. Diese neuen RCT-Daten (“Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>with heterogeneous emphysema and intact lobar fissures (BeLieVeR-HIFI)“ Studie) waren bei der Durchführung des DIMDI HTA noch nicht berücksichtigt worden.</p> <p>Die Publikation, welche die Daten der RCT veröffentlichen soll, wurde bei einem (peer-reviewed) Journal eingereicht. Die Veröffentlichung wird für das erste Quartal 2015 erwartet.</p> <p>Die doppelt verblindete, mit einer Scheinbehandlung kontrollierte RCT-Studie schloss 50 Patienten mit schwerem (GOLD 3 und 4) heterogenem Emphysem und intakten interlobären Fissuren ein. Die Patienten wurden entweder dem Behandlungsarm oder dem Kontrollarm mit einer Schein-Bronchoskopie randomisiert zugeteilt.</p> <p>Die Zuteilung zu den Studienarmen fand im Verhältnis 1:1 mittels Blockrandomisation (n=4) statt und wurde von der Imperial College Clinical Trials Unit durchgeführt.</p> <p>Es zeigte sich ein akzeptables Sicherheitsprofil und darüber hinaus eine signifikante Verbesserung des FEV1 im Vergleich zur Kontrollgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25% absolute Verbesserung zu den Baselinewerten bei den behandelten Patienten, im Vergleich zu einer</li> <li>• 3,9% absoluten Verbesserung zu den Baselinewerten in der Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung (p=0,01).</li> </ul> <p><b>Diese doppelt verblindete RCT-Studie ergänzt und bestätigt die bereits existierende Fülle an Evidenz zu Sicherheit und Wirksamkeit der unilateral eingesetzten Endobronchialventile (Zephyr®) zur Behandlung von Patienten, die an schwerem Lungenemphysem leiden. In den letzten 10 Jahren wurden weltweit etwa 9.500 Patienten mit dem Verfahren behandelt.</b></p> <p><b>Vier weitere randomisierte klinische Studien</b> laufen derzeit. Sie berücksichtigen die Erkenntnisse der VENT- Studien und anderer klinischen Studien hinsichtlich Patientenselektion und Erfordernissen der Behandlung.</p> <p>1. <b>Die LIBERATE Studie</b> (NCT01796392) rekrutiert derzeit Patienten. Die FDA IDE RCT-Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der EBV-Behandlung zur Therapie der Emphysemsymptomatik im Vergleich zur Standardtherapie. Die Studie berücksichtigt den CV-Status der Patienten. Die Studie wird voraussichtlich 183 Patienten einschließen.</p> <p>2. <b>Die STELVIO Studie</b> (NTR2876) ist eine prospektive, randomisierte (1:1) Studie mit klinischer Intervention als Kontrolle. Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit Cross-Over-Design. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen. Die RCT-Studie untersucht die Wirksamkeit der Lungenvolumenreduktion mittels Endobronchialventilen unter Berücksichtigung der bestmöglichen Therapieresponderkriterien bei Patienten mit schwerem, heterogenem Lungenemphysem mit intakten interlobären Fissuren (diagnostiziert via Dünnschicht-CT-Scans). Als Kontrolle wird die Standardversorgung herangezogen. Der CV-Status der Patienten wird in der Studie berücksichtigt. Die primären Endpunkte sind: Statistisch und klinisch signifikante Verbesserung sowohl des FVC (Forced vital capacity) und FEV1 als auch des 6MWT. Sekundäre Endpunkte sind: Schätzung der Kosten der EBV- Therapie im Vergleich zur Standardtherapie und die (historischen) Kosten der LVRS. Die Nachbeobachtungszeit nach der Behandlung beträgt sechs Monate, das Cross-Over der Patienten im Kontrollarm findet ebenfalls nach sechs Monaten statt. Die geplante Patientenrekrutierung lag bei 68 Patienten. Die Patientenrekrutierung ist</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>zwischenzeitlich abgeschlossen. Daten zur Nachbeobachtung nach sechs Monaten werden für Mai 2015 erwartet.</p> <p>3. Die <b>TRANSFORM Studie</b> (NCT02022683). Seit kurzem werden für die Studie Patienten rekrutiert. In der Studie wird die EBV-Behandlung mit der Standardbehandlung verglichen. Eingeschlossen werden Patienten mit heterogenem Emphysem und entsprechend des aktuellen Patientenselektionsalgorithmus, d.h. unter anderem unter Berücksichtigung des CV-Status der Patienten. Es ist geplant 78 Patienten zu rekrutieren.</p> <p>4. Die <b>IMPACT Studie</b> (NCT02025205): Improving Patient Outcomes by Selective Implantation of the Zephyr EBV - Study (IMPACT)</p> <p>Das Ziel dieser prospektiven RCT-Studie mit einem „one-way“ Cross-Over-Design ist es die Wirksamkeit von Zephyr® Endobronchialventilen bei Patienten mit COPD und homogenem Emphysem zu untersuchen und mit der Wirksamkeit der Standardtherapie zu vergleichen. Die Patienten werden 12 Monate nachbeobachtet. Patienten des Kontrollarms werden nach sechs Monaten in den EBV-Studienarm überführt und sechs weitere Monate nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt ist die Variation des FEV1 zwischen der Baseline- Untersuchung und der Nachbeobachtung nach drei Monaten. Die sekundären Endpunkte sind die Lebensqualität, die körperliche Leistungsfähigkeit, Veränderungen der Atemnot (inklusive des BODE-Index), Volumenreduktion des Ziellungenlappens und sicherheitsbezogene Parameter. Die geschätzte Rekrutierung liegt bei 56 Patienten.</p> <p><b>II. Behandlung mit intrabronchialen Ventilen (IBV)</b></p> <p>Das IBV-Ventil ist ein kleines, schirmförmiges Einwegventil, das in die Atemwege platziert wird. Es wird angewendet um Luft von den weniger gesunden Teilen der Lunge zu den gesünderen Teilen hin umzuleiten. Dies hilft die Hyperinflation zu reduzieren und gefangene Luft und Flüssigkeiten ausströmen zu lassen. Das Volumen des behandelten Lungenteils wird reduziert, was es den gesünderen Teilen der Lunge erlaubt sich auszudehnen und normaler zu funktionieren.</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die Endobronchialventile (Zephyr®) (diskutiert in Abschnitt I) und die Intrabronchialventile (Spiration®) sind zwei verschiedene Produkte mit gänzlich unterschiedlichem Design.</p> <p>Wie in Abschnitt I ersichtlich erfolgt die Fixierung des Endobronchialventils in der Anatomie mit Hilfe einer selbstexpandierenden Halterung mittels miteinander verbundenen Ringen, die zur Stabilisierung des Implantats entwickelt wurden. Die EBV-Ventile (Zephyr®) sind vollständig entfernbar und erlauben es alle möglichen, zukünftigen Behandlungsoptionen zu wahren. Sie verschließen den Atemweg vollständig dank der mehrfachen Kontaktpunkte in der Anatomie der Atemwege.</p> <p>Die Intrabronchialventile (Spiration®) werden im Gegensatz dazu mit Hilfe von fünf Verankerungen an der Atemwegswand fixiert. Sie sind schwerer zu entfernen und der Verschluss des Luftwegs wird nicht immer vollständig erzielt.</p> <p>Der Behandlungsalgorithmus beim Einsatz der IBV-Ventile unterscheidet sich vom Algorithmus der EBV-Behandlung. Eberhardt et al (2012) [34] verglichen in einer randomisierten Pilotstudie bei 22 Patienten (11:11) die bilaterale IBV-Behandlung mit partiellem, lobärem Verschluss mit der Behandlung via unilateraler Ventileinlage</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und der Zielsetzung eines vollständigen, lobären Verschlusses und anschließender Atelektase. Die Autoren schlussfolgerten, dass die unilaterale Einlage von IBVs mit vollständigem, lobärem Verschluss dem bilateralen Vorgehen mit partiellem Verschluss überlegen ist. Im Durchschnitt waren 3,4 IBV-Ventile (Spannbreite 3-4) für das unilaterale Vorgehen notwendig und 5,3 IBV-Ventile (Spannbreite 4-11) für die bilaterale Behandlung.</p> <p><b>Die Lungenfunktionsuntersuchung</b> (Pulmonary function testing, PFT) zeigte nach 30 Tagen signifikante Verbesserungen in FEV1 und IVC (inspiratorische Vitalkapazität) in der Gruppe der unilateral behandelten Patienten. Die Verbesserung war nach 90 Tagen immer noch vorhanden. Die Verbesserung der <b>körperlichen Leistungsfähigkeit</b> (per 6MWT) wurde nur in der unilateral behandelten Patientengruppe nach 30 und 90 Tagen beobachtet. Sieben Patienten verbesserten sich im Gehstest um mehr als 30 Meter nach der unilateralen Behandlung, wohingegen in der Gruppe der bilateral behandelten Patienten nur einer eine Verbesserung nach 90 Tagen erzielte. In der letztgenannten Gruppe verschlechterten sich die Ergebnisse des 6MWT kontinuierlich über die Nachbeobachtungszeit hinweg und acht der elf Patienten waren nicht mehr in der Lage die Ergebnisse ihrer Baseline-Untersuchung zu erreichen.</p> <p>Die mittels <b>SGRQ erhobene Lebensqualität</b> zeigte sich in der unilateral behandelten Patientengruppe nach 30 und 90 Tagen verbessert. In der bilateral und unvollständig behandelten Gruppe zeigte sich weder im SGRQ noch mMRC eine signifikante Verbesserung zu irgendeinem Zeitpunkt der Nachbeobachtung.</p> <p>30 Tage nach dem Einsetzen von IBVs wurde eine Atelektase auf Thorax-Röntgen bei sieben von elf Patienten der unilateral behandelten Gruppe vorgefunden, hingegen bei keinem der Patienten der bilateral behandelten Gruppe.</p> <p>Der Behandlungsansatz, der in zwei randomisiert-kontrollierten Studien zum IBV-Verfahren verwendet wurde [35,36] bestand aus einem bilateralen, partiellen, lobären Verschluss mit dem Ziel die Luftströme umzuverteilen, eine Atelektase aber zu vermeiden.</p> <p>Ninane et al (2012) [35] befanden, dass nach einer Nachbeobachtung von drei Monaten acht von 35 Patienten der Behandlungsgruppe den definierten Mindestschwellenwert zur Charakterisierung einer Lungenvolumenänderung mittels CT-Analyse erreichten. Gleiches galt für die Ermittlung mit Hilfe des SGRQ-Gesamtscores. In der Kontrollgruppe (sham control) traf dies auf keinen der Patienten zu.</p> <p>Sowohl der Behandlungsarm als auch die Kontrollgruppe zeigten eine Verbesserung des SGRQ-Scores im Vergleich zur Baselineuntersuchung (Behandlung: -4,3±16,2; Kontrollgruppe: -3,6±10,7).</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass die Behandlung mit IBVs ohne vollständigen, lobären Verschluss in beiden Oberlappen sicher aber bei der Mehrheit der Patienten nicht wirksam ist.</p> <p>Die neueste, veröffentlichte RCT-Studie von Wood et al (2014) fand sechs Therapieresponder bei 121 Patienten der IBV-Behandlungsgruppe im Vergleich zu keinem einzigen Therapieresponder der Kontrollgruppe (n=134). Es zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion in den behandelten Lungenlappen von -224ml im Vergleich zu -17ml in der Kontrollgruppe.</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Der Anteil der Therapieresponder gemäß SGRQ-Ergebnissen war in der Behandlungsgruppe nicht größer. Es wurden in der Behandlungsgruppe außerdem signifikant mehr Patienten berichtet, bei denen ein schweres unerwünschtes Ereignis auftrat (n=20 / 14,1%), im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (n=5 / 3,7%).</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass der Verschluss mit Intrabronchialventilen keine klinisch bedeutsamen Ergebnisse erzielte und weitere Studien mit Fokus auf eine verbesserte Patientenselektion und einen anderen Behandlungsalgorithmus notwendig seien.</p> <p>Die EBV-(Zephyr®) und IBV-(Spiration®) Ansätze sind somit nicht miteinander vergleichbar aufgrund verschiedener Implantate und nicht vergleichbarer Behandlungsweisen.</p> <p>Die Patientenauswahl und der Behandlungsalgorithmus für das EBV-Verfahren (Zephyr®-Ventile) sind fundiert klinisch erforscht worden und mittlerweile etabliert. Dies ist für das IBV-Verfahren (Spiration®-Ventile) nicht der Fall.</p> <p>Auch der kürzlich veröffentlichte DIMDI HTA-Bericht unterscheidet zwischen den beiden Behandlungsansätzen.</p> <p>Es handelt sich daher eindeutig um zwei verschiedene Therapieverfahren. Es wäre methodisch unkorrekt die Ergebnisse der publizierten randomisiert-kontrollierten Studien zum IBV-Ansatz (Spiration®-Ventile) und EBV-Ansatz (Zephyr®-Ventile) zu poolen oder sich auf Ergebnisse der IBV-Studien bei der Betrachtung des EBV-Ansatzes zu stützen und umgekehrt.</p> <p><b>III. Endobrochiale Coils</b></p> <p>RePneu® Coils sind kleine, ihre ursprüngliche, vor der Implantation in die Lunge festgelegte Form beibehaltende Nitinolspiralen, die zur Kompression von parenchymalem Gewebe entwickelt wurden. Zwischen 9 und 10 Coils werden pro Ziellungenlappen implantiert. Das Verfahren wird bilateral durchgeführt, in zwei separaten Eingriffen. Die durchschnittliche Anzahl von Coils, die pro Eingriff implantiert werden lag in der RCT-Studie bei 9 [37].</p> <p>Der Erfolg des Verfahrens stellt sich unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen kollateraler Ventilation ein. Allerdings benötigt der Einsatz der Coils eine (bisher nicht vollständig definierte) Menge Gewebe um optimal seine Wirkung zu entfalten, weshalb die Anwendung nicht indiziert ist wenn das Lungenparenchym bereits zu sehr zerstört ist oder falls große Bullae vorliegen [38]. Grund ist der wesentliche Ansatz des Verfahrens, bei dem das Lungenparenchym durch mechanische Zugkräfte komprimiert wird.</p> <p>Die Behandlung mit Coils ist nur teilweise reversibel. Es ist außerdem unklar, ob die Coils wieder entfernt werden können nachdem sie bereits längere Zeit im Körper implantiert waren [38,39].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p><b>IV. Endobronchialer Hydrogelschaum</b></p> <p>Der Hydrogelschaum zur Lungenversiegelung, AeriSeal®, wird in die peripheren Atemwege und Alveoli eingebracht, wo er polymerisiert.</p> <p>AeriSeal® wirkt als Gewebekleber (Emphysematous Lung Sealant, ELS), der physikalisch sowohl die kleinen Atemwege als auch die kollateralen Luftkanäle blo-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ckiert. Der Einsatz des Implantats führt im behandelten Areal zum Gewebekollaps durch Absorbtiomsatelektase. Die resultierende Volumenreduktion vergrößert sich durch die Absorption von Luft aus dem Hydrogelschaum. Das so vorgenommene Gewebe-Remodeling ist ein fortschreitender Prozess und nimmt ab dem Zeitpunkt der Implantation mehrere Wochen in Anspruch.</p> <p>O. Fruchter et al (2013) [40] untersuchten die pathologischen Eigenschaften der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Hydrogelschaum in explantierten Lungen von Patienten, die sich nach der bronchoskopischen ELS-Methode einer Lungentransplantation unterzogen.</p> <p>Von 70 Patienten, die sich der ELS-Methode im Studienzentrum unterzogen erhielten fünf (im Alter von 56-67 Jahren) danach eine Lungentransplantation. Die Zeit zwischen der ELS-Prozedur und der Lungentransplantation betrug zwischen 9 und 24 Monaten (Median: 10 Monate). Bei diesen Patienten diente der ELS-Einsatz als Bridge-to- Transplant-Eingriff da ihre Lebensqualität nach dem ersten Eingriff sich nicht signifikant verbesserte. Aus den explantierten Lungen wurden Gewebeblöcke mit Hilfe von Lichtmikroskopie untersucht. In allen fünf Patienten zeigte sich ein ähnliches histologisches Muster an den Behandlungsstellen, in Form einer nicht-nekrotisierenden, granulomatöse Entzündung, die Epitheloidzellgranulome und Langhans-Riesenzellen enthielten, die beide auf Fremdkörperreaktionen hinweisen.</p> <p>Bei den drei Patienten, welche sich der ELS-Prozedur innerhalb der 12 Monate vor der Lungentransplantation unterzogen hatten wurden in den Alveoli Ablagerungen von Material gefunden, das auf Rückstände des Gewebeklebers hindeutet. Es gab keine Anzeichen für Gewebenekrosen oder Dysplasien. Außerdem wurden keine histologischen Anhaltspunkte für eine Fibrose an den Behandlungslokalisationen oder den benachbarten Arealen gefunden [40].</p> <p>Für die ELS-Therapie wurde gezeigt, dass sie eine Lungenvolumenreduktion erzielt und die Lungenfunktion sowie Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem homogenen und heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem verbessert, unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation. Das Verfahren erzielt erwiesenermaßen eine Lungenvolumenreduktion unabhängig vom CV-Status des Patienten.</p> <p>Die erste publizierte Studie, die eine Lungenvolumenreduktion unter Einsatz des ELS-Verfahrens beschreibt wurde von Herth et al (2011) publiziert [41]. In dieser multizentrischen Studie unterzogen sich 25 Patienten (14/25 GOLD 3;11/25 GOLD 4) in bis zu sechs Zentren der ELS-Therapie. Für die Nachbeobachtung nach sechs Monaten lagen Daten von 21 der 25 Patienten vor. 43% wiesen einen höheren als den definierten, minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied im FEV1 von 15% und mehr auf. 55% der Patienten erzielten den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied im FVC von 15% und mehr. Darüber hinaus erzielten 38% der Patienten eine Verbesserung von mehr als 50 Metern im 6MWT.</p> <p>Insgesamt zeigte sich, dass der klinische Nutzen bei Patienten im GOLD-Stadium 3 höher war als bei Patienten des GOLD-Stadiums 4.</p> <p>Das häufigste unerwünschte Ereignis war eine grippeähnliche Reaktion, die nach 8 bis 24 Stunden nach der Einbringung des Hydrogelschaums einsetzte. Die klinischen Symptome zeigten sich in Atemnot, Fieber und Brustschmerz sowie durch ein erhöhtes Aufkommen von Entzündungsmarkern und radiologisch erkennbaren</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Infiltraten. In der Regel waren diese Reaktionen selbstlimitierend. Darüber hinaus wurden COPD-Exazerbationen und Lungenentzündungen nach der ELS-Prozedur beobachtet.</p> <p>Kramer et al (2012) [42] zeigten physiologische und funktionelle Verbesserungen bis zu einem Jahr nach dem Einsatz des Verfahrens bei Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem.</p> <p>Der Hydrogelschaum wurde bilateral in vier Subsegmente eingesetzt, zwei in jedem Oberlappen. Die Patientenpopulation der Studie beinhaltete 50% Patienten mit homogenem Emphysem und 50% mit heterogenem Emphysem der Oberlappen. Die Studie berichtete eine Volumenreduktion nach 3 Monaten von 895ml±484ml (<math>p &lt; 0,001</math>). Nach 12 Monaten zeigte sich eine 25-prozentige Verbesserung im FEV1, eine Verbesserung im SGRQ von sieben Punkten und eine Reduktion des Residualvolumens von 10%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen, die in der NETT-Studie erzielt wurden. Die Nachbeobachtung nach zwei Jahren (Kramer 2013) [43] zeigte einen Anstieg des FEV1 von 16% in der Patientengruppe mit heterogenem Emphysem und 13% in der Gruppe mit homogenem Emphysem.</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass die Studienergebnisse vorteilhafte Effekte der ELS-Therapie bis zu zwei Jahre und länger nach dem Eingriff nahelegen. Die Ergebnisse zeigen demnach ein günstiges langfristiges Sicherheitsprofil bei Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem.</p> <p>Die Wirksamkeit der ELS-Therapie ergibt sich unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation. Dies wurde durch eine Analyse des Einflusses der interlobären Fissurintegrität auf die klinischen Endpunkte von Patienten in drei klinischen Studien bestätigt. Alle Patienten litten an schwerem, oberlappenbetontem Emphysem. Subjektive und objektive Messungen fielen bei den Patienten mit unvollständigen und bei den Patienten mit vollständigen Fissuren ähnlich aus. Die Fissuren waren vor dem Eingriff per CT-Scans analysiert worden. Dies bestätigt, dass die Fissurintegrität nur minimalen Einfluss auf die Wirksamkeit der ELS-Therapie hat [44]. Die Patienten wiesen nach 12 Wochen eine Verbesserung des FEV1 von 19,1±21,5% und eine Verbesserung des SGRQ-Scores von 12 Punkten auf. Das Verfahren ist einfach durchzuführen und bedarf keiner langen Prozedur (15,2±9,6 min) [42]. Im Gegensatz zum Einsatz von Endobronchialventilen ist das Einbringen des Hydrogelschaums allerdings nicht rückgängig zu machen. Daher sind eine optimale Patientenauswahl und Planung der Behandlungslokalisierung essentiell.</p> <p>Die Zwischenergebnisse der AeriSeal® IDE ASPIRE RCT-Studie, bei der die ELS-Behandlung mit optimaler Standardtherapie verglichen wird, wurden auf dem ATS-Kongress 2014 in San Diego vorgestellt. 94 Patienten waren rekrutiert worden. 50% der Patienten waren Therapieresponder hinsichtlich der zentralen Endpunkte (FEV1, SGRQ und mMRC). Die durchschnittliche Verbesserung (bei 32 Patienten bei der Nachbeobachtung nach 6 Monaten) betrug mehr als 23% im FEV1 und 10 Punkte im SGRQ-Score.</p> <p>Zusammenfassend stellt die ELS-Therapie eine effektive Behandlung für Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem dar und bietet Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem einen klinischen Nutzen. Das Verfahren ist zudem eine wirksame Behandlungsmethode bei Patienten mit homogenem Emphysem.</p> <p><b>V. Bronchoskopische, thermische Dampfablation (BTVA)</b></p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die bronchoskopische, thermische Dampfablation beinhaltet die bronchoskopische Applikation thermischer Energie an die zu behandelnden Emphysemlokalisationen. Die durch die BTVA hervorgerufenen Gewebeverletzungen lösen eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen und dem Lungengewebe aus, was letztlich zur Lungenvolumenreduktion führt. Für den Einsatz der Methode werden ein Dampfgenerator und ein aus Metall bestehender Ballon-Dampfkatheter verwendet. Die Zieldosierung liegt bei 3–7.5 cal/g auf Grundlage eines vor dem Eingriff aufgenommenen CT-Scans und eines speziellen Behandlungsalgorithmus.</p> <p>Gegenwärtig ist die BTVA-Therapie in Deutschland nur im Rahmen klinischer Studien verfügbar.</p> <p>Die Behandlung mit dem InterVapor®-System wird aktuell in einer RCT-Studie gegen optimale Standardtherapie verglichen ("STEP-UP" Studie). Darin werden Patienten mit dem InterVapor®-System an ein bis zwei Segmenten der Oberlappen der Lungen behandelt (insgesamt zwei bis drei Segmente). Die Patienten erhalten außerdem die optimale Standardtherapie.</p> <p>Die Studie wird schätzungsweise im Juni 2015 geplant beendet werden.</p> <p>Der Hersteller des InterVapor®-Systems, Uptake Medical, plant nach veröffentlichten Informationen die europäische Markteinführung, bzw. Zulassung (CE-Kennzeichnung), in 2015 [45].</p>
DGP	<p>Therapeutische Maßnahmen der COPD beinhalten eine konsequente Tabakentwöhnung, Influenza- und Pneumokokkenimpfungen und die Verbesserung des körperlichen Trainingszustandes. Inhalative Anticholinergika und <math>\beta</math>2-Sympathomimetika bilden die Grundlage der Pharmakotherapie. Im fortgeschrittenen Stadium kommen zudem inhalative Glukokortikosteroide zum Einsatz.</p> <p>Patienten, die an schwerem Lungenemphysem mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion leiden bleiben hoch symptomatisch und ihr Zustand verschlechtert sich trotz optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation.</p> <p>Hier kommen seit 2002 chirurgische und endoskopische Verfahren zum Einsatz. Dabei führt die operative Resektion oder endoskopische Ausschaltung von überblähten Lungenanteilen zu einer Optimierung der Atemmechanik. Es kommt bei geeigneten Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Belastbarkeit, der Lebensqualität und auch eine Verbesserung der Überlebenschancen.</p>
BVMed.	<p>Die COPD ist eine irreversible, chronisch degenerative Erkrankung. Durch die körperliche Einschränkung bei fortgeschrittener Erkrankung verfallen Patienten in eine phlegmatische Inaktivität und nehmen am sozialen Leben nur noch eingeschränkt teil. Sie befinden sich in einer „Abwärtsspirale der Dekonditionierung“ [8]. Patienten, die sich aufgrund ihrer körperlichen Einschränkung auch vom sozialen Leben zurückziehen sind anfälliger für Angstzustände und Depressionen. [9] Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung führt eine optimale Medikation nicht zu einer weiteren Verbesserung der Symptome. [10] In der NVL wird festgestellt, dass „(sich) Mit keiner er vorhandenen medikamentösen Therapieansätze (lässt sich) die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen (lässt).“ [2]</p> <p>Keines der auf dem Markt befindlichen Medikamente hat bis dato in einem primären oder sekundären Endpunkt zeigen können, dass sie den lungenfunktionellen Verfall langfristig aufhalten können. [5]</p> <p>Somit gelten die Patienten als medikamentös austerapiert. Trotzdem muss das</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Ziel der Therapie weiterhin verfolgt werden, nämlich „(...) die Symptome (zu) reduzieren, die Belastbarkeit (zu) verbessern, (und) die Lebensqualität günstig (zu) beeinflussen(...)“[1].</p> <p>Bereits im DMP des G-BA wird darauf hingewiesen, dass „lungenfunktionsverbessernde (operative) Verfahren“ bei bestimmten Patienten in Erwägung zu ziehen sind. Des Weiteren sollen Patienten bei „unzureichendem Therapieerfolg trotz intensivierter Behandlung“ an Fachärzte überwiesen werden um andere Optionen auszuloten.[11] Auch die NVL fordert stets zu überprüfen, ob für die jeweiligen Patienten neue Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen.[2]</p> <p>Somit besteht ein immenser therapeutischer Bedarf innerhalb dieser Indikation.</p> <p>Dieser kann von unterschiedlichen Verfahren befriedigt werden:</p> <p>Invasives Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thoraxchirurgische Lungenvolumenreduktion (Lobektomie/Bullektomie)</li> </ul> <p>Minimalinvasives Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenvolumenreduktion mittels Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) (Lobektomie/Bullektomie)</li> </ul> <p>Endoskopische Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emphysebehandlung mittels Einlage von Nitinolspiralen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen</li> </ul>
ÖGP	<p>Das Lungenemphysem ist eine Ausprägung der COPD. Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem leiden in erster Linie an den pathophysiologischen Auswirkungen der Lungenüberblähung. Die Hyperinflation führt zu einer mechanischen Funktionseinschränkung von Zwerchfell und Thorax, die periphere Atemwegsobstruktion verbunden mit dem pathognomonischen Elastizitätsverlust der Lunge führt zu Air Trapping. Das Resultat sind Atemnot und Leistungsintoleranz, und im Vergleich zu Patienten mit COPD ohne Lungenemphysem, eine schlechtere Lebensqualität (2).</p> <p>Die Behandlung der COPD beinhaltet die inhalative Bronchodilatation ± antiinflammatorischer Therapie, Lungensport (Pulmonale Rehabilitation), und - sofern indiziert - die Langzeitsauerstofftherapie (1). Für das Lungenemphysem (exkl. A1-AT-Mangel) mit irreversiblen Parenchymverlust existiert derzeit darüber hinaus keine spezifische medikamentöse Therapie.</p> <p>Trotz Ausschöpfung aller konventionellen therapeutischen Möglichkeiten leiden jedoch viele Patienten mit Lungenemphysem an Atemnot, eingeschränkter Leistungsfähigkeit und erheblich beeinträchtigter Lebensqualität. Wenn andere Maßnahmen ausgeschöpft sind und als einzig andere Maßnahme mit Aussicht auf Besserung oder Lebenserhaltung eine Lungentransplantation in Frage kommt, steht in der klinischen Praxis eine Lungenvolumenreduktion als Option zur Verfügung.</p> <p>Die Lungenvolumenreduktion hat das Ziel durch Entfernung, Zerstörung oder Stilllegung emphysematöser Lungenareale, die neuromechanische Interaktion der respiratorischen Muskulatur zu verbessern, und die Ventilation in besser perfundierte Lungenareale umzuleiten. Es existieren verschiedene Methoden die zur Erreichung einer Lungenvolumenreduktion eingesetzt werden können. Die Auswahl der Methode richtet sich nach den individuellen Patientencharakteristika.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Eine Lungenvolumenreduktion kann heute – in Abhängigkeit radiomorphologischer und funktioneller Kriterien – durch chirurgische oder durch endoskopische Verfahren erfolgen. Die klassische Bullektomie wird in weiterer Folge nicht diskutiert. Hier ist die chirurgische Intervention – sofern anhand radiomorphologischer und funktioneller Kriterien indiziert – nach wie vor die Therapie der Wahl.</p> <p>Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (CLVR) kann grundsätzlich mittels Video-Assistierter Thorakoskopie oder als offener chirurgischer Eingriff, unilateral, oder bilateral durchgeführt werden. Für die CLVR wurde bei ausgewählten Patienten mit schwerem Emphysem und niedriger körperlicher Belastungsfähigkeit eine Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität nachgewiesen. Dies ist vor allem der Fall bei Patienten mit radiologisch verifiziertem, oberlappenbetontem Emphysem (3). Der Nutzen des Eingriffs bleibt für mehrere Jahre erhalten. Allerdings ist die Intervention mit einer relativ hohen perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden (3, 4).</p> <p>Die endobronchiale Lungenvolumenreduktion (ELVR) zielt darauf ab, die Vorteile der CLVR ohne die hohen chirurgischen Risiken in diesem ohnehin fragilen Patientenkollektiv, umzusetzen (5). Wie bei der CLVR ist das Ziel der ELVR, das Volumen der am schwersten betroffenen Lungensegmente zu reduzieren, um die Hyperinflation abzuschwächen. Die ELVR ist bei ausgesuchten Patienten eine potentielle Alternative zur CLVR, in anderen Fällen können mittels ELVR-Verfahren auch Patienten mit Lungenemphysem behandelt werden, die sich nicht für eine CLVR eignen.</p>
VPK	<p>Hauptursache der Atemnotsymptomatik bei Lungenemphysempatienten ist der expiratorische Atemwegskollaps, der aus der verminderten Gewebespannung der Emphysem-lunge resultiert und zu einer Lungenüberblähung führt. Die Lungenvolumenreduktionsbehandlung ist die einzige Methode, die kausal an der Pathophysiologie des Lungenemphysems ansetzt, indem funktionslose Lungenabschnitte durch Resektion oder Atelektasebildung ausgeschaltet werden (Chirurgie, Ventile) oder elastische Gewebespannung restituiert (Coils) wird, was zu einer Reduktion der Lungenüberblähung führt.</p> <p>Pharmakologische Therapie hat keinen Einfluss auf die emphysembedingte expiratorische Atemwegs-obstruktion und die Lungenüberblähung. Ambulante und stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sind komplementäre Therapiemaßnahmen, die auf das (bessere) Leben mit dem Lungenemphysem abzielen, nicht aber auf die Pathophysiologie des Lungenemphysems wirken. Die Lungentransplantation ist aus Gründen des geringen Organangebotes und wegen kompetitiver Indikationen nur für sehr wenige, Lungenemphysempatienten eine Behandlungsoption.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Entsprechend der Leitlinien für die Behandlung der COPD besteht die Therapie neben einer Reduktion der inhalativen Schadstoffe (Tabakentwöhnung) aus der leitliniengerechten medikamentösen Therapie. In der inhalativen Pharmakotherapie kommen neben (langwirksamen) Aniticholinergika und Beta-2-Symetika in höheren Krankheitsstadien auch inhalative Glucocorticosteroide.</p> <p>Darüber hinaus sollten regelmäßige Influenza- und Pneumokokkenimpfungen sowie eine Verbesserung des körperlichen Trainingszustandes (pulmonale Rehabilitation/Lungensport) erfolgen.</p> <p>Die Ursache für die ausgeprägte Belastungsdyspnoe und Einschränkung der Mobilität ist bei Patienten in höheren Krankheitsstadien insbesondere die statische und</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>dynamische Lungenüberblähung. Durch Reduktion des nach Ausatmung in der Lunge verbleibenden Luft (Residualvolumen) kann die Atemmechanik über eine Entlastung der Atemmuskulatur zur Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches führen. Hier kommen neben einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS) aufgrund der perioperativen Morbidität und Mortalität insbesondere auch minimalinvasive endoskopische Verfahren mittlerweile zur Anwendung. Das Ziel ist dabei, bei Patienten, die bereits konservativ und medikamentös austherapiert sind, neben der Lungenfunktion insbesondere die Belastbarkeit und Lebensqualität klinisch relevant zu verbessern.</p>
Hetzel	<p>Hauptursache der Atemnotsymptomatik bei Lungenemphysepatienten ist der expiratorische Atemwegskollaps, der aus der verminderten Gewebespannung der Emphysemlunge resultiert und zu einer Lungenüberblähung führt. Die Lungenvolumenreduktionsbehandlung ist die einzige Methode, die kausal an der Pathophysiologie des Lungenemphysems ansetzt, indem funktionslose Lungenabschnitte durch Resektion oder Atelektasebildung ausgeschaltet werden (Chirurgie, Ventile) oder elastische Gewebespannung restituiert (Coils) wird, was zu einer Reduktion der Lungenüberblähung führt.</p> <p>Pharmakologische Therapie hat keinen Einfluss auf die emphysebedingte expiratorische Atemwegs-obstruktion und die Lungenüberblähung. Ambulante und stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sind komplementäre Therapiemaßnahmen, die auf das (bessere) Leben mit dem Lungenemphysem abzielen, nicht aber auf die Pathophysiologie des Lungenemphysems wirken. Die Lungentransplantation ist aus Gründen des geringen Organangebotes und wegen kompetitiver Indikationen nur für sehr wenige, Lungenemphysempatienten eine Behandlungsoption.</p>
DGT	<p>In Kenntnis der NETT-Studie 4 und unter Berücksichtigung der Subgruppenanalyse profitieren in erster Linie Patienten mit einem Oberlappen-betonten Lungenemphysem mit einer geringen Belastbarkeit von &lt;40 Watt für Männer und &lt;25 Watt für Frauen. Diese Patienten haben eine signifikante Reduktion der Letalität im Vergleich zur medikamentösen Therapie gezeigt. Wie bereits erwähnt wurden die Patienten im Rahmen der NETT-Studie in bis zu 70% d. F. sternotomiert. Durch die Entwicklung der minimalinvasiven Operationstechnik können diese Eingriffe heute wesentlich schonender und komplikationsärmer durchgeführt werden.</p> <p>Die entscheidende Bedeutung für den Erfolg einer operativen Lungenvolumenreduktion ist die Detektion einer Zielregion, die im Vergleich zur restlichen Lunge von Seiten der Emphysemverteilung deutlich schlechter ist. Diese Region sollte dann möglichst anatomisch und großzügig reseziert werden. Hierunter konnten signifikante Verbesserungen in der messbaren Lungenfunktion aber auch in den funktionellen Parametern für die Patienten erzielt werden 5.</p> <p>Der positiven Effekt auf die Lebensqualität wurde weiteren randomisierten Studien belegt 14,15.</p>

**5. Gibt es aus Ihrer Sicht offen-chirurgische / invasive oder endoskopische Verfahren, die keinen Stellenwert (mehr) haben?**

Einschätzende(r)	Antwort
------------------	---------

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Coils, aufgrund massiver und schwerwiegender Komplikationen durch Torquierung der Lungenabschnitte
Schwick	Nein
PneumRx	<p>Nach derzeitigem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis besitzen der Broncus® Airway Bypass Stent, die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum und mittels InterVapor®-System keinen Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>Im Jahr 2011 wurde die EASE Studie veröffentlicht, in welcher die Firma Broncus Technologies Broncus® Airway Bypass Stents auf deren Wirksamkeit testete. Diese Studie konnte aber keine mittel- und langfristigen Verbesserungen in patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten liefern, und somit wurde diesem Verfahren in der medizinischen Fachwelt auch keine weitere Bedeutung zugemessen [14].</p> <p>Der Vertrieb mit AeriSeal® wurde, soweit bekannt, eingestellt. Auch laufende Studien der Firma Aeris Therapeutics Inc. Wurden zurückgezogen oder abgebrochen [15].</p> <p>Seit einem Sicherheitshinweis wird das InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® nur noch in prospektiven Studien eingesetzt. Im Dezember 2012 wurde über das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) ein dringender Sicherheitshinweis bezüglich des InterVapor®-Systems der Firma Uptake Medical® veröffentlicht. In den Herstellerempfehlungen wurde von weiteren Behandlungen aufgrund von aufgetretenen Todesfällen abgeraten [16]. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde dieser Sicherheitshinweis nicht revidiert. Darüber hinaus scheint es derzeit keine laufenden und rekrutierenden Studien zu diesem Verfahren zu geben [15].</p> <p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten. Die Produkte scheinen nach unserer Kenntnis derzeit in Deutschland nicht kommerziell eingesetzt zu werden.</p>
Lang	Kleber
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Die bei der chirurgischen Lungenvolumenreduktion vorkommende Mortalität und Morbidität hat zur Entwicklung der weniger invasiven Lungenvolumenreduktionsmethoden geführt.</p> <p>Keine dieser Behandlungen kann gegenwärtig verworfen werden. Die Behandlungspfade sollten die Behandlungspräferenzen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p>Im Falle der BTVA-Behandlung sollten die Ergebnisse der laufenden RCT-Studie und des europäischen Zulassungsprozesses (CE-Kennzeichnung) abgewartet werden, bevor die Behandlung wieder außerhalb klinischer Studien Eingang in die klinische Praxis findet.</p>
DGP	Für Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem und nach Ausschöpfung der maximalen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie stehen die chi-



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>rurgische Volumenreduktion (LVRS) und die endoskopischen Verfahren (Ventiltherapie, die Coil-Implantation sowie die bronchoskopische Thermoablation und polymerische Volumenreduktion) zur Verfügung. Die Verfahren unterscheiden sich nicht nur in der Durchführung, sondern auch in ihrer Wirkungsweise und in ihrem Komplikationsspektrum.</p> <p>Bislang gibt es keine Studien, die die unterschiedlichen Techniken miteinander vergleichen. Eine Studie erscheint auch nicht zielführend, da die verschiedenen Methoden nicht konkurrierende Verfahren darstellen und somit bei unterschiedlichen Kollektiven zum Einsatz kommen.</p> <p>Somit haben alle Verfahren ihren Stellenwert und sollten differentialtherapeutisch zum Einsatz kommen.</p>
BVMed.	<p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten.</p>
ÖGP	<p>Es werden in erster Linie die Ergebnisse der NETT-Studie herangezogen (1). In dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit heterogenem (Oberlappen- betonten) Lungenemphysem, die einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion (CLVR) zugeführt wurden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die keinen solchen Eingriff erhalten hat. Patienten mit homogenen Emphysem die einer CLVR zugeführt wurden zeigten hingegen eine gegenüber der Kontrollgruppe deutlich erhöhte Mortalität. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit homogenem Emphysem ist daher heute als obsolet zu betrachten.</p>
VPK	<p>Nach derzeitigem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis besitzen der Broncus® Airway Bypass Stent, die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum und mittels InterVapor®-System keinen Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>In 2011 wurde die EASE Studie veröffentlicht, in welcher die Firma Broncus Technologies den Broncus® Airway Bypass Stent auf Wirksamkeit hin testete. Diese Studie konnte zeigte keine mittel- und langfristigen Verbesserungen in relevanten Wirksamkeitsendpunkten und wurde somit wurde diesem Verfahren in der medizinischen Fachwelt auch keine weitere Bedeutung zugemessen.[14]</p> <p>Der Vertrieb mit AeriSeal® wurde soweit bekannt eingestellt. Auch laufende Studien der Firma Aeris Therapeutics Inc. wurden im Vorfeld zurückgezogen oder abgebrochen.[15]</p> <p>Seit einem Sicherheitshinweis wird das des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® nur noch in prospektiven Studien eingesetzt. Im Dezember 2012 wurde über das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) ein dringender Sicherheitshinweis bezüglich des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® veröffentlicht. In den Herstellerempfehlungen wurde von weiteren Behandlungen aufgrund von aufgetretenen Todesfällen abgeraten.[16] Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde dieser Sicherheitshinweis nicht revidiert.</p> <p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten. Die Produkte werden nach unserer Kenntnis derzeit in Deutschland nicht kommerziell eingesetzt.</p>
DGP Sekt. En-	<p>Das älteste Verfahren zur Lungenvolumenreduktion ist die chirurgische Resektion</p>

Einschätzende(r)	Antwort
<p>doskopie</p>	<p>mittels Thorakotomie. Mittlerweile wird die LVRS auch videothorakoskopisch in einigen Zentren durchgeführt, wobei dies aufgrund der emphysematösen Zerstörung und Überblähung nicht bei allen Patienten möglich ist. Aufgrund einer nicht unerheblichen perioperativen Morbidität und Mortalität ist die Anzahl der durchgeführten LVRS Prozeduren seit dem Jahr 2000 stark gesunken. Erst durch eine verbesserte Patientenselektion dürfte es in naher Zukunft wieder zu einem vermehrten Einsatz auch der chirurgischen Techniken bei speziellen Subgruppen kommen.</p> <p>An minimalinvasiven endoskopischen Verfahren stehen derzeit die endoskopische Ventilimplantation sowie die endoskopische Coilimplantation zur Verfügung. Ein weiteres CE-zertifiziertes Verfahren, die thermischen Dampfablation (BTVA) zeigte eine erhöhte postinterventionelle Morbidität, so dass das Verfahren derzeit im Rahmen einer klinischen Studie im sequentiellen Ansatz geprüft wird (StepUp Trial). Die Ergebnisse dieser randomisiert-kontrollierten Studie werden gegen Ende 2015 erwartet.</p> <p>Die polymerische Lungenvolumenreduktion (PLVR) durch Instillation von Hydrogelschaum zur Lungenvolumenreduktion wurde in mehreren kleineren Studien geprüft, steht aber aufgrund von fehlenden Sponsoren derzeit nicht zur Verfügung. Inwieweit dieses Verfahren noch weiter entwickelt wird, um die Effektivität und Sicherheit zu verbessern, ist derzeit nicht abzusehen.</p> <p>Die Verfahren der endoskopischen Atemwegsbypassimplantation (EASE), der transthorakalen Pneumostomie (Portaero) sowie der Anlage einer arteriovenösen Fistel (ROX) haben sich nicht bewährt und werden auch derzeit nicht weiter entwickelt.</p>
<p>Hetzel</p>	<p>Nach derzeitigem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis besitzen der Broncus® Airway Bypass Stent, die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum und mittels InterVapor®-System keinen Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>In 2011 wurde die EASE Studie veröffentlicht, in welcher die Firma Broncus Technologies den Broncus® Airway Bypass Stent auf Wirksamkeit hin testete. Diese Studie konnte keine mittel- und langfristigen Verbesserungen in relevanten Wirksamkeitsendpunkten und wurde somit diesem Verfahren in der medizinischen Fachwelt auch keine weitere Bedeutung zugemessen.[14]</p> <p>Der Vertrieb mit AeriSeal® wurde soweit bekannt eingestellt. Auch laufende Studien der Firma Aeris Therapeutics Inc. wurden im Vorfeld zurückgezogen oder abgebrochen.[15]</p> <p>Seit einem Sicherheitshinweis wird das des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® nur noch in prospektiven Studien eingesetzt. Im Dezember 2012 wurde über das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) ein dringender Sicherheitshinweis bezüglich des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® veröffentlicht. In den Herstellerempfehlungen wurde von weiteren Behandlungen aufgrund von aufgetretenen Todesfällen abgeraten.[16] Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde dieser Sicherheitshinweis nicht revidiert.</p> <p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten. Die Produkte werden nach unserem Kenntnis derzeit in Deutschland nicht kommerziell eingesetzt.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
DGT	Die offene Lungenvolumenreduktion durch Sternotomie hat aufgrund der hohen Invasivität und Komplikationsrate der Sternotomie im Zeitalter der minimalinvasiven, thorakoskopischen Lungenoperationsverfahren aktuell keinen Stellenwert mehr.

**6. Haben Sie Kenntnis von weiteren, im Bewertungsantrag nicht genannten lungenvolumenreduzierenden Verfahren sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile.**

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Nein
Schwick	Nein
PneumRx	<p>Eine Gruppe von Forschern aus Großbritannien präsentierte auf dem ERS 2014 in München vorläufige Ergebnisse der ersten sechs Patienten, die mit bronchoskopischer intrabullöser Eigenblut-Instillation (BIABI) behandelt wurden [17].</p> <p>Das genannte Verfahren befindet sich derzeit in Machbarkeitsstudien und verfügt noch nicht über eine Zulassung. Somit hat sie derzeit keinen Stellenwert in Behandlungen von Emphysem-Patienten. Zudem können keine Aussagen zu Vor- und Nachteilen gemacht werden.</p> <p>Weitere Verfahren sind uns nicht bekannt.</p>
Lang	<p>Thennoplastie- keine Erfahrung</p> <p>Keine Erfahrungen mit Wasserdampf</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	Nein
DGP	Einige weitere Verfahren befinden sich in Phasen der Entwicklung (Tierstudien). Genaue Indikationsstellungen, Vor- und Nachteil, aber auch Komplikationen beim Menschen sind derzeit nicht abschätzbar.
BVMed.	- / -
ÖGP	- / -
VPK	<p>Eine Gruppe von Forschern aus Großbritannien präsentierten bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München vorläufige Ergebnisse der ersten sechs Patienten, die mit bronchoskopischer intrabullöse Eigenblutinstillation (BIABI) behandelt wurden [18].</p> <p>Die BIABI wird derzeit in Machbarkeitsstudien untersucht. Sie hat aktuell keine Zulassung. Somit hat diese Methode derzeit keinen Stellenwert bei der Behandlung von Emphysempatienten.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	Einige Techniken zur Behandlung der Atemwegsobstruktion, der Hypersekretion sowie zur Reduzierung des Lungenvolumens befinden sich derzeit in Entwicklung,

Einschätzende(r)	Antwort
	sind aber derzeit noch nicht in klinischen humanen Studien zur Sicherheit und Machbarkeit ausreichend geprüft.
Hetzel	<p>Eine Gruppe von Forschern aus Großbritannien präsentierten bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München vorläufige Ergebnisse der ersten sechs Patienten, die mit bronchoskopischer intrabullöse Eigenblutinstillation (BIABI) behandelt wurden [18].</p> <p>Die BIABI wird derzeit in Machbarkeitsstudien untersucht. Sie hat aktuell keine Zulassung. Somit hat diese Methode derzeit keinen Stellenwert bei der Behandlung von Emphysepatienten.</p>
DGT	Nein

### C Nutzen

#### 7. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele beim schweren Lungenemphysem. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Verbesserung der Gehstrecke. Reduktion Medikamentenverbrauch
Schwick	<p>Verbesserung der Lebensqualität (Reduzierung der Kurzatmigkeit), zu bewerten durch Lebensqualitätsbögen</p> <p>Verlängerung der Wegstrecke im 6 Minuten Gehstest</p> <p>Reduzierung der Überblähung (Residualvolumen)</p>
PneumRx	<p>Die Therapie des Lungenemphysems ist von der Therapie der COB deutlich abzugrenzen. Derzeit verfügbare Medikamente werden gegen die chronische Atemwegsentzündung und deren Folgen eingesetzt.</p> <p>Für das Lungenemphysem und den irreversiblen Parenchymverlust existiert derzeit keine medikamentöse Therapie.</p> <p>Primäres Ziel der Therapie des fortgeschrittenen Emphysems, welches eine phänotypische Manifestation der COPD-Erkrankung ist, ist die Verbesserung der Lebensqualität. „(...) Die Behandlung eines COPD-Patienten (soll) die Symptome reduzieren, die Belastbarkeit verbessern, (und) die Lebensqualität günstig beeinflussen (...)“ [1]. Auch im Disease-Management-Programm (DMP) des G-BA wird besonders die Verbesserung der COPDbezogenen Lebensqualität als Therapieziel herausgestellt [12]:</p> <p>Folglich sind im Besonderen diese patientenrelevanten Zielgrößen zu erwähnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduktion von Symptomen mMRC</li> <li>○ Belastbarkeit 6MWT</li> </ul> </li> <li>• Lebensqualität SGRQ</li> </ul> <p>Die Endpunkte SGRQ und 6MWT wurden bereits vom IQWiG als valide und patientenrelevant anerkannt [18].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsendpunkte Unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> </ul> <p>Ob lungenfunktionelle Parameter, im besonderen FEV1 als patientenrelevant gelten, konnte nach Auffassung des IQWiG aufgrund der vorliegenden Daten bisher noch nicht validiert werden [18].</p> <p>Die Korrelation zwischen lungenfunktionsanalytischen Parameter wie FEV1 und RV (Residualvolumen) und der Lebensqualität werden derzeit als eher gering eingeschätzt, doch sie dienen der Objektivierung der Lungenüberblähung [5, 19]. Die Lungenfunktion als wichtiges reproduzierbares diagnostisches Mittel ist insofern therapierelevant, da sich die Klassifikation nach GOLD unter anderem darauf bezieht und sich die erwähnten Behandlungsempfehlungen teilweise nach dieser Klassifikation richten [5]. Diese Ansicht wurde durch den G-BA in seinem Beschluss zu Acridiniumbromid bestätigt [20].</p>
Lang	<p>Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Luftnot, Erhaltung der Selbstständigkeit, Verbesserung der Belastbarkeit, Besserung der Lungenfunktion, Verbesserung der Sozialkontakte, Teilnahme am öffentlichen Leben</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Pharmakotherapie wird bei COPD eingesetzt, um die Symptome sowie die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen zu reduzieren und den Gesundheitsstatus sowie die körperliche Belastungsfähigkeit zu verbessern.</p> <p>Die grundlegenden Ziele der pulmonalen Rehabilitation sind die Reduktion der Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität und die Steigerung der körperlichen und emotionalen Teilnahme an Alltagstätigkeiten. Um diese Ziele zu erreichen, deckt die pulmonale Rehabilitation eine Reihe nicht-pulmonaler Probleme mit ab, die durch medikamentöse Therapien nicht adäquat behandelt werden können. Dazu zählen die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, die (relative) soziale Isolation, die beeinträchtigte mentale Stimmung, Muskelschwund und Gewichtsverlust.</p> <p>Die langfristige Gabe von Sauerstoff (mehr als 15h/Tag) bei chronischem Atemversagen hat sich als wirksam bei der Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit schwerer Hypoxämie in Ruhe erwiesen [1].</p> <p>Für die Lungenvolumenreduktion gelten folgende Ziele hinsichtlich des Patientennutzens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der Lungenfunktion (z.B. gemessen durch einen Anstieg des FEV1, durch Reduktion des Residualvolumens als Prozentanteil des Vorhersagewerts oder durch Verbesserungen der PaO2- und PaCO2-Werte)</li> <li>• Verbesserung der Atemnot (gemessen mit Hilfe des mMRC- oder des CAT-Scores)</li> <li>• Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit (z.B. gemessen mit Hilfe des 6MWT)</li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität (SGRQ)</li> <li>• Verbesserung des Überlebens</li> </ul> <p>Die deutsche, nationale Versorgungsleitlinie [7] (gegenwärtig in Revision) definiert</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>die Ziele des COPD-Managements, inklusive:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verminderung der Progression der Erkrankung</li> <li>• Steigerung der körperlichen Belastbarkeit</li> <li>• Symptomlinderung</li> <li>• Verbesserung des Gesundheitsstatus</li> <li>• Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen</li> <li>• Verbesserung der COPD-bezogenen Lebensqualität</li> <li>• Reduktion der COPD-bedingten Letalität</li> </ul> <p>Die Zielsetzung der Lungenvolumenreduktionstherapien ist die Verringerung des Volumens des überblähten, emphysematösen Lungengewebes, so dass die gesünderen Lungenteile effizienter arbeiten können (verbesserte Brustwand- und Zwerchfellbeweglichkeit, effizientere Atemarbeit) und somit die Lungenfunktion, die Lebensqualität, das Überleben, die körperliche Belastungsfähigkeit und die Atemnot zu verbessern.</p> <p>Die Lungenvolumenreduktion kann durch Exzision (Chirurgie) oder durch ein Kollabieren, beziehungsweise Atelektase, des Gewebes erreicht werden (Ventile).</p> <p>Die Volumenreduktion des überblähten und emphysematösen Lungengewebes bewirkt eine mechanische Dehnung der übrigen Lunge. Die unverändert belassene Brustwand umschließt eine kleinere Lunge, wodurch sich die Rückstellkraft der Lunge teilweise wiederherstellen soll und sich der expiratorische Atemstrom unabhängig vom Lungenvolumen aufgrund der verbesserten Zugkraft und dem späteren Verschluss der Atemwege steigert. Die reduzierte Gaskompression im Thorax und der verbesserte expiratorische Atemstrom können sich in eine Verbesserung der Brustwand- und Zwerchfellmechanik, eine verringerte dynamische Hyperinflation und eine geringere Atemarbeit sowie in eine bessere kardiale Funktion umsetzen. Die verbleibende Lunge besitzt eine höhere elastische Rückstellkraft, was den bronchialen Exhalationsfluss steigert und den wiederholten Bronchialkollaps mit damit einhergehendem Lufteinschluss verhindert. Die vorteilhaften Effekte der LVRS auf den Gasaustausch wurden auf eine verbesserte, regionale Ventilation, bzw. Perfusion von zuvor komprimierten aber funktional erhalten gebliebenen Lungenregionen zurückgeführt. Eine Meta-Analyse randomisierter Studien ergab Hinweise darauf, dass es nach einer LVRS zu signifikanten Verbesserungen sowohl der PaO<sub>2</sub>- als auch der PaCO<sub>2</sub>-Werte kommt [46]. In einer Analyse der NETT-Studienkohorte berichteten Criner et al [47], dass nach der LVRS Patienten mit einem Emphysem der Oberlappen bei maximaler körperlicher Belastung einen höheren CO<sub>2</sub>-Ausstoß, ein höheres Tidalvolumen und eine gesteigerte Herzfrequenz hatten, was alles mit langsameren und tieferen Atemmustern assoziiert war (bis zu 24 Monate).</p> <p>Mineo et al [48] fanden heraus, dass die LVRS im Vergleich zu den Effekten der pulmonalen Rehabilitation den Sauerstoffverbrauch und den Energieverbrauch in Ruhe signifikant reduziert. Ein weiteres Ergebnis war, dass sich der Energieumsatz von einer vorrangigen Fett- zu einer vorrangigen Kohlenhydratoxidation änderte. Signifikante Korrelationen wurden außerdem zwischen dem Residualvolumen und dem Ernährungsstatus gefunden, was auf eine Verbesserung der Atemmechanik, des Energiehaushalts und des Metabolismus zu normalen Werten hin schließen lässt.</p> <p>Rechts- und linksventrikuläre Funktionen können bei Patienten mit fortgeschritte-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nem Lungenemphysem durch ein reduziertes enddiastolisches Volumen beeinträchtigt sein. Verschiedene Studien berichteten Verbesserungen von rechtsventrikulären Funktionsindices bei körperlicher Belastung nach einer durchgeführten LVRS. Dies korrelierte mit einer Reduktion des Residualvolumens und der totalen Lungenkapazität [24].</p> <p>Nach der von Pietzsch et al [28] durchgeführten Analyse der 12-Monatsdaten der VENT-[4,29] Patientensubgruppe mit hoher Heterogenität (<math>\geq 15\%</math>), vollständigen Fissuren und lobärem Verschluss, ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass die EBV-Therapie eine Neuklassifizierung des GOLD-Schweregrads bei behandelten Patienten erlaubt, da bedeutende Unterschiede in der GOLD-Einteilung der beiden Kohorten beobachtet wurden. Während Patienten der Kontrollgruppe entweder in dem bei der Baselineuntersuchung festgehaltenen GOLD -Stadium blieben oder sich zum nächst schwereren GOLD-Stadium hin entwickelten, verbesserten sich 37,9 % der Patienten der EBV-Gruppe um ein GOLD-Stadium (13,5% von GOLD 3 zu 2; 24,4% von GOLD 4 zu 3).</p> <p>Entsprechend verschlechterten sich die SGRQ-Scores in der Kontrollgruppe von 52,65 bei der Baselineuntersuchung zu 55,34 nach 12 Monaten, was eine Verschlechterung der Lebensqualität nahelegt. Im Gegensatz dazu verbesserten sich die Scores der Behandlungsgruppe von 51,44 bei der Baselineuntersuchung auf 44,26 nach sechs Monaten und auf 42,79 nach 12 Monaten.</p> <p>Die EBV-Therapie ermöglicht daher eine Neu-Einordnung behandelter Patienten hinsichtlich der GOLD- Schweregrade.</p>
DGP	<p>Ein Charakteristikum der COPD ist die per definitionem irreversible oder allenfalls teil- reversible obstruktive Lungenfunktionsstörung.</p> <p>Deshalb ist es unrealistisch, die Verbesserung der Lungenfunktion zum zentralen Ziel der Behandlung dieser Patienten zu erklären. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind vielmehr die Verbesserung der Lebensqualität (Dyspnoe, Husten, Fitness, Mobilität etc.) und die Senkung der Morbidität (v.a. Infektexazerbationsraten, Hospitalisationen) und der Mortalität.</p> <p>Die Lebensqualität wird durch die Belastungsdyspnoe eingeschränkt, die auf einer irreversiblen Bronchokonstriktion und insbesondere auf einer dynamischen Lungenüberblähung beruht. Auch im Disease Management Programm (DMP) des G-BA wird besonders die Verbesserung der COPD- bezogenen Lebensqualität als Therapieziel herausgestellt.</p>
BVMed.	- / -
ÖGP	<p>Die Behandlung eines COPD-Patienten (<math>\pm</math> Lungenemphysem) soll die Symptome reduzieren, die Belastbarkeit verbessern, und die Lebensqualität günstig beeinflussen. Auch im Disease Management Programm (DMP) des G-BA wird besonders die Verbesserung der COPD- bezogenen Lebensqualität als Therapieziel herausgestellt (6).</p> <p>Die patientenrelevanten Zielgrößen bei Patienten mit Lungenemphysem sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion von Symptomen (mMRC)</li> <li>• Belastbarkeit (6MWT)</li> <li>• Lebensqualität (SGRQ)</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Residualvolumen (RV)</li> </ul> <p>Die Endpunkte SGRQ und 6MWT wurden vom IQWiG in der Vergangenheit bereits als valide und patientenrelevant anerkannt (7). Die Lungenfunktion gilt als wichtiges reproduzierbares diagnostisches Mittel und ist insofern therapierelevant, als sich die Klassifikation nach GOLD unter anderem darauf bezieht und sich die erwähnten Behandlungsempfehlungen teilweise nach dieser Klassifikation richten. Ob lungenfunktionelle Parameter jedoch, im Besonderen das FEV1, bei Patienten mit Lungenemphysem als patientenrelevant gelten, konnte nach Auffassung des IQWiG aufgrund der vorliegenden Daten bisher noch nicht validiert werden.</p> <p>Darüber hinaus sind bei der kritischen Bewertung neuer Behandlungsverfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen im Sinner „Unerwünschter Ereignisse“ (UE) und „schwerer unerwünschter Ereignisse“ (SUE)</li> </ul> <p>zu dokumentieren und kritisch zu diskutieren.</p>
VPK	<p>Zentrale Behandlungsziele sind die Lebensqualitätsverbesserung (SGRQ) durch Symptomreduktion (mMRC) und die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke) (Messmethoden in Klammern) bei seltenen unerwünschten Ereignissen und seltenen schweren unerwünschten Ereignissen.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die COPD mit ihrer chronischen Bronchitis, der nicht-reversiblen Bronchokonstriktion sowie der emphysematösen Destruktion des Lungenparenchyms ist assoziiert mit einer statischen und dynamischen Lungenüberblähung. Die verminderte Atemmechanik aufgrund einer nicht ergonomischen Zwerchfelltätigkeit mit gleichzeitiger überproportionaler Zunahme des Residualvolumens unter Belastung führen zu einer Belastungsdyspnoe und eingeschränkter Belastbarkeit und Mobilität mit Reduktion der Lebensqualität. Bereits in Frühstadien der Erkrankung zeigt sich ein Ansteigen des Residualvolumens als Ausdruck der progressiven Lungenerkrankung. Eine erhöhte Atemfrequenz oder Belastbarkeit führt dabei über die dynamische Überblähung zu einer Erhöhung des endexpiratorischen Lungenvolumens.</p> <p>Die therapeutischen Ansätze müssen daher eine Reduktion der Lungenüberblähung mit Verbesserung der Dyspnoe und Belastbarkeit als Ziel haben. Dies führt bei den Patienten zu einer verbesserten Lebensqualität. Eine alleinige Verbesserung der Lungenfunktion ist daher nicht ausreichend.</p>
Hetzel	<p>Zentrale Behandlungsziele sind die Lebensqualitätsverbesserung (SGRQ) durch Symptomreduktion (mMRC) und die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke) (Messmethoden in Klammern) bei seltenen unerwünschten Ereignissen und seltenen schweren unerwünschten Ereignissen.</p>
DGT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linderung der Dyspnoe</li> <li>• Verbesserung der Belastbarkeit wie Gehstrecke</li> <li>• Senkung der Mortalität</li> <li>• Steigerung der Lebensqualität</li> </ul>



**8. Sind für spezifische Patientengruppen bestimmte Verfahren besonders geeignet oder besonders ungeeignet? Wenn ja, bitte benennen Sie diese sowie die jeweiligen Vorteile, Risiken bzw. unerwünschten Wirkungen.**

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Geeignet: Überwiegend Emphysem mit nachgewiesener fehlender Perfusion, auch bullöse Veränderungen. Nachweis muss durch CT mit Identifizierung Zielzonen, Lungenfunktion mit Nachweis max. Überblähung erfolgen.</p> <p>Ungeeignet: COPD mit überwiegend Bronchitis, Asthma ! Instabile Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Alle anderen chron Lungenerkrankungen.</p>
Schwick	<p>Patienten mit häufigen Exazerbationen (GOLD D) und Hyperkapnien sind ungeeignet.</p> <p>Patienten mit Antikoagulation (Marcumar oder NOAK).</p>
PneumRx	<p>Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen COPD erreichen mit einer bronchodilatativen Behandlung, die oft mit Sauerstoff und Rehabilitation ergänzt wird, eine akzeptable Leistungsfähigkeit. Erst wenn die konservativen Therapiemaßnahmen bei der fortgeschrittenen COPD, der funktionellen Obstruktionsgrade III und IV bei ursächlichem Emphysemphänotyp nicht mehr zur Linderung der Symptome führen können, sollte eine Lungenvolumenreduktion in Betracht gezogen werden.</p> <p>Die unter Frage 1 erwähnte GOLD-Klassifizierung eignet sich nur bedingt zur Bestimmung von Patientengruppen, die für eine Lungenvolumenreduktion geeignet sind, da die Morphologie und die pathophysiologische Veränderung der Lunge sowie der Wirkungsmechanismus und das Design der jeweiligen Methode eine wichtige Rolle spielen.</p> <p>Folgende Patientengruppen sind für die unterschiedlichen Verfahren besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt sind.</p> <p><b>Lungenvolumenreduktions-Chirurgie (LVRS):</b></p> <p>Patienten mit einem heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem und Minderperfusion der Zielzonen [21]. Sie müssen in ihrer körperlichen Belastbarkeit stark eingeschränkt sein. Die Patienten müssen einen invasiven oder minimalinvasiven Eingriff (VATs) verkraften.</p> <p><b>Ventile:</b></p> <p>Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem und Minderperfusion in einem Ziellappen. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation aufweisen oder es muss eine Fissurenintegrität bestehen.</p> <p><b>Coils:</b></p> <p>Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Somit kann der Großteil der Emphysepatienten mit Coils behandelt werden.</p> <p>Im Folgenden wird erörtert, aus welchen publizierten Daten diese Patientengruppen abzuleiten sind.</p> <p>Das Lungenemphysem muss seitenbezogen pathologisch-anatomisch oder radiolo-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>gisch danach qualifiziert werden, an welchen Stellen der Lungenparenchymverlust am ausgeprägtesten ist. Für jeden Lungenflügel ist anzugeben, ob die emphysemtypischen Veränderungen in allen Lappen gleiche Schweregrade aufweisen (interlobäre Homogenität) oder zwischen den Lungenlappen erhebliche Schweregradunterschiede zeigen (interlobäre Heterogenität).</p> <p><b>Behandlung von heterogenen und homogenen Emphysem</b></p> <p>Für die Behandlung des heterogenen Emphysems stehen blockierende Verfahren (Ventile) und nicht blockierende Verfahren (Coils) sowie chirurgische Lungenvolumenreduktion zur Verfügung.</p> <p>Für Patienten mit homogen verteiltem Emphysem (die ungefähr 50 % aller Emphysempatienten ausmachen [22]), stehen derzeit lediglich Coils als zugelassenes interventionelles Verfahren zur Verfügung.</p> <p><b>Lungenvolumenreduktions-Chirurgie (LVRS):</b></p> <p>Schon früh wurde erkannt, dass es keine ausreichende medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einem ausgeprägten Emphysem gibt. Deshalb wurden unterschiedliche chirurgische Verfahren erprobt, um die Symptome der Patienten zu verringern. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion wurde das erste Mal 1957 von Brantigan und Müller beschrieben. Sie behandelten Patienten bilateral mit einer Resektion emphysematös veränderten Lungengewebes ohne Beachtung von Lappengrenzen. Obwohl die Ergebnisse vielversprechend waren, wandten sich die Chirurgen von diesem Verfahren ab, da die Mortalitätsrate sehr hoch war. 20 Jahre später wurde dieses Verfahren wiederentdeckt und durch unterschiedliche Ansätze in Studien untersucht.</p> <p>Das Ziel der LVRS ist es, das emphysematöse Lungengewebe mit den größten morphologischen Schäden zu entfernen, um es gesünderen Abschnitten zu ermöglichen besser belüftet zu werden. Ziel der Volumenreduktion ist die Verbesserung der Atemmechanik [23-26].</p> <p>Durch das hohe wissenschaftliche Interesse kam es zur Publikation aus acht unterschiedlichen RCTs. Die umfangreichste Studie, die NETT-Studie, führt zu der hier beschriebenen Patientenpopulation, welche für dieses Verfahren am besten geeignet ist [22, 27-33].</p> <p>Dies sind Patienten mit einem fortgeschrittenen, oberlappenbetonten, heterogenen Emphysem, die in ihrer körperlichen Belastbarkeit stark eingeschränkt sind. Das Patientenkollektiv, das am ehesten von einer LVRS profitiert, wurde erst kürzlich in einem Übersichtsartikel zusammengefasst [34].</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung (...)</i></p> <p>Zusätzlich wurden noch andere Parameter in der NETT-Studie aufgeführt. So zeigte sich bei Patienten im Behandlungsarm (LVRS) mit oberlappenbetontem Emphysem und einem niedrigen präoperativen Belastungsniveau nach Rehabilitation eine geringere Mortalität und eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Verringerung der Symptome.</p> <p>Das Gegenteil zeigte sich bei Patienten ohne Oberlappenbetonung und einem hohen präoperativen Belastungsniveau nach einer Rehabilitation. Hier wies der Behandlungsarm (LVRS) eine höhere Mortalität auf, und die Verbesserung funktionseller Parameter war bei dieser Gruppe unwahrscheinlicher [22].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Bei der LVRS gibt es unterschiedliche Methoden und Herangehensweisen. Entweder wird dieser Eingriff invasiv über eine mediastinale Sternotomie (MS) oder minimalinvasiv ideoassiiert durch Thorakoskopie (VATS) durchgeführt. Sie kann unilateral, sequentiell bilateral oder bilateral in einer Prozedur angelegt sein. Im Jahr 2014 veröffentlichte das DIMDI hierzu einen HTA-Bericht, der die unterschiedlichen Daten zur LVRS übersichtlich zusammenfasst [35]. Einschränkend zum DIMDI HTA Bericht muss erwähnt werden, dass die Literaturrecherche nur bis zum Jahr 2012 reichte. Somit fanden die aktuellen Publikationen (gerade im Bezug auf die interventionellen Verfahren) keine Berücksichtigung.</p> <p><b>MS vs. VATS:</b></p> <p>Hinsichtlich des Endpunkts postoperative Komplikationen oder funktionelle Verbesserungen zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede der beiden Interventionsarten. Die Evidenz zeigt Vorteile hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausaufenthaltsdauer und unabhängige Lebensführung einen Monat nach Eingriff durch VATS. Doch im Bezug auf Re-Operationen aufgrund von Luffisteln, Auftreten von Hypoxämie und FEV1 nach zwölf Monaten weist die Interventionsart MS bessere Ergebnisse auf [35].</p> <p><b>Gestufte VATS (zwei unilaterale Eingriffe) vs. bilaterale LVRS mittels MS:</b></p> <p>Sowohl Wirksamkeit als auch Komplikationsrate sind vergleichbar bei beiden Methoden, jedoch führt die gestufte VATS zu längeren Krankenhausaufenthalten [35].</p> <p><b>LVRS durch Klammerung vs. LVRS mit Resektion von Lungengewebe:</b></p> <p>Insgesamt wurden in Bezug auf die Wirksamkeit und die Sicherheit keine Vorteile eines Verfahrens gegenüber dem anderen festgestellt. Die nicht-resektionale LVR dauert im Median um rund fünf Minuten kürzer, die Anästhesiedauer um rund 20 Minuten und die Krankenhausaufenthaltsdauer ist um rund drei Tage kürzer als bei der resektionalen LVR [35].</p> <p><b>Somit profitieren Patienten mit einem heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem von der LVRS. Sie müssen ein erniedrigtes Belastungsniveau präoperativ besitzen und in der Lage sein, einen invasiven oder minimalinvasiven Eingriff (VATS) zu verkraften.</b></p> <p>Endoskopische Verfahren wurden entwickelt, um den Vorteil der chirurgischen invasiven Emphysemtherapie mit den Vorteilen der minimalinvasiven Technik zu verbinden.</p> <p>Ein endoskopischer Eingriff per se weist eine geringere Häufigkeit an Komplikationen auf als bspw. eine invasive mediastinale Sternotomie und ist deshalb den invasiven Eingriffen, wenn möglich, vorzuziehen.</p> <p><b>Ventile:</b></p> <p>inspirierter Luft unterbunden, während das Entweichen von Luft bei Expiration ermöglicht ist. Dadurch wird versucht einen Kollaps des behandelten Lappens (Atelektase) und eine damit einhergehende Lungenvolumenreduktion zu erzeugen.</p> <p>Nachgewiesen ist, dass eine ausgeprägte lobäre Volumenreduktion (im Idealfall eine lobäre Atelektasebildung) durch Ventilimplantation maßgeblich für die Verbesserung von jeweiligen Effektivitätsparametern in den zitierten Studien ist. Da durch den Komplettverschluss eines Lappens auch stets Gasaustauschfläche innerhalb der Lunge reduziert wird, ist die Ventilimplantation eine unilaterale Behandlung. Es</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>muss stets abgewogen werden zwischen Reduzierung des überblähten Volumens und dem Verlust von Gewebe, welches noch am Gasaustausch teilnehmen kann. Die Behandlung mit Ventilen ist nur dann effektiv, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: entweder es liegt keine kollaterale Ventilation des Ziellappens (gemessen mit Chartis [36]) über interfissurale Parenchymbrücken vor oder komplette Fissuren wurden durch HRCT (&gt; 90 % der Fissuren sichtbar im dünn-schichtigem HRCT in mindestens einer Achse (sagittal, axial oder koronar)) nachgewiesen [37-40].</p> <p>Die Frage des Vorliegens einer kollateralen Ventilation bzw. intakten Fissuren muss somit im Vorfeld mit zusätzlicher Diagnostik abgeklärt werden.</p> <p>Dies zeigen die Resultate der Chartis-Studie [36], bei der nur 32 % der eingeschlossenen Patienten eine negative kollaterale Ventilation (gemessen mittels Chartis-System) aufweisen, wobei die Sensitivität der Messung bei 86,1 % [41] bzw. 83,3 % [42] und die Spezifität bei 60,6 % bzw. 73,3 % liegen. Ein weiterer Faktor, der dazu führt, dass einige Patienten keine lobäre Atelektase entwickeln, ist der unvollständige Verschluss des Lappens [43]. In einem hoch selektierten Patientenkollektiv mit vorgeschalteter Diagnostik (HRCT: komplette Fissuren bestätigt; Chartis: Nichtvorliegen von kollateraler Ventilation), das im Rahmen der Believer-Hlfi-Studie [44] mit Zephyr-Ventilen behandelt wurde, konnte eine vollständige lobäre Atelektase nur in 28 % und eine partielle, segmentale Atelektase nur in 20 % der Patienten erreicht werden [44].</p> <p>Ventile eignen sich für unilaterale Behandlung in den weniger perfundierten Lungenflügeln [45] bei Patienten mit ausgeprägtem heterogenem Emphysem und intakten Fissuren [37, 39] und dem Nichtvorliegen einer kollateralen Ventilation [36]. Dieses Patientenkollektiv profitiert von der Behandlung mit Ventilen, wenn eine totale lobäre Ventilokklusion aller zum Ziellappen führenden Bronchien erfolgt. In der VENT-Studie [39] waren diese Kriterien noch nicht bekannt, bzw. nicht als Selektionskriterien angeführt. Deshalb zeigte diese Studie, dass nur 19,2 % der behandelten Patienten von der Behandlung profitieren (6MWT <math>\Delta</math> von Baseline an 12 Monaten <math>\geq</math> 15%), wenn im Vorfeld nicht die entsprechende Diagnostik angewandt wird.</p> <p>Folgende Tabellen zeigen die patientenrelevanten Parameter aus publizierten Studien in der entsprechenden selektierten Patientenpopulation. Da sowohl die VENT-[37] als auch die Chartis-Studie [36] eine breitere Patientenpopulation einschlossen, werden in den Tabellen lediglich die Subgruppenanalysen entsprechend der zuvor beschriebenen Patientenselektion aufgeführt.</p> <p>Bis dato wurde nur eine randomisierte Studie (Believer Hlfi) mit Ventilen durchgeführt, in der alle Kriterien bei der Patientenselektion berücksichtigt wurden [44].</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte bei einer geringen Anzahl von Patienten gezeigt werden, dass gut selektierte Patienten bis zu fünf Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen [48].</p> <p>Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt:</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In den hier genannten Studien wurden die Patienten unilateral in einem Lappen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>behandelt. Der unilaterale Kompletverschluss eines Lappens wurde von einer Arbeitsgruppe mit einem bilateralen Teilverschluss zweier Lappen verglichen [45]. Es wurde gezeigt, dass der unilaterale Kompletverschluss eines Lappens dem bilateralen Teilverschluss zweier Lappen überlegen ist.</p> <p>Vergleich unilateraler Kompletverschluss vs. bilateralen Teilverschluss</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In den dargestellten Studien wurden ausschließlich Patienten mit heterogenem Emphysem eingeschlossen. Die strukturelle Veränderung der Lunge wurde visuell geprüft. Die morphologische Verteilung des Emphysems wurde retrospektiv auch in der EU VENT ausgewertet. So wurden die HRCT-Bilder von 20 Patienten mit nachgewiesenen kompletten Fissuren und vollständigem Verschluss eines Lappens auf Heterogenität überprüft. Die Resultate weisen darauf hin, dass signifikante Verbesserungen in den überprüften Parametern bei heterogenem Emphysem, nicht jedoch beim homogenen Emphysem erreicht werden können [37].</p> <p>Im Allgemeinen muss das Sicherheitsprofil der Ventile aus den publizierten Studien als akzeptabel angesehen werden. Eine zusammenfassende Arbeit führt die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse 90 Tagen nach Implantation von Ventilen auf [43]. Diese Arbeit bezieht sich auf zwei veröffentlichte randomisierte Studien mit Zephyr-Ventilen [37, 39] und eine Studie mit Spiration-Ventilen [40].</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach Eingriff [43]</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Andere relevante Komplikationen bei Zephyr-Ventilimplantation waren Ventilmigration, Aspiration und Abhusten der Ventile. Die Häufigkeit lag bei 14 % in der US Population der VENT-Studie [39] und bei 12,6 % in der europäischen Population der VENT-Studie bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [37].</p> <p>In der VENT Studie zeigten sich folgende Ereignisse nach 90 Tagen Beobachtungszeit:</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die häufigste Komplikation in Verbindung mit Ventilen ist der Pneumothorax, der aufgrund einer Atelektase entsteht.</p> <p>In der VENT-Studie war die Anzahl der Pneumothoraces relativ gering, 4,2 % in der amerikanischen Population [39] und 4,5 % in der europäischen Population [37]. Dies resultiert daraus, dass bei 43,8 % der eingeschlossenen Patienten aufgrund ungenauer Platzierung der Ventile keine komplette lobäre Okklusion erreicht werden konnte. Darüber hinaus hatten 33 % der Patienten keine geschlossenen Fissuren im behandelten Lappen.</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass in den veröffentlichten RCTs die Patientenselektion nicht dem jetzigen Wissenstand entsprach, ist es notwendig, in die Sicherheitsbetrachtung auch andere Veröffentlichungen miteinzubeziehen.</p> <p>In der Publikation zur Behandlung von Pneumothoraces nach Ventilimplantation postulieren die Autoren die Hypothese, dass durch bessere Patientenselektion und optimale Ventilimplantation die Rate an Pneumothoraces ansteigen wird und in der klinischen Routine derzeit von einer Pneumothoraxrate von ca. 30 % auszugehen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ist [49].</p> <p>Das Risiko eines Pneumothorax scheint bei Implantation von Ventilen in den linken Lungenflügel höher. Die Dauer des Pneumothorax, welcher meistens im nicht behandelten Lappen auf der behandelten Seite entsteht, wird im Median mit 11 Tagen (2–73 Tagen) angegeben. Die Behandlung des Pneumothorax umfasst das Platzieren einer Drainage und in vielen Fällen die Explantation eines oder mehrerer Ventile. Dies hängt davon ab, wie langanhaltend (&gt; 7 Tage) und stabil der Luftstrom austritt. Seltener ist eine videoassistierte Thorakoskopie oder ein chirurgischer Eingriff nötig [49].</p> <p>Bei 68 % der Patienten bestand ein Pneumothorax über &gt; 7 Tage hinweg. Im Median wird die Dauer bis zum Auftreten des Pneumothorax mit 2 Tagen (0–272 Tagen) angegeben [50].</p> <p>Auch wenn der Großteil dieser Pneumothoraces behandelbar ist, ist der Zeitpunkt des Auftretens ausschlaggebend für die optimale medizinische Versorgung, vor allem wenn man bedenkt, dass diese Komplikation nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auftreten kann.</p> <p>Eine weitere deutsche Arbeitsgruppe präsentierte ihre Erfahrungen mit Pneumothoraces nach Ventileinlage auf dem ERS 2014 in München. Von 103 behandelten Patienten hatten 17 Patienten die im Folgenden dargestellten 23 Ereignisse [51]:</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Diese Daten zeigen eine mediane Länge des Krankenhausaufenthaltes von 27,9 Tagen und die notwendigen invasiven Behandlungen eines Pneumothorax nach Ventilimplantation.</p> <p>Auch wenn Ventile sehr gute Ergebnisse in einem hochselektierten Patientenkollektiv (ohne kollaterale Ventilation und heterogenes Emphysem) erreichen können, zeigen diese Daten eindrucksvoll, dass der Großteil der Patienten (homogenes Emphysem und/oder kollaterale Ventilation, entspricht Schätzungen nach ca. 66% der Patienten[43]) nicht von der Einlage von Ventilen profitiert.</p> <p><b>In Studien wurde gezeigt, dass von dem Verfahren mit Ventilen Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem und Minderperfusion in einem Ziellappen profitieren. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation aufweisen oder es muss eine Fissurenintegrität bestehen.</b></p> <p><b>Coils</b></p> <p>Coils wurden entwickelt, um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen zu restituieren. Ziel ist es dabei, im Behandlungslappen 10-14 RePneu® Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig zu implantieren. Die Funktion des behandelten Lappens wird dabei verbessert und trotzdem wird der Parenchymverlust mit Auswirkungen auf den Gasaustausch sehr gering gehalten. Deshalb wurde in allen prospektiven Studien die bilaterale Erkrankung des Emphysems mit RePneu® Coils bilateral behandelt.</p> <p>Das verdeutlicht, dass der Wirkmechanismus der Coils mehr beinhaltet als lediglich die „Lungenvolumenreduktion“ erkrankten Gewebes, sondern vor allem mechanisch die Elastizität der Lunge erhöht. Das Verfahren ist ein nicht blockierendes</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Verfahren, und die Verbesserung der Gewebespannung wird unabhängig von der Fissurenintegrität erreicht. Somit besteht ein Vorteil des Verfahrens darin, dass es unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation einsetzbar ist.</p> <p>Laut CE-Zulassung dient das RePneu® Coil-System der Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Lungenfunktion und der Lebensqualität von Patienten mit sowohl heterogenem als auch homogenem Emphysem [19].</p> <p>Die erste Machbarkeitsstudie mit RePneu® Coils war in zwei Phasen aufgeteilt.</p> <p>In der ersten Phase wurden die Patienten in zwei Sitzungen bilateral mit durchschnittlich 4,9 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätspunkte wurden mäßig verbessert, doch die Sicherheitsendpunkte zeigten, dass die Prozedur bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem sicher und machbar ist [52].</p> <p>In der zweiten Phase wurden Patienten mit heterogenem Emphysem bilateral mit durchschnittlich 10 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätsparameter zeigten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte. Die Behandlung der zweiten Seite verbesserte die Einmonatsergebnisse der einseitigen Behandlung relevant [53].</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie, RESET, weiter bestätigt [54]. Eine offene Multicenter-Studie zeigte darüber hinaus gleichbleibend gute Ergebnisse bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [55]. Die Ergebnisse der PneumRx-Studien sind in folgender Tabelle zusammengefasst:</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In dem derzeit einzig publizierten RCT, RESET, konnten klinisch und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit Coils behandelten Patienten und der lediglich medikamentös behandelten Kontrollgruppe gezeigt werden [54].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET-Studie waren deutlich geringer als bei frühen Meldungen anderer endobronchialer Methoden und weitaus geringer als bei chirurgischen Verfahren. Es konnten keine Unterschiede im Auftreten von SUE zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Eine post hoc durchgeführte CT-Analyse der CLN0011-Patienten zeigte klinisch signifikante Verbesserung nach 12 Monaten für Patienten mit homogenem Emphysem sowie für Patienten mit heterogenem Emphysem. Zwischen beiden Gruppen konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden [55].</p> <p>Eine weitere Studie, die nur Patienten mit einer homogenen Emphysemausprägung einschloss, zeigte klinisch relevante und signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (+61m im 6MWT mit einer Ansprechrate von 70 % und -15 Punkte im SGRQ mit einer Ansprechrate von 70 %) nach bilateraler Coileinlage mit im Median 11 Coils pro Lappen [56].</p> <p>In einer retrospektiven Untersuchung der Studienarme der NETT-Studie im Vergleich zur Coileinlage bei Patienten mit homogenem Emphysem (gepoolte Daten aus RESET, CLN0011 und CLN0012) kamen die Autoren der NETT-Studie zu dem</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Schluss, dass die Therapie durch Coileinlage über 12 Monate hinweg gleichbleibend gute Ergebnisse erzielt. Im Bezug auf das Überleben scheint die Coiltherapie der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei homogenen Emphysem überlegen [57].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit RePneu® Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen [58].</p> <p>Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt:</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Coiltherapie anhaltend ist, wenn die Patienten bilateral behandelt werden. In einer retrospektiven Analyse von 17 in der versorgungsmedizinischen Routine unilateral behandelten Patienten der Universität Heidelberg zeigten sich über drei Monate verbesserte Effektivitätsparameter. Die Verbesserung hielt aber (bei unilateraler Behandlung) nicht 12 Monate an [59].</p> <p>Die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil von RePneu® Coils wurden im bisherigen publizierten klinischen Entwicklungsprogramm mit etwa 119 bilateral behandelten Patienten nachgewiesen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit RePneu® Coils entspricht in etwa dem der Sham-Bronchoskopie, die in der EASEStudie durchgeführt worden ist [55].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die geringe Anzahl an Pneumothoraces, die nach Coilimplantation auftraten, zeigte sich meist zeitlich kurz nach Implantation [60]. In 3,8 % traten sie innerhalb von 30 Tagen auf. Spät auftretende Pneumothoraces sind selten (2,1 % in 30-180 Tagen, 0,4 % in &gt; 180 Tagen nach Intervention). Grundsätzlich werden auftretende Pneumothoraces darauf zurückgeführt, dass das Implantat zu dicht an der Pleura platziert wurde. Auf die korrekte Implantationstechnik wird in der Gebrauchsanweisung hingewiesen.</p> <p>Die am häufigsten auftretenden UE nach Coilimplantation sind milde Hämoptysen in 74 % der Patienten. Diese sistieren spontan und stellen nur in seltensten Fällen die Grundlage für ein SUE dar (in 0,4 % der Fälle) [58, 60].</p> <p>In den publizierten Studien zur Coiltherapie war die Entfernung jeweils eines Coils bei zwei Patienten (1,3 %) (von im Mittel 20 implantierten Coils) nach Implantation notwendig. Einem der beiden Patienten wurde eine Coil 16 Tage nach der Behandlung der zweiten Lungenseite bronchoskopisch entfernt, bei dem zweiten Patienten wurde ein Tag nach der Behandlung der zweiten Lungenseite eine Coil chirurgisch entfernt. Somit ist die Notwendigkeit zur Explantation als äußerst gering anzugeben.</p> <p><b>Die interventionelle Lungenemphysemtherapie mit RePneu® Coils ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung sicher und effektiv.</b></p> <p>Die oben beschriebenen Ergebnisse beruhen zwar nicht ausschließlich auf RCTs; sie sind aber im Rahmen der nach § 137c SGB V anstehenden Bewertung zu berücksichtigen. Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sind Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Rahmen von Verfahren nach § 137c SGB V auf breiter Grundlage zu treffen (BSG, Urteil vom 17.12.2013, B 1 KR 70/12 R, Rn. 23). Unter 'kontrollierten klinischen Studien' sind dabei auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich, zum Beispiel durch die Minimierung eines Auswahlbias, geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich obligater Publikation der Ergebnisse herzustellen (BSG, a.a.O., Rn. 22).</p> <p><b>Darüber hinaus sind die Publikationen zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</b></p> <p>Die STIC-Revolens-Studie ist abgeschlossen, die ersten Resultate werden im Mai 2015 und die entsprechende Publikation im Laufe des Jahres erwartet. Der Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW-Studie ist abgeschlossen, und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase, die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Des Weiteren hat PneumRx eine europäische, prospektive, Beobachtungsanwendungs-Studie (NCT01806636) aufgesetzt, die die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von RePneu® Coils in täglicher klinischer Routine fortsetzen soll. Folgende Länder schließen derzeit in die Studie ein: Deutschland, Großbritannien, Israel, Spanien, Schweiz. Weitere Länder werden im Laufe der Zeit integriert.</p> <p>Bei den Prüfern handelt es sich um zugelassene Ärzte, die entweder interventionelle Bronchoskopiker oder Thoraxchirurgen sind. Die teilnehmenden Zentren müssen über Einrichtungen verfügen, in denen eine interventionelle Bronchoskopie durchgeführt werden kann und die das RePneu® -Verfahren anbieten.</p> <p>Die Teilnehmer der Studie sind Patienten, die für das RePneu® - Verfahren geplant sind und die der Erfassung ihrer klinischen Daten im Register zugestimmt haben. Geplant ist, dass das Register 1000 Patienten mit bis zu 5 Jahren Nachbeobachtungszeit umfasst. Die Endergebnisse werden 2021 erwartet.</p> <p><b>Zusammenfassend ist festzustellen, dass von dem Verfahren mit RePneu® Coils Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem profitieren unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Eine zusätzliche Diagnostik über die Standardverfahren hinaus ist zur Evaluation der Patienten nicht notwendig.</b></p>
Lang	<p>Ventile: nach Ausschluß der kollateralen Ventilation für Patienten mit inhomogenem oberlappenbetontem Emphysem</p> <p>Coils: unabhängig von kollateraler Ventilation, Residualvolumen &gt; 200 %</p>
Uptake	<p>Siehe Uptake Medical Statement (Kapitel III Angänge)</p>
Pulmonx	<p>Die Behandlungspfade zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem sollten die Wahl der Behandlung gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einstufen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><b>Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)</b></p> <p>Eines der Ziele der NETT-Studie [25,26] war es die Charakteristika der Patienten zu untersuchen, die wahrscheinlich von einer LVRS profitieren würden. Insgesamt wurden 16 vorab definierte Faktoren im Laufe der Studie analysiert (z.B. Alter, Prozentanteil des FEV1-Vorhersagewerts, Partialdruck des arteriellen Kohlendioxids, Prozentanteil des Vorhersagewerts des Residualvolumens, Verteilung der Perfusion auf Radionuklid-Scans der Lunge, Homogenität oder Heterogenität des Emphysems auf CT-Aufnahmen, Vorliegen oder Fehlen von Hyperinflation auf Röntgenaufnahmen des Thorax).</p> <p>Letztendlich erwiesen sich zwei Faktoren als die bestimmenden Einflüsse auf die Zuweisung zur Behandlungsgruppe: das Vorliegen eines Emphysems der Oberlappen und eine geringe körperliche Belastungsfähigkeit nach pulmonaler Rehabilitation. Die abschließende Analyse der wesentlichen Ergebnisse der Studie nahm diese beiden dichotomen Variablen auf, um einen Leitfaden für die Auswahl geeigneter LVRS-Patienten zu geben.</p> <p>Die NETT-Studie zeigte, dass die Patienten, die am meisten von der LVRS hinsichtlich Überleben und funktioneller Verbesserungen profitieren diejenigen waren, die ein oberlappenbetontes Emphysem hatten und eine geringe körperliche Belastungsfähigkeit aufwiesen.</p> <p>Unter den Patienten ohne oberlappenbetontes Emphysem und mit hoher körperlicher Belastungsfähigkeit, lag die Sterblichkeit der Behandlungsgruppe (LVRS) höher als in der Kontrollgruppe (Standardtherapie) (Risk ratio 2,06; p=0,02).</p> <p>Darüber hinaus zeigte sich bei einer Interimsanalyse der NETT-Studie, dass speziell die Patienten mit einem sehr geringen FEV1-Wert (&lt;20% des Vorhersagewerts) und einer sehr geringen Diffusionskapazität (&lt;20% des Vorhersagewerts) oder nicht-heterogenem Emphysem ein sehr hohes Risiko hatten während des Eingriffs zu sterben. Nachdem diese Subgruppe identifiziert worden war, empfahl das „Data and Safety Monitoring Board“ (DSMB) den sofortigen Ausschluss dieser Subgruppe aus der Studie.</p> <p>Die LVRS ist daher ungeeignet für die Behandlung dieser Patientengruppe.</p> <p>Standard-Einschlusskriterien der LVRS [24] sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter ≤80 Jahre</li> <li>• Schweres heterogenes Emphysem, bevorzugt oberlappenbetont mittels HRCT diagnostiziert</li> <li>• Atemnot in Ruhe oder bei minimaler körperlicher Aktivität (mMRC-Score ≥3)</li> <li>• Moderate bis schwere Obstruktion mit FEV1-Werten ≤45% aber &gt;20% der Vorhersagewerte</li> <li>• RV &gt; 180% des Vorhersagewerts und totale Lungenkapazität &gt; 120% des Vorhersagewerts</li> <li>• PaO<sub>2</sub>-Werte &gt; 45 mmHg</li> <li>• Beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit aber 6MWT-Gehstrecke &gt; 140 Meter</li> <li>• ASA-Score ≤3</li> <li>• Rauchstopp für mindestens vier Wochen</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Standard-Ausschlusskriterien der LVRS sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI &lt;18, &gt;29</li> <li>• Schweres homogenes Emphysem ohne Zielgebiet für die LVRS per HRCT-Scan</li> <li>• Notwendigkeit der Atemunterstützung</li> <li>• DLCO &lt; 20 % des Vorhersagewerts bei Anwendung der Ein-Atemzug-Methode</li> <li>• Bedeutsame Bronchitis mit gesteigertem Inspirationswiderstand und/oder erhöhter täglicher Auswurfbildung</li> <li>• PaO<sub>2</sub>-Wert in Ruhe &gt; 55 mmHg</li> <li>• Pulmonale Hypertonie mit mittlerem PA-Druck &gt;35 mmHG oder maximaler systolischer PA-Druck &gt;50 mmHg diagnostiziert mit Doppler-Echokardiographie</li> <li>• Vorliegen einer jeglichen Komorbidität, die das operative Risiko erhöht</li> <li>• Krebserkrankungen mit einer Lebenserwartung &lt; 12 Monate</li> </ul> <p>Insgesamt wurde eine bedeutende kurzfristige Morbidiät und Mortalität mit der LVRS in Verbindung gebracht [49]. Darüber hinaus sind die mit der LVRS assoziierten Kosten nahezu untragbar und lassen die Behandlung als Option zur LVR wenig vielversprechend erscheinen [19].</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten sollte die LVRS unserer Ansicht nach als LVR-Zweitlinientherapie bei Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem in Erwägung gezogen werden, wenn andere LVR- Behandlungsoptionen ungeeignet oder ineffektiv sind.</p> <p><b>Behandlung mit Endobronchialventilen (EBV unter Anwendung von Zephyr®-Ventilen)</b></p> <p>Einweg-Endobronchialventile, die in die Atemwege eingesetzt werden stellen die am besten erforschten Implantate dar, die es zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion gibt. Ihr Wirkmechanismus ist bekannt: die Förderung der Atelektase des zu behandelnden Lungenareals durch Verhinderung der regionalen Einatmung bei gleichzeitiger Möglichkeit zur Ausatmung und Drainage von Sekreten [24].</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit der Endobronchialventile (Zephyr®) sind bislang in drei RCTs [4,29,33] und einer Vielzahl prospektiver Fallserien mit Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren [50] untersucht worden.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse dieser Studien existieren klar definierte Faktoren, die den Erfolg der EBV-Therapie in spezifischen Patiententypen vorhersagen. Die Patienten, die den größten klinischen Nutzen aus der EBV-Therapie ziehen sind diejenigen mit keiner oder geringfügig vorhandener kollateraler Ventilation von benachbarten Lungenlappen. Bei diesen Patienten kann die Strategie des lobären Verschlusses unter Abschottung des zu behandelnden Lungenlappens mit Hilfe mehrerer Ventile verfolgt werden.</p> <p><u>Der Patientenselektionsprozess zur Behandlung mit den Zephyr® Ventilen</u></p> <p>Die Behandlung mit Endobronchialventilen kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die folgende Eigenschaften aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Residualvolumen von &gt; 180% des Vorhersagewerts und</li> <li>• FEV<sub>1</sub>-Werte zwischen 15% und 45% des Vorhersagewerts</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Eine Computertomographie wird durchgeführt (eventuell auch ein Perfusions/Ventilationsscan), um das Vorliegen des Emphysems zu verifizieren, seine Verteilung (heterogen, homogen) zu bestimmen und die für die Behandlung möglicherweise geeigneten Lungenlappen zu identifizieren. Die vorläufige Identifikation der möglichen Ziellappen kann visuell mittels der CT-Aufnahmen erfolgen.</p> <p>Vor der Implantation der Endobronchialventile wird mit Hilfe des Chartis-Systems katheterbasiert, während einer Bronchoskopie, das Vorliegen kollateraler Ventilation (CV-Status) in den möglichen Ziel-Lungenlappen abgeklärt. Der erste mögliche Lungenlappen wird untersucht und der CV-Status (CV- oder CV+) bestimmt. Bei negativem CV- Befund (keine oder sehr geringe CV) wird der Lungenlappen, bzw. werden alle Lungensegmente in diesem Lappen, durch die Einlage von Ventilen behandelt.</p> <p>Bei positivem Befund (CV+) wird der nächste Lungenlappen untersucht. Bei negativem CV-Befund in diesem Lungenlappen werden dessen Segmente behandelt, bei positivem Befund wird der Patient von der EBV-Behandlung ausgeschlossen.</p> <p>Dank des guten Verständnisses der Wirkweise der EBV-Behandlung und der Verfügbarkeit des Chartis Untersuchungssystems zur Abklärung der kollateralen Ventilation, kann das Ergebnis der EBV-Behandlung mit großer Sicherheit vorausgesagt werden (Chartis zeigte in Studien ein Genauigkeitsgrad von 75% bis 90% bei der Vorhersage ob eine bedeutende Volumenreduktion im Ziellappen erreicht würde [30,31]).</p> <p><b>Endobronchiale Coils</b></p> <p>Das Wirkprinzip der endobronchialen Coils ist nicht geklärt, weshalb es schwierig ist die Patientenpopulation zu beschreiben, bei der die Behandlung am effektivsten ist oder die Therapieresponder-Kriterien zu beschreiben, beziehungsweise Responder-Subgruppen zu definieren.</p> <p>Es gibt nur wenig Literatur, welche den Algorithmus beschreibt mit dem die Anzahl der implantierten Coils oder die Behandlungslokalisierung definiert werden und aufgrund dessen das Verfahren gegenwärtig bilateral angewendet wird. Möglicherweise geht dies auf eine kleine Studie zurück, die darauf hindeutete, dass unilaterale Behandlungen nicht effektiv sein könnten für die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit [51].</p> <p>Es wird angenommen, dass der vermutete Wirkmechanismus auf die Wiederherstellung der Elastizität der Lunge zurückzuführen ist, während zugleich die kleinen Atemwege offen gehalten werden und ein Kollaps der Atemwege während der Ausatmung durch das Torsionsmoment der Coil-Wicklungen verhindert wird.</p> <p>In einem kürzlich veröffentlichten Expertenreview kommentierten die Autoren den angenommen aber noch nicht erwiesenen Wirkmechanismus als hypothetisch: "the improvement of the lung elastic recoil is still a hypothetical mechanism of action, as no data are currently available to clinically support this. However, based on the nitinol properties of the coil, the lung recoil strength is thought to be significantly improved." [52].</p> <p>In ähnlicher Weise äußert sich eine kürzlich erschienene Publikation: "...Nevertheless, the mechanisms of action of the LVR coil are not fully understood and additional studies are needed to learn more about the lung compliance, elastic recoil and diaphragm function before and after LVR coil treatment." [53].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Eine weitere Veröffentlichung versuchte die Prädiktoren der erfolgreichen Behandlung mit Coils zu analysieren, indem Patienten in Therapieresponder und Therapieversager eingeteilt wurden. Unerwünschte Ereignisse wurden anscheinend nur in der Responder-Gruppe beobachtet, d.h. Blutungen, Lungenentzündungen und Pneumothoraces. Die Autoren kommentierten in der Folge dass das Wirkprinzip möglicherweise mit den unerwünschten Ereignissen assoziiert ist: „some indirect occlusive effects of irritated bronchial lumina by coils or secondary infection, hemorrhage, and so on, are also supposed to favor partial lung parenchymal shrinkage“. Allerdings geben die Autoren auch explizit an, dass das Wirkprinzip noch nicht bekannt ist: „the true mechanism of action of endobronchial coils is not yet well understood.“ [54].</p> <p>Der Einsatz der Coils benötigt eine (bisher nicht vollständig definierte) Menge Gewebe um optimal seine Wirkung zu entfalten, weshalb die Anwendung nicht indiziert ist wenn das Lungenparenchym bereits zu sehr zerstört ist oder falls große Bullae vorliegen [39].</p> <p>Aufgrund der Nähe zum Herzen werden Coils nicht in den linken oberen Bereich der Lunge (LB5) implantiert [55].</p> <p>Eines der publizierten Ausschlusskriterien ist „jedwede Einnahme von Clopidogrel oder Coumarinen“ [37,55], bzw. Patienten mit Clopidogrel-Medikation oder ohne Möglichkeit die Einnahme eine Woche vor der Behandlung zu stoppen („patients on clopidogrel or unable to stop treatment for 1 week before the procedure“).</p> <p>Es ist unklar, ob das Ausschlusskriterium gilt, weil der Patient Plättchenhemmer einnimmt oder weil der Patient die Plättchenhemmung nicht eine Woche vor der Behandlung unterbrechen kann. Ebenso wenig ist klar, wann die Patienten die Medikationen nach der Behandlung wieder einnehmen können, insbesondere vor dem Hintergrund der zeitlich versetzten bilateralen Behandlungen.</p> <p>Diese Einschränkung kann für das relevante Patientenkollektiv von Bedeutung sein, da es sich wegen seiner kardiovaskulären Komorbiditäten irgendwann möglicherweise interventionellen (katheterbasierten) Eingriffen unterziehen muss.</p> <p>Die verfügbare, publizierte klinische Evidenz zum Einsatz endobronchialer Coils stützt prinzipiell zunächst einmal die Behandlung <b>heterogener Emphyseme in den Oberlappen</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Slebos et al (2012) [55] nahmen 28 LVR-Eingriffe mit Anwendung der Coils in 16 Patienten mit heterogenem Emphysem vor. Vier Patienten wurden an einer Lunge, 12 Patienten an beiden Lungen in zwei zeitlich versetzten Eingriffen behandelt. Alle Behandlungen betrafen die Oberlappen der Lungen.</li> <li>• Herth et al (2010) [56] behandelten 11 Patienten mit insgesamt 21 Eingriffen. Dabei wurden Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem behandelt. Die Eingriffe umfassten auch Behandlungen an acht Unterlappen. Die Wirksamkeit erschien bei den Patienten mit heterogenem Emphysem höher als bei der Gruppe mit homogenem Emphysem.</li> <li>• In der RCT-Studie von Shah et al (2013) [37] wurden 47 Patienten in zwei Arme randomisiert, entweder in den Arm mit Behandlung unter Anwendung der endobronchialen Coils (23 Patienten) oder in den Arm mit Standardbehandlung. 21 Patienten des Arms mit Coil-Behandlung wurden einem bilateralen Eingriff unterzogen. Die Publikation zu den Studienergebnissen</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>enthält keine Angaben darüber wie viele Behandlungen die Unterlappen betrafen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deslee et al (2014) [57] behandelten 60 Patienten mit endobronchialen Coils, 55 davon bilateral. Die mediane Anzahl von implantierten Coils pro Lungenlappen lag bei 10. Bei 10 der 60 Patienten wurden Unterlappen behandelt. Daten zur Nachbeobachtung nach sechs Monaten waren für 9 dieser 10 Patienten verfügbar. Die Therapieansprache war bei diesen Patienten signifikant schwächer ausgeprägt als bei Patienten mit Behandlung der Oberlappen: FEV1 (+0,04±0,08L bei Unterlappen-Behandlungen vs +0,15±0,23L bei Oberlappen-Behandlungen; p=0,026)</li> <li>• Klooster et al (2014) [53] behandelten 10 Patienten mit homogenem Emphysem bilateral mit 20 Eingriffen und insgesamt 227 implantierten Coils. Dabei wurden nur Lokalisationen in den Oberlappen behandelt.</li> <li>• Hartman et al [58] berichten die 3-Jahres-Ergebnisse für 22 von ursprünglich 38 Patienten mit heterogenem Emphysem. Die Publikation enthält dabei keine Angaben über die Behandlungslokalisationen.</li> </ul> <p>Die verfügbare klinische Evidenz liefert daher nur wenige Informationen zur Frage der Behandlungseffekte endobronchialer Coils an Lokalisationen in den Unterlappen (nur 13 Patienten in den Publikationen +?). Die Verbesserung des FEV1 durch Coil-Behandlungen an den Unterlappen ist signifikant geringer als die Ergebnisse bei Behandlungen an den Oberlappen.</p> <p>Es liegen zudem nur sehr wenige Daten zur Behandlung von Patienten mit homogenem Emphysem vor: 10 Patienten bei der Publikation von Klooster (2014) [53] und 17 Patienten bei der Publikation von Deslee (2014) [57]. Diese Patienten hatten rein homogene Emphyseme, diagnostiziert durch quantitative CT-Analyse. Die Verbesserung im 6MWT war signifikant geringer in den Patienten mit rein homogenen Emphysemen (Deslee-Publikation).</p> <p>Die Patienteneinschlusskriterien der RCT-Studie (Shah et al (2013) [37]) mit 47 Patienten mit schwerem Emphysem sind breitgefächert und erlauben es nicht eine spezifische Patientengruppe zu identifizieren, die eher oder weniger wahrscheinlich von der Behandlung profitieren kann.</p> <p>Alle Patienten, die in dieser Studie mit Coils behandelt wurden hatten ein Residualvolumen &gt;220% des Vorhersagewerts.</p> <p>Einschlusskriterien der RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter ≥ 35 Jahre</li> <li>• HRCT-Scan zur Bestimmung der ein- oder beidseitigen Verteilung des Emphysems</li> <li>• HRCT-Scan zur Bestimmung der homogenen oder heterogenen Verteilung des Emphysems</li> <li>• Ein FEV1 ≤45% des Vorhersagewerts nach Dilatatoranwendung</li> <li>• Totale Lungkapazität &gt; 100% des Vorhersagewerts</li> <li>• Atemnot-Score ≥2 auf der mMRSK-Skala</li> <li>• Rauchstopp seit mind. 8 Wochen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien der RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des FEV1 &gt;20% nach Gebrauch eines Bronchodilatators</li> <li>• Diffusionskapazität für CO &lt;20% des Vorhersagewerts bei Anwendung der</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Ein-Atemzug-Methode</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte wiederkehrender, klinisch bedeutsamer Infektionen</li> <li>• Unkontrollierte pulmonale Hypertonie, definiert durch rechtsventrikulären Druck &gt;50mmHg oder nachgewiesen durch Echokardiogramm</li> <li>• Unvermögen eine Gehstrecke von &gt; 140 Meter in 6 Minuten zu bewältigen</li> <li>• Vorliegen anderer lebensbedrohlicher Erkrankungen (z.B. Lungenkrebs, Nierenversagen)</li> <li>• Kontraindikation für die Durchführung einer Bronchoskopie</li> <li>• Klinisch bedeutsame Bronchiektasen</li> <li>• Das Vorliegen von Bullae größer als ein Drittel des Lungenvolumens</li> <li>• Vorher durchgeführte LVRS, Lungentransplantation oder Lobektomie</li> <li>• Einnahme &gt; 20mg Prednisolon / Tag</li> <li>• Einnahme von Clopidrogel oder Unmöglichkeit der Clopidopgrel-Absetzung eine Woche vor der Behandlung</li> </ul> <p>21 von 23 Patienten des Behandlungsarms erhielten eine bilaterale Behandlung. Insgesamt wurden 410 Coils in 23 behandelte Patienten eingesetzt. Die Anzahl der Coils pro bilateral behandeltem Patienten betrug 18,5. Die Therapieansprache per SGRQ war im Studienarm größer als im Kontrollarm bei der Nachbeobachtung nach 90 Tagen (Intergruppendifferenz: 8,36 Punkte).</p> <p>Im Behandlungsarm erreichten mehr Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung des SGRQ-Scores (-8,11 in der Coil-Gruppe gegenüber 0,25 in der Kontrollgruppe, p=0,04), des Residualvolumens (-0,51 in der Coil-Gruppe gegenüber -0,2 in der Kontrollgruppe) und im 6MWT (51,15 Meter in der Coil-Gruppe gegenüber -12,39 Meter in der Kontrollgruppe) im Vergleich zur Gruppe mit Standardtherapie.</p> <p>Es wurde keine Subgruppenanalyse vorgenommen. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate.</p> <p><b>Endobronchialer Hydrogelschaum (ELS-Methode)</b></p> <p>O. Fruchter et al (2013) [40] untersuchten die pathologischen Eigenschaften der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Hydrogelschaum in explantierten Lungen von Patienten, die sich nach der bronchoskopischen ELS-Methode einer Lungentransplantation unterziehen mussten.</p> <p>Von 70 Patienten, die sich der ELS-Methode im Studienzentrum unterzogen erhielten fünf (im Alter von 56-67 Jahren) danach eine Lungentransplantation. In allen fünf Patienten zeigte sich ein ähnliches histologisches Muster an den Behandlungsstellen, in Form einer nicht-nekrotisierenden, granulomatöse Entzündung, die Epitheloidzellgranulome und Langhans-Riesenzellen enthielten, die beide auf Fremdkörperreaktionen hinweisen. Bei den drei Patienten, welche sich der ELS-Prozedur innerhalb der 12 Monate vor der Lungentransplantation unterzogen hatten wurde in den Alveoli Ablagerungen von Material gefunden, das auf Rückstände des Gewebeklebers hindeutet.</p> <p>Für die ELS-Therapie wurde gezeigt, dass sie eine Lungenvolumenreduktion erzielt und die Lungenfunktion sowie Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem homogenen und heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem verbessert, unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation.</p> <p>Die Wirksamkeit der ELS-Therapie ergibt sich unabhängig vom Vorliegen kollatera-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ler Ventilation. Dies wurde durch eine Analyse des Einflusses der interlobären Fissurintegrität auf die klinischen Endpunkte von Patienten in drei klinischen Studien bestätigt. Alle Patienten litten an schwerem, oberlappenbetontem Emphysem. Subjektive und objektive Messungen fielen bei den Patienten mit unvollständigen und bei den Patienten mit vollständigen Fissuren ähnlich aus. Die Fissuren waren vor dem Eingriff per CT-Scans analysiert worden. Dies bestätigt, dass die Fissurintegrität nur minimalen Einfluss auf die Wirksamkeit der ELS-Therapie hat [44]. Die Patienten wiesen nach 12</p> <p>Wochen eine Verbesserung des FEV1 von <math>19,1 \pm 21,5\%</math> und eine Verbesserung des SGRQ-Scores von 12 Punkten auf. Das Verfahren ist einfach durchzuführen und bedarf keiner langen Prozedur (<math>15,2 \pm 9,6</math> min) [42]. Im Gegensatz zum Einsatz von Endobronchialventilen ist das Einbringen des Hydrogelschaums allerdings nicht rückgängig zu machen. Daher sind eine optimale Patientenauswahl und Planung der Behandlungslokalisation essentiell.</p>
DGP	<p>Die Lungenvolumenreduktion als Therapieansatz bei einem fortgeschrittenen Lungenemphysem hat als Ziel die Minimierung.</p> <p>Das Ziel ist die Reduktion der Lungenüberblähung, die durch eine Instabilität der Atemwege mit konsekutivem expiratorischen Kollaps und „air-trapping“-Phänomen sowie durch die emphysematöse Zerstörung des Lungenparenchyms resultiert. Durch die Verminderung der Hyperinflation wird die elastische Rückstellkraft der Lunge optimiert und durch eine gesteigerte Effizienz der Diaphragma und Thoraxwandbewegungen die Atemmechanik verbessert. Dadurch wird die Belastungsdyspnoe vermindert und die Leistungsfähigkeit gesteigert.</p> <p>Primäres Ziel der Therapie des fortgeschrittenen Emphysems ist die Verbesserung der Lebensqualität. Die Behandlung eines COPD-Patienten soll die Symptome reduzieren, die Belastbarkeit verbessern und die Lebensqualität günstig beeinflussen.</p> <p>Folglich sind im besonderen diese patientenrelevanten Zielgrößen zu erwähnen:</p> <p>Reduktion von Symptomen (mMRC, CAT, SGRQ)</p> <p>Belastbarkeit (6MWT, Ergometrie)</p> <p>Lebensqualität SGRQ</p> <p>Die Endpunkte SGRQ und 6MWT wurden bereits vom IQWiG als valide und patientenrelevant anerkannt.</p> <p>Mittlerweile stehen hier die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) und die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) in der Behandlungsstrategie des Lungenemphysems zur Verfügung. Die Indikation zur Lungenvolumenreduktion kann bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und emphysematöser Zerstörung gestellt werden, die in der Bodyplethysmographie nach Lyse eine schwergradige Obstruktion mit einer FEV1 &lt; 45% sowie eine Lungenüberblähung mit einem Residualvolumen von 175-200% aufweisen. Je nach Emphysemverteilung, die durch eine Dünnschichtcomputer-tomographie sowie mit Hilfe unterschiedlicher Softwareprogramme quantifiziert und analysiert werden kann, kommen die unterschiedlichen Verfahren zum Einsatz.</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Indikation sollte im interdisziplinären Gespräch ermittelt werden.</p> <p>Von großer Bedeutung für die Wahl des Verfahrens ist dabei die Differenzierung zwischen einem heterogenen und einem homogenen Lungenemphysem. Während bei der heterogenen Emphysemverteilung mittlerweile mehrere Techniken der Lungenvolumenreduktion zur Verfügung stehen, gestaltet sich der Therapieansatz des homogenen Emphysems deutlich schwieriger und ist daher nicht etabliert und sollte außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.</p> <p><b>Endobronchiale Ventile (EBV):</b></p> <p>Eine Ventilimplantation stellt das am besten erforschte Verfahren dar, die es zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion gibt. Ihr Wirkmechanismus ist bekannt: die Förderung der Atelektase des zu behandelnden Lungenareals durch Verhinderung der regionalen Einatmung bei gleichzeitiger Möglichkeit zur Ausatmung und Drainage von Sekreten.</p> <p>Die Ventile werden in die zu behandelnden Bronchien eingebracht und erlauben es Luft und Sekreten während den Phasen des Ausatmens auszutreten, während in den Phasen des Einatmens der Zustrom von Luft verhindert wird. Das distal zu den verschlossenen Luftwegen gelegene Lungengewebe wird so von Luft entleert und kollabiert (Atelektase). Somit kommt es zur Volumenreduktion und zur Besserung der Atemmechanik.</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit der Ventile (Zephyr®) sind bislang in drei RCTs und einer Vielzahl prospektiver Fallserien mit Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren untersucht worden.</p> <p>Studienergebnisse zeigen klar definierte Faktoren, die den Erfolg der EBV-Therapie in spezifischen Patiententypen vorhersagen. Die Patienten, die den größten klinischen Nutzen aus der EBV-Therapie ziehen sind diejenigen mit keiner oder geringfügig vorhandener kollateraler Ventilation von benachbarten Lungelappen. Bei diesen Patienten kann eine Implantation mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit erfolgen.</p> <p>Eine Subgruppen-Analyse der Patienten, bei denen anhand von CT-Bildern (in Kompetenzlaboren anhand von HRCT- Scans) vollständige Fissuren diagnostiziert wurden (CV-) ergab, dass diese Patienten eine Verbesserung des FEV1-Wertes nach 6 Monaten von <math>16 \pm 21\%</math> im Vergleich zu <math>2 \pm 14\%</math> der Kontrollgruppe aufwiesen. Diese Verbesserung hielt bis zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten an.</p> <p>Auf Basis der Erkenntnisse dieser ersten RCTs wurde ein endoskopisches diagnostisches Verfahren zur Untersuchung kollateraler Ventilation in den Ziellungelappen entwickelt. Mittels des Chartis System gelingt eine endoskopische Messung der kollateralen Ventilation.</p> <p>Zwei prospektive, vergleichende, verblindete Studien wurden durchgeführt, um das Chartis Diagnosesystem prospektiv zu validieren (das Chartis System wies dabei eine 75- bis 90-prozentige Genauigkeit auf).</p> <p>Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse bestätigte die Wirksamkeit der Platzierung von EBV in einer ausgewählten Patientengruppe.</p> <p>Die in der Meta-Analyse berücksichtigten Outcomes schlossen die mittlere Änderung des FEV1, des 6MWT und des SGRQ- Fragebogens mit ein.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>In der Subgruppe von Patienten mit geringer kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität betragen die gepoolten, standardisierten mittleren Unterschiede:</p> <p>FEV1: 0.50 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.34 to 0.67), <math>p \leq 0,001</math></p> <p>6MWD: 0.29 (95% KI: 0.13 to 0.45), <math>p \leq 0,001</math></p> <p>SGRQ: -6.02 (95% KI: -12.12 to 0.06), <math>p = 0,05</math></p> <p>Diese Ergebnisse zeigten sich denjenigen der Subgruppe der Patienten mit CV (CV+) oder ohne Fissurenintegrität (FI-) überlegen.</p> <p>FEV1: 0.18 (95% KI: -0.16 to 0.52), I2 68%, <math>p = 0,30</math></p> <p>6MWD: 0.21 (95% KI: -0.004 to 0.43), I2 24%, <math>p = 0,05</math></p> <p>SGRQ: -2.43 (95% KI: - 6.18 to 1.32), I2 34%, <math>p = 0,20</math></p> <p>Bisher nur als abstract zur Verfügung stehen die Daten einer doppelt verblindete, mit einer Scheinbehandlung kontrollierte RCT-Studie. Bei 50 Patienten zeigte sich ein akzeptables Sicherheitsprofil und darüber hinaus eine signifikante Verbesserung des FEV1 im Vergleich zur Kontrollgruppe:</p> <p>25% absolute Verbesserung zu den Baselinewerten bei den behandelten Patienten, im Vergleich zu einer</p> <p>3,9% absoluten Verbesserung zu den Baselinewerten in der Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung (<math>p=0,01</math>).</p> <p>Hauptkomplikation der Ventilimplantation stellt der postinterventionelle Pneumothorax dar. Während die Pneumothoraxrate in der VENT Studie noch bei 4,2% in den ersten 90 Tagen lag, betrug sie im IBV US pilot trial 12,1% innerhalb des ersten Jahres. Dabei besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer Atelektase und eines postinterventionellen Pneumothorax.</p> <p>Durch eine Schrumpfung des behandelten Lungenlappens und der Notwendigkeit der Expansion des ipsilateralen Lappens kommt es durch Verwachsungen oder Bullae häufig zu einem Einriss des nicht behandelten Lungenlappens.</p> <p>Die Inzidenz des postinterventionellen Pneumothorax ist mittlerweile deutlich angestiegen und lag in einer retrospektiven monozentrischen Analyse im Jahr 2013 bei 23 %. Dies ist durch die verbesserte Patientenselektion zu erklären: Eine geringe Kollateralventilation begünstigt neben dem Erfolg auch das Auftreten eines Pneumothorax. Daher wiesen Patienten mit einem Pneumothorax nach Ventilimplantation eine überdurchschnittliche Volumenabnahme des behandelten Lungenlappens von 65 % auf. Dennoch ist der Pneumothorax eine Komplikation, die mit der Notwendigkeit einer Thoraxdrainage, einer längeren Hospitalisierung und zumeist mit weiteren Interventionen wie Rebronchoskopien oder videoassistierten Thorakoskopien assoziiert ist. Zudem ist ein Spannungspneumothorax eine lebensbedrohliche Komplikation. Patienten sollten daher für 48 bis 72 Stunden stationär überwacht werden.</p> <p>Vier weitere randomisierte klinische Studien laufen derzeit, die Studienergebnisse stehen noch während der Bewertungsphase zur Verfügung (LIBERATE Studie (NCT01796392), STELVIO Studie (NTR2876), TRANSFORM Studie (NCT02022683), IMPACT Studie (NCT02025205)).</p> <p><b>Thermische Lungenvolumenreduktion (Vaporbehandlung):</b></p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Vaporbehandlung ist eine implantatfreie minimal-invasive Technik zur Erzielung einer Lungenvolumenreduktion bei Emphysepatienten. Das System verwendet Wasserdampf zur präzisen Ablation ausgewählter emphysematöser Lungensegmente, resultierend in einer gezielten Volumenreduktion bei bilateraler mehrfacher Anwendung.</p> <p>Die Ablation erzeugt eine kontrollierte thermische Reaktion, die zu einer Initialen lokalen Entzündung führt. Darauf folgt eine permanente Reduktion von emphysematösem Gewebe und Luftvolumen durch lokale Fibrose und Kollaps des behandelten hyperinflatierten Parenchyms. Für die Bedampfung wird lediglich steriles Wasser verwandt, keine Chemikalien und keine Implantate.</p> <p>Das InterVapor System besteht aus einem Generator, der das Wasser für die Bedampfung erhitzt, einem Einmalkatheter für das Einbringen des Dampfes.</p> <p>Die VAPOR Studie hat gezeigt, dass die präzise Ablation von erkranktem Lungengewebe sicher erreicht werden kann und dass der einhergehende Heilungsprozess zu einer Reduktion von Lungengewebe und Luftvolumen führt, wodurch wiederum eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität erreicht wird. Die Studie zeigte bei 83% der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Respiratorische Beschwerden waren die häufigsten Nebenwirkungen nach der Behandlung; diese traten meistens in den ersten 30 Tagen auf. Dies ist übereinstimmend mit dem auf die Energieablation folgenden Heilungsprozesses mit Gewebereduktion.</p> <p>Die Ergebnisse der VAPOR Studie lassen vermuten, dass bei Patienten mit heterogenem oberlappenbetonten Emphysem die thermale Ablation bei einem akzeptablen Sicherheitsrisiko eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion, Lebensqualität und Belastbarkeit bewirkt.</p> <p>Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit InterVapor effektiv ist bei Patienten, die unvollständige Fissuren und eine kollaterale Ventilation haben.</p> <p>Eine Reevaluation der unilateralen Behandlung des Oberlappen zeigte die Möglichkeit auf, das Outcome weiterhin zu verbessern, und somit wurde entschieden, den STEP-UP trial im Jahre 2013 zu initiieren – eine kontrollierte randomisierte Studie. Klinische Daten scheinen zu zeigen, dass die Reduktion der Gesamtenergie und des behandelten Gesamtvolumen einen Prediktor für unerwünschte Ereignisse darstellt; daher werden beide Parameter signifikant verringert, um die Patientensicherheit für jede Behandlung zu erhöhen und um den höchsten Benefit für die Patienten nach einer sicheren zweiten Behandlung zu erreichen.</p> <p>Der bilaterale stufenweise Ansatz beinhaltet die Behandlung des schweren Emphysems durch das Verabreichen von Dampf in zwei Sitzungen anstelle von nur einer. Ergebnisse sind Mitte des Jahres zu erwarten.</p> <p><b>Polymerische Lungenvolumenreduktion</b></p> <p>Die Behandlung erfolgt durch Einbringen eines Hydrogelschaums in die Subsegmente des Ziellappens. Die Wirkung besteht in der Verursachung einer entzündlichen Reaktion mit konsekutiver Narbenbildung. Durch die damit einhergehende Schrumpfung erfolgt die Volumenreduktion.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>In einer prospektiven Studie wurden 25 Patienten mit einem heterogenen, in den Oberlappen betonten Emphysem behandelt. Bei 16 der 25 Patienten waren in der Folge Infiltrate in der Thoraxübersicht nachweisbar.</p> <p>Das Verfahren ist vom Vorhandensein intakter Fissuren unabhängig und stellt ebenso wie die Vaporbehandlung ein irreversibles Verfahren dar.</p> <p>Dosisabhängig wurden narbige Veränderungen in bis zu 60 ± 20% der behandelten Subsegmente gefunden, deren Ausmaß korreliert signifikant mit der prozentualen Verbesserung der FEV1 und der Lebensqualität.</p> <p>In einer weiteren Arbeit mit einer bilateralen bisegmentalen PLVR-Therapie konnte eine durchschnittliche Verbesserung des FEV1 um 31% nach 6 Monaten und 25% nach 12 Monaten erzielen. Eine Nachbeobachtung bis zu 2 Jahren nach PLVR Therapie zeigte zwar eine sukzessive Abnahme des Behandlungseffektes, allerdings im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung weiterhin gebesserte Werte. Auch Parameter der Lungenüberblähung und der Lebensqualität zeigten in dieser klinischen Untersuchung eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung.</p> <p>Aufgrund des ähnlichen Wirkprinzips entspricht das Nebenwirkungsprofil dem der Vaporbehandlung.</p> <p><b>Coils:</b></p> <p>Coils wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu generieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen wiederherzustellen. Ziel ist es dabei im Behandlungslappen 10-14 Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig zu implantieren.</p> <p>Das Verfahren ist unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation und gilt als irreversibel.</p> <p>Mehrere offene Multicenter Studien zeigten, dass die Effektivitätsparameter nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte aufwies. Darüber hinaus zeigten sich gleichbleibend gute Ergebnisse bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten.</p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen.</p> <p>Die positiven Ergebnisse wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie, RESET weiter bestätigt.</p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET Studie waren gering, Hauptkomplikation stellte eine COPD Exazerbation unmittelbar im Zusammenhang mit der Implantation dar.</p> <p>Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkung im Verlauf nach Coilimplantation sind milde Hämoptysen (2/3 der Patienten). Diese sistieren in der Regel spontan und stellen nur in seltensten Fällen die Grundlage für ein Intervention dar. Ausschlusskriterien für eine Coilimplantation sind Patienten, bei denen generell bronchoskopische Verfahren kontraindiziert sind, Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion, Patienten mit bekannter Nickel-Titan Allergie, Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko besitzen, Patienten mit Pulmonaler Arterieller Hy-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>pertonie sowie Patienten mit großbullösen Gewebeveränderungen</p> <p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Lungenvolumenreduktionschirurgie (LVRS):</p> <p>Erstmals 1954 beschriebene Lungenvolumen stellt als weiteres Verfahren die LVRS zur Verfügung.</p> <p>In der 2003 publizierten NETT („National Emphysema Treatment Trial“) konnte eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität durch die Lungenvolumenreduktionschirurgie bei Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem gezeigt werden. Den positiven Ergebnissen stand jedoch eine erhöhte postoperative Sterblichkeit von 7,9 % nach 90 Tagen gegenüber.</p> <p>2006 wurde eine Aktualisierung nach durchschnittlich 4,3 Jahren veröffentlicht. Die Gesamtmortalitätsrate betrug 0,11 Todesfälle pro Personenjahr im LVRS-Arm und 0,13 Todesfälle pro Personenjahr im Medikamenten-Arm. Das langfristige Überleben verbesserte sich nach LVRS trotz einer erhöhten Kurzzeitmortalität. Die Belastbarkeitsschwelle verbesserte sich um mehr als 10 Watt nach 1, 2 bzw. 3 Jahren in 23%, 15% und 9% aller Patienten nach LVRS im Vergleich zu 5%, 3% und 1% bei der medikamentösen Behandlungsgruppe. Gleichermaßen verbesserte sich auch die Lebensqualität.</p>
BVMed.	<p>Es gibt keine Leitlinien zur Emphysemtherapie. Somit gibt es derzeit auch keine Empfehlung der Fachgesellschaften, welche Patientencharakteristika für die entsprechenden Verfahren herangezogen werden sollten. Doch sind Ein- und Ausschlusskriterien relevanter Studien ein guter Hinweis, welche Patientengruppen für welches Verfahren in Frage kommen. Aufgrund der vielen verschiedenen Ausprägungen ist es wichtig, dass dem behandelnden Arzt verschiedene unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Es obliegt ihm die richtige Therapieoption für seinen Patienten zu wählen. Ein Ausschluss einzelnen Verfahren sollte daher möglichst vermieden werden.</p>
ÖGP	<p>Folgende Patientengruppen sind für die ELVR besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT, Leistungstest, und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>ELVR mit VENTILEN:</b> Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem und geschlossenen interlobären Fissuren und/oder fehlender kollateraler Ventilation. (gemäß CE Zulassung)</li> <li>2. <b>ELVR mit COILS:</b> Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. (gemäß CE Zulassung)</li> <li>3. <b>ELVR mit DAMPFABLATION:</b> Patienten mit heterogenen Oberlappenbetonten Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation. (vorbehaltlich positiver Ergebnisse der aktuellen RCT mit modifiziertem Behandlungsalgorithmus)</li> <li>4. <b>ELVR mit POLYMERSCHAUM:</b> Patienten mit heterogenem, Lungenemphysem, unabhängig von kollateraler Ventilation. (vorbehaltlich weiterer klinischer Evidenz)</li> </ol>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><b>Ad 1. ELVR mit VENTILEN</b></p> <p>Die Ventile werden in die zu behandelnden Bronchien eingebracht und blockieren die Inspiration von Atemluft in emphysematöse Lungenareale, während sie die Expiration aus dem überblähten Lungengewebe zulassen (5). Das distal zu den verschlossenen Luftwegen gelegene Lungengewebe wird so von Luft geleert und kollabiert (Atelektase). Dies führt zu einer Entblähung mit Verbesserung der Zwerchfellfunktion und Redistribution von Ventilation in besser perfundierte Lungenareale. Die Luftnot des Patienten verringert sich während sich die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert (5).</p> <p>Das Einsetzen der Ventile schließt spätere chirurgische Eingriffe nicht aus. Die Ventile können auch Monate nach dem Einsetzen wieder entfernt werden.</p> <p>Die klinische Evidenz zum Einsatz der Ventiltherapie umfasst unter anderem abgeschlossene randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) (8,9,10), eine prospektive, multizentrische Studie (11), sowie gepoolte Analysen (12,13). In den Studien von Scirba et al. (8) und Herth et al. (9) zeigten sich ein statistisch signifikanter Nutzen für Patienten die mit Ventilen behandelt wurden. Entscheidend waren jedoch Subgruppenanalysen, die wertvolle Informationen zu den entscheidenden Faktoren lieferten, welche Patienten am meisten von der Ventil-Therapie profitierten. Der Grad der Lungenvolumenreduktion und damit assoziierte klinische Verbesserungen waren bei jenen Patienten am ausgeprägtesten, die auf Computertomographie-Bildern vollständige Fissuren der Lungenlappen aufwiesen (ein Surrogat für die Unversehrtheit interlobärer Strukturen) und bei denen die Platzierung von Ventilen zu einem vollständigen lobären Verschluss führte (13). So wurde die Bedeutung der „Kollateralen Ventilation“ zwischen benachbarten Lungenlappen identifiziert. Lungenlappen bei denen keine oder nicht-signifikante Luftströme (kollaterale Ventilation) zwischen Lungenlappen beobachtet wurden, konnten isoliert und in ihnen die größten Volumenreduktionen erzielt werden.</p> <p>Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde ein diagnostisches Verfahren zur Untersuchung kollateraler Ventilation in den Ziellungenlappen entwickelt, das Chartis-System, das über die Möglichkeiten der CT-Analyse hinausgeht (11,14). Das Verfahren beinhaltet die Isolierung des Ziellappens durch Inflation eines Ballonkatheters an der Öffnung des Ziellappens, um den expiratorischen Luftstrom zu messen. Ein anhaltender expiratorischer Luftstrom nach Inflation des Ballons legt das Vorhandensein kollateraler Ventilation (CV) nahe. Die Anwendung einer solchen standardisierten Prozedur zur Bestimmung der CV ist wichtig, da die Untersuchung der Fissurenintegrität mittels CT-Scans sehr unterschiedlich ausfallen kann.</p> <p>In einer prospektiven, verblindeten, kontrollierten Studie konnten Herth et al (11) die radiologischen und klinischen Outcomes des Einsatzes des Chartis Systems zur Planung der EBV-Behandlung bestätigen. Patienten, die als Therapieresponder mittel Chartis identifiziert wurden hatten eine Gesamt-Lungenvolumenreduktion von 752ml und eine Verbesserung des FEV1 von 16± 22% im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.</p> <p>Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse (12) bestätigte die Wirksamkeit der Platzierung von Einwegventilen bei ausgewählten Patientengruppen. Die Autoren schlossen solche Studien in ihre Analyse ein, die separate Daten zur Fissurenintegrität oder kollateralen Ventilation lieferten. Die in der Meta-Analyse berücksichtigten Outcomes schlossen die mittlere Änderung des FEV1, des 6MWT und des</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>SGRQ-Fragebogens mit ein.</p> <p>In der Gruppe von Patienten <b>mit geringer kollateraler Ventilation oder mit Fissurenintegrität</b> betragen die gepoolten, standardisierten mittleren Unterschiede:</p> <p>FEV1: 0.50 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.34 to 0.67), <math>p \leq 0,001</math></p> <p>6MWD: 0.29 (95% KI: 0.13 to 0.45), <math>p \leq 0,001</math></p> <p>SGRQ: -6.02 (95% KI: -12.12 to 0.06), <math>p = 0,05</math></p> <p>Die bisherigen Ergebnisse wurden vor kurzem in einer unabhängig durchgeführten, prospektiven RCT-Studie mit einer Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe validiert (10). <b>Es handelt sich hierbei um eine doppelt verblindete, mit einer Scheinbehandlung kontrollierte, RCT- Studie</b> mit 50 Patienten (GOLD 3 und 4), die ein heterogenes Emphysem und intakte interlobären Fissuren aufwiesen. Es zeigte sich ein akzeptables Sicherheitsprofil und darüber hinaus eine signifikante Verbesserung funktioneller Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe:</p> <p>25% absolute Verbesserung des FEV1 zu den Ausgangswerten bei den behandelten Patienten, im Vergleich zu 3,9% absoluten Verbesserung in der Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung (<math>p=0,01</math>).</p> <p>Diese Studie wurde auf dem Jahreskongress 2014 der European Respiratory Society (ERS) vorgestellt. Diese Daten waren bei dem letzten DIMDI HTA-Bericht naturgemäß noch nicht berücksichtigt worden. Die Veröffentlichung wird für das erste Quartal 2015 erwartet.</p> <p><b>Darüber hinaus ist auf vier weitere randomisierte klinische Studien zu verweisen.</b> Sie berücksichtigen die Erkenntnisse der VENT-Studien und anderer klinischen Studien hinsichtlich Patientenselektion und Erfordernissen der Behandlung.</p> <p><u>Die LIBERATE Studie</u> (NCT01796392) ist eine FDA IDE RCT-Studie zur EBV-Behandlung bei Patienten ohne kollaterale Ventilation im Vergleich zur Standardtherapie. Die Studie wird 183 Patienten einschließen.</p> <p><u>Die STELVIO Studie</u> (NTR2876) ist eine prospektive, randomisierte (1:1), kontrollierte Studie mit Cross-Over-Design. Die Patientenrekrutierung ist bereits abgeschlossen. Sie untersucht die Wirksamkeit der Lungenvolumenreduktion mittels Endobronchialventilen unter Berücksichtigung der bestmöglichen Selektionskriterien bei Patienten mit schwerem, heterogenem Lungenemphysem mit intakten interlobären Fissuren. Daten zur Nachbeobachtung nach sechs Monaten werden für Mai 2015 erwartet.</p> <p><u>Die IMPACT Studie</u> (NCT02025205): Improving Patient Outcomes by Selective Implantation of the Zephyr EBV - Study (IMPACT). Das Ziel dieser prospektiven RCT mit einem „one-way“ Cross-Over-Design, ist es die Wirksamkeit von Zephyr® Endobronchialventilen bei Patienten mit COPD und <b>homogenem</b> Emphysem zu untersuchen und mit der Wirksamkeit der Standardtherapie zu vergleichen. Die Patienten werden 12 Monate nachbeobachtet. Patienten des Kontrollarms werden nach sechs Monaten in den EBV-Studienarm überführt und sechs weitere Monate nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt ist die Variation des FEV1 zwischen der Baseline-Untersuchung und der Nachbeobachtung nach drei Monaten. Die sekundären Endpunkte sind die Lebensqualität, die körperliche Leistungsfähigkeit, Veränderungen der Atemnot (inklusive des BODE-Index), Volumenreduktion des Ziellungenlappens und sicherheitsbezogene Parameter.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach einer Ventilimplantation sind milde Hämoptysen, COPD-Exazerbationen, und der Pneumothorax (8,9). Diese unerwünschten Ereignisse treten gehäuft in den ersten 3 Monaten auf. Die Pneumothoraxrate beträgt 10,7% bei Patienten die eine erfolgreiche Lungenvolumenreduktion aufweisen (13). Das therapeutische Management erfolgt in der Regel nach intrahospitalen Standards. Eine entsprechende Handlungsempfehlung wurde kürzlich erstellt, um Ärzte in der klinischen Praxis im Umgang mit diesen Ereignissen zu unterstützen (15).</p> <p><b>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit VENTILEN bei bestimmungsgemäßer Anwendung als effektiv an, wiewohl die Veröffentlichung weiterer RCTs noch ausständig ist, jedoch im Laufe des Jahres erwartet wird.</b></p> <p><b>Ad 2. Coils</b> wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und die Gewebespannung zu restituieren (5). Ziel ist es dabei im Behandlungslappen zwischen den Segmentbronchien und der Pleura gleichmäßig 10-14 Coils zu implantieren. Das Verfahren ist ein nicht blockierendes Verfahren, die Verbesserung der Gewebespannung wird unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation erreicht. Während bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem in der Regel die Behandlung in einem Ziellappen ausreicht, ist bei Patienten mit homogenem Lungenemphysem eine bilaterale, sequentielle Therapie vorzuziehen.</p> <p>Die klinische Evidenz stützt sich auf eine Reihe von Wirksamkeitsstudien sowie auf prospektive, multizentrische, und randomisiert, kontrollierte Studien (16-21).</p> <p>Eine prospektive, offene multizentrische Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten, zeigte signifikante Verbesserungen in der Lungenfunktion, der Leistungsfähigkeit, und der Lebensqualität (17). Nach 6 und 12 Monaten betrug die Verbesserung des <b>SGRQ <math>-12.1 \pm 12.9</math> bzw. <math>-11.1 \pm 13.3</math> Punkte, die Verbesserung im 6- Minutengehtest <math>+29.7 \pm 74.1</math> und <math>+51.4 \pm 76</math> Meter, die Verbesserung der Lungenfunktion FEV1 <math>+0.11 \pm 0.20</math> L und <math>+0.11 \pm 0.30</math> L, sowie eine Abnahme des RV um <math>-0.65 \pm 0.90</math> L und <math>-0.71 \pm 0.81</math> L.</b> Eine post hoc Analyse erbrachte keinen Unterschied in den klinischen Ergebnissen bei Patienten mit homogenem im Vergleich zu heterogenem Emphysem. Das Ansprechen von Patienten mit homogenem Lungenemphysem wurde kürzlich durch eine weitere Studie bestätigt (18). Die signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten nach bilateraler Coileinlage lag in dieser Untersuchung bei 61m im 6MWT und -15 Punkte im SGRQ.</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden schließlich von einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bestätigt (19). In dieser Untersuchung konnten klinisch und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit Coils behandelten Patienten und der Kontrollgruppe nach 3 Monaten gezeigt werden:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Aus klinischer Sicht bemerkenswert ist, dass sowohl die Verbesserung des SGRQ (MCID, 4 Punkte) als auch des 6-Minutengehtests (MCID, 26Meter), in einer Größenordnung zu liegen kommt, die doppelt so hoch ist, wie der anerkannte „Minimal Clinically Important Difference“ (MCID) für diese beiden Parameter.</p> <p>Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in der o.a. RCT (19) sind in u.a. Tabelle</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>abgebildet.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In den ersten 30 Tagen nach der Intervention bestehen ein erhöhtes Infektionsrisiko und eine Pneumothoraxrate von 5 Prozent. Nach 30 Tagen ist das Risiko für unerwünschte Ereignisse auf dem Niveau der Kontrollgruppe einzustufen. Ähnliche Ergebnisse die Sicherheit der Intervention betreffend wurden auch in anderen Studien gezeigt (17,18).</p> <p>Darüber hinaus ist auf zwei weitere RCTs (NCT01608490, NCT01822795) zu verweisen, die <b>zum Zeitpunkt des Bewertungsverfahrens zum Abschluss bzw. zur Veröffentlichung gelangen werden</b>. Die Studie NCT01822795 ist bereits abgeschlossen und die ersten Resultate werden im Mai 2015 erwartet. Der Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT). Die Patientenrekrutierung der Studie NCT01608490 ist ebenso abgeschlossen, die Nachbeobachtungsphase dauert bis Ende 2015 an. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p><b>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit Coils bei bestimmungsgemäßer Anwendung als sicher und effektiv an, wiewohl die Ergebnisse der beiden großen RCTs noch ausständig sind.</b></p> <p><b>Ad 3. ELVR mit DAMPFABLATION</b> verwendet Wasserdampf zur selektiven Ablation ausgewählter emphysematöser Lungensegmente, resultierend in einer gezielten Volumenreduktion bei bilateraler mehrfacher Anwendung (5). Für die Bedampfung wird steriles Wasser verwendet.</p> <p>Derzeit sind lediglich Patienten mit Oberlappen-betontem Emphysem zur Behandlung mit diesem Verfahren vorgesehen. Der Dampf wird über ein Kathetersystem endoskopisch in die Zielregion abgegeben und produziert auf diesem Weg eine thermische Reaktion, die zu einer initialen lokalen Entzündung führt, gefolgt von einer permanenten Reduktion von emphysematösem Gewebe, lokaler Fibrose und Kollaps des behandelten überblähten Parenchyms (22). Der Therapieplan stützt sich auf einen individuellen personalisierten Behandlungsplan basierend auf einer HRCT des Patienten.</p> <p>Die klinische Evidenz stützt sich im Wesentlichen auf eine prospektive, multizentrische Studie von 44 Patienten (VAPOR Studie). Das Ziel dieser Studie war die Behandlung eines ganzen Oberlappen (lobar exclusion) in einer Prozedur bei einer Energiedosis von 10 cal/g (23). Es kam zu einer durchschnittlichen <b>Verbesserung des FEV1 von 17%, eine Reduktion des SGRQ von 14Pkt., des mMRC um 0.9 Pkt., und einer Reduktion des RV um 406ml</b>. Diese Ergebnisse wurden unabhängig von der kollateralen Ventilation erzielt (24). Insgesamt traten 29 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 19 der Patienten auf, davon handelt es sich um 24 respiratorische Ereignisse wie Pneumonie, COPD-Exazerbation, und Atemwegsinfektionen. Ähnlich der anderen o.a. Verfahren traten diese meistens in den ersten 30 Tagen auf.</p> <p>Derzeit untersucht eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie die sequentielle, segmentale, bilaterale Therapie als Möglichkeit, das Outcome der Patienten weiterhin zu verbessern (25). Bei jeder Behandlung werden 1-2 Segmen-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>te des Oberlappens bedampft, was das behandelte Volumen reduziert und die erwartete inflammatorische Antwort und somit das Nebenwirkungsprofil pro Sitzung weiter vermindern soll. Zwischen den Behandlungen sorgt ein 3-Monats-Intervall dafür, dass genug Zeit für das Verheilen und die Lungenvolumenreduktion vorhanden ist. Der Dampf wird mit einer maximalen Energie von 8,5 cal/g Gewebemasse (Range 7,5-8,5 cal/g) appliziert. Wegen der kürzeren Behandlungszeit von etwa 10 Minuten, ist eine Durchführung auch in Lokalanästhesie möglich.</p> <p>Zum Zeitpunkt dieser Stellungnahme ist die Rekrutierung der Step-up-Studie mit n = 69 Patienten (2:1 Kontrollgruppe) abgeschlossen. In der Studien-Behandlungsgruppe sind alle Erst- und Zweitbehandlungen durchgeführt worden. Die Monitorierung(?) von unerwünschten Ereignissen durch das unabhängige „Data Safety Monitoring Board“ zeigt ein positives Sicherheitsprofil. Das 12 Monats Studien Follow-up wird im September 2015 abgeschlossen sein. Derzeit stehen in dieser kontrolliert, verblindeten Studie noch keine Wirksamkeitsdaten zur Verfügung.</p> <p><b>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit Dampfablation bei bestimmungs- gemäßer Anwendung unter Berücksichtigung derzeit vorliegender Informationen des Data Safety Monitoring Board einer laufenden RCT als sicher an, bzgl. der Effektivität sind die Ergebnisse der derzeitigen RCT zur Beurteilung abzuwarten.</b></p> <p><b>Ad 4. ELVR mit Polymerschaum</b></p> <p>Der Polymerschaum (Hydrogelschaum) zur Lungenversiegelung, AeriSeal, wird in die peripheren Atemwege und Alveoli eingebracht, wo er polymerisiert (5). Das Produkt wirkt als „Gewebekleber“, welches physikalisch sowohl die kleinen Atemwege als auch die kollateralen Luftkanäle blockiert. Der Einsatz des Implantats führt im behandelten Areal zum Gebekollaps durch Absorbtionsatelektase. Die resultierende Volumenreduktion vergrößert sich durch die Absorption von Luft aus dem Hydrogelschaum. Das so vorgenommene Gewebe-Remodelling ist ein fortschreitender Prozess und nimmt ab dem Zeitpunkt der Implantation mehrere Wochen in Anspruch. Im Gegensatz zum Einsatz von Endobronchialventilen ist das Einbringen des irreversibel.</p> <p>Die erste Studie, die eine Lungenvolumenreduktion unter Einsatz des Polymerschaum-Verfahrens beschreibt wurde von Herth et al (26) publiziert. In dieser multizentrischen Studie unterzogen sich 25 Patienten (14/25 GOLD 3; 11/25 GOLD 4) dem Verfahren. Für die Nachbeobachtung nach sechs Monaten lagen Daten von 21 der 25 Patienten vor. 43% wiesen einen höheren als den FEV1 von 15% und mehr auf. Darüber hinaus erzielten 38% der Patienten eine Verbesserung von mehr als 50 Metern im 6MWT. Insgesamt zeigte sich, dass der klinische Nutzen bei Patienten im GOLD-Stadium 3 höher war als bei Patienten des GOLD- Stadiums 4.</p> <p>Kramer et al. (27) zeigten physiologische und funktionelle Verbesserungen nach dem Einsatz des Verfahrens bei Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem. Der Hydrogelschaum wurde in dieser Studie bilateral in vier Subsegmente eingebracht, zwei in jedem Oberlappen. Die Patientenpopulation der Studie beinhaltete 50% Patienten mit homogenem Emphysem und 50% mit heterogenem Emphysem der Oberlappen. Die Studie berichtete eine Volumenreduktion nach 3 Monaten von 895ml±484ml (p&lt;0,001). Nach 12 Monaten zeigte sich eine Verbesserung von 25-% im FEV1, eine Verbesserung im SGRQ von sieben Punkten und eine Reduktion des Residualvolumens von 10%. Die Nachbeobachtung zeigte eine</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>anhaltende Lungenfunktionsverbesserung bis zu zwei Jahren (28). Die Wirksamkeit des Verfahrens ergibt sich unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation (29).</p> <p>Die bislang einzige RCT wurde bedauerlicherweise mangels entsprechender Finanzierung vorzeitig abgebrochen. Zwischenergebnisse der ASPIRE RCT-Studie, bei der die Polymerschäum-Behandlung mit optimaler Standardtherapie verglichen wurde, wurden auf dem ATS- Kongress 2014 in San Diego vorgestellt. 94 Patienten wurden bis zum Zeitpunkt des Abschluss rekrutiert. 50% der Patienten waren Therapieresponder hinsichtlich der zentralen Endpunkte (FEV1, SGRQ und mMRC). Die durchschnittliche Verbesserung (bei 32 Patienten bei der Nachbeobachtung nach 6 Monaten) betrug mehr als 23% im FEV1 und 10 Punkte im SGRQ-Score.</p> <p>Ähnlich den Nebenwirkungen der Dampfablation ist auch hier auf eine häufig auftretende lokale und systemische Inflammation mit unerwünschten Ereignissen zu verweisen. 45% der Patienten in der Studie von Kramer et al. (27) zeigten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie akute COPD-Exazerbation, Pneumonie, und/oder Atemwegsinfektionen. 10% der Patienten sind verstorben.</p> <p><b>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit Polymerschäum als potentielle Behandlungsmöglichkeit zur ELVR an. Allerdings sind bzgl. der Effektivität und Sicherheit dieser Therapie weitere klinische Studien erforderlich, und der klinische Einsatz derzeit noch umstritten.</b></p>
VPK	<p>Folgende Patientengruppen sind für die unterschiedlichen Verfahren besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, CT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysem-erkrankung bedingt ist:</p> <p><b>Lungenvolumenreduktionschirurgie:</b></p> <p>Patienten mit einem <b>schweren heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem</b>, das zu einem Residualvolumen von &gt;150% vom Soll führt.</p> <p><b>Ventile:</b></p> <p>Patienten mit einem <b>schweren heterogenen Lungenemphysem</b> (RV &gt;150% vom Soll) und Minderperfusion in einem Ziellappen. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation über Gewebebrücken zu einem benachbarten Lungenlappen aufweisen (Messung mit dem Chartiskatheter) oder es muss eine Fissurenintegrität (Beurteilung mittels CT) bestehen. Die Ventiltherapie ist in Studien als unilaterale Therapie untersucht.</p> <p><b>Coils:</b></p> <p>Patienten mit schwerem <b>homogenem oder heterogenem Lungenemphysem, das zu einem Residualvolumen von &gt; 175% vom Soll</b> führt - unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Pulmonale Hypertonie (Mitteldruck &gt;35mmHg oder systolischer PAP &gt;50mmHg), Antikoagulation und duale Thrombozytenaggregations-hemmung sind Kontraindikationen für eine Therapie mit Coils. Die Coiltherapie ist in Studien als bilaterale Therapie untersucht.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Das älteste Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem stellt die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) dar. Sie erlebt derzeit eine Renaissance, auch und gerade im Zeitalter der endoskopischen Lungenvolu-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>menreduktion. Dies begründet sich in einer immer differenzierteren Patientenselektion und Nutzung der verschiedenen, zur Verfügung stehenden Verfahren. Der Nutzen und die Risiken der chirurgischen Lungenvolumenreduktion sind von allen Verfahren am besten untersucht.</p> <p>Die Evidenz beruht in erster Linie auf Daten einer großen zwischen 1998 und 2002 durchgeführten amerikanischen Studie, dem National Emphysema Treatment Trial (NETT). Der NETT war eine multizentrische, prospektiv-randomisierte Studie, welche die optimale medikamentöse Behandlung mit der chirurgischen Entfernung von emphysematös zerstörtem Lungengewebe bei gleichzeitiger medikamentöser Therapie verglich. Diese mit insgesamt 1218 eingeschlossenen Patienten größte randomisiert-kontrollierte Studie zum Lungenemphysem konnte zeigen, dass die LVRS zu einer Verbesserung des Überlebens, der Belastbarkeit und der Lebensqualität führt, allerdings nur bei Patienten mit oberlappen-betontem, heterogenem Lungenemphysem. Eine Untergruppe, welche sich durch eine FEV1&lt;20% der Norm und einer Diffusionskapazität&lt;20% der Norm oder einer homogenen Emphysemverteilung auszeichnete, wurde aufgrund einer deutlich erhöhten postoperativen Mortalität nach LVRS von der Studie im Verlauf ausgeschlossen (16% 30-Tagesmortalität). Patienten, die nicht zur Risikogruppe zählten, zeigten eine deutlich geringere Mortalität, die 90-Tage-Sterblichkeit nach LVRS betrug 5,2% verglichen mit 1,5% im medikamentösen Kontrollarm. Die Gesamtgruppe zeigte nach knapp 30 Monaten keinen Überlebensvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie, in einer Subgruppenanalyse konnte allerdings für Patienten mit einem oberlappenbetontem Emphysem und niedriger präoperativer Belastbarkeit sogar ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.</p> <p>Seit dieser Studie haben sich die chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Techniken weiterentwickelt. Klammernahtgeräte und Möglichkeiten der Nahtverstärkung wurden verbessert; die typische Komplikation der längeren Luftleckage nach Resektion scheint dadurch erheblich verringert. Insgesamt darf heute von einer deutlich geringeren Gesamtmorbidität der chirurgischen Lungenvolumenreduktion ausgegangen werden, sofern diese an erfahrenen Zentren durchgeführt wird.</p> <p>Das am häufigsten durchgeführte Verfahren zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion stellt die endoskopische Ventil-implantation dar. Für die endoskopische Ventilimplantation stehen derzeit zwei verschiedene Ventiltypen von unterschiedlichen Firmen zur Verfügung, die sich in ihrer Form, aber nicht in ihrer Funktion unterscheiden (Zephyr Pulmonx, IBV-Spiration Olympus). Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer einseitigen Behandlung mit komplettem Verschluss des am meisten zerstörten Lungenlappens oder einer beidseitigen inkompletten Behandlung zur Vermeidung eines postinterventionellen Pneumothorax. Das letztere Vorgehen hat sich in 2 randomisierten Studien als nicht effektiv erwiesen, in einem direkten Vergleich zeigte sich eine Überlegenheit der unilateralen kompletten Behandlung.</p> <p>Der einseitige, komplette Verschluss eines Lungenlappens wurde ebenfalls in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht. Der Patienteneinschluss des VENT und des Euro-VENT wurde in 2006 abgeschlossen. Beide Studien zeigten eine geringe, aber signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit und Lebensqualität zugunsten der mit Ventilen behandelten Patientengruppe. Mittlerweile ist bekannt, dass nur Patienten mit einer geringen oder fehlenden Kollateralventilation, d.h. Querbelüftung der einzelnen Lungenlappen, von einer Ventilimplantation profitieren. Diese Tatsache war im Studiendesign der o.g. Studien bisher</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nicht berücksichtigt gewesen.</p> <p>Eine Kollateralventilation kann dabei entweder über eine endoskopische Messung (Chartis, Pulmonx) oder eine Fissuren-analyse in der Computertomographie erfolgen. Berücksichtigt man entsprechende Subgruppenanalysen bzw. Studien mit neuerem Studiendesign unter Berücksichtigung einer fehlenden Kollateralventilation, dann zeigt sich für die endoskopische Ventilimplantation nicht nur eine signifikante, sondern auch klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit und der Lebensqualität. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Volumenreduktion des behandelnden Lungenlappens von mehr als 50% eine FEV1-Verbesserung von 26% sowie die Reduktion des Residualvolumens von mehr als 900 ml nach Ventilbehandlung hatten. Somit ist das Ziel der endoskopischen Ventilimplantation eine maximale Volumenreduktion in Form einer Atelektase. Die Lungenvolumenreduktion mit Schrumpfung des behandelten Lungenlappens geht entsprechend mit einem erhöhten Pneumothoraxrisiko einher. Während in den initialen unselektionierten Studien die Pneumothoraxrate mit 4,3% relativ niedrig war, dürfte die Pneumothoraxrate heutzutage bei ca. 20% liegen. Allerdings ist bekannt, dass Patienten, die einen Pneumothorax entwickeln, letztendlich auch von einer Ventilimplantation profitieren, sodass diese „Komplikation“ derzeit bewusst akzeptiert wird.</p> <p>Bei der Coilimplantation handelt es sich um eine endoskopische Implantation von Nitinoldrähten, die sich nach Freisetzung im Lungenparenchym zusammenziehen und das Gewebe Richtung Hilus ziehen. Dadurch wird eine mechanische Lungenvolumenreduktion und möglicherweise eine Verbesserung der Rückstellkräfte in der Lunge erreicht. Für die Coilimplantation existieren derzeit nur kleinere, großteils unkontrollierte Studien. In einer randomisierten Studie mit 41 Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität für die Behandlungsgruppe. In weiteren prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer homogenen Emphysemverteilung vermutlich ebenfalls von einer Coilimplantation profitieren. Derzeit ist die Patientenrekrutierung einer großen randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie für die FDA abgeschlossen. Die Ergebnisse der Studie werden für Ende 2015 erwartet.</p> <p>Als typische Risiken der Coilimplantation müssen in der Regel leichtgradige Hämoptysen sowie postinterventionelle Infektionen angesehen werden. Patienten mit der Notwendigkeit einer Thrombozytenaggregationshemmung bzw. einer pulmonalen Hypertonie sind für eine Coilimplantation daher nicht geeignet.</p> <p>Bezüglich des Langzeitverlaufs liegen derzeit widersprüchliche Daten vor. Eine Reihe von Patienten profitiert anhaltend von einer Coilimplantation, andere retrospektive Arbeiten lassen vermuten, dass sich der Effekt möglicherweise mit der Zeit verliert. Dies kann aber auch auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sein, sodass Daten aus klinischen Registern sind daher für die klinische Einschätzung des Langzeitverlaufes notwendig.</p>
Hetzel	<p>Folgende Patientengruppen sind für die unterschiedlichen Verfahren besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, CT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysem-erkrankung bedingt ist:</p> <p><b>Lungenvolumenreduktionschirurgie:</b></p> <p>Patienten mit einem <b>schweren heterogenen, oberlappenbetonten Lungenem-</b></p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><b>physem</b>, das zu einem Residualvolumen von &gt;150% vom Soll führt.</p> <p><b>Ventile:</b></p> <p>Patienten mit einem <b>schweren heterogenen Lungenemphysem</b> (RV &gt;150% vom Soll) und Minderperfusion in einem Ziellappen. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation über Gewebebrücken zu einem benachbarten Lungenlappen aufweisen (Messung mit dem Chartiskatheter) oder es muss eine Fissurenintegrität (Beurteilung mittels CT) bestehen. Die Ventiltherapie ist in Studien als unilaterale Therapie untersucht.</p> <p><b>Coils:</b></p> <p>Patienten mit <b>schwerem homogenem oder heterogenem Lungenemphysem, das zu einem Residualvolumen von &gt; 175% vom Soll</b> führt - unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Pulmonale Hypertonie (Mitteldruck &gt; 35mmHg oder systolischer PAP &gt;50mmHg), Antikoagulation und duale Thrombocytenaggregations-hemmung sind Kontraindikationen für eine Therapie mit Coils. Die Coiltherapie ist in Studien als bilaterale Therapie untersucht.</p>
DGT	<p>Patienten mit einer extrem eingeschränkten FEV1 &lt;20%d.S. u/o einer Dlco &lt;20% d.S. und einem homogenen Verteilungsmuster des Emphysems stellen eine Kontraindikation für eine operative Lungenvolumenreduktion dar. Zum Einen ist die perioperative Mortalität als auch die LZ-Mortalität in dieser Gruppe signifikant schlechter als ohne operative Therapie, zum anderen ist der funktionelle Benefit in dieser Gruppe nicht gesichert 4.</p> <p>In Kenntnis der NETT-Studie 4 und unter Berücksichtigung der Subgruppenanalyse profitieren in erster Linie Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem mit einer geringen Belastbarkeit von &lt;40 Watt für Männer und &lt;25 Watt für Frauen. Diese Patienten haben eine signifikante Reduktion der Mortalität im Vergleich zur medikamentösen Therapie gezeigt.</p>

**9. Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Emphysem untersuchen.**

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	- / -
Schwick	<p>Für Ventile Vent Study (US und European).</p> <p>Für Coils: Lung Volume Reduction Coil Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Homogeneous Emphysema: A Prospective Feasibility Trial.</p>
PneumRx	<p>Im Studienregister clinicaltrials.gov wurde vom 15. bis 20. Januar 2015 eine Suche nach Studien durchgeführt, die Methoden der Lungenvolumenreduktion untersuchen.</p> <p>Durch die Suche wurden 55 Studien identifiziert, darunter für Ventile (Valves) 25 Studien, für Spiralen (Coils) 12 Studien, für Thermoablation mit Wasserdampf (Vapor/Vapour) 2 Studien, für Polymerschaum 10 Studien und für die chirurgische</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Lungenvolumenreduktion 6 Studien.</p> <p>Unter den 25 Studien, die Ventile untersuchen, sind 11 RCTs, von denen 5 Studien endobronchiale Ventile (EBV) und 5 Studien intrabronchiale Ventile (IBV) betrachten. Eine Studie vergleicht endobronchiale mit intrabronchialen Ventilen. Zwei Studien wurden bereits abgeschlossen (NCT00129584, NCT00880724), 7 RCTs rekrutieren Patienten, 1 Studie wird als aktiv beschrieben, wobei die Rekrutierung der Patienten noch nicht begonnen hat. Eine RCT wurde vorzeitig beendet. Die Studien NCT00129584 (VENT), NCT00880724 und NCT00995852 wurden im Jahr 2010 bzw. 2012 publiziert.</p> <p><i>Ergebnisse der „Suche nach Studien über Lungenvolumenreduktionsmethoden in Clinical Trials.gov“ siehe Anhang A</i></p>
Lang	<p>Coils: randomisiert kontrollierten Studie von Shah et al. (LVRC vs. Konservative Therapie "best supportive care") zeigte sich eine signifikante Verbesserung gegenüber BL, während die Kontrollgruppe sich verschlechtert (4). Im Unterschied zu anderen Verfahren zielt die Lungenvolumenreduktion mit LVRC-Coils auf die Wiederherstellung der Funktion im erkrankten Lungenareale ab und nicht auf die Ausschaltung von Lungengewebe</p>
Uptake	<p>Siehe Uptake Medical Statement (Kapitel III Angänge)</p> <p>Siehe HTA-Bericht <a href="http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf">http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf</a></p>
Pulmonx	<p><b>Studien zur Behandlung mit Endobronchialventilen (Zephyr® EBV)</b></p> <p>Randomisiert-kontrollierte Studien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010 September 23;363(13):1233-4 [4]</li> <li>2. Herth FJ, Noppen M, Valipour A et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012 June;39(6):1334-42 [29]</li> <li>3. Claire Davey, Zaid Zoumot, William McNulty, Simon Jordan, Denis Carr, Michael Rubens, David Hansell, Michael Polkey, Pallav Shah, Nicholas Hopkinson; Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (BeLieV-eR-HiFi); ERS International Congress 2014, Abstract 1773; Eu Respir J 2014; 44: Suppl 58 [33]</li> </ol> <p>Retrospektive Analysen der (VENT) RCT-Daten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. Eur Respir J 2013 July 11; [59]</li> <li>2. Argula RG, Strange C, Ramakrishnan V, Goldin J. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. Chest 2013 November 1;144(5):1578-86 [60]</li> <li>3. Gompelmann D, Slebos D-J, Valipour A, Ernst A, Criner GJ. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and impact on clinical outcomes in severe emphysema. Respiration. doi: 10.1159/000360641. Published online: April 5, 2014. [61]</li> </ol>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Kosten-Effektivitätsstudie, Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cost-Effectiveness of Endobronchial Valve Therapy for Severe Emphysema: A Model-Based Projection Based on the VENT Study; Jan B. Pietzsch, Abigail Garner, Felix J.F. Herth ; Respiration, September 30th, 2014; online [28]</li> <li>2. Imran H Iftikhar, Franklin R McGuire and Ali I Musani : Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis; Chronic Respiratory Disease published online 21 August 2014 [18]</li> <li>3. Imran H Iftikhar, Franklin R McGuire, Ali I Musani; Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta- analysis ; International Journal of COPD 2014;9 481–491 [62]</li> <li>4. E. Pompeo ; Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema Treatment : State-of-the-Art and Perspectives. ; Hindawi Publishing Corporation ; ISRN Pulmonology ; Vol 2014, Art. ID 418092 [24]</li> </ol> <p>Nicht-randomisierte, prospektive Studien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. Eur Respir J 2013 February;41(2):302-8. [30]</li> <li>2. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJ. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. Respiration 2010;80(5):419-25 [31]</li> <li>3. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ, Holmes-Higgin D, Radhakrishnan S, Herth FJ, Goldin J. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. Respirology. 2014 Feb 25. doi: 10.1111/resp.12253 [63]</li> <li>4. Fiorelli A, Petrillo M, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Frongillo E, De Felice A, Rotondo A, Santini M. Quantitative assessment of emphysematous parenchyma using multidetector-row computed tomography in patients scheduled for endobronchial treatment with one-way valves†. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 Aug;19(2):246-55. doi: 10.1093/icvts/ivu107. Epub 2014 May 12. [64]</li> <li>5. Park TS, Hong Y, Lee JSet al, 2014 "Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valves in patients with heterogeneous emphysema: report on the first asian cases." [65]</li> <li>6. Votruba J, Collins J, Herth FJ. Successful treatment of ventilator dependent emphysema with Chartis treatment planning and endobronchial valves. Int J Surg Case Rep 2011;2(8):285-7 [66]</li> <li>7. Venuta F, De GT, Rendina EA et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. Ann Thorac Surg 2005 February;79(2):411-6 [50]</li> <li>8. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. Eur Respir J 2011 June;37(6):1346-51 [67]</li> </ol>
DGP	Siehe Anhang
BVMed.	- / -
ÖGP	<b>Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit VENTILEN:</b>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Herth FJ, et al. <i>Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment</i>. Eur Respir J. 2013 Feb;41(2):302-8.</p> <p>Eberhardt R, et al. <i>Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema</i>. Chest. 2012 Oct;142(4):900-8.</p> <p>Herth FJ, et al. <i>Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort</i>. Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1334-42</p> <p>Sciruba FC, et al. <i>A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema</i>. N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1233-44.</p> <p><b>Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit COILS:</b></p> <p>Slebos, D.J., et al., <i>Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema</i>. Chest, 2012. <b>142</b>(3): p. 574-82.</p> <p>Shah, P.L., et al., <i>Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial</i>. The Lancet Respiratory Medicine, 2013. <b>1</b>(3): p. 233-240.</p> <p>Deslee, G., et al., <i>Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial</i>. Thorax, 2014.</p> <p>Klooster, K., et al., <i>Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial</i>. Respiration, 2014. <b>88</b>(2): p. 116-25.</p> <p>Kontogianni K, et al. <i>Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up</i>. Respiration. 2014;88(1):52-60.</p> <p><b>Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit DAMPFABLATION:</b></p> <p>Snell G, et al. <i>Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema</i>. Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1326-33.</p> <p>Herth FJ, et al. <i>Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema</i>. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:397-405.</p> <p>Gompelmann D, et al. <i>Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema</i>. Respiration. 2012;83(5):400-6.</p> <p>Valipour A, et al. <i>Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study</i>. BMC Pulm Med. 2014 Dec 3;14:190.</p> <p><b>Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit POLYMERSCHAUM:</b></p> <p>Kramer MR et al. <i>Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema</i>. Chest. 2013 Nov;144(5):1677-80.</p> <p>Fruchter O et al. <i>The pathological features of bronchoscopic lung volume reduction using sealant treatment assessed in lung explants of patients who underwent lung transplantation</i>. Respiration. 2013;86(2):143-4.</p> <p>Kramer MR, et al. <i>Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema</i>. Chest. 2012 Nov;142(5):1111-7.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Magnussen H, et al. <i>Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema</i>. Thorax. 2012 Apr;67(4):302-8.</p>
VPK	<p>Im Studienregister clinicaltrials.gov wurde im Januar 2015 eine Suche nach Studien durchgeführt, die Methoden der Lungenvolumenreduktion untersuchen.</p> <p>Durch die Suche wurden 55 Studien identifiziert, darunter zur ELVR mit Ventilen 25 Studien, zur ELVR mit Coils 12 Studien, zur Thermoablation mit Wasserdampf 2 Studien, zur polymerischen Lungenvolumenreduktion 10 Studien und zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion 6 Studien.</p> <p>Im Folgenden wird auf die in pneumologischen Kliniken der Versorgungsmedizin anwendbaren Methoden eingegangen:</p> <p><b>Wirksamkeit der endoskopischen Lungenvolumen- reduktion mit Ventilen:</b></p> <p>Nachgewiesen ist, dass eine ausgeprägte lobäre Volumenreduktion (im Idealfall eine lobäre Atelektase) durch Ventilimplantation maßgeblich für die Verbesserung der Effektivitätsparameter in den zitierten Studien ist. Da durch den Kompletverschluss eines Lappens auch stets Gasaustauschfläche innerhalb der Lunge reduziert wird, ist die Ventilimplantation eine unilaterale Behandlung. Die Behandlung mit Ventilen, ist nur dann effektiv, wenn keine kollaterale Ventilation des Ziellappens (gemessen mit Chartis [22]) über interfissurale Parenchymbrücken erfolgt oder wenn komplette Fissuren in der CT nachgewiesen werden können. [23-26] Die Frage des Vorliegens einer kollateralen Ventilation muss im Vorfeld der Therapie mit Ventilen untersucht werden.</p> <p>Dies zeigen die Resultate der Chartis Studie [22] bei der nur 32% der eingeschlossenen Emphysempatienten keine kollaterale Ventilation (gemessen mit dem Chartis System) aufweisen, wobei die Sensitivität der Messung bei 86,1% [27] bzw. 83,3% [28] und die Spezifität bei 60,6% bzw. 73,3% liegt. Ein weiterer Faktor, der dazu führt, dass einige Patienten keine lobäre Atelektase entwickeln, ist der unvollständige Verschluss der zum Ziellappen führenden Atemwege.[29] In einem hoch selektierten Patientenkollektiv mit vorgeschaltete Diagnostik (HRCT: komplette Fissuren bestätigt; Chartis: Nichtvorliegen von kollateraler Ventilation), das im Rahmen der Believer-Hlfi Studie [30] mit Zephyr Ventilen behandelt wurde, konnte eine vollständige lobäre Atelektase nur in 28% und eine partielle, segmentale Atelektase nur in 20% der Patienten erreicht werden [30].</p> <p>Ventile eignen sich für unilaterale Behandlung in den weniger perfundierten Lungenflügeln [31] bei Patienten mit ausgeprägtem heterogenem Emphysem und intakten Fissuren [23, 25] und dem Nichtvorliegen einer kollateralen Ventilation.[22] Dieses Patientenkollektiv profitiert von der Behandlung mit Ventilen, wenn eine totale lobäre Ventilokklusion aller zum Ziellappen führende Bronchien erfolgt. In der VENT Studie [25] waren diese Kriterien noch nicht bekannt, bzw. nicht als Selektionskriterien angeführt. Deshalb zeigte diese Studie, dass nur 19,2% der behandelten Patienten von der Behandlung profitieren. Die nachfolgend angeführten Tabellen zeigen, die patientenrelevanten Parameter aus publizierten Studien in der entsprechenden selektierten Patientenpopulation. Da sowohl in VENT [23] als auch in Chartis [22] eine breitere Patientenpopulation eingeschlossen sind, werden in den Tabellen lediglich die Subgruppenanalysen entsprechend der zuvor beschriebenen Patienten- selektion (keine kollaterale Ventilation, totale lobäre Okklusion) angeführt.</p> <p>Bis dato wurde nur eine randomisierte Studie (Believer Hlfi) mit Ventilen durchge-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>führt, in der alle Kriterien bei der Patientenselektion (Heterogenität und Ausschluss kollateraler Ventilation) berücksichtigt wurden. [30]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass gut selektierte Patienten bis zu fünf Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Zielparametern aufweisen. [32]</p> <p>Dies wird in nachfolgender Tabelle dargestellt:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine zusammenfassende Arbeit führt die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse nach 90 Tagen nach Implantation von Ventilen auf [29]. Diese Arbeit bezieht sich auf zwei veröffentlichte randomisierte Studien mit Zephyr Ventilen [23, 25] und eine Studie mit Spiration Ventilen.[26]</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse nach 90 Tagen</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die häufigste Komplikation in Verbindung mit Ventilen ist der Pneumothorax, der aufgrund einer Atelektase entsteht.</p> <p>In der VENT Studie war die Anzahl der Pneumothoraces gering (4,2% in der amerikanischen Population [25] und 4,5% in der europäischen Population. [23]). Dies resultiert daraus, dass bei 43,8% der eingeschlossenen Patienten keine komplette lobäre Okklusion erreicht werden konnte. Darüber hinaus hatten 33% der Patienten keine kompletten Fissuren. Aufgrund der Tatsache, dass in den veröffentlichten RCTs die Patientenselektion nicht dem jetzigen Wissenstand entsprach, ist es notwendig in die Sicherheitsbetrachtung auch andere Veröffentlichungen miteinzubeziehen.</p> <p>In der Publikation zur Behandlung von Pneumothoraces nach Ventilimplantation postulieren die Autoren die Hypothese, dass durch bessere Patientenselektion und optimale Ventilimplantation die Rate an Pneumothoraces ansteigen wird und in der klinischen Routine derzeit von einer Pneumothoraxrate von ca. 30% auszugehen ist.[33]</p> <p>Das Risiko eines Pneumothorax scheint bei der Implantation von Ventilen in den linken Lungenflügel größer zu sein. Die Dauer des Pneumothorax, wird im Median mit 11 Tagen (2–73 Tagen) angegeben.</p> <p>Im Median wird die Dauer bis zum Auftreten des Pneumothorax mit 2 Tagen (0–272 Tagen) angegeben. [34].</p> <p>Eine weitere deutsche Arbeitsgruppe präsentierte ihre Erfahrungen mit Pneumothoraces nach Ventileinlage bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München. Von 103 behandelten Patienten hatten 17 Patienten die im folgenden dargestellten 23 Ereignisse: [35]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p><b>Fazit:</b></p> <p><b>Ventile führen bei richtiger Patientenselektion (Ausschluss von kollateraler Ventilation, Emphysemheterogenität) zu klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD) und zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität (SGRQ) bei einem akzeptablem Risikoprofil.</b></p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><b>Interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils</b></p> <p>Coils wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen zu restituieren. Ziel ist es dabei im Behandlungslappen 10-14 RePneu Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig verteilt zu implantieren. Die Funktion des behandelten Lappens soll dabei verbessert werden. Dabei wird der Parenchymverlust mit Auswirkungen auf den Gasaustausch gering gehalten. Deshalb wurde in allen prospektiven Studien mit RePneu Coils die bilateral behandelt.</p> <p>Das Verfahren ist ein nicht blockierendes Verfahren und Die Wirksamkeit der Methode ist unabhängig von der Fissurenintegrität erreicht. Die erste Machbarkeitsstudie mit Coils war in 2 Phasen aufgeteilt.</p> <p>In der ersten Phase wurden die Patienten in zweizeitig bilateral mit durchschnittlich 4,9 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätspunkte wurden bei dieser Coildosis nicht verbessert. Die Sicherheitsendpunkte zeigten, dass die Prozedur bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem risikoarm durchführbar ist. [36]</p> <p>In der zweiten Phase wurden Patienten mit heterogenem Emphysem bilateral mit durchschnittlich 10 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätsparameter zeigten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte. Die Behandlung der zweiten Seite verbesserte die Einmonatsergebnisse der einseitigen Behandlung relevant. [37]</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie (RESET) bestätigt. [38] Eine Phase Studie (CLN11) zeigte darüber hinaus gute klinisch relevante Verbesserungen für die Endpunkte SGRQ und 6MWD bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [39] Die Ergebnisse der Studien zur ELVR mit Coils sind in nachfolgend zusammengefasst:</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In dem derzeit einzig publizierten RCT RESET konnten klinisch und statistisch signifikante Unterschied zwischen den mit Coils behandelten Patienten und der Kontrollgruppe gezeigt werden.[38]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET Studie waren deutlich geringer, als bei frühen Meldungen anderer endobronchialer Methoden und weitaus geringer als bei chirurgischen Verfahren. Es konnten keine Unterschiede in Auftreten von SUEs zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine post hoc durchgeführte CT Analyse der CLN0011 Patienten zeigte klinisch signifikante Verbesserung nach 12 Monaten für Patienten mit homogenem Emphysem sowie für Patienten mit heterogenem Emphysem. Zwischen beiden Gruppen konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden.[39]</p> <p>Eine weitere kleine Studie an Patienten mit homogenen Emphysem, zeigte klinisch relevante und signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (+61m im 6MWT mit einer Ansprechrate von</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>70% und -15 Punkte im SGRQ mit einer Ansprechrate von 70%) nach bilateraler Coileinlage mit im Median 11 Coils pro Lappen.[40]</p> <p>In einer retrospektiven Untersuchung der Studienarme der NETT Studie im Vergleich zur Coileinlage bei Patienten mit homogenem Emphysem (gepoolte Daten aus RESET, CLN0011 und CLN0012) kamen die Autoren der NETT Studie zu dem Schluss, dass die Therapie durch Coileinlage über 12 Monate hinweg gleichbleibend gute Ergebnisse erzielt. In Bezug auf das Überleben scheint die Coiltherapie der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei homogenen Emphysem überlegen.[41]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen. [42]</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Coiltherapie anhaltend ist, wenn die Patienten bilateral behandelt werden. In einer retrospektiven Analyse von 17 in der versorgungsmedizinischen Routine unilateral behandelten Patienten der Universität Heidelberg zeigten sich über drei Monate verbesserte Effektivitätsparameter, Die Verbesserung hielt aber (bei unilateraler Behandlung) keine 12 Monate an. [43]</p> <p>Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Coils wurden im bisherigen publizierten klinischen Entwicklungsprogramm mit 119 bilateral behandelten Patienten nachgewiesen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit Coils entspricht in etwa dem der Sham Bronchoskopie, die in der EASE Studie durchgeführt worden ist. [39]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Pneumothoraces, die nach Coilimplantation auftraten, fanden sich meist kurze Zeit nach der Implantation. [44] In 3,8% traten sie innerhalb von 30 Tagen auf. Spät auftretende Pneumothoraces sind selten (2,1% in 30 - 180 Tagen, 0,4% in &gt; 180 Tagen nach Intervention).</p> <p>Die am häufigsten auftretenden UEs nach Coilimplantation sind Hämoptysen in 74% der Patienten. Diese sistieren spontan und stellen nur in seltenen Fällen eine SUE dar(in 0,4% der Fälle). [42, 44]</p> <p>In den publizierten Studien zur Coiltherapie war die Entfernung jeweils eines Coils bei zwei Patienten (1,3%) (von im Mittel 20 implantierten) nach Implantation notwendig, Einem der beiden Patienten wurde eine Coil 16 Tage nach der Behandlung der zweiten Lungenseite bronchoskopisch entfernt, Bei dem zweiten Patienten wurde ein Tag nach der Behandlung der zweiten Lungenseite eine Coil chirurgisch entfernt, Somit ist die Notwendigkeit zur Explantation als gering anzugeben.</p> <p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Die STIC Revolens Studie ist abgeschlossen. Die ersten Resultate werden im Mai 2015 erwartet Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW Studie ist abgeschlossen und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow- Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p><b>Die interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils führt nach den bisherigen Ergebnissen aus 3 Phase II-Studien und einer RCT zu klinisch relevanter Verbesserung der Lebensqualität ( SGRQ -8,1 bis -15,0 Punkte) und klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD + 52m bis +84 m)</b></p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Siehe Literaturverzeichnis.</p> <p>Aktuelle und umfassende Zusammenfassungen (in deutsch) sind folgende Veröffentlichungen:</p> <p>„Die interventionelle Therapie des Lungenemphysems – Stand 2014“; Themenheft 40/7 Atemwegs- und Lungenkrankheiten; Dustri Verlag 2014.</p> <p>„Endoskopische Lungenvolumenreduktion bei COPD – eine kritische Bestandsaufnahme“; Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Dtsch. Ärzteblatt 111 (49); 827-833.</p>
Hetzel	<p>Im Studienregister clinicaltrials.gov wurde im Januar 2015 eine Suche nach Studien durchgeführt, die Methoden der Lungenvolumenreduktion untersuchen.</p> <p>Durch die Suche wurden 55 Studien identifiziert, darunter zur ELVR mit Ventilen 25 Studien, zur ELVR mit Coils 12 Studien, zur Thermoablation mit Wasserdampf 2 Studien, zur polymerischen Lungenvolumenreduktion 10 Studien und zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion 6 Studien.</p> <p>Im Folgenden wird auf die in pneumologischen Kliniken der Versorgungsmedizin anwendbaren Methoden eingegangen:</p> <p><b>Wirksamkeit der endoskopischen Lungenvolumen-reduktion mit Ventilen:</b></p> <p>Nachgewiesen ist, dass eine ausgeprägte lobäre Volumenreduktion (im Idealfall eine lobäre Atelektase) durch Ventilimplantation maßgeblich für die Verbesserung der Effektivitätsparameter in den zitierten Studien ist. Da durch den Kompletverschluss eines Lappens auch stets Gasaustauschfläche innerhalb der Lunge reduziert wird, ist die Ventilimplantation eine unilaterale Behandlung. Die Behandlung mit Ventilen, ist nur dann effektiv, wenn keine kollaterale Ventilation des Ziellappens (gemessen mit Chartis [22]) über interfissurale Parenchymbrücken erfolgt oder wenn komplette Fissuren in der CT nachgewiesen werden können. [23-26] Die Frage des Vorliegens einer kollateralen Ventilation muss im Vorfeld der Therapie mit Ventilen untersucht werden.</p> <p>Dies zeigen die Resultate der Chartis Studie [22] bei der nur 32% der eingeschlossenen Emphysempatienten keine kollaterale Ventilation (gemessen mit dem Chartis System) aufweisen, wobei die Sensitivität der Messung bei 86,1% [27] bzw. 83,3% [28] und die Spezifität bei 60,6% bzw. 73,3% liegt. Ein weiterer Faktor, der dazu führt, dass einige Patienten keine lobäre Atelektase entwickeln, ist der unvollständige Verschluss der zum Ziellappen führenden Atemwege.[29] In einem hoch selektierten Patientenkollektiv mit vorgeschaltete Diagnostik (HRCT: komplette Fissuren bestätigt; Chartis: Nichtvorliegen von kollateraler Ventilation), das im</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Rahmen der Believer-Hlfi Studie [30] mit Zephyr Ventilen behandelt wurde, konnte eine vollständige lobäre Atelektase nur in 28% und eine partielle, segmentale Atelektase nur in 20% der Patienten erreicht werden [30].</p> <p>Ventile eignen sich für unilaterale Behandlung in den weniger perfundierten Lungenflügeln [31] bei Patienten mit ausgeprägtem heterogenem Emphysem und intakten Fissuren [23, 25] und dem Nichtvorliegen einer kollateralen Ventilation.[22] Dieses Patientenkollektiv profitiert von der Behandlung mit Ventilen, wenn eine totale lobäre Ventilokklusion aller zum Ziellappen führende Bronchien erfolgt. In der VENT Studie [25] waren diese Kriterien noch nicht bekannt, bzw. nicht als Selektionskriterien angeführt. Deshalb zeigte diese Studie, dass nur 19,2% der behandelten Patienten von der Behandlung profitieren. Die nachfolgend angeführten Tabellen zeigen, die patientenrelevanten Parameter aus publizierten Studien in der entsprechenden selektierten Patientenpopulation. Da sowohl in VENT [23] als auch in Chartis [22] eine breitere Patientenpopulation eingeschlossen sind, werden in den Tabellen lediglich die Subgruppenanalysen entsprechend der zuvor beschriebenen Patienten-selektion (keine kollaterale Ventilation, totale lobäre Okklusion) angeführt.</p> <p>Bis dato wurde nur eine randomisierte Studie (Believer Hlfi) mit Ventilen durchgeführt, in der alle Kriterien bei der Patientenselektion (Heterogenität und Ausschluss kollateraler Ventilation) berücksichtigt wurden. [30]</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass gut selektierte Patienten bis zu fünf Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Zielparametern aufweisen. [32]</p> <p>Dies wird in nachfolgender Tabelle dargestellt:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p><b>Sicherheit der endoskopischen Lungenvolumen-reduktion mit Ventilen</b></p> <p>Eine zusammenfassende Arbeit führt die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse nach 90 Tagen nach Implantation von Ventilen auf [29]. Diese Arbeit bezieht sich auf zwei veröffentlichte randomisierte Studien mit Zephyr Ventilen[23, 25] und eine Studie mit Spiration Ventilen.[26]</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse nach 90 Tagen</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die häufigste Komplikation in Verbindung mit Ventilen ist der Pneumothorax, der aufgrund einer Atelektase entsteht.</p> <p>In der VENT Studie war die Anzahl der Pneumothoraces gering (4,2% in der amerikanischen Population [25] und 4,5% in der europäischen Population. [23]). Dies resultiert daraus, dass bei 43,8% der eingeschlossenen Patienten keine komplette lobäre Okklusion erreicht werden konnte. Darüber hinaus hatten 33% der Patienten keine kompletten Fissuren. Aufgrund der Tatsache, dass in den veröffentlichten RCTs die Patientenselektion nicht dem jetzigen Wissenstand entsprach, ist es notwendig in die Sicherheitsbetrachtung auch andere Veröffentlichungen miteinzubeziehen.</p> <p>In der Publikation zur Behandlung von Pneumothoraces nach Ventilimplantation postulieren die Autoren die Hypothese, dass durch bessere Patientenselektion und</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>optimale Ventilimplantation die Rate an Pneumothoraces ansteigen wird und in der klinischen Routine derzeit von einer Pneumothoraxrate von ca. 30% auszugehen ist.[33]</p> <p>Das Risiko eines Pneumothorax scheint bei der Implantation von Ventilen in den linken Lungenflügel größer zu sein. Die Dauer des Pneumothorax, wird im Median mit 11 Tagen (2–73 Tagen) angegeben.</p> <p>Im Median wird die Dauer bis zum Auftreten des Pneumothorax mit 2 Tagen (0–272 Tagen) angegeben. [34].</p> <p>Eine weitere deutsche Arbeitsgruppe präsentierte ihre Erfahrungen mit Pneumothoraces nach Ventileinlage bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München. Von 103 behandelten Patienten hatten 17 Patienten die im folgenden dargestellten 23 Ereignisse: [35]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p><b>Fazit:</b></p> <p><b>Ventile führen bei richtiger Patientselektion (Ausschluss von kollateraler Ventilation, Emphysemheterogenität) zu klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD) und zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität (SGRQ) bei einem akzeptablem Risikoprofil.</b></p> <p><b>Interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils</b></p> <p>Coils wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen zu restituieren. Ziel ist es dabei im Behandlungslappen 10-14 RePneu Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig verteilt zu implantieren. Die Funktion des behandelten Lappens soll dabei verbessert werden. Dabei wird der Parenchymverlust mit Auswirkungen auf den Gasaustausch gering gehalten. Deshalb wurde in allen prospektiven Studien mit RePneu Coils die bilateral behandelt.</p> <p>Das Verfahren ist ein nicht blockierendes Verfahren und Die Wirksamkeit der Methode ist unabhängig von der Fissurenintegrität erreicht. Die erste Machbarkeitsstudie mit Coils war in 2 Phasen aufgeteilt.</p> <p>In der ersten Phase wurden die Patienten in zweizeitig bilateral mit durchschnittlich 4,9 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätspunkte wurden bei dieser Coildosis nicht verbessert. Die Sicherheitsendpunkte zeigten, dass die Prozedur bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem risikoarm durchführbar ist. [36]</p> <p>In der zweiten Phase wurden Patienten mit heterogenem Emphysem bilateral mit durchschnittlich 10 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätsparameter zeigten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte. Die Behandlung der zweiten Seite verbesserte die Einmonatsergebnisse der einseitigen Behandlung relevant. [37]</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie (RESET) bestätigt. [38] Eine Phase Studie (CLN11) zeigte darüber hinaus gute klinisch relevante Verbesserungen für die Endpunkte SGRQ und 6MWD bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [39] Die Ergebnisse der Studien zur ELVR mit Coils sind in nachfolgend zusammengefasst:</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p><i>Es folgen drei Abbildungen</i></p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET Studie waren deutlich geringer, als bei frühen Meldungen anderer endobronchialer Methoden und weitaus geringer als bei chirurgischen Verfahren. Es konnten keine Unterschiede in Auftreten von SUEs zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine post hoc durchgeführte CT Analyse der CLN0011 Patienten zeigte klinisch signifikante Verbesserung nach 12 Monaten für Patienten mit homogenem Emphysem sowie für Patienten mit heterogenem Emphysem. Zwischen beiden Gruppen konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden.[39]</p> <p>Eine weitere kleine Studie an Patienten mit homogenen Emphysem, zeigte klinisch relevante und signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (+61m im 6MWT mit einer Ansprechrage von 70% und -15 Punkte im SGRQ mit einer Ansprechrage von 70% ) nach bilateraler Coileinlage mit im Median 11 Coils pro Lappen.[40]</p> <p>In einer retrospektiven Untersuchung der Studienarme der NETT Studie im Vergleich zur Coileinlage bei Patienten mit homogenem Emphysem (gepoolte Daten aus RESET, CLN0011 und CLN0012) kamen die Autoren der NETT Studie zu dem Schluss, dass die Therapie durch Coileinlage über 12 Monate hinweg gleichbleibend gute Ergebnisse erzielt. In Bezug auf das Überleben scheint die Coiltherapie der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei homogenen Emphysem überlegen.[41]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen. [42]</p> <p>Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt:</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Coiltherapie anhaltend ist, wenn die Patienten bilateral behandelt werden. In einer retrospektiven Analyse von 17 in der versorgungsmedizinischen Routine unilateral behandelten Patienten der Universität Heidelberg zeigten sich über drei Monate verbesserte Effektivitätsparameter, Die Verbesserung hielt aber (bei unilateraler Behandlung) keine 12 Monate an. [43]</p> <p>Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Coils wurden im bisherigen publizierten klinischen Entwicklungsprogramm mit 119 bilateral behandelten Patienten nachgewiesen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit Coils entspricht in etwa dem der Sham Bronchoskopie, die in der EASE Studie durchgeführt worden ist. [39]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Pneumothoraces, die nach Coilimplantation auftraten, fanden sich meist kurze Zeit nach der Implantation. [44] In 3,8% traten sie innerhalb von 30 Tagen auf. Spät auftretende Pneumothoraces sind selten (2,1% in 30-180 Tagen, 0,4% in &gt; 180 Tagen nach Intervention).</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die am häufigsten auftretenden UEs nach Coilimplantation sind Hämoptysen in 74% der Patienten. Diese sistieren spontan und stellen nur in seltenen Fällen eine SUE dar(in 0,4% der Fälle). [42, 44]</p> <p>In den publizierten Studien zur Coiltherapie war die Entfernung jeweils eines Coils bei zwei Patienten (1,3%) (von im Mittel 20 implantierten) nach Implantation notwendig, Einem der beiden Patienten wurde eine Coil 16 Tage nach der Behandlung der zweiten Lungenseite bronchoskopisch entfernt, Bei dem zweiten Patienten wurde ein Tag nach der Behandlung der zweiten Lungenseite eine Coil chirurgisch entfernt, Somit ist die Notwendigkeit zur Explantation als gering anzugeben.</p> <p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Die STIC Revolens Studie ist abgeschlossen. Die ersten Resultate werden im Mai 2015 erwartet Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW Studie ist abgeschlossen und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p><b>Die interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils führt nach den bisherigen Ergebnissen aus 3 Phase II-Studien und einer RCT zu klinisch relevanter Verbesserung der Lebensqualität ( SGRQ -8,1 bis -15,0 Punkte) und klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD + 52m bis +84 m)</b></p>
DGT	<p>Operative LVRS:</p> <p>4 6-8 9 10 11.13-15,17</p>

#### D Medizinische Notwendigkeit

10. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Sinnvoll wenn die Symptomatik Ausschließlich oder zumindest überwiegend in einer belastungsabhängigen Luftnot bei Überblähung besteht!</p> <p>Bei allen anderen Pat. macht das Verfahren keinen Sinn und ist darüber hinaus riskant und teuer.</p> <p>Das endoskopische Verfahren ist nicht etabliert und bedarf einer wissenschaftlichen Überprüfung.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Schwick	<p>Patienten mit Begleiterkrankungen, welche eine Antikoagulation erfordern (Marcumar und NOAK) sind nicht für eine ELVR geeignet.</p> <p>Erst wenn alle medikamentösen Therapien erschöpft sind (optimale inhalative Therapie, Sauerstofflangzeittherapie, eine Reha durchgeführt wurde und sich eine weitere Verschlechterung des klinischen Zustandes zeigt, ist eine ELVR angezeigt.</p>
PneumRx	<p>Das Emphysem ist ein irreversibler Endzustand. Realistische Aussicht auf eine Verbesserung der erkrankungsassoziierten Symptomatik besteht nicht. Die Pharmakotherapie ist im Bezug auf das Emphysem wirkungslos. Auch nach Ausschaltung prognosionsbeschleunigender Faktoren wie Tabakrauchen ist (alterungsbedingt) eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion und eine Zunahme der Symptomatik zu erwarten. Der Einsatz interventioneller Behandlungsmethoden bei Lungenemphysempatienten ist deshalb bei Beachtung von Kontraindikationen und der spezifischen Risiken alternativlos.</p> <p>Es gibt keine Möglichkeit, die Symptomatik zu verbessern, denn sämtliche Behandlungsmöglichkeiten schwerkranker COPD- Patienten mit im Vordergrund stehender Emphysemerkrankung (die Pharmakotherapie der COB, Langzeitsauerstoff, Rehabilitation) sind im Regelfall ausgeschöpft.</p> <p>Lungenvolumenreduzierende Verfahren zielen darauf ab, die Belastbarkeit der Patienten zu verbessern, Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhöhen. In Studien wurde gezeigt, dass dies vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher (vgl. Frage 8) erreicht werden kann.</p> <p><u>Prävalenz/Inzidenz</u></p> <p>Nach WHO-Angaben gab es im Jahr 2004 ca. 64 Millionen Menschen weltweit, die an einer COPD leiden [61]. Der G-BA geht in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Acridiniumbromid von 2,4 – 2,8 Millionen Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung aus. Hierbei wird jedoch die Einschränkung auf COPD-Patienten der Therapiestufe II–IV (Gold II-IV) vorgenommen [20].</p> <p>Es ist jedoch relativ schwierig, aus diesem Patientenkollektiv die Patienten mit dem Erkrankungsbild des Lungenemphysems herauszufiltern. Es gibt zwar einen gesonderten ICD-10 Code (J43 Lungenemphysem), aber meistens werden diese Patienten unter der Übergruppierung COPD (J44) kodiert.</p> <p>Auch das DIMDI hat sich der Fragestellung der Patientenzahl angenommen und versuchte in seinem HTA-Bericht, eine Patientenpopulation zu errechnen. Aufgrund der unzureichenden Datenbasis konnten aber nur näherungsweise Angaben generiert werden [35]. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin geht davon aus, dass derzeit ca. eine Million Bundesbürger an einem Lungenemphysem leiden [62].</p> <p>Erkrankungen eines solchen Ausmaßes benötigen besondere Beachtung in der Gesellschaft. Der G-BA trägt dem bspw. dadurch Rechnung, dass ein DMP aufgesetzt wurde [12]. Auch die WHO installiert Programme, um den Verlauf von chronischen Krankheiten abzumildern und vermeidbare Einschränkungen der Patienten zu verhindern [61].</p> <p>Aufgrund der Prävalenz und Inzidenz des Lungenemphysems ist es von gesellschaftlicher Notwendigkeit, auch innovative Verfahren, die das Therapieziel der Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität verfolgen, Patienten im</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>fortgeschrittenen Stadium zugänglich zu machen.</p> <p><u>Verlauf der Erkrankung</u></p> <p>Die COPD ist eine chronisch degenerative Erkrankung. Der Verlauf wird von unterschiedlichen Faktoren, wie Alter, inhalierter Noxen, sozialem Umfeld und Infekten beeinflusst [5]. Der Verlauf der Erkrankung kann durch Medikamente lediglich verlangsamt, aber nicht aufgehalten werden und führt häufig zum Tod [2]. Dies gilt auch für den Phänotyp des Lungenemphysems.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sind die Patienten wenig belastbar. Durch die große Anstrengung, die sie schon bei geringen Tätigkeiten verspüren, werden die Patienten immer inaktiver und nehmen deshalb wenig am sozialen Leben teil [8]. Durch diese soziale Isolation sind sie anfälliger für Angstzustände und Depressionen [9]. Dies hat einen großen Einfluss auf ihre Lebensqualität. In einem fortgeschrittenen Stadium, in welchem Medikamente nicht mehr dazu beitragen können, die Symptome zu lindern, ist die emotionale Belastung für den Patienten enorm. Das ständige Gefühl des Erstickens versetzt die Patienten meist in Todesangst. In diesem Stadium kann man ihnen durch die innovativen endoskopischen Emphysemtherapien eine Alternative aufzeigen, um ihre Lebensqualität zu verbessern.</p> <p><u>Begleiterkrankungen</u></p> <p>In der GOLD-Leitlinie werden wesentliche Komorbiditäten der COPD aufgelistet. Diese gelten somit auch für das Lungenemphysem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Erkrankungen (ischämische Herzerkrankung, Herzversagen, Vorhofflimmern, Bluthochdruck)</li> <li>• Osteoporose (besonders bei vorliegendem Emphysem)</li> <li>• Angstzustände und Depression</li> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Metabolisches Syndrom und Diabetes</li> <li>• Bronchiektasen</li> </ul> <p>Diese Begleiterkrankungen haben einen negativen Einfluss auf die Prognose. Sie stellen für sich gesehen teilweise schwerwiegende chronische Erkrankungen dar. Vielen dieser Erkrankungen kann man durch die Steigerung der Aktivität entgegenwirken. Da die Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem gerade bei Belastung Atemnot verspüren, wird die Bewegung auf ein Minimum reduziert. Da aber gerade dies die Erkrankung selbst und die Komorbiditäten verschlimmert, muss es ein Ziel sein, die Belastbarkeit der Patienten zu steigern, was nachweislich mit interventionellen Verfahren zur Emphysemtherapie zustande gebracht werden kann.</p>
Lang	<p>Medikamentös austherapierte Erkrankung, ausführliches Gespräch mit Pat. Ober Nutzen und Risiken der enddsk. Volumenreduktion,</p> <p>Pat. ist noch selbständig und möchte dies bleiben,</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<b>Emphysem, Spontanverlauf der Erkrankung</b>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Das Lungenemphysem ist eine fortschreitende, unheilbare, weit verbreitete und unterdiagnostizierte Erkrankung, die bei Erwachsenen weltweit die vierthäufigste Todesursache darstellt [68].</p> <p>Das Emphysem ist definiert als eine abnormale, permanente Vergrößerung der distal zu den terminalen Bronchien gelegenen Lufträume, die mit der Zerstörung der Bronchialwände assoziiert ist.</p> <p>Die Pathophysiologie des Emphysems beinhaltet eine für den Gasaustausch zur Verfügung stehende, verkleinerte Fläche und eine verringerte elastische Rückstellkraft mit vorzeitigem expiratorischem Atemwegskollaps und gesteigertem Atemwiderstand, was zur Hyperinflation der Lunge führt.</p> <p>Dieser Effekt verstärkt sich während körperlicher Betätigung wenn die dynamische Hyperinflation die Atemmechanik weiter beeinträchtigt, die Atemanstrengung erhöht und möglicherweise auch die kardiale Füllung verhindert, was zu Atemnot und reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit führt.</p> <p>Die Kaskade der nachteiligen Effekte durch das Emphysem beeinträchtigt die Lebensqualität und steigert die Mortalität. Die Mortalität in der Kontrollgruppe der NETT-Studie, d.h. Emphysempatienten mit schwerer Atemwegsobstruktion, wiesen eine hohe Mortalitätsrate von 12,7 Todesfällen pro 100 Personenjahren auf und bestätigten die Bedeutung der Hyperinflation durch eine höhere Mortalität bei einer größeren Hyperinflation, bzw. einem größeren Residualvolumen [16].</p> <p>Das Emphysem wird gegenwärtig standardmäßig mit Medikamenten und pulmonaler Rehabilitation behandelt. Chirurgische Eingriffe (LVRS oder Lungentransplantation) werden zwar in Betracht gezogen, aber nur selten bei Patienten angewandt, die andere Optionen ausgeschöpft haben. Für die gut definierte Zielpopulation der Emphysempatienten in den GOLD-Stadien 3 und 4, die schwer symptomatisch sind und deren Zustand sich auch bei optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation nicht verbessert, werden zusätzliche Behandlungsoptionen wie die bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionstherapien benötigt.</p> <p>Shah et al's Übersicht [69] der Baseline-Charakteristika erfolgreich behandelter Patienten auf Grundlage aktueller Evidenz zur Lungenvolumenreduktion legt nahe, dass Patienten anhand der nachfolgend gelisteten Kriterien ausgewählt werden sollten, während sie mit maximaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Hyperinflation</li> <li>• Residualvolumen (RV) <math>\geq</math> 200% des Vorhersagewerts</li> <li>• FEV1 kleiner als 45% des Vorhersagewerts</li> </ul>
DGP	<p>Die COPD ist definiert als eine chronische Lungenerkrankung, die progredient verläuft und deren Atemwegsobstruktion nicht vollständig unter der medikamentösen Therapie reversibel reagiert. Eine chronische Bronchitis, definiert als Husten und Auswurf, sowie ein Lungenemphysem, definiert als stellen die Hauptsymptome dar.</p> <p>Airway-Remodelling und Parenchymverlust erscheinen mit heutigen Mitteln irreversibel, eine kausale Therapie gibt es nicht. Die Lebensqualität wird durch die Belastungsdyspnoe eingeschränkt, die auf einer irreversiblen Bronchokonstriktion und insbesondere auf einer dynamischen Lungenüberblähung beruht. Bei fehlender, kausaler Therapie sind die Behandlungsziele – neben Symptomlinderung</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und Lebensqualitätsverbesserung – eine Verlangsamung der Progression der Erkrankung und der Mortalität.</p> <p>Das Lungenemphysem stellt eine der Endstadien einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung dar. Die Patienten sind durch Belastungsdyspnoe bei geringster Belastung maximal eingeschränkt, im weiteren Verlauf kann es zur pulmonalen Kachexie und zum Atempumpenversagen führen.</p> <p>Hier stellen die Lungenvolumen reduzierenden Verfahren eine ersatzlose Methode zur Verbesserung der Lebensqualität, der Belastbarkeit aber auch der Mortalität dar. Ziel ist es, die Instabilität der Atemwege und die Überblähung durch eine Verkleinerung der Lunge zu optimieren. Die Rückstellkräfte der Lunge sollten dadurch verbessert werden und auch eine Verbesserung der Atemmechanik kann ermöglicht werden, was zu einer längeren Belastbarkeit der Patienten führt.</p>
BVMed.	<p>Lungenvolumenreduzierende Verfahren zielen darauf ab die Belastbarkeit der Patienten zu verbessern, Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhöhen. In Studien wurde gezeigt, dass dies durch vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher erreicht werden kann.</p> <p><u>Prävalenz/Inzidenz</u></p> <p>Nach WHO Angaben gab es in 2004 ca. 64 Millionen Menschen weltweit, die an einer COPD leiden.[41]Der G-BA geht in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Acridiniumbromid von 2,4 – 2,8 Millionen Patienten in der GKV aus. Hierbei wird jedoch die Einschränkung auf COPD Patienten der Therapiestufe II –IV (Gold II-IV) vorgenommen. [26]</p> <p>Es ist jedoch relativ schwierig, aus diesem Patientenkollektiv, die Patienten mit dem Erkrankungsbild des Lungenemphysems herauszufiltern. Es gibt zwar einen gesonderten ICD-10 Code (J43 Lungenemphysem) aber meistens werden diese Patienten unter der Übergruppierung COPD (J44) kodiert.</p> <p>Auch das DIMDI hat, sich dieser Fragestellung angenommen und versuchte in seinem HTA Bericht eine Patientenpopulation zu errechnen. Aufgrund der unzureichenden Datenbasis konnten aber nur näherungsweise Angaben generiert werden.[42] Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin geht davon aus, dass derzeit ca. eine Million Bundesbürger an einem Lungenemphysem leiden.[43]</p> <p>Erkrankungen eines solchen Ausmaßes benötigen besonders Beachtung in der Gesellschaft. Der G-BA trägt dem bspw. Dadurch Rechnung, dass ein DMP aufgesetzt wurde.[11] Auch die WHO installiert Programme um den Verlauf von chronischen Krankheiten abzumildern und vermeidbare Einschränkungen der Patienten zu verhindern.[41]</p> <p><u>Aufgrund der Prävalenz und Inzidenz des Lungenemphysems ist es von gesellschaftlicher Notwendigkeit auch innovative Verfahren, die das Therapieziel der Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität verfolgen, Patienten im fortgeschrittenem Stadium zugänglich zu machen.</u></p> <p><u>Verlauf der Erkrankung</u></p> <p>Die COPD ist eine chronisch degenerative Erkrankung. Der Verlauf wird von unterschiedlichen Faktoren, wie Alter, inhalierter Noxen, sozialem Umfeld und Infekten beeinflusst.[5] Der Verlauf der Erkrankung kann durch Medikamente lediglich ver-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>langsam_aber nicht aufgehalten werden und führt in häufig zum Tod.[2] Dies gilt auch für die Untergruppe des Lungenemphysem.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Im fortgeschrittenem Erkrankungsstadium sind die Patienten wenig belastbar. Durch die große Anstrengung, die sie schon bei geringen Tätigkeiten verspüren werden die Patienten immer inaktiver und nehmen deshalb wenig am sozialen Leben teil. [8] Durch diese soziale Isolation sind sie anfälliger für Angstzustände und Depressionen.[9] Dies hat einen enormen Einfluss auf Ihre Lebensqualität. In einem fortgeschrittenem Stadium, in welchem Medikamente nicht mehr dazu beitragen können die Symptome zu lindern, ist die emotionale Belastung für den Patienten enorm. Das ständige Gefühl des Erstickens versetzt die Patienten meist in Todesangst. In diesem Stadium kann man Ihnen durch die innovativen endoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren eine Alternative aufzuzeigen um Ihre Lebensqualität zu verbessern.</p> <p><u>Begleiterkrankungen</u></p> <p>In der GOLD Leitlinie werden wesentliche Komorbiditäten der COPD aufgelistet. Diese gelten somit auch für das Lungenemphysem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Erkrankungen (ischämische Herzerkrankung, Herzversagen, Vorhofflimmern, Bluthochdruck)</li> <li>• Osteoporose (besonders bei vorliegendem Emphysem)</li> <li>• Angstzustände und Depression</li> <li>• Bronchialkarzinom</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Metabolisches Syndrom und Diabetes</li> <li>• Bronchiektasen</li> </ul> <p>Diese Begleiterkrankungen haben einen negativen Einfluss auf die Prognose. Sie stellen für sich gesehen teilweise schwerwiegende chronische Erkrankungen dar. Vielen dieser Erkrankungen kann man durch die Steigerung der Aktivität entgegenwirken. Da die Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem gerade bei Belastung Atemnot verspüren, wird die Bewegung auf ein Minimum reduziert. Da aber gerade dies die Erkrankung selbst und die Komorbiditäten verschlimmert, muss es ein Ziel sein, die Belastbarkeit der Patienten zu steigern, was nachweislich mit lungenvolumenreduzierenden Verfahren zustande gebracht werden kann.</p>
ÖGP	<p>Das Lungenemphysem ist eine fortschreitende, unheilbare, weit verbreitete und unterdiagnostizierte Erkrankung. Die Kaskade der nachteiligen Effekte durch das Emphysem beeinträchtigt die Lebensqualität und steigert die Mortalität. Die Mortalität in der Kontrollgruppe der NETT-Studie, d.h. Emphysempatienten mit schwerer Atemwegobstruktion, wies eine hohe Mortalitätsrate von 12,7 Todesfällen pro 100 Personenjahre auf (30). Eine der wesentlichsten Prädiktoren für die erhöhte Mortalität dieser Patienten ist die lungenfunktionell nachgewiesene Lungenüberblähung (31). Darüber hinaus bestehen bei einer Vielzahl von Patienten Komorbiditäten, wie Herzinsuffizienz, Osteoporose, Anämie, und Depression. Durch wechselseitige Krankheitsbeeinflussung sind Komorbiditäten bei COPD als aggravierende Faktoren und vice versa zu erachten.</p> <p>Das Emphysem wird gegenwärtig standardmäßig mit Medikamenten und pulmonaler Rehabilitation behandelt. Chirurgische Eingriffe (LVRS oder Lungentransplanta-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>tion) werden zwar in Betracht gezogen, aber nur selten bei solchen Patienten angewandt, die andere Optionen ausgeschöpft haben. Für die gut definierte Zielpopulation der Emphysempatienten in den GOLD-Stadien 3 und 4, die schwer symptomatisch sind und deren Zustand sich auch bei optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation nicht verbessert, werden zusätzliche Behandlungsoptionen wie die ELVR benötigt.</p>
VPK	<p>Das Emphysem ist ein irreversibler Endzustand. Pharmakotherapie ist wirkungslos. Auch nach Ausschaltung progressionsbeschleunigender Faktoren wie Tabakrauchen ist (alterungsbedingt) eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion und eine Zunahme der Symptomatik zu erwarten. Der Einsatz interventioneller Behandlungsmethoden bei Lungenemphysempatienten ist deshalb bei Beachtung von Kontraindikationen und der spezifischen Risiken geeignet mit Wahrscheinlichkeit die Lebensqualität von Emphysempatienten zu verbessern.</p> <p>In Studien wurde gezeigt, dass dies durch vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher (vgl. Frage 9) erreicht werden kann.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>COPD im Stadium C und D bzw. schwergardige Lungenemphysem ist geprägt durch eine ausgeprägte Dyspnoe bei geringster Belastung und somit Einschränkung der Mobilität. Dies ist gefolgt von einer deutlich verminderten Lebensqualität und häufig assoziiert mit einer reaktiven Depression bei diesen Patienten. Sowohl die medikamentöse als auch die konservative nicht-medikamentöse Therapie können die Atemnot der Patienten nur in begrenztem Maße verbessern, da sie die Lungenüberblähung als Ursache der Atemnot nur wenig beeinflussen können. Zeitgleich haben die Patienten aufgrund der Schwere der Lungenerkrankung und der Komorbiditäten eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung. Bisher konnte nur für die Sauerstofftherapie, die nicht-invasive Beatmung und für die Lungentransplantation in selektionierten Patienten ein Überlebensvorteil gesichert werden. Letzteres Verfahren kommt aber aufgrund der knappen Verfügbarkeit der Spenderorgane sowie des Alters der Patienten (&gt;65) häufig nicht in Frage. Somit bedarf es dringend von weiteren Therapieoptionen, um die statische und dynamische Lungenüberblähung bei dem Patienten mit schwergradiger COPD und Lungenemphysem zu verbessern.</p>
Hetzel	<p>Das Emphysem ist ein irreversibler Endzustand. Pharmakotherapie ist wirkungslos. Auch nach Ausschaltung progressionsbeschleunigender Faktoren wie Tabakrauchen ist (alterungsbedingt) eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion und eine Zunahme der Symptomatik zu erwarten. Der Einsatz interventioneller Behandlungsmethoden bei Lungenemphysempatienten ist deshalb bei Beachtung von Kontraindikationen und der spezifischen Risiken geeignet mit Wahrscheinlichkeit die Lebensqualität von Emphysempatienten zu verbessern.</p> <p>In Studien wurde gezeigt, dass dies durch vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher (vgl. Frage 9) erreicht werden kann.</p>
DGT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Prävalenz des Lungenemphysems in der Bevölkerung</li> <li>• Mangelnde Therapiealternativen</li> <li>• Hoher Leidensdruck</li> <li>• Kontinuierlicher Verlust der Lungenfunktion</li> <li>• Verlust der terminalen Bronchiolen mit Volumenzunahme der Lunge und Zwerchfelldysfunktion: Die zitierte Arbeit 16 untersucht erstmals die organi-</li> </ul>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>schen Grundlagen des Lungenemphysems. Entscheidend ist der Verlust an terminalen Bronchien und Lungenbläschen auf einen geringen Bruchteil der Ausgangszahl der gesunden Lunge. Daraus folgt, dass Patienten mit einem Emphysem an einem unwiderbringlichen Verlust der funktionllen Grundeinheit des Lungenbläschens leiden. Eine Volumenreduktion kann deshalb nur funktionieren, wenn grobblasiges funktionsloses Gewebe reseziert wird, um funktionierendes Lungengewebe durch eine verbesserte Zwerchfellfunktion besser zu belüften. Die Arbeit unterlegt damit die Ergebnisse des NETT-trials</p>

**11. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.**

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Zunächst ist die Optimierung der Therapie anzustreben und andere Ursachen für die Beschwerden auszuschließen (zB. Asthmakomponente, Herzerkrankung, etc).</p>
Schwick	<p>- / -</p>
PneumRx	<p>Das Lungenemphysem ist eine degenerative chronische Erkrankung, die sich durch irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales manifestiert. Dem Abbau des Gewebes liegen entzündliche Reaktionen zugrunde. Das Emphysem ist ein pathologischer Endzustand, welcher pharmakologisch nicht behandelbar ist. Alle medikamentösen Therapieoptionen versuchen, die bronchitische Komponente der COPD, nämlich die COB, zu behandeln. Weitere etablierte Behandlungsmaßnahmen der COPD sind Tabakentwöhnung, die pneumologische Rehabilitation, Langzeitsauerstofftherapie, die nicht invasive Beatmung bei chronischer hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und die Lungentransplantation [5].</p> <p>Diese Behandlungsoptionen sind aber im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium oftmals ausgeschöpft oder, wie die Lungentransplantation, nicht verfügbar.</p> <p>Aber um beide Aspekte (COB und Emphysem) der Erkrankung zu behandeln, muss ein zielgerichtetes Verfahren, das die Pathophysiologie des Emphysems behandelt, herangezogen werden. Die interventionellen Therapieformen des Emphysems (LVRS, Ventile, RePneu® Coils) sind die einzigen auf die emphysematös veränderten Strukturen in der Lunge abzielenden Behandlungsoptionen. Es gibt derzeit keine anderen Alternativen für Patienten, deren funktionelle Einschränkung und die verringerte Lebensqualität durch das zugrunde liegende Emphysem gesteuert werden.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Bedarf an symptomlindernden und lebensqualitätsverbessernden Verfahren bei Patienten mit COPD und einem fortgeschrittenen Emphysem besteht und dass dieser Bedarf durch die interventionelle Emphysemtherapie (LVRS, Ventile, RePneu® Coils) teilweise oder vollum-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	fänglich erfüllt werden kann.
Lang	Abwägung ob noch Lungentransplantation möglich, Abwägung ob chir. Lungenvolumenreduktion möglich
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Insbesondere wenn weitere Behandlungsmaßnahmen ausgeschöpft sind (medikamentöse Therapie und pulmonale Rehabilitation) und die einzige Möglichkeit mit Aussicht auf Verbesserung und das Überleben die Lungentransplantation darstellt, dann ist in der klinischen Praxis die Lungenvolumenreduktion eine Option.</p> <p>Die Behandlungspfade in der LVR-Therapie sollten die Behandlungsentscheidungen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p><b>Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)</b></p> <p>Pompeo et al. [24] analysierten in einer Übersichtsarbeit klinische Daten zu verschiedenen Lungenvolumenreduktions-Therapien und schlussfolgern, dass der schlechte klinische Status der Patienten, welche sich einer LVRS unterzogen, zu einer nicht unerheblichen Mortalitäts- und Morbiditätsrate führte. Die Mortalität lag in den einbezogenen Studien zwischen 0 und 17% und in der NETT-Studie lag die Morbiditätsrate bei 59%. In dieser großen RCT-Studie wurde in 30% bzw. 20% der Patienten eine schwere pulmonale und kardiovaskuläre Morbidität innerhalb von 90 Tagen nach der LVRS beobachtet.</p> <p>Kardiale Arrhythmien waren die häufigste Komplikation, mit einer Rate von 23,5%. Die Raten für Lungenentzündungen und der Notwendigkeit einer Re-Intubation betragen 18%, bzw. 22%. Andere berichtete Morbiditätsursachen waren Blutungen, Atemversagen und Komplikationen des Verdauungstrakts. Spät auftretende Komplikationen beinhalteten pulmonale Hypertonie, sekundärer Pneumothorax, das asymptomatische Aushusten chirurgischer Klammern und die Entwicklung eines bullösen Lungenemphysems.</p> <p>In einer weiteren Analyse der NETT-Studie, in der die Mediane Sternotomie mit der videoassistierten Thoraxchirurgie (VATS) [70] verglichen wurde, betrug die Mortalität bei einer Medianen Sternotomie 5,9% und bei der VATS 4,6%, wobei es keine Intergruppenunterschiede gab. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war ebenfalls vergleichbar. 30 Tage nach der Operation konnten 70,5% der Sternotomie-Patienten selbstständig und ohne Hilfe im Alltag sein, bei VATS Patienten betrug dieser Wert 81% (p=0,02). Darüber hinaus beliefen sich die LVRS-Gesamtkosten bei der VATS auf einen geringeren Betrag als bei der Medianen Sternotomie (p=0,03).</p> <p>Nauheim et al. [49] analysierten die Risikofaktoren der Mortalität und Morbidität unter den nicht als Hochrisikopatienten eingestuftten Teilnehmern der NETT-Studie. Sie fanden heraus, dass Alter, FEV1 und DLCO Risikofaktoren für schwere pulmonale Morbidität waren, wohingegen eine nicht-oberlappenbetonte Verteilung des Emphysems die operative Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität erhöhte. Die Odds-Ratios hierfür betragen 2,99 bzw. 2,67. Allerdings und im Widerspruch zur früheren Literatur, zeigten die NETT-Daten keine Hyperkapnie oder stark verringerte</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>te Belastungsfähigkeit als Prädiktoren für einen schlechteren Outcome, obwohl ein möglicher Bias der NETT-Studie der vorsätzliche Ausschluss von Patienten mit PaCO<sub>2</sub> &gt; 60mmHg (in einem Zentrum 55mmHg) und von Patienten mit einer Gehstrecke von 140 Metern und weniger 6MWT war [71].</p> <p>Lungenleckagen (Air Leaks) stellen das häufigste, minderschwere unerwünschte Ereignis nach einer LVRS dar mit einem postoperativen Auftreten in bis zu 90% der Patienten und einer Dauer von mehr als 30 Tagen in ca. 12% der Fälle [24].</p> <p>Angesichts des hohen kurzfristigen Mortalitätsrisikos und der erheblichen Morbidität (60%), werden die chirurgischen Eingriffe zur Lungenvolumenreduktion nach und nach verlassen, zugunsten der weniger invasiven endobronchialen Therapien mit einem niedrigeren Risiko für Mortalität und Morbidität.</p> <p><b>Endobronchiale Lungenvolumenreduktion (EBV – Zephyr®)</b></p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit der Endobronchialventile (Zephyr®) sind bislang in drei RCTs [4,29,33] und einer Vielzahl prospektiver Fallserien mit Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren [50] untersucht worden.</p> <p>Sicherheit: Die Lungenvolumenreduktion mit Endobronchialventilen ist in dieser schwerwiegend betroffenen Patientengruppe mit schwerem Emphysem ein sicheres Verfahren [29]</p> <p>In der randomisierten kontrollierten EU VENT Studie [29] wurden bei Patienten, welche mit Endobronchialventilen behandelt wurden 12 Monate nach dem Eingriff 6 Todesfälle beobachtet (6/111 – 5,4%), gegenüber 4 Todesfällen in der Kontrollgruppe (4/60 – 6,6%). Zudem war in der US VENT-Studie die Rate an Todesfällen jeglicher Ursache nach 12 Monaten in EBV und Kontrollgruppe ähnlich – jeweils 3,7% bzw. 3,5 (p=0,88) [4].</p> <p>Diese randomisiert-kontrollierten Studien mit Zephyr®-Ventilen beinhalteten als Endpunkt ein Komposit aus Ereignissen schwerer Nebeneffekte. Dieser Kompositendpunkt umfasste Tod, Atemversagen, Lungenentzündung distal zu den Ventilen, massive Hämoptyse, Pneumothorax, länger als 7 Tage anhaltende Luftleckagen oder Emphysem. Die kombinierte Rate für schwere unerwünschte Ereignisse in den ersten 6 Monaten nach der Therapie betrug 6,1% für Patienten, die mit Ventilen behandelt wurden, gegenüber den 1,2% in der Kontrollgruppe (p=0,08) in der US VENT-Studie. Diese Intergruppendifferenz entsprach den vorab definierten, primären Sicherheitskriterien, weshalb der sicherheitsbezogene Endpunkt erreicht wurde. Eine Cox-Regressionsanalyse ergab, dass die EBV- Therapie nach 6 Monaten nicht statistisch signifikant mit dem Komposit aus Komplikationen assoziiert ist (p=0,14). Im Nachbeobachtungszeitraum von 6 bis 12 Monaten war die kombinierte Komplikationsrate bei Patienten in der EBV- Gruppe ähnlich hoch (4,7%) wie in der Kontrollgruppe (4,6%).</p> <p>In der EU VENT-Studie unterschieden sich die Raten für schwere Komplikationen nicht signifikant zwischen den EBV- und den Kontrollgruppen-Patienten. Das Auftreten von COPD-Exazerbationen unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Die EBV-Patienten wiesen relativ höhere Raten für einen Pneumothorax auf, verglichen mit der Gruppe ohne bronchoskopischen Eingriff. Ein Pneumothorax ist ein bekannter Effekt bei Thoraxeingriffen und behebt sich in der Regel ohne Eingriff oder Anlegen einer temporären Thoraxdrainage.</p> <p>Die klinischen Daten zur Implantation von Zephyr® Endobronchialventilen in Pati-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>enten mit schwerem heterogenem Emphysem ohne kollaterale Ventilation haben gezeigt, dass das Verfahren sicher ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Verfahren mit Anwendung von Zephyr®-Ventilen durchweg zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen als prozentuale Erhöhung des FEV1, verglichen mit den Baseline- Werten) sowie zu einer Erhöhung der körperlichen Belastungsfähigkeit und einer Steigerung der Lebensqualität in diesen Patienten (gemessen mittels SGRQ) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung und den Kontrollgruppen führt.</p> <p>Die Zephyr®-Endobronchialventile sind darüber hinaus wieder entfernbar, was es dem behandelnden Arzt erlaubt, weitere Behandlungsoptionen für das Emphysem oder andere Lungenkrankheiten zu wahren.</p> <p>Die Behandlung mit Endobronchialventilen ist weniger kostenaufwändig als die meisten anderen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (siehe Punkt 14).</p> <p>Der ideale Kandidat für die EBV-Therapie mit Zephyr® weist nachfolgende Charakteristiken auf. Die Kriterien wurden von anerkannten, interventionellen Pneumologen auf Basis der klinischen Daten und ihrer klinischen Erfahrung etabliert:</p> <p>15% &lt; FEV1 ≤ 45% nach Anwendung eines Bronchodilatators</p> <p>TLC &gt; 120%, RV &gt; 180%</p> <p>Heterogenes Emphysem auf Basis visueller CT-Auswertung</p> <p>paCO2 &lt; 55 mmHg, paO2 &gt; 45 mmHg bei Raumtemperatur</p> <p>Pulmonaler arterieller Druck auf Echo PAP sys ≤ 50 mmHg oder Rechtsherzkatheter PAP durchschn. ≤ 30 mmHg</p> <p>DLCO &gt;20%</p> <p>≥120 Meter bei vorläufigem 6MWT</p> <p>Negativer Befund kollateraler Ventilation (CV-)</p> <p>Patient hat in den letzten 2 Jahren ein Rehabilitationsprogramm durchlaufen</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollte die Lungenvolumenreduktion mittels Endobronchialventilen (EBV – Zephyr®) die Erstlinientherapie für Patienten mit schwerem Emphysem (FEV1 ≤45% des Normalwertes) sein, die ein Residualvolumen (RV) von ≥180% des Normalwerts und eine nicht-signifikante Kollateral Ventilation im Ziellappen haben.</p>
DGP	<p>Nach Ausschöpfung aller konservativen Optionen kommen bei einzelnen Patienten Verfahren der Lungenvolumenreduktion zur Anwendung. Von der „Emphysemtherapie“ profitieren besonders die Patienten, bei denen ein heterogenes Emphysem vorliegt. 5-Jahresergebnisse zeigen, dass Patienten mit eingangs niedriger Belastbarkeit nach Intervention länger leben als die konservativ behandelten und dabei einen Gewinn an Lebensqualität erwarten dürfen. Dies unter anderem durch eine höhere Belastbarkeit.</p> <p>Eine Alternative zu den Volumenreduzierenden Verfahren stellt die Lungentransplantation dar. Aufgrund des limitierten Zuganges zu Spenderorganen, der Alterslimitation aber auch der bei COPD bestehenden Komorbiditäten stellt die Transplantation nur wenige Patienten (&lt; 50/Jahr) als Option zur Verfügung.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
BVMed.	<p>Rauchentwöhnung</p> <p>Medikation Physiotherapie Sauerstoff</p> <p>In 10 aufgeführte Begleiterkrankungen mit entsprechender Medikation. Durch LVR Verbesserung der Belastbarkeit, Symptomatik und Lebensqualität</p> <p>Abbildung Behandlungen bei COPD</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein weiterer Bedarf an Symptomlindernden und Lebensqualitätsverbessernden Verfahren besteht.</p>
ÖGP	<p>Die Therapiepfade in der LVR-Behandlung des schweren Lungenemphysems sollten die Behandlungsentscheidungen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p>Im Zusammenhang mit der CLVR wurde in der NETT-Studie eine Morbiditätsrate von 59% berichtet (4): Schwere pulmonale und kardiovaskuläre Morbidität innerhalb von 90 Tagen nach der LVRS kamen bei 30%, bzw. 20% der Patienten vor. Kardiale Arrhythmien traten bei 23% der Patienten auf. Die Raten von Lungenentzündung und notwendiger Re- Intubationen lagen bei 18%, bzw. 22%. Andere berichtete Morbiditätsursachen sind Blutungen, Atemversagen und Komplikationen des Verdauungstrakts. Spät auftretende Komplikationen beinhalten pulmonale Hypertonie, sekundärer Pneumothorax, das Aushusten chirurgischer Klammern und die Entwicklung eines bullösen Lungenemphysems. Darüber hinaus ist auf das Auftreten von Luftleckagen (Air Leaks), die bei bis zu 90% der Patienten postoperativ berichtet werden, und die in 12% der Fälle länger als 90 Tag andauern zu verweisen .</p> <p>Somit ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis und die Kosten-Effektivität der CLVR umstritten, was mittlerweile zu einer fortschreitenden Abnahme der Fallzahlen der chirurgischen Lungenvolumenreduktion geführt hat (32,33). Auf Basis vorhandener klinischer Daten sind endobronchiale Therapieverfahren scheinbar mit einem niedrigeren Risiko für Mortalität und Morbidität bei vergleichbaren Patientenkollektiven verbunden.</p> <p><b>Somit ist aus Sicht der Autoren dieser Stellungnahme das Nutzen- Risiko-Verhältnis der ELVR-Verfahren (wie unter Punkt 8 angeführt), in Anbetracht der limitierten therapeutischen Alternativen und des hohen Leidensdrucks des betroffenen Patientenkollektivs, durchaus akzeptabel.</b></p>
VPK	<p>Voraussetzung für eine Therapie von COPD- Patienten mit Methoden der interventionellen Behandlung sind die Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen der COPD (Tabakentwöhnung, Pharmakotherapie, Rehabilitation, wenn indiziert Langzeitsauerstofftherapie und außerklinische Beatmung) und der radiologische Nachweis eines schweren Lungenemphysems.</p> <p>Bei der Anwendung dieser Methoden in der Versorgungsmedizin sollte die Therapie in klinischen Registern erfolgen. Methodenspezifische Ausschlusskriterien und Risiken sind zu beachten.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die chirurgische und/oder endoskopische Lungenvolumenreduktion stellt eine Therapie von Patienten mit COPD und Lungenemphysem im Endstadium dar. Das Ziel</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ist eine palliative Behandlung mit Verbesserung der Dyspnoe und Belastbarkeit und letztendlich der Lebensqualität. Derzeit kommen die Verfahren insbesondere bei Patienten mit heterogener Lungenemphysemverteilung zur Anwendung, werden aber für die minimalinvasiven Verfahren bei Patienten mit homogenem Lungenemphysem in klinischen Studien geprüft.</p> <p>Für die chirurgische LVRS konnte bereits gezeigt werden, dass bei Patienten mit oberlappenbetontem Lungenemphysem und geringer präinterventioneller Belastbarkeit ein Überlebensvorteil gegenüber einer rein maximal konservativen medikamentösen Therapie besteht. In zwei kleineren retrospektiven Arbeiten zur endoskopischen Ventilimplantation konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass Patienten mit Ausbildung einer postinterventionellen Atelektase bzw. mit einer Ventilbehandlung bei kompletten Fissuren einen Überlebensvorteil aufweisen.</p> <p>Die Lungentransplantation als rare Alternative mit „kurativem“ Ansatz, zeigt keine Verbesserung der Lebenserwartung bei COPD-Patienten.</p>
Hetzel	<p>Voraussetzung für eine Therapie von COPD- Patienten mit Methoden der interventionellen Behandlung sind die Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen der COPD (Tabakentwöhnung, Pharmakotherapie, Rehabilitation, wenn indiziert Langzeitsauerstofftherapie und außerklinische Beatmung) und der radiologische Nachweis eines schweren Lungenemphysems.</p> <p>Bei der Anwendung dieser Methoden in der Versorgungsmedizin sollte die Therapie in klinischen Registern erfolgen. Methodenspezifische Ausschlusskriterien und Risiken sind zu beachten.</p>
DGT	11

### E Vergleich mit anderen Methoden

#### 12. Anhand welcher Kriterien (z.B. auch Stadieneinteilung o.Ä.) erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren zur Lungenvolumenreduktion auch in Abgrenzung zueinander?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Siehe unter Punkt 1+4
Schwick	<p>Eingeschränkte Lungenfunktionswerte (Fev1, RV, Diffusionskapazität)</p> <p>CT Thorax (Aufbau des Emphysems, homogen oder heterogen)</p> <p>Belastungsuntersuchung (6 Minuten Gehstest)</p> <p>Lebensqualität (CAT und SGRQ)</p> <p>Registereintragung, Teilnahme an einer Studie</p>
PneumRx	Erst wenn die konservativen Therapiemaßnahmen (optimales medikamentöses Therapiemanagement der COB, Rehabilitation und nach Bedarf zusätzliche Sauerstoffgabe) beim COPD-Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem nicht mehr zur Linderung der Symptome führen können, sollte eine Lungenvolumenreduktion in Betracht

Einschätzerde(r)	Antwort
	<p>gezogen werden.</p> <p>Die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt sind.</p> <p>Die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren kann teilweise anhand der Standarddiagnostik getroffen werden:</p> <p>(...) <i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Für die Behandlung mit RePneu® Coils ist es notwendig, folgende Ausschlusskriterien zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, bei denen generell bronchoskopische Verfahren kontraindiziert sind</li> <li>2. Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion</li> <li>3. Patienten mit bekannter Nickel-Titan-Allergie</li> <li>4. Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko besitzen</li> <li>5. Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie</li> <li>6. Patienten mit großbullösen Gewebeveränderungen</li> </ol>
Lang	<p>COPD GOLD C und D</p> <p>RV &gt; 200 % /Soll</p> <p>TLC &gt; 100 % /Soll</p> <p>FEV1 nach Bronchospasmolyse ; 45 \1 /Soll</p> <p>Pulmonalarterieller Mitteldruck &lt; 35 mmHg</p> <p>Coils:</p> <p>Ausreichend Restgewebe vorhanden</p> <p>Heterogenes oder homogenes Lungenemphysem</p> <p>Kontraindikation für Coils: Sehr große Bullae (oa. 1/3 des Lungenlappens) Medizinische Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulation oder Antithrombotikaeinnahme (mit Ausnahme von Aspirin), die nicht für 7 Tage ausgesetzt werden kann</p> <p>Klinisch signifikante Bronchiektasien</p> <p>Schwere pulmonale Hypertonie (systolischer RVP &gt; 50 mmHg)</p> <p>Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion</p> <p>Ventile: keine kollaterale Ventilation, inhomogenes Emphysem</p> <p>Große Bullae: chir. Volumenreduktion</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Die Behandlungspfade in der LVR-Therapie bei Patienten mit schwerem Emphysem sollten die Behandlungsentscheidungen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte das Nutzen-/Risiko-Profil berücksichtigt werden und die Frage, inwie-</p>

Einschätzerde(r)	Antwort
	<p>fern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p>Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwerem Emphysem werden anhand der folgenden Kriterien eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirometrie (FEV1 &lt;45%)</li> <li>• Residualvolumen (&gt;150%)</li> <li>• Homogenes oder heterogenes Emphysem</li> <li>• Das Vorhandensein signifikanter kollateraler Ventilation (CV+ oder CV-)</li> <li>• Der Grad der Gewebeerstörung</li> <li>• Vorhandensein großer Bullae</li> <li>• Der übergeordnete Gesundheitszustand des Patienten, unter Einbeziehung der Begleiterkrankungen</li> </ul> <p>Patientenwahl und Komorbiditäten: Die Entscheidung bezüglich der Behandlung des Patienten hat, abgesehen von den Präferenzen des Patienten, den übergeordneten Gesundheitszustand sowie die Begleiterkrankungen des Patienten in Betracht zu ziehen. Dies kann beispielsweise die chirurgischen LVR-Optionen ausschließen, da diese ein höheres Risikoprofil aufweisen.</p> <p>Daher könnten Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion behandelt werden können, gute Kandidaten für die LVR-Behandlung mittels Endobronchialventilen sein.</p> <p>Verschiedene Behandlungsalgorithmen [37,38,39] wurden publiziert. Diese sind in Abbildung 1 (Gompelman et al.), Abbildung 2 (Gasparini et al.) und Abbildung 3 (Shah et al.) dargestellt. Die Wahl der Behandlung wird insbesondere bestimmt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spirometrie (FEV1 &lt;45%)</li> <li>• Residualvolumen (&gt;150%)</li> <li>• Homogenes oder heterogenes Emphysem</li> <li>• Das Vorhandensein signifikanter Kollateralventilation (CV+ oder CV-)</li> <li>• Der Grad der Gewebeerstörung</li> <li>• Vorhandensein von große Bullae</li> <li>• Der übergeordnete Gesundheitszustand des Patienten, unter Einbeziehung der Begleiterkrankungen</li> </ul> <p><i>Es folgen drei Abbildungen</i></p>
DGP	<p>Anhand der publizierten Daten der vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass sich die Patienten anhand der Radiomorphologie unterscheiden und somit für die unterschiedlichen Verfahren weiter untersucht werden.</p> <p>Den Verfahren ist gemein, dass sie bei einem fortgeschrittenen Lungenemphysem mit einem forcierten expiratorischen Volumen (FEV1) von &lt; 45 % des Solls und einem Residualvolumen (RV) von &gt; 175%. des Solls eingesetzt werden. Bei ca. 1 % der COPD-Patienten in Deutschland liegt eine derartig fortgeschrittene Erkrankung im Stadium C oder D nach GOLD vor, bei denen eine Intervention diskutiert werden kann, sofern die konservativen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind.</p> <p>Auch zur Lungentransplantation gelistete Patienten können mit Hilfe einer Lungenvolumenreduktion im Sinne des bridgings behandelt werden.</p>



Einschätzer(r)	Antwort										
BVMed.	Hinweis auf Herstellerkriterien zum Ein und Ausschluss und auf Studien										
ÖGP	<p>Die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT, ggf. Leistungstest, klinischer Untersuchung und Anamnese muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt sind. Erst wenn die konservative Therapie (optimales medikamentöses Management, Rehabilitation, ggf. Sauerstofftherapie) beim Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem nicht mehr zur Linderung der Symptome führen, und eine Lungentransplantation nicht durchgeführt werden kann (Alter, Komorbiditäten,...), sollte eine Lungenvolumenreduktion in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei der Indikationsstellung zur Durchführung einer Emphysemtherapie mit endoskopischen Verfahren sollten folgende allgemeinen Voraussetzungen erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nachweis eines Lungenemphysems in der Thorax-CT (Abgrenzung zum Phänotyp chronische Bronchitis)</li> <li>2. Lungenfunktionseinschränkung mit einem FEV1 &lt; 45%</li> <li>3. Lungenüberblähung mit einer TLC &gt;100% und einem RV &gt; 150%</li> <li>4. Stabiler, infekt- und exazerbationsfreier, Zustand von &gt; 3 Monaten</li> <li>5. Ausschluss von Patienten mit erhöhten Sputummengen (&gt; 3 Esslöffel täglich) bei chronischer Keimbesiedlung</li> <li>6. Ausschluss von Patienten mit chronisch, respiratorischer Globalinsuffizienz mit paCO2 &gt;55mmHg</li> <li>7. Leistungsfähigkeit mit einer Gehstrecke von &gt;140m in 6 Minuten</li> <li>8. Absolvierte pulmonale Rehabilitation in den letzten 12 Monaten</li> <li>9. Ausschluss von Patienten mit einer Herzinsuffizienz und LVF- Einschränkung von &lt;35%</li> <li>10. Ausschluss von Patienten mit Nickel-Titan-Allergie (betrifft Patienten die für eine Therapie mit Ventilen oder COILS vorgesehen sind)</li> </ol> <p>Patienten die o.a. Voraussetzungen erfüllen, können je nach Emphysem- Morphologie, eine der u.a. therapeutische Optionen angeboten werden:</p> <p><b>ELVR mit Ventilen:</b> Patienten mit heterogenem und homogenen Lungenemphysem und geschlossenen interlobären Fissuren</p> <p><b>ELVR mit COILS:</b> Patienten mit heterogenen und homogenen Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation</p> <p><b>ELVR mit DAMPF:</b> Patienten mit heterogenem, Oberlappen-betonten Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation</p> <p>Die individuelle Therapieentscheidung muss zusätzlich zu der synoptischen Betrachtung o.a. Faktoren, die Präferenz des Patienten sowie das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigen.</p>										
VPK	<p>Die synoptische Betrachtung von Anamnese, Lungenfunktion, CT und weitere Diagnostik bzgl. Komorbiditäten muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualitäts- und Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt ist.</p> <p>Kriterien für die Indikationsstellung zu den einzelnen Therapieverfahren:</p> <table border="1" data-bbox="391 1933 1401 2033"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Coils</th> <th>Ventile</th> <th>LVRS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Emphysem</b></td> <td>heterogen</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> <td>Ja. Oberlappen-</td> </tr> </tbody> </table>			Coils	Ventile	LVRS	<b>Emphysem</b>	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappen-
		Coils	Ventile	LVRS							
<b>Emphysem</b>	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappen-							

Einschätzerde(r)	Antwort				
	<b>Distribution</b>				betont
		homogen	Ja	Nein	Nein
	<b>Lungenfunktion</b>	FEV 1	≤ 45 % vom Soll	15-45% vom Soll	
		RV	>175% vom Soll	≤150% vom Soll	
	<b>Körperliche Belastbarkeit</b>	Ergometer	Nicht notwendig	Nicht notwendig	
	<b>Zusätzliche Diagnostik</b>	Chartis	Nicht notwendig	Keine Kollaterale Ventilation	Nicht notwendig
		Fissurenanalyse	Nicht notwendig	Komplette Fissuren	Nicht notwendig
		Perfusion Scan	Nicht notwendig	Minderperfundierter Ziellappen	Minderperfundierte Zielzone
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die Vorgaben zur Patientenselektion der meisten publizierten Studien orientieren sich an den Kriterien des NETT. Hierbei wurden Patienten mit einem forciertem expiratorischem Volumen (FEV1) &lt;45% und mit einem Residualvolumen RV &gt;150% eingeschlossen. Die Diffusionskapazität TLCO sollte nach Ausschluss einer Hochrisikogröße &gt;20% betragen.</p> <p>Die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden in der Regel auch für die endoskopischen Studien, wie z.B. VENT, verwendet. In der klinischen Praxis hat sich aber die Expertenmeinung durchgesetzt, dass gerade Patienten mit einem FEV1 &lt;35% und einem RV &gt;200% von einer ELVR stärker profitieren. Auch Patienten mit einer Diffusionskapazität von &lt;20% können behandelt werden, jedoch zeugt der niedrige Transferfaktor von einer schwereren Krankheitsausprägung., ein höheres periinterventionelles Risiko wurde aber bisher nicht nachgewiesen.</p> <p>Eine entscheidende Rolle für die Patienten-auswahl spielt die radiologische Beurteilung der Emphyseausprägung und der Emphysemverteilung. Hier kommt insbesondere die hochauflösende CT zum Einsatz. Spezielle Softwareprogramme ermöglichen zudem eine Visualisierung der Emphysemverteilung und erleichtern somit die Auswahl der zu behandelnden Lungenabschnitte. Auch eine zusätzliche Perfusionszintigraphie zur Bestätigung der Emphysemverteilung ist zu fordern, zumal bei Patienten mit schwerstem Lungen-emphysem eine Beurteilung der funktionellen Destruktion des Lungenparenchyms mittels CT aufgrund der ausgeprägten radiomorphologischen Veränderungen schwierig sein kann.</p> <p>Patienten mit einer schweren obstruktiven Ventilationsstörung auf dem Boden einer COPD, aber einer fehlenden emphysematösen Destruktion erscheinen hingegen keine geeigneten Kandidaten für eine chirurgische und/oder endoskopische Lungenvolumenreduktion zu sein.</p> <p>Derzeit werden alle Verfahren bevorzugt bei Patienten mit heterogenem Lungen-</p>				

Einschätzer(r)	Antwort																																									
	<p>emphysem eingesetzt. Bezüglich der endoskopischen Verfahren befinden sich derzeit Studien zur Behandlung von Patienten mit homogenem Lungenemphysem in Durchführung bzw. in Planung.</p> <p>Somit lässt sich zusammenfassen, dass für eine geeignete Patientenauswahl eine Bodyplethysmographie, Blutgasanalyse sowie eine Messung der Diffusionskapazität zu fordern sind. Darüber hinaus sollte eine präinterventionelle Evaluation der Belastbarkeit in Form einer Ergometrie und eines 6-Minuten-Gehtest erfolgen. An radiologischen Verfahren sind ein Röntgen-Thorax, eine hochauflösende CT mit Fissurenanalyse und ggf. weiterer computergestützte Emphysembeurteilung sowie eine Perfusionsszintigraphie zu fordern. Eine Bronchoskopie in Lokalanästhesie zum Ausschluss einer Instabilität der zentralen Atemwege sollte im Vorfeld durchgeführt werden.</p>																																									
Hetzel	<p>Die synoptische Betrachtung von Anamnese, Lungenfunktion, CT und weitere Diagnostik bzgl. Komorbiditäten muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualitäts- und Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt ist.</p> <p>Kriterien für die Indikationsstellung zu den einzelnen Therapieverfahren:</p> <table border="1" data-bbox="389 891 1406 1742"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Coils</th> <th>Ventile</th> <th>LVRS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><b>Emphysem Distribution</b></td> <td>heterogen</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> <td>Ja. Oberlappenbetont</td> </tr> <tr> <td>homogen</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Lungenfunktion</b></td> <td>FEV 1</td> <td>≤ 45 % vom Soll</td> <td>15-45% vom Soll</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RV</td> <td>&gt;175% vom Soll</td> <td>≤150% vom Soll</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Körperliche Belastbarkeit</b></td> <td>Ergometer</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Nicht notwendig</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>Zusätzliche Diagnostik</b></td> <td>Chartis</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Keine Kollaterale Ventilation</td> <td>Nicht notwendig</td> </tr> <tr> <td>Fissurenanalyse</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Komplette Fissuren</td> <td>Nicht notwendig</td> </tr> <tr> <td>Perfusion Scan</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Minderperfundierter Ziellappen</td> <td>Minderperfundierte Zielzone</td> </tr> </tbody> </table>			Coils	Ventile	LVRS	<b>Emphysem Distribution</b>	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappenbetont	homogen	Ja	Nein	Nein	<b>Lungenfunktion</b>	FEV 1	≤ 45 % vom Soll	15-45% vom Soll		RV	>175% vom Soll	≤150% vom Soll		<b>Körperliche Belastbarkeit</b>	Ergometer	Nicht notwendig	Nicht notwendig		<b>Zusätzliche Diagnostik</b>	Chartis	Nicht notwendig	Keine Kollaterale Ventilation	Nicht notwendig	Fissurenanalyse	Nicht notwendig	Komplette Fissuren	Nicht notwendig	Perfusion Scan	Nicht notwendig	Minderperfundierter Ziellappen	Minderperfundierte Zielzone
		Coils	Ventile	LVRS																																						
<b>Emphysem Distribution</b>	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappenbetont																																						
	homogen	Ja	Nein	Nein																																						
<b>Lungenfunktion</b>	FEV 1	≤ 45 % vom Soll	15-45% vom Soll																																							
	RV	>175% vom Soll	≤150% vom Soll																																							
<b>Körperliche Belastbarkeit</b>	Ergometer	Nicht notwendig	Nicht notwendig																																							
<b>Zusätzliche Diagnostik</b>	Chartis	Nicht notwendig	Keine Kollaterale Ventilation	Nicht notwendig																																						
	Fissurenanalyse	Nicht notwendig	Komplette Fissuren	Nicht notwendig																																						
	Perfusion Scan	Nicht notwendig	Minderperfundierter Ziellappen	Minderperfundierte Zielzone																																						
DGT	Keine Daten zum Vergleich verschiedener Methoden																																									

## F Voraussetzungen zur Anwendung

### 13. Welche Qualitätsanforderungen müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels lungenvolumenreduzierender Verfahren zu gewährleisten?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Behandlung in einem pneumolog./thoraxchirurg. Kompetenzzentrum in dem auch chirurg. LVR möglich ist.</p> <p>Ansonsten besteht noch mehr die Gefahr das nicht-mediz. Gründe (insbes. finanzielle Vorteile) über die Durchführung entscheiden.</p>
Schwick	<p>Patienten sollten nur in einem pulmologischen Interventionszentrum mit viel Expertise behandelt werden, um eine leitliniengerechte Indikation zu stellen und Komplikationen zu beherrschen. In dem Zentrum sollten Pulmologen mit interventioneller Erfahrung (mindestens 3) und Thoraxchirurgen (mindestens 2) arbeiten, zusätzlich ist eine moderne Radiologische Ausstattung mit erfahrenen Radiologen notwendig. Es sollten regelmäßig Emphysemkonferenzen (1 x wöchentlich) durchgeführt werden.</p>
PneumRx	<p>Bei der Anwendung interventioneller Verfahren muss sichergestellt sein, dass alle am Eingriff beteiligten Personen entsprechend geschult sind. So zeigt eine Publikation von Shah et al., dass die Effektivität bei der Implantation von Ventilen maßgeblich davon abhängt, ob diese richtig platziert werden. Somit spielt bei dieser Intervention im Besonderen die vorausgegangene Schulung des Untersuchers eine wichtige Rolle [43].</p> <p>Eine Publikation der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie setzt bspw. bei einem interventionell tätigen Pneumologen eine Mindestmenge an durchgeführten endoskopischen Behandlungen voraus [63]. Grundsätzlich muss bei jedem Verfahren Folgendes gewährleistet sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die empfohlene Standarddiagnostik (Ganzkörperplethysmografie, Blutgasanalyse, CO Diffusionsanalyse, 6MWT, HRCT, Echokardiografie inkl. Farbduplex, interventionelle Bronchologie) muss in der Einrichtung vorhanden sein und entsprechende Fachärzte müssen die Patienten beurteilen,</li> <li>• die Einrichtung muss alle Komplikationen, die bei Bronchoskopien evtl. auftreten können, also Pneumothorax und bronchiale Blutungen, behandeln können,</li> <li>• der Eingriff sollte häufig durchgeführt werden, um die Qualität entsprechend hoch zu halten,</li> <li>• die Nachbeobachtung aller Patienten sollte in der eigenen Einrichtung oder bei angegliederten niedergelassenen Fachärzten durchgeführt werden,</li> <li>• es muss eine etablierte Kooperation der notwendigen Disziplinen (Anästhesie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie) in der Einrichtung bestehen.</li> </ul>
Lang	<p>Zentrum mit großer pneumologischer Erfahrung und bronchologischer Erfahrung, hohe Bronchoskopiezahlen, erfahrene Anästhesisten, Möglichkeit der Behandlung von Komplikationen (Pneumothorax/Blutung/Infektion) Intensivmedizin falls erforderlich</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Um das Wissen zur Patientenselektion und die verfahrenstechnische Expertise zu maximieren, wäre es ratsam die Durchführung von Lungenvolumenreduktionstherapien auf geschulte Kompetenzzentren zu beschränken. Die Anzahl dieser Zentren sollte groß genug und deren geographische Verteilung so gestaltet sein, dass allen geeigneten Patienten eine Behandlung in hoher medizinischer Qualität ermöglicht wird.</p> <p>Lungenvolumenreduktionstherapien sollten in Zentren mit einer ausgewiesenen Expertise in Lungenheilkunde und der Anwendung von Techniken und Technologien gemäß der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse durchgeführt werden. Diese Einrichtungen müssen in der Lage sein, ein Programm von diagnostischen und therapeutischen Leistungen zu erbringen, welches darauf ausgerichtet ist, das Potenzial des Patienten, sich erfolgreich einem LVR- Eingriff zu unterziehen und zu erholen sowie eine im Anschluss verbesserte Atemfunktion zu erlangen, zu maximieren. Diese Leistungen umfassen die nachfolgenden Punkte, sind aber nicht darauf beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese und körperliche Untersuchung</li> <li>• Beurteilung von Röntgen- und CT-Scans</li> <li>• Test der Lungenfunktion</li> <li>• Bronchoskopische Untersuchung</li> <li>• Arterielle Blutgasanalyse</li> <li>• Kardiale Beurteilung</li> <li>• Chirurgische Beurteilung – bei Bedarf eines LVRS-Verfahrens</li> <li>• Belastungstests – Möglichkeit zur Durchführung eines 6MWTs und/oder Labortests mit Fahrrad- oder Laufband-Ergometrie</li> <li>• Patienten-Compliance – Der Patient muss 4 Monate vor dem Eingriff das Rauchen aufgegeben haben</li> <li>• Management eines Lungenrehabilitationsprogramms – Der Patient muss vor der Intervention bzw. vor der Operation ein Rehabilitationsprogramm durchlaufen, bevor er für einen Eingriff zugelassen wird</li> </ul> <p>Wenn der Patient einer Lungenvolumenreduktionsoperation (LVRS) unterzogen wird, kann dies nur an Zentren durchgeführt werden, die die Mindestanforderungen für solche Operationen erfüllen und gegebenenfalls auch als Lungentransplantationszentren zugelassen sind.</p> <p>Für die Implantation von Endobronchialventilen (EBV – Zephyr®) hat Pulmonx ein dezidiertes Ausbildungs- und Zertifizierungsprogramm für Ärzte geschaffen, das „Pulmonx Best Practice Training Program“. Das Programm wurde entwickelt, um den aktuellen Stand der klinischen Praxis widerzuspiegeln und einen konsistenten Ansatz zur Behandlung von Emphysepatienten im Endstadium mittels EBV-Therapie zu optimieren. Dieses Programm wurde in Zusammenarbeit mit einigen der weltweit erfahrensten Meinungsführern der EBV-Therapie gestaltet.</p> <p>In diesem Kontext empfehlen wir, dass Zentren für die Behandlung mit interventionellen Verfahren der Lungenvolumenreduktion die folgenden Anforderungen erfüllen müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fokus auf das Management und die Behandlung von COPD</li> <li>• Ein multidisziplinärer Ansatz bei der Beurteilung zur Eignung der Patienten</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>für eine Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfahrung in der Durchführung interventioneller Verfahren an der Lunge</li> <li>• Es wird empfohlen, dass ein behandelnder Arzt ein Minimum von 25 EBV-Prozeduren durchgeführt haben muss</li> <li>• Erfahrung im Management von Pneumothoraces</li> <li>• Möglichkeit zur Durchführung thoraxchirurgischer Eingriffe</li> <li>• Postoperative Nachbehandlungsmöglichkeiten (Intensive Care Unit, ICU / Respiratory Care Unit, RCU)</li> </ul> <p>Wir empfehlen die Bildung eines Multidisziplinären Teams (MDT), um Kandidaten für eine Lungenvolumenreduktion zu beurteilen. Tatsächlich ist eine gute Patientenauswahl essentiell für das Ergebnis der Prozedur. Das MDT sollte sicherstellen, dass jeder Patient von der Therapie profitieren kann, welche für ihre/seine Krankheit und den jeweiligen Gesundheitsstatus angemessen ist.</p> <p>Ein Multidisziplinäres Team kann die folgenden Personen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventioneller Pneumologe</li> <li>• Thoraxchirurg</li> <li>• Nicht-interventioneller Pneumologe</li> <li>• Radiologe</li> <li>• Anästhesist</li> </ul>
DGP	<p>Eine Empfehlungen der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und Beatmungsmedizin sollten bei einem interventionel tätigen Pneumologen eine Mindestmenge an durchgeführten endoskopischen Behandlungen durchgeführt werden. Grundsätzlich sollte in einem entsprechenden Zentrum folgende Methoden 24 Stunden angeboten werden können bei jedem Verfahren folgendes gewährleistet sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standarddiagnostik (Ganzkörperbodyplethysmografie, Blutgasanalyse, Diffusionsanalyse, 6MWT, HRCT, Echokardiographie)</li> <li>• Komplikationsmanagement (Thoraxchirurgie, Intensivmedizinische Behandlungsmöglichkeiten)</li> <li>• Nachbeobachtungsmöglichkeiten</li> <li>• Notwendigen Kooperationen in der Einrichtung (Anästhesie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie)</li> </ul> <p>In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass neben der Patientenselektion die Erfahrung des Endoskopikers oder Chirurgs entscheidet dazu beiträgt, ob der Patient von den Verfahren profitiert.</p> <p>Des weiteren spielt eine optimale Patientenselektion, die richtige Auswahl des Verfahrens, die vorzugsweise Anwendung in erfahrenen Zentren sowie die Beherrschung der möglichen Komplikationen eine für den Patienten entscheidende Rolle.</p> <p>Insbesondere die Patientenselektion bedarf eines multidisziplinären Teams, welches sich aus einem erfahrenen Thoraxradiologen, einem Thoraxchirurgen sowie einem interventionellen Pneumologen zusammensetzt.</p> <p>Neben der Initialen Entscheidung, ob und welches Verfahren zum Einsatz kommt, bedarf es ebenso der strukturierten Nachsorge um Effekte beurteilen zu können.</p> <p>Somit sollten die Verfahren nur in definierten Zentren angewandt werden dürfen, um zu ermöglichen, dass die Lungenvolumenreduktion das Therapiespektrum bei</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	ausgewählten Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem erweitert.
BVMed.	<p>Bei der Anwendung interventioneller Verfahren muss sichergestellt sein, dass alle am Eingriff beteiligten Personen entsprechend geschult sind.</p> <p>Eine Publikation der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) setzt bspw. bei einem interventioneltätigen Pneumologen eine Mindestmenge an durchgeführten endoskopischen Behandlungen voraus.[44] Grundsätzlich muss bei jedem Verfahren folgendes gewährleistet sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die empfohlene Standarddiagnostik muss in der Einrichtung vorhanden sein und entsprechende Fachärzte müssen die Patienten beurteilen</li> <li>• die Einrichtung muss alle evtl. auftretenden Komplikationen behandeln können</li> <li>• der Eingriff sollte häufig durchgeführt werden, um die Qualität entsprechend hoch zu halten</li> <li>• die Nachbeobachtung aller Patienten sollte in der eigenen Einrichtung oder bei angegliederten niedergelassenen Fachärzten durchgeführt werden.</li> </ul>
ÖGP	<p>Die Österreichische Gesellschaft für Pneumologie empfiehlt die Durchführung lungenvolumenreduzierender Maßnahmen lediglich an Zentren mit ausreichender Expertise in</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interventioneller Bronchoskopie</li> <li>2. Behandlung mit COPD</li> <li>3. Intensivmedizinischer Versorgung</li> <li>4. Thoraxchirurgischer Hintergrund</li> </ol> <p>Bei der Anwendung interventioneller Verfahren muss darüber hinaus sichergestellt sein, dass alle am Eingriff beteiligten Personen entsprechend geschult sind.</p> <p>Grundsätzlich muss in den Behandlungszentren gewährleistet sein, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die empfohlene Standarddiagnostik (Ganzkörperplethysmographie, Blutgasanalyse, Diffusionsanalyse, 6MWT, HRCT, Echokardiographie) zur Beurteilung des Lungenemphysems und zur präinterventionellen Risikostratifizierung zur Verfügung steht</li> <li>• die Einrichtung alle Komplikationen, die bei Bronchoskopien evtl. auftreten können, also Pneumothorax und bronchiale Blutungen, behandeln kann</li> <li>• die Intervention in adäquater Zahl durchgeführt wird, um die Qualität entsprechend hoch zu halten</li> <li>• eine etablierte Kooperation der notwendigen Disziplinen (Anästhesie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie) in der Einrichtung besteht.</li> </ul>
VPK	<p>Die Komplexität der Indikationsstellung, der Methodenauswahl, der Methodenanwendung und die Notwendigkeit der Vorhaltung eines jederzeit möglichen Komplikationsmanagements erfordern es, die Leistungserbringung pneumologischen Kliniken vorzubehalten. Ein einzelner Pneumologe oder ein Bronchoskopeur reichen nicht aus.</p> <p>Im Einzelnen sind von der leistungserbringenden Abteilung nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etablierte Kooperationen mit Radiologie und Thoraxchirurgie</li> <li>• 24-stündiger bronchobiescher Rufbereitschaftsdienst</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestmengen als Voraussetzung für die Qualität</li> </ul>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Entscheidend für den Erfolg einer chirurgischen und/oder endoskopischen Lungenvolumenreduktion ist die Patientenselektion. Alle o.g. Untersuchungen müssen am jeweiligen Behandlungsort durchführbar sein, die Behandler sollten über eine ausreichende thoraxchirurgische und endoskopische Expertise verfügen. Im Mittelpunkt steht hierfür insbesondere eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Patientenauswahl zwischen Thoraxchirurgen, Pneumologen und interventionellen Endoskopikern sowie Thoraxradiologen. Darüber hinaus müssen mögliche Komplikationen 24 Stunden am Tag beherrschbar sein, eine entsprechende Ausstattung und Logistik sowie ein intensivmedizinischer Background müssen daher vorhanden sein. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die thoraxchirurgische als auch die interventionelle endoskopische Lungenvolumenreduktion bevorzugt an Zentren durchgeführt werden sollte, die alle möglichen interventionellen Therapieformen des Lungenemphysems vorhalten und beherrschen. Zudem ist auch ein strukturiertes Follow-Up der Patienten zur Beurteilung des Behandlungserfolges und Früherkennung von eventuellen Komplikationen zu fordern.</p>
Hetzel	<p>Die Komplexität der Indikationsstellung, der Methodenauswahl, der Methodenanwendung und die Notwendigkeit der Vorhaltung eines jederzeit möglichen Komplikationsmanagements erfordern es, die Leistungserbringung pneumologischen Kliniken vorzubehalten. Ein einzelner Pneumologe oder ein Bronchoskopeur reichen nicht aus.</p> <p>Im Einzelnen sind von der leistungserbringenden Abteilung nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etablierte Kooperationen mit Radiologie und Thoraxchirurgie</li> <li>• 24-stündiger bronchologischer Rufbereitschaftsdienst</li> <li>• Mindestmengen als Voraussetzung für Qualität</li> </ul>
DGT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interdisziplinäres Lungenzentrum (Pneumologie, Thoraxchirurgie, Anaesthesie, Radiologie) mit Emphysem-Board zur Diskussion der Einzelfälle</li> <li>• Ausreichende intensivmedizinische Erfahrung mit Unterstützungs- und Ersatzverfahren der Lunge</li> <li>• Kardiologie im Haus (häufigste Begleiterkrankung)</li> </ul>

## G Wirtschaftlichkeit

### 14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten des schweren Lungenemphysems unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Eine Reduktion der Krankheitskosten wird durch lungenvolumenreduzierende Verfahren kaum zu erreichen sein.
Schwick	Coil und Ventilverfahren unterscheiden sich hinsichtlich Ihrer Kosten wenig von einander.
PneumRx	Für direkte und indirekte Kosten der Methoden der Lungenvolumenreduktion in



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Deutschland wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline via PubMed durchgeführt. Die Suche erfolgte am 15.01.2015 und wurde auf Publikationen in englischer und deutscher Sprache sowie auf einen Publikationszeitraum von 2010 bis 2015 eingeschränkt. Darüber hinaus wurden Angaben zu Krankheitskosten der Methoden der Lungenvolumenreduktion aus zwei deutschsprachigen Gesundheitstechnologieberichten (HTA) entnommen. Das Suchprotokoll und die Suchergebnisse sind in Anhang B aufgeführt.</p> <p>In der Studie von Pietzsch et al. wurde die Kosten-Effektivität von Endobronchial-Ventilen im Vergleich zur medizinischen Therapie im Kontext des deutschen Gesundheitssystems untersucht [64]. Differenzierte Angaben enthält der HTA-Bericht „Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem“ von Pertl et al aus dem Jahre 2014 [35].</p> <p>Die österreichische Studie von Breuer et al. liefert lediglich Kosten für die Ventile. Weitere Kosten für den Eingriff selbst und den dadurch notwendigen Krankenhausaufenthalt sind nicht berücksichtigt [65].</p> <p>Beide Publikationen geben somit keinen Einblick in indirekte Kosten und andere relevante Kostenstrukturen.</p> <p>GKV-relevante Kosten sind somit schwer zu ermitteln. Zu indirekten Kosten werden in der Literatur, wenn überhaupt, nur unzureichende Angaben gemacht.</p> <p>Die unterschiedlichen Verfahren werden im deutschen Gesundheitssystem bezüglich direkter Kosten unterschiedlich abgebildet:</p> <p>RePneu® Coils:</p> <p>Coils werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzu kommt dann der krankenhauses individuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt.</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>LVRs:</p> <p>Die Lungenresektion wird über die Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C vergütet.</p> <p>Dampf/Schaum:</p> <p>Beide Verfahren werden derzeit in Deutschland nicht kommerziell, sondern lediglich in Studien eingesetzt und somit entstehen keine direkten Kosten für das deutsche Gesundheitssystem.</p> <p>Die Tarife für die Fallpauschalen, Zusatzentgelte und NUB-Vereinbarungen ändern sich jährlich. Aktuelle Werte für die Fallpauschalen und das Zusatzentgelt ZE100 sind dem DRG-Fallpauschalenkatalog für das Jahr 2015 zu entnehmen. Die NUB-Entgelte sind krankenhauses individuell vereinbart und nicht veröffentlicht.</p>
Lang	<p>Durch häufige Hospitalisierungen der Pat. mit schwerem Lungenemphysem hohe Kosten, durch Reduktion dieser nach Stabilisierung des Pat. durch endoskopische</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Vol. reduktion -&gt; Kostenreduktion</p> <p>Pat. kann sich länger selbständig versorgen (Einsparung Pflegestufe/ Pflegedienst/Pflegeheim)</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>USA:</p> <p>2011 wurde in den USA bei 2,6 Millionen Frauen (21,4 pro 1.000 Einwohnern) und bei 2,1 Millionen Männern (19,0 pro 1.000 Einwohnern) eine Emphysemdiagnose gestellt.</p> <p>Für 2010 wurden 715.000 Krankenhausentlassungen geschätzt, was einer Entlassrate von 23,2 pro 100.000 Einwohnern entspricht. COPD ist eine bedeutende Ursache für Krankenhausaufnahmen in der älteren Bevölkerung. Etwa 65% der Krankenhausentlassungen in 2010 gingen auf Patienten im Alter von 65 Jahren und älter zurück [72,73].</p> <p>Eine Umfrage der Lung Association zeigte auf, dass die Hälfte aller COPD-patienten (51%) angeben, dass ihre Erkrankung ihre Arbeitsfähigkeit einschränkt. Außerdem schränkt sie die Krankheit bei normaler körperlicher Betätigung ein (70%), bei der Hausarbeit (56%), sozialen Aktivitäten (53%), im Schlaf (50%) und Familienaktivitäten (46%).</p> <p>2010 betragen die durch COPD verursachten Kosten für die USA einer Projektion zufolge etwa 49,9 Milliarden US-Dollar, einschließlich 29,5 Milliarden US-Dollar durch direkte Gesundheitsausgaben, 8,0 Milliarden US-Dollar durch indirekte Krankheitskosten und 12,4 Milliarden US-Dollar durch indirekte Mortalitätskosten.</p> <p>EUROPA:</p> <p>Der GOLD-Report 2015 [1] gibt an, dass COPD mit einer bedeutenden gesamtwirtschaftlichen Belastung einhergeht. In der Europäischen Union werden die direkten Gesamtkosten der Atemwegserkrankungen auf rund 6% der gesamten Gesundheitsausgaben geschätzt. Davon sind den Angaben zufolge 56% (38,6 Milliarden Euro) auf COPD zurückzuführen.</p> <p>COPD-Exazerbationen stellen den größten Anteil der COPD-bedingten Gesamtbelastung des Gesundheitssystems dar. Dabei existiert eine direkte Beziehung zwischen der COPD-Schwere und den Behandlungskosten, wobei sich die Verteilung der Kosten ändert wenn die Erkrankung fortschreitet. Krankenhausaufnahmen und ambulante Sauerstoffversorgung steigen im Verlauf der Erkrankung, d.h. mit zunehmender Schwere, stark an.</p> <p>DEUTSCHLAND:</p> <p>In Deutschland sind Atemwegserkrankungen die viertwichtigste Todesursache (DESTATIS 2013). 2013 starben 1.552 deutsche Bürger an einem Lungenemphysem. 2012 wurden 2.903 Patienten in Deutschland mit der Diagnose Lungenemphysem im Krankenhaus behandelt (ICD-10 J43, DESTATIS).</p> <p><b>Einsetzen von Endobronchialventilen und medikamentöses Management</b></p> <p>Eine kürzlich erarbeitetes Kosten-Effektivitätsmodell [28] untersuchte die Kosten-Effektivität der EBV-Therapie (Zephyr®) im Vergleich zum medikamentösen Management von Patienten mit stark heterogenem Emphysem, vollständigen Fissuren</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und lobärem Verschluss im Kontext des deutschen Gesundheitssystems.</p> <p>Informationen zu klinischen Ereignissen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Krankheitsstadien über 12 Monate hinweg wurden den klinischen Daten einer Subpopulation der VENT-Studie [29,4] entnommen. Die Informationen wurden anschließend dazu genutzt, um die langfristige Krankheitsprogression, Mortalität und den Verbrauch von Gesundheitsressourcen zu projizieren.</p> <p>Die Autoren berechneten die inkrementelle 5- und 10-Jahres-Kosten-Effektivitäts-Ratio (ICER) in Euro pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (quality-adjusted life year, QALY). Kosten und Effekte wurden mit 3% p.a. diskontiert. Nach fünf Jahren summierten sich die undiskontierten QALYs auf 3,09 für die EBV-Kohorte und auf 2,85 für die Kontroll-Kohorte, woraus sich ein inkrementeller Gesamtgewinn von 0,24 QALYs für den Behandlungsarm ergibt. Nach 10 Jahren betragen die undiskontierten QALY-Gewinne 5,02 für den Behandlungsarm und 4,55 für die Kontrollkohorte, bei einem Vorteil von 0,47 für den Behandlungsarm.</p> <p>Auf Basis der durchschnittlich 3,08 implantierten Ventile pro Eingriff betragen die Initialkosten der EBV-Therapie 9.581 Euro pro Patient (2014 G-DRG- und ZE-Vergütung). Über den Fünfjahreszeitraum hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten für die EBV-Kohorte 21.478 Euro pro Patient und für die Kontrollkohorte 11.180 Euro. Über 10 Jahre hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten 27.841 Euro für die EBV-Kohorte und 17.383 Euro für die Kontrollgruppe.</p> <p>Die resultierende, diskontierte 5-Jahres-ICER betrug 46.322 Euro pro gewonnenem QALY (43.647 Euro undiskontiert) und die diskontierte 10-Jahres-ICER betrug 25.142 Euro pro gewonnenem QALY (21.920 Euro undiskontiert).</p> <p>Die Kalkulation der Initialkosten der EBV-Behandlung basierte in der Kosten-Effektivitäts-Studie auf den deutschen Kodierungen und Vergütungen des G-DRG-Systems 2014.</p> <p>Die Kalkulation kann auf die Vergütung 2015 aktualisiert werden und dieselbe Berechnung der Initialkosten der Behandlung kann für andere Lungenvolumenreduktionsverfahren durchgeführt werden:</p> <p><i>Es folgt eine Tabelle</i></p> <p>Diese Initialkosten einer Behandlung basieren auf den G-DRG-Vergütungen, welche die Kosten der Nachbehandlung allerdings nicht mit einschließen.</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass die Kosten der Nachbehandlung für LVRS-Patienten höher sind als die Kosten für Patienten, die mittels bronchoskopischen Verfahren behandelt werden. Grund dafür sind die hohen Komorbiditätsraten bei LVRS-Behandlungen. In der NETT-Studie [20] wurde für bis zu 28% der Patienten die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes oder eines Aufenthalts in einer Rehabilitationseinrichtung für mindestens einen Monat berichtet.</p> <p>Ramsey et al [19,75] untersuchten 1.218 Patienten aus 17 medizinischen Zentren, die randomisiert entweder der LVRS-Behandlung oder der fortgeführten medikamentösen Therapie zugewiesen wurden. Die Kosten der Behandlung, der Medikamente, des Transports und der Zeit während der Behandlung wurden aus Medicare-Daten und Daten der Studie erhoben. Die Kosten-Effektivität wurde über die Dauer der Studie kalkuliert und mittels Modellierung für eine zehnjährige Nachbehandlung auf Basis beobachteter Trends zum Überleben, den Kosten und der</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Lebensqualität geschätzt.</p> <p>Die Kosten-Effektivität der LVRS gegenüber der medikamentösen Therapie betrug 140.000 US-Dollar pro gewonnenem QALY (95%-Konfidenzintervall, 40.155 bis 239.359 US-Dollar) nach 5 Jahren. Durch Projektion betrug die Kosten-Effektivität nach 10 Jahren 54.000 US-Dollar pro gewonnenem QALY. In einer Subgruppen-Analyse betrug die Kosten-Effektivität von LVRS in Patienten mit Oberlappen-Emphysem und niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit nach fünf Jahren 77.000 US-Dollar pro gewonnenem QALY und wurde auf 48.000 US-Dollar pro QALY nach 10 Jahren projiziert. Im Vergleich mit den ersten Ergebnissen, sind die aktualisierten Ergebnisse für die Gesamtkohorte ähnlich aber variieren stark für die Subgruppen.</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass die LVRS im Vergleich zu anderen Gesundheitsmaßnahmen während des betrachteten Zeithorizonts teuer ist wenn Kosten und Ergebnisse bekannt sind. Die erweiterte Nachbeobachtungsperiode bietet mehr Klarheit hinsichtlich des langfristigen Werts und ökonomischer Auswirkungen des Verfahrens.</p>
DGP	<p>Die in den Studien berechneten hohen Prävalenzwerte von COPD sowie die erwartete Steigerung der Erkrankungszahlen lassen auf eine zunehmende ökonomische Bedeutung dieser Krankheit schließen.</p> <p>Nach aktuellen Zahlen aus dem Weißbuch Lunge der DGP sind die direkten Kosten pro Patient unter Berücksichtigung der angegebenen Kostengruppen kalkuliert. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten pro Patient steigen mit zunehmendem Schweregrad von 2.034 € auf 3.119 € an.</p> <p>Hinzu kommen indirekten Kosten, wie Kosten für Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung.</p> <p>Spezifische Zahlen für das Lungenemphysem lassen sich nur schwer kalkulieren. Legt man ältere Daten zugrunde ist im Mittel mit 2-3 stationären Aufenthalten für diese COPD Subgruppe zu rechnen. Legt man die hier klassischerweise zur Abrechnung kommenden DRG (E 65 A/B, RG 0,96-1,43) zu Grunde errechnen sich alle hieraus Kosten im stationären Bereich von ca. von knapp 7000-10.000 € /Emphysematiker (Baserate 3300 €).</p> <p>Eine kürzlich erarbeitete Kosten-Effektivitätsmodell untersuchte die Kosten-Effektivität der EBV-Therapie im Vergleich zum medikamentösen Management von Patienten mit stark heterogenem Emphysem, vollständigen Fissuren und lobärem Verschluss im Kontext des deutschen Gesundheitssystems.</p> <p>Informationen zu klinischen Ereignissen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Krankheitsstadien über 12 Monate hinweg wurden den klinischen Daten einer Subpopulation der VENT-Studie entnommen. Die Informationen wurden genutzt, um die langfristige Krankheitsprogression, Mortalität und den Verbrauch von Gesundheitsressourcen zu projizieren.</p> <p>Die Autoren berechneten die inkrementelle 5- und 10-Jahres-Kosten-Effektivitäts-Ratio (ICER) pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (quality-adjusted life year, QALY). Kosten und Effekte wurden mit 3% p.a. diskontiert.</p> <p>Nach fünf Jahren summierten sich die undiskontierten QALYs auf 3,09 für die EBV-Kohorte und auf 2,85 für die Kontroll-Kohorte, woraus sich ein inkrementeller-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Gesamtgewinn von 0,24 QUALYs für den Behandlungsarm ergibt. Nach 10 Jahren betragen die undiskontierten QUALYGewinne 5,02 für den Behandlungsarm und 4,55 für die Kontrollkohorte, bei einem Vorteil von 0,47 für den Behandlungsarm.</p> <p>Auf Basis der durchschnittlich 3,08 implantierten Ventile pro Eingriff betragen die Initialkosten der EBV-Therapie 9.581 Euro pro Patient (2014 G-DRG- und ZEVergütung). Über den Fünfjahreszeitraum hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten für die EBV-Kohorte 21.478 Euro pro Patient und für die Kontrollkohorte 11.180 Euro. Über 10 Jahre hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten 27.841 Euro für die EBV-Kohorte und 17.383 Euro für die Kontrollgruppe.</p> <p>Die resultierende, diskontierte 5-Jahres-ICER betrug 46.322 Euro pro gewonnenem QUALY (43.647 Euro undiskontiert) und die diskontierte 10-Jahres-ICER betrug 25.142 Euro pro gewonnenem QUALY (21.920 Euro undiskontiert).</p> <p>Auch die NETT Daten der LVRS wurden auf Kosteneffektivität geprüft. Die Kosten der</p> <p>Behandlung, der Medikamente, des</p> <p>Transports und der Zeit während der Behandlung wurden aus Medicare-Daten und Daten der Studie erhoben. Die Kosten-Effektivität wurde über die Dauer der Studie kalkuliert und mittels Modellierung für eine zehnjährige Nachbehandlung auf Basis beobachteter Trends zum Überleben, den Kosten und der Lebensqualität geschätzt.</p> <p>Die Kosten-Effektivität der LVRS gegenüber der medikamentösen Therapie betrug 140.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY (95%-Konfidenzintervall, 40.155 bis 239.359 US-Dollar) nach 5 Jahren. Durch Projektion betrug die Kosten-Effektivität nach 10 Jahren 54.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY. In einer Subgruppen-Analyse betrug die Kosten-Effektivität von LVRS in Patienten mit Oberlappen-Emphysem und niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit nach fünf Jahren 77.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY und wurde auf 48.000 US-Dollar pro QUALY nach 10 Jahren projiziert. Im Vergleich mit den ersten Ergebnissen, sind die aktualisierten Ergebnisse für die Gesamtkohorte ähnlich aber variieren stark für die Subgruppen. Die Autoren schlussfolgern, dass die LVRS im Vergleich zu anderen Gesundheitsmaßnahmen während des betrachteten Zeithorizonts teuer ist wenn Kosten und Ergebnisse bekannt sind. Die erweiterte Nachbeobachtungsperiode bietet mehr Klarheit hinsichtlich des langfristigen Werts und ökonomischer Auswirkungen des Verfahrens.</p>
BVMed.	<p>Die unterschiedlichen Verfahren werden im deutschen Gesundheitssystem unterschiedlich abgebildet:</p> <p>Spiralen/Coils:</p> <p>Spiralen werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzukommt dann der krankenhausindividuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>Chirurgie.</p> <p>Die unterschiedlichen chirurgischen Verfahren entsprechen unterschiedlichen DRGs.</p> <p>Dampf/Schaum:</p> <p>Beide Verfahren werden derzeit in Deutschland nicht kommerziell, sondern lediglich in Studien, eingesetzt und finden somit auch keinen Eingang im deutschen Vergütungssystem.</p> <p>Bei den Krankheitskosten sind nicht nur die Behandlungskosten im eigentlichen Sinn (Erstattungskosten durch die GKV / PKV) zu beachten. Vielmehr sind auch Arbeitsausfall, Arbeitsunfähigkeit, Krankenhauskosten, Sozialkosten, etc. zu berücksichtigen.</p> <p>Eine Aufstellung dieser Kostengrößen ist aufgrund des sehr unterschiedlichen Verlaufs sowie des unterschiedlichen Anschlagens der gewählten Therapie nicht pauschal möglich.</p> <p>Das liegt zum einen daran, dass Patienten mit Lungenemphysem in den Diagnose-daten der Krankenanstalten häufig unter der Zuordnung COPD erfasst sind, was die Datenzusammenstellung wesentlich erschwert. Nicht alle COPD-Patienten haben auch ein Lungenemphysem, so dass die COPD Daten nicht eins zu eins herangezogen werden können.</p>
ÖGP	<p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt lediglich eine gesundheitsökonomische Bewertung zur Emphysemtherapie mit VENTILEN vor. Herth und Mitarbeiter (34) konnten zeigen, dass unter Berücksichtigung der entsprechenden Patientenselektion die Emphysembehandlung mit endobronchialen Ventilen im Vergleich zu einer nicht-behandelten Kontrollgruppe von einer Zunahme der Quality-Adjusted Life Years profitiert, und dies einen gesundheitsökonomischen Mehrwert schafft.</p>
VPK	<p>Coils:</p> <p>Spiralen werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzukommt dann der krankenhausesindividuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>Chirurgie.</p> <p>Die Lungenresektion wird über die Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C vergütet.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) wird über das DRG-System mit den Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C in Abhängigkeit der Komorbiditäten vergütet. Eine endoskopische Ventilimplantation führt zu der DRG E-02C. Die Materialkosten der Ventile sind über ein entsprechendes Zusatzentgelt ZE100.(X)</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>abrechenbar. Die Coilimplantation wird im DRG mit der E05C bei einem PCCL-Level von 4 mit der E05A vergütet. Die Coilimplantation hat derzeit einen NUB-Status 1, so dass die Materialkosten krankenhaushausindividuell mit den Kostenträgern verhandelbar sind. Kostenrechenmodelle zeigen Hinweise für eine Kosteneffektivität der interventionellen Verfahren. Letztendlich lässt sich aber die Kosten-Nutzen-Effektivität erst ausreichend beurteilen, wenn ausreichend Langzeitdaten über die Effektivität vorliegen.</p>
Hetzel	<p>Coils:</p> <p>Spiralen werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzukommt dann der krankenhaushausindividuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>Chirurgie.</p> <p>Die Lungenresektion wird über die Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C vergütet.</p>
DGT	s. Literatur 18

## H Ergänzung

**15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.**

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Die Patienten und zum Teil auch unerfahrene Ärzte greifen aufgrund der beschränkten therap. Maßnahmen nach dem letzten Strohhalm. Patienten müssen daher vor nicht zielführenden und riskanten Verfahren geschützt werden.</p> <p>Die Wirksamkeit des <u>chirurg. Verfahrens</u> wurde im NETT-Trial belegt bei einer bestimmten Patientengruppe.</p> <p>Die Durchführung der <u>endoskop. Verfahren</u> sollte unbedingt zum Schutz der Patienten und auch aus Kostengründen für die Solidargemeinschaft an strenge Auflagen geknüpft werden und sollte nur im Rahmen einer verpflichtenden Auswertung in einer Studie genehmigt werden.</p> <p>Der Nutzen ist aus meiner Sicht noch nicht bewiesen und nur bei einem kleinem selektierten Kollektiv (Kriterien s.o.) aus theoret. Gründen zu erwarten.</p> <p>Es bieten sich ein Zweitmeinungsverfahren an!</p> <p>In der Realität wird nicht eine Studienpopulation behandelt, sondern ganz andere Patienten, so dass auch fragliche Vorteile in Studien auf die Versorgungsrealität</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>übertragbar sind.</p> <p>Oft besteht ein anderer oder zusätzlicher Grund für Luftnot bei COPD-Patienten (siehe Punkt 11). Nach meiner Erfahrung wird keine ausreichende Diagnostik und Optimierung der konvent. Therapie vorangestellt!</p> <p>Übermäßige finanzielle Anreize sollten von Seiten der Kostenträger unbedingt reduziert werden, damit nicht jeder der ein Bronchoskop bedienen kann unkritisch dieses Verfahren warum auch immer flächendeckend anwendet.</p>
Schwick	- / -
PneumRx	<p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Die STIC-Revolens-Studie ist abgeschlossen, die ersten Resultate werden im Mai 2015 und die entsprechende Publikation im Laufe des Jahres erwartet. Der Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW-Studie ist abgeschlossen, und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase, die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Wir werden die Ergebnisse dieser RCTs selbstverständlich proaktiv dem G-BA und dem IQWiG zur Verfügung stellen sobald sie vorliegen und bitten um eine entsprechende Berücksichtigung der Studienergebnisse. Ebenfalls bitten wir bereits jetzt uns im Laufe des anhängigen Verfahrens sowohl seitens des G-BAs als auch des IQWiGs als anhörungsberechtigte Stelle anzusehen und uns über entsprechende Anhörungen etc. zu informieren. Wir werden im Rahmen des Verfahrens alle notwendigen Schritte unternehmen, um zur etwaig notwendigen weiteren Informationsbeschaffung beizutragen und bitten bei Bedarf um eine entsprechende Nachricht.</p>
Lang	Seit 1 Jahr sehr gute Erfahrungen mit Coilimplantation, Erfassung aller unserer Patienten in Registerstudie, Positives Feedback durch Patienten
Uptake	- / -
Pulmonx	- / -
DGP	<p>Mit den lungenvolumenreduzierenden Verfahren stehen uns neue Therapieoptionen für eine bisher als austerapiert geltende Patientengruppe zur Verfügung. Es bedarf der sorgfältigen Selektion unter Abwägung des Kosten-/Nutzenrisikos bei jedem einzelnen Patienten.</p> <p>Der für den Erfolg entscheidenden Faktoren stellen eine sorgfältige Patientenselektion und erfahrenes interventionelles Team dar.</p> <p>Somit sollten klare Anforderungen an mögliche Zentren bezüglich multidisziplinärer Besprechungen, Mindestmengen, aber auch Dokumentation der Ergebnisse und Komplikationen gefordert werden.</p>



Einschätzende(r)	Antwort
BVMed.	- / -
ÖGP	<p>Die Autoren dieser Stellungnahme möchten auf die Notwendigkeit der Interdisziplinarität und Multiprofessionalität in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem, und in der Planung und Durchführung endoskopischer Lungenvolumenreduktionsverfahren hinweisen.</p> <p>U.a. eine tabellarische Zusammenfassung der wesentlichsten Aspekte der verschiedenen Methoden zur ELVR.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p>
VPK	- / -
DGP Sekt. Endoskopie	- / -
Hetzel	<p>Die nichtchirurgische Lungenvolumenreduktion mittels Ventilen oder Coils ist eine Methode, die wegen der geringeren Invasivität der Verfahren der (in Deutschland nur noch an wenigen Standorten praktizierten) Emphysem-chirurgie vorzuziehen ist – wenngleich direkte Methoden-vergleiche fehlen.</p> <p>Die endoskopische LVR ist eine neue Methode, die primär auf Lebensqualitätsverbesserung bei Patienten in hochpalliativer Situation und alltäglich schwerer Atemnot abzielt.</p> <p>Die bisher publizierten Studien zeigen besonders für die LVRC klinisch hochrelevante Verbesserungen der Lebensqualität, die bei Patienten in palliativer Situation über Monate anhält.</p> <p>Aus der persönlichen Erfahrung mit der Durchführung von über 800 Behandlungen mit Coils und über 100 Behandlungen mit Ventilen kann mitgeteilt werden, dass die Mehrheit der in versorgungsmedizinischen Routine behandelten Patienten durch die ELVR einen Lebensqualitätsgewinn erfahren haben.</p> <p>Als Leiter der europäischen Registerstudie zur Anwendung der LVR mit Coils ist mir bekannt, dass Mindestmengen eine wesentliche Voraussetzung für Qualität sind. Im Speziellen sehe ich für die LVRC eine Jahresbehandlungszahl von 50 Anwendungen als Untergrenze an, um Ergebnisqualität in der Versorgungsmedizin sicherstellen zu können.</p>
DGT	- / -

### III Anhänge

#### a. PneumRx GmbH (Anhang A)

##### Suchen nach Studien über Lungenvolumenreduktionsmethoden in ClinicalTrials.gov

Die Suchen für fünf verschiedene Methoden der Lungenvolumenreduktion: Ventile (Valves), Spiralen (Coils), Polymerschaum, Thermoablation mit Wasserdampf und chirurgische Lungenvolumenreduktion wurden vom 15. Januar 2015 bis 20. Januar 2015 durchgeführt.

Dabei wurden folgende Suchbegriffe und Suchkombinationen verwendet:

- Valve AND „lung volume reduction“
- Valve AND emphysema
- Coil AND „lung volume reduction“
- Coil AND emphysema
- (Vapour OR vapor) AND „lung volume reduction“
- (Vapour OR vapor) AND emphysema
- Foam AND „lung volume reduction“
- „Lung sealant“ AND „lung volume reduction“
- AeriSeal AND „lung volume reduction“
- Foam AND emphysema
- „Lung sealant“ AND emphysema
- AeriSeal AND emphysema
- Surgery AND "Lung volume reduction"
- Bullectomy AND "Lung volume reduction"
- Surgery AND emphysema
- Bullectomy AND emphysema

Die Suche wurde mittels „Advanced Search“ durchgeführt und durch das Einreichungsdatum der Studien („First received“) vom 1. Januar 1995 bis Januar 2015 eingeschränkt.

Es wurden für Ventile (Valves) 25 Studien, für Spiralen (Coils) 12 Studien, für Thermoablation (vapor) 2 Studien, für Polymerschaum 10 Studien und für die chirurgische Lungenvolumenreduktion 6 Studien identifiziert.

Übersicht eingegangener Einschätzungen zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem gemäß 137c SGB V

In der nachfolgenden Tabelle sind die Anzahl der Treffer und die Anzahl der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien je Suchkomponente angegeben.

Suchbegriffe, Datum der Suche	Anzahl der Treffer	Eingeschlossen	Ausgeschlossen	Duplikate
Valve AND „lung volume reduction“ 2000-2015	22	20	2	0
Valve AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
Valve AND emphysema 01.01.1995 bis 16.01.2015	31	5	5	21
<b>Valves gesamt</b>	<b>53</b>	<b>25</b>	<b>7</b>	<b>21</b>
Coil AND „lung volume reduction“ 2000-2015	13	12	0	1
Coil AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
Coil AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	14	0	1	13
<b>Coils gesamt</b>	<b>27</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>14</b>
(Vapour OR vapor) AND „lung volume reduction“ 2000-2015	3	2	0	1
(Vapour OR vapor) AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
(Vapour OR vapor) AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	3	0	0	3
<b>Vapor gesamt</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
Foam AND „lung volume reduction“ 2000-2015	2	2	0	0
Foam AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
„Lung sealant“ AND „lung volume reduction“ 1995-2015	4	2	0	2
AeriSeal AND „lung volume reduction“ 1995-2015	9	5	0	4
Foam AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	2	0	0	2
„Lung sealant“ AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	5	1	0	4
AeriSeal AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	10	0	0	10
<b>Foam gesamt</b>	<b>32</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>22</b>
Surgery AND „Lung volume reduction“ 2000-2015	23	5	8	10
Surgery AND „Lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	1	1	0	0
Bullectomy AND „Lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 19.01.2015	1	0	0	1
Surgery AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	40	0	18	22
Bullectomy AND emphysema 01.01.1995 bis 20.01.2015	1	0	0	1
<b>Surgery gesamt</b>	<b>66</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>34</b>

Nachfolgend sind Informationen zu den identifizierten RCTs tabellarisch zusammengetragen.

### 1.Ventile (Valves) - RCTs

Nr.	Verfahren Intervention(en)	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	Geschätztes primäres Datum der Beendung	Geschätztes Datum der Beendung
1	EBV/Medical Management	NCT00129584	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT)	Aug 2009	Publiziert z.B. Sciruba 2010	-
2	EBV/Standard of Care	NCT02022683	To Improve Lung Function and Symptoms for Emphysema Patients Using Zephyr EBV	Nov 2014	Aug 2016	NA
3	EBV/Standard of Care	NCT02025205	Improving Patient Outcomes by Selective Implantation of the Zephyr EBV - Study	Aug 2014	März 2016	März 2016
4	EBV/Medical Management	NCT01796392	Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema (LIBERATE Study)	Jul 2014	Dez 2015	Dez 2018
5	EBV/NA	NCT00137956	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) Cost-effectiveness Sub-Study	Aug 2009	Studie wurde abgebrochen	-
6	IBV/ Medical Management	NCT00880724	European Multi-Center Post Market Study of the IBV Valve System	Jun 2009	Publiziert Ninane 2012	-
7	IBV/IBV	NCT00995852	Unilateral Versus Bilateral Endoscopic Lung Volume Reduction A Comparative Case Study	Okt 2009	Publiziert Eberhardt 2012	-
8	IBV/Medical Management	NCT01989182	The Spiration Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	Dez 2013	Sep 2014	Sep 2015
9	IBV/Medical Management	NCT01812447	Evaluation of the IBV® Valve for Emphysema to Improve Lung Function	Apr 2014	Sep 2015	NA

3

Nr.	Verfahren Intervention(en)	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	Geschätztes primäres Datum der Beendung	Geschätztes Datum der Beendung
10	IBV/Sham Procedure	NCT00475007	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBV® Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	Feb 2013	Okt 2015	Okt 2015
11	EBV/IBV	NCT01457833	Implantation of Endobronchial Valves Versus Intrabronchial Valves in Patients With Severe Heterogeneous Emphysema	Okt 2011	Mai 2012	Mai 2012

## 2. Spiralen (Coils)

Nr.	Verfahren Intervention	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	Geschätztes primäres Datum der Beendigung	Geschätztes Datum der Beendigung
1	Lung Volume Reduction Coil /Standard of Care	NCT01334307	Randomized Comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to Standard of Care for the Treatment of Emphysema (RESET Study)	Mai 2012	Publiziert Shah 2013	-
2	Lung Volume Reduction Coil /Standard Medical Care	NCT01608490	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study	Okt 2014	Sep 2015	Jan 2016
3	Lung Volume Reduction Coil/Regular Medical Treatment	NCT01822795	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Emphysema.	Apr 2014	Mrz 2015	Dez 2019
4	Lung Volume Reduction Coil	NCT01220908	Evaluation of the PneumRx Lung Volume Reduction Coil to Treat Emphysema	Dez 2010	Publiziert Slebos 2012	-
5	Lung Volume Reduction Coil	NCT01421082	Evaluation of Physiologic Parameters to Study the Mechanism of Action of the Lung Volume Reduction Coil in Subjects With Homogeneous Emphysema	Dez 2012	Mrz 2013	Mrz 2013
6	Lung Volume Reduction Coil	NCT01328899	Feasibility Study of PneumRx's Lung Volume Reduction Coil (LVRC)	Mrz 2012	Publiziert Deslee 2014	-
7	Lung Volume Reduction Coil	NCT02273349	Lung Volume Reduction Coils for Emphysema in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	Okt 2014	Aug 2015	Okt 2015
8	Lung Volume Reduction Coil	NCT02246569	Lung Volume Reduction Via Coils in Patients With COPD	Dez 2014	Sep 2015	Sep 2015
9	Lung Volume Reduction Coil	NCT02012673	A Safety and Feasibility Study of Re-treating Patients With Severe Emphysema With the RePneu LVRC System.	Dez 2014	Jan 2016	Jan 2018
10	Lung Volume Reduction Coil	NCT01806636	Post Market Observational, Prospective, Multi-center Study	Jul 2014	Mai 2015	Mai 2019
11	Lung Volume Reduction Coil	NCT02059057	LVRC IDE Crossover Study (Crossover From IDE Trial CLN0009)	Jan 2014	Dez 2019	Dez 2015
12	Lung Volume Reduction Coil	NCT02179125	Identifying Responders and Exploring Mechanisms of ACTION of the Endobronchial Coil Treatment for Emphysema	Jun 2014	Sep 2016	NA

### 3. Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) – RCTs

Nr.	Verfahren Intervention	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	(Geschätztes) primäres Datum der Beendung	(Geschätztes) Datum der Beendung
1	Lung Volume Reduction Surgery/Standard Medical Treatment	NCT00018525	Lung Volume Reductions Surgery (LVRS) Study	Dez 2004	NA	Sept 2002
2	Lung Volume Reduction Surgery/Medical Therapy	NCT00000606	National Emphysema Treatment Trial (NETT)	Apr 2009	Publiziert z.B. Fishman 2003	–
3	Awake Nonresectional LVRS/Nonawake Resectional LVRS	NCT00566839	Randomized Comparison of Awake Nonresectional Versus Nonawake Resectional Lung Volume Reduction Surgery	Okt 2007	Publiziert Pompeo 2012	–
4	Lung Volume Reduction Surgery/No Intervention	NCT01020344	Mechanisms of Vascular Damage in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Okt 2014	Okt 2014	Okt 2014

## b. Uptake (Medical Statement)

### G-ba Uptake Medical Statement

January 28, 2015

#### Einführung:

Das InterVapor System verwendet Wasserdampf zur präzisen Ablation ausgewählter emphysematöser Lungensegmente, resultierend in einer gezielten Volumenreduktion bei bilateraler mehrfacher Anwendung.

Die Ablation von schlecht funktionierendem hyperinflatierten Oberlappensegmenten wird durch das endoskopische Einbringen einer spezifischen Menge Wasserdampf in die Atemwege und das Parenchym der Zielregion erreicht. Für die Bedampfung wird lediglich steriles Wasser verwandt, keine Chemikalien und keine Implantate. Der Dampf wird minimal invasiv endoskopisch abgegeben und verringert dadurch die mit der großen Thoraxchirurgie einhergehende Mortalität und Morbidität für diese fragile Patientenpopulation.

Im Einklang mit anderen Ablationstherapien, produziert die InterVapor thermale Ablation eine kontrollierte thermische Reaktion, die zu einer initialen lokalen Entzündung führt. Darauf folgt eine permanente Reduktion von emphysematösem Gewebe und Luftvolumen durch lokale Fibrose und Kollaps des behandelten hyperinflatierten Parenchyms.

Die InterVapor Behandlung basiert auf zwei bekannten und akzeptierten Erfahrungen: zum einen ist die Gewebeablation eine etablierte und effektive Behandlungsmethode, bei der durch das Herbeiführen einer lokalen Entzündung eine Gewebereduktion erfolgt. Um zweiten führt die Reduktion von Lungenvolumen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem.

Das InterVapor System besteht aus einem Generator, der das Wasser für die Bedampfung erhitzt, einem Einmalkatheter für das Einbringen des Dampfes durch ein Standardendoskop und einen individuellen personalisierten Behandlungsplan basierend auf einem CT des Patienten.<sup>1 2</sup>

#### Klinische Daten: Gesamter Oberlappen, unilateraler Behandlungsansatz

Die klinische VAPOR Studie hat gezeigt, dass die präzise Ablation von erkranktem Lungengewebe sicher erreicht werden kann, und dass der einhergehende Heilungsprozess zu einer Reduktion von Lungengewebe und Luftvolumen führt, wodurch wiederum eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität erreicht wird. Die Studie an 44 Patienten zeigte bei 83% der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der pulmonalen Lebensqualität (QoL), wie in Abb.1 zu sehen (1,2). Die VAPOR Studiendaten sind die bisher einzigen peer-reviewed und veröffentlichten klinischen Daten zu InterVapor.

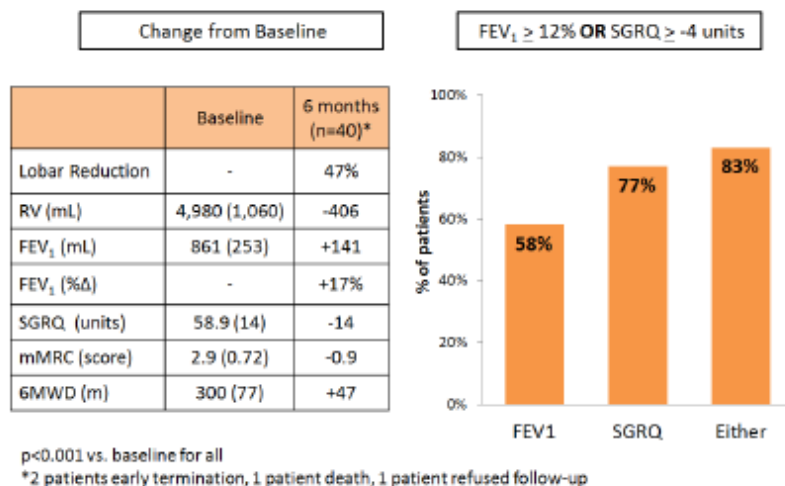
Die VAPOR Studie mit 44 Patienten war angelegt für die Behandlung eines vollständigen Oberlappen (lobar exclusion) in einer einzeitigen Prozedur. Die Behandlungszeit betrug etwa 30 Minuten (Bronchoskop rein bis Bronchoskop raus). Jede Abgabe von Dampf erfolgte für 3-10 Sekunden bei einer Energiedosis von 10 cal/g.

---

<sup>1</sup> Herth FJF, Ernst A, Baker KM, et al. Characterization of outcomes one year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J COPD*. 2012;7:397-405.

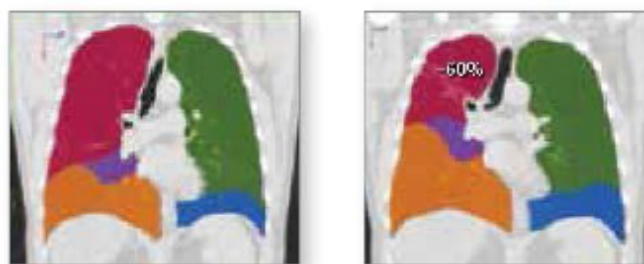
<sup>2</sup> Snell G, Herth FJF, Hopkins P, et al. Bronchoscopic thermal vapor ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1326-1333.

## G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015



**Abb. 1 – VAPOR Studienergebnisse: Primäre Endpunkte nach 6 Monaten, als Resultat der Lungenablation und Remodelling war das Lungenvolumen in der VAPOR Studienpopulation um durchschnittlich 47% reduziert.**

Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für die Lungenvolumenreduktion nach der Behandlung des rechten Oberlappen bei einem VAPOR Studienpatienten. Die klinische Responderate in der VAPOR Studie zeigte bei 83% der Patienten nach 6 Monaten eine Verbesserung entweder von FEV1 oder SGRQ.



**Abb. 2 – Radiographische Darstellung zeigt eine gezielte Lungenvolumenreduktion mit Expansion des Unterlappen nach InterVapor Behandlung (VAPOR Studie)**

Während der InterVapor Behandlung wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Respiratorische Beschwerden waren die häufigsten AEs nach der Behandlung; diese traten meistens in den ersten 30 Tagen auf. Dies ist übereinstimmend mit dem auf die Energieablation folgenden Heilungsprozesses mit Gewebereduktion. Lediglich ein Patient entwickelte eine COPD im Endstadium, kam wegen einer Exazerbation ins Krankenhaus, entschied sich gegen eine weitere Behandlung und starb 67 Tage nach der Prozedur. Die Ergebnisse der VAPOR Studie zeigen, dass bei Patienten mit heterogenem oberlappenbetonten Emphysem die thermale Ablation bei einem akzeptablen Sicherheitsrisiko eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion, Lebensqualität und Belastbarkeit bewirkt.



## **G-ba Uptake Medical Statement**

**January 28, 2015**

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit InterVapor effektiv ist bei Patienten, die unvollständige Fissuren und eine kollaterale Ventilation haben. Diese Feststellung kann von großer Bedeutung sein, da die Mehrzahl der Patienten mit schwerem Emphysem unvollständige Fissuren hat, was eine Kontraindikation für die Behandlung mit Ventilen zur Erreichung einer Lungenvolumenreduktion bei diesen Patienten darstellt.<sup>3 4</sup>

Diese Daten bestätigen die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit und geben Einsicht in die Wirkmechanismen, die dieser innovativen Behandlungsmodalität zugrunde liegen. Sie bieten unseren an schwerem Emphysem leidenden Patienten eine potentielle Erleichterung. Auf der Basis dieser Daten erhielt das Verfahren das CE-Zeichen.

### **Klinische Daten: gezielter, segmentaler, bilateral stufenweiser Ansatz**

Eine Reevaluation der unilateralen Behandlung des Oberlappen zeigte die Möglichkeit auf, das Outcome weiterhin zu verbessern, und somit wurde entschieden, den STEP-UP trial im Jahre 2013 zu initiieren – eine kontrollierte randomisierte Studie. Der bilaterale stufenweise Ansatz beinhaltet die Behandlung des schweren Emphysems durch das Verabreichen von Dampf in zwei Sitzungen anstelle von nur einer. Bei jeder Behandlung wird/werden nur 1-2 Segment(e) des Oberlappen bedampft, was das behandelte Volumen reduziert und die erwartete inflammatorische Response pro Sitzung vermindert. Zwischen den Behandlungen sorgt ein 3-Monats-Intervall dafür, dass genug Zeit für das Verheilen und die Lungenvolumenreduktion vorhanden ist. Der Dampf wird für 3-10 Sekunden mit einer maximalen Energie von 8,5 cal/g Gewebemasse (Range 7,5-8,5 cal/g) appliziert. Wegen der kürzeren Behandlungszeit von etwa 10 Minuten, ist auch eine Durchführung in Lokalanästhesie möglich.

Die Vorteile des STEP-UP Protokolls sind wie folgt:

- Verbessertes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil
- Reduziertes behandeltes Volumen pro Sitzung
- Erhöhtes behandeltes Gesamtvolumen pro Patient
- Die erkranktesten Segmente des Oberlappen werden behandelt
- Reduzierte Behandlungszeit (etwa 10 Minuten pro Sitzung verglichen mit 30 Minuten pro Behandlung)
- Höhere Flexibilität durch Lokalanästhesie

Die STEP-UP Studie schließt Patienten mit oberlappenbetontem schwerem Emphysem ein. Der NETT trial hatte gezeigt, dass es eine bessere Patientenresponse gab, wenn beide Lungen behandelt wurden<sup>5</sup>, und die meisten Patienten haben eine bilaterale Erkrankung. Während jeder einzelnen Sitzung ist das behandelte Lungenvolumen signifikant niedriger als in der VAPOR Studie. Durch die Behandlung eines geringeren Volumen (Masse), verringert sich auch die Gesamtenergie der Ablation für jede Sitzung der Prozedur.

---

3 Pu, J., Wang, Z., Gu, S., Fuhrman, C., Leader, J. K., Meng, X., ... Sclurba, F. C. (2014). Pulmonary fissure integrity and collateral ventilation in COPD patients. *PLoS ONE*, 9(5), 1–6. doi:10.1371/journal.pone.0096631

4 Gompelmann, D., Eberhardt, R., & Herth, F. J. F. (2013). Collateral ventilation. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 85(6), 515–20. doi:10.1159/000348269

5 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003; 348(21):2059-2073.

## G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015

Klinische Daten scheinen zu zeigen, dass die Reduktion der Gesamtenergie und des behandelten Gesamtvolumen einen Prediktor für unerwünschte Ereignisse darstellt; daher werden beide Parameter signifikant verringert, um die Patientensicherheit für jede Behandlung zu erhöhen und um den höchsten Benefit für die Patienten nach einer sicheren zweiten Behandlung zu erreichen.

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils der STEP UP Studie bis 28. Januar 2015

Zum Zeitpunkt dieser Stellungnahme ist die Rekrutierung der Step-up-Studie mit n = 69 Patienten (2:1 Kontrollgruppe) abgeschlossen. In der Studien-Behandlungsgruppe sind alle Erst- und Zweitbehandlungen durchgeführt worden. Die Monitoring von unerwünschten Ereignissen durch das unabhängige „Data Safety Monitoring Board“ zeigt ein positives Sicherheitsprofil. Das 12 Monats Studien Follow-up wird im September 2015 abgeschlossen sein. Derzeit stehen in der kontrolliert verblindeten Studie noch keine Wirksamkeitsdaten zur Verfügung.

### Vergleich zu den alternativen Therapieverfahren

Neben der Minderung der Risiken für Patienten wollen wir mit der STEP-UP Studie, den klinischen Nutzen von InterVapor im Vergleich zu alternativen Therapieverfahren erörtern. Die Tabelle 1 fasst die verschiedenen Behandlungsmethoden, welche für Patienten mit schwerem Emphysem derzeit zu Verfügung stehen, zusammen:

Tabelle 1: Vergleich der alternativen Therapieoptionen für Patienten mit schwerem Emphysemleiden

	Vapor Ablation	Chirurgische-LVRS/ Lungentransplantation	Endobronchiale Ventile	Schaum	Coils
Wirkenachnis mus	Gewebeablation + Remodulation des Gewebes	Gewebeentfernung	Atelektasenbildung (durch Verschluss des Atemweges)	Atemwegs-Blockierung+ Remodulation	Einheitliche Lungengewebs-Einziehung
Betroffenes Gewebe	Die selektiv am stärksten überblähten Lungensegmente	Teilweise / Vollständige Lungenlappen Resektion	Gesamter Lungenlappen wird therapiert, alle Segmente	Subsegmentales Lungengewebe	Gesamte Lunge
Invasivität	gering	hoch	gering	gering	gering
Implantate	keine	keine	entfernbar	dauerhaft	dauerhaft
Zusätzliche Vorteile	sehr kurze Behandlungsdauer / Anästhesiedauer Segment spezifische Therapie	hoher Lungenvolumen-reduktionsgrad	reversibel	irreversibel	irreversibel
Patienten-benefit / Verbesserung (Änderung nach 6 Mon.)	$\Delta$ SGRQ: $-14 \pm 2.4$ $\Delta$ FEV <sub>1</sub> (%): +17%	See Figure 3 (No SGRQ data for this trial. Used another QOL tool.)	$\Delta$ SGRQ: $-5 \pm 14$ $\Delta$ FEV <sub>1</sub> (%): $+7 \pm 20$	$\Delta$ SGRQ: $-7.5 \pm 14.4$ $\Delta$ FEV <sub>1</sub> (%): $+10.0 \pm 19.8\%$	$\Delta$ SGRQ: $-14.9 \pm 12.1$ $\Delta$ FEV <sub>1</sub> (%): $+14.9 \pm 17.0\%$
Nachteile im Vergleich zu InterVapor		Lange Anästhesie Sehr invasiv	70% der Lungen Fissuren unvollständig, daher nicht behandelbar (Kollaterale Ventilation)	Gesamtsegmente können nicht behandelt werden Lange Behandlungszeit/ Anästhesiedauer könnte sich auf	$\geq 75\%$ Lungengewebszerstörung ist eine Kontraindikation Die Behandlung wirkt ebenso auf gesundes Gewebe

## G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015

			nicht Segment-spezifisch, könnte sich auf funktionsfähiges Gewebe auswirken	funktionsfähiges Gewebe auswirken	Lange Behandlungszeit/ Anästhesiedauer nicht Segment-spezifisch
Studiename	VAPOR <sup>6</sup>	NETT <sup>7</sup>	VENT <sup>8</sup>	Treatment of Advanced Emphysema with Emphysematous Lung Sealant (AeriSeal <sup>®</sup> ) <sup>9</sup>	Evaluation of the PneumRx Lung Volume Reduction Coil to Treat Emphysema <sup>10</sup>
Hauptkomplikationen	keine	pulmonale und cardiovasculäre Morbidität <sup>11</sup>	keine	keine	keine
Geringfügige Komplikationen	Exazerbation, Pneumonie, Infektion des unteren Respirationstraktes, Hämoptysen, Entzündungsreaktion, Pseudomonas im Sputum	Kardiale Arrhythmien, Pneumonie, Tracheotomie <sup>11</sup>	Hämoptysen, Pneumonie, COPD Exazerbation, Pneumothorax	Einfließen von Material vom Verabreichungsort ins Zentrum der Atemwege, erhöhte Entzündungsmarker, Atemnot, Leukozytose, Infiltrate in Röntgenaufnahme des Thorax, Brustschmerzen, COPD-Exazerbationen	Pneumothorax, Pneumonie, COPD Exazerbation, Brustschmerz, milde Hämoptysen (<5 ml)

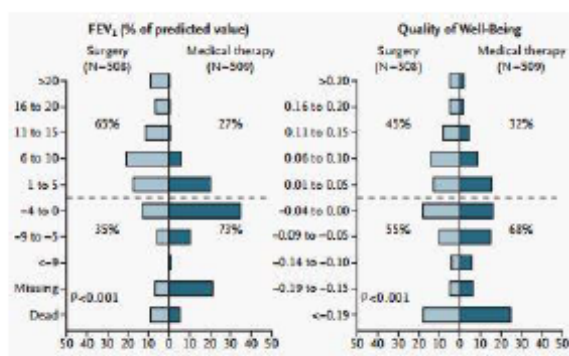


Abb. 3 – Patient Benefit/Improvement during NETT Trial<sup>7</sup>

6 Snell G et al. Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation Therapy in the Management of Heterogeneous Emphysema. Eur Respir J 2012; 39: 1326-1333.

7 The National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003;348(21):2059-2073.

8 Herth FJF, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39: 1334-1342.

9 Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B, Magnussen H, Ernst A, and Eberhardt R. Treatment of Advanced Emphysema with Emphysematous Lung Sealant (AeriSeal[R]). Respiration: 11, 2011.

10 Slebos D-J, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. Chest 2012; 142(3):574-582

11 Gerard J. Criner, Francis Cordova, Alice L. Sternberg, Fernando J. Martinez Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(8): 881-893.

## **G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015**

Zusammenfassend zeigt aus den folgenden Gründen die InterVapor Behandlung im Vergleich zu anderen Behandlungen weniger Risiko;

- Minimal-invasiv und daher für chirurgische ungeeignete Kandidaten (LVRS und Lungentransplantation) verfügbar;
- Bietet eine spezifische Behandlung der erkrankten Segmente
- Kürzeste Behandlungsdauer und damit kurze Anästhesiedauer
- Kein Risiko Implantat-assoziiierter Komplikationen
- Volumenreduktion bei Vorhandensein von unvollständigen Lungenfissuren; ermöglicht ein wirksames stufenweises Vorgehen

### **Zusammenfassung InterVapor**

Die Vaporbehandlung ist eine implantatfreie minimal-invasive Technik zur Erzielung einer Lungenvolumenreduktion bei Emphysepatienten. Die klinische Studie VAPOR Trial zeigte ein positives Sicherheitsprofil, mit folgenden signifikanten klinischen Relevanzen in einer verbesserten Lungenfunktion mit 17% FEV1 und einer Verbesserung der Lebensqualität mit einem Anstieg um 14% SGRQ. Ferner wurden eine klinisch bedeutsame Responderrate beim 6 Minuten Gehstest und dem MMRC (Dyspnoe-Score) aufgezeigt. Es wird erwartet, dass die Ergebnisse der STEP-UP Studie ähnlich oder besser als die Ergebnisse der VAPOR-Studie sind.

Die Vaporablation ist eine neuartige Intervention für Patienten mit Emphysem, welche geeignet ist, das Leben der meisten Emphysem-Patienten zu verbessern. Die Behandlung ermöglicht eine Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit kollateraler Ventilation, bei geringen Lungengewebsdichten oder unvollständigen Fissuren. Die VAPOR Studie zeigte auf, dass 83% der Patienten nach sechs Monaten eine klinisch bedeutsame Verbesserung in entweder FEV1 von SGRQ haben.



#### IV Gesamtliteraturliste

**American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS).** Standard for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. New York (USA): ATS, 2004;  
<http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Anderson,B., Conner,K., Dunn,C., Kerestes,G., Lim,K., Myers,C., Olson,J., Raikar,S., Schultz,H., Setterlund,L.** Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Health Care Guideline. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2013;  
[https://www.icsi.org/\\_asset/yw83gh/COPD.pdf](https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf), Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Argula,R.G., Strange,C., Ramakrishnan,V., Goldin,J.** Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. Chest 2013; 144 (5): 1578-86.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

**Badreichenhaller Forschungsanstalt für Krankheiten der Atmungsorgane.** Die interventionelle Therapie des Lungenemphysems. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2014; 40 (7).

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Bandyopadhyay,S., Henne,E., Gupta,A., Barry,R., Snell,G., Strange,C., Herth,F.J.** Segmental approach to lung volume reduction therapy for emphysema patients. Respiration 2015; 89 (1): 76-81.

Einschätzung Uptake Medical

**Barnes,P.J., Celli,B.R.** Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33 (5): 1165-85.

Einschätzung Pulmonx

**Beckers,F., Lange,N., Koryllos,A., Picchioni,F., Windisch,W., Stoelben,E.** Unilateral Lobe Resection by Video-Assisted Thoracoscopy Leads to the Most Optimal Functional Improvement in Severe Emphysema. Thorac Cardiovasc Surg 2014; ePub ahead of Print.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Benzo,R.** Lung volume reduction surgery: nonpharmacological approach. Curr Opin Anaesthesiol 2011; 24 (1): 44-8.

Einschätzung Pulmonx

**Bloch,K.E., Russi,E.W., Weder,W.** Patient selection for lung volume reduction surgery: is outcome predictable? Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14 (4): 371-80.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Bloch,K.E., Georgescu,C.L., Russi,E.W., Weder,W.** Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 123 (5): 845-54.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Blough,D.K., Ramsey,S., Sullivan,S.D., Yusen,R.** The impact of using different imputation methods for missing quality of life scores on the estimation of the cost-effectiveness of lung-volume-reduction surgery. Health Econ 2009; 18 (1): 91-101.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Brantigan,O.C.** The surgical treatment of pulmonary emphysema. W V Med J 1954; (5): 283-5.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Breuer,J., Nachtnebel,A.** Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem. Systematischer Review (3. Update 2014). Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2014.

Einschätzung PneumRx

**Browning,R.F., Parrish,S., Sarkar,S., Krinsky,W., Turner,J.F. Jr., Zarogoulidis,K., Kougioumtzi,I., Dryllis,G., Kioumis,I., Pitsiou,G., Machairiotis,N., Katsikogiannis,N., Courcousakis,N., Madesis,A., Diplaris,K., Karaiskos,T., Zarogoulidis,P.** Bronchoscopic interventions for severe COPD. J Thorac Dis 2014; 6 (Suppl 4): S407-S415.

Einschätzung Uptake Medical

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie COPD, Version 1.9 vom Januar 2012 basierend auf der Fassung vom Februar 2006 (AWMF-Nr. nvl/003). Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2012;

<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf>, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Bundesverband der Pneumologen (BdP), Deutsche Lungenstiftung.** Lungenemphysem - Häufigkeit. Heidenheim (GER): BdP; <http://www.lungenaerzte-im-netz.de/lin/linkkrankheit/show.php3?p=1&id=18&nodeid=22>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Casanova,C., Cote,C., de Torres,J.P., Aguirre-Jaime,A., Marin,J.M., Pinto-Plata,V., Celli,B.R.**

Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171 (6): 591-7.

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Celli,B.R., Cote,C.G., Marin,J.M., Casanova,C., Montes de,O.M., Mendez,R.A., Pinto,P., V, Cabral,H.J.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350 (10): 1005-12.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics.** National Hospital Discharge Survey raw data. Atlanta (USA): CDC, 2010;  
<http://www.cdc.gov/nchs/nhds.htm>, Zugriff am 02.02.2015.

Einschätzung Pulmonx

**Chandra,D., Lipson,D.A., Hoffman,E.A., Hansen-Flaschen,J., Scirba,F.C., Decamp,M.M., Reilly,J.J., Washko,G.R.** Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182 (7): 937-46.

Einschätzung PneumRx

**Clark,S.J., Zoumot,Z., Bamsey,O., Polkey,M.I., Dusmet,M., Lim,E., Jordan,S., Hopkinson,N.S.** Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. Clin Med 2014; 14 (2): 122-7.

Einschätzung Pulmonx

**Cooper,J.D., Patterson,G.A., Sundaresan,R.S., Trulock,E.P., Yusen,R.D., Pohl,M.S., Lefrak,S.S.** Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112 (5): 1319-29.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Criner,G.J., Cordova,F.C., Furukawa,S., Kuzma,A.M., Travaline,J.M., Leyenson,V., O'Brien,G.M.** Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160 (6): 2018-27.

Einschätzung PneumRx

**Criner,G.J., Belt,P., Sternberg,A.L., Mosenifar,Z., Make,B.J., Utz,J.P., Scirba,F.** Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise. Chest 2009; 135 (5): 1268-79.

Einschätzung Pulmonx

**Criner,G.J., Mamary,A.J.** Lung volume reduction surgery and lung volume reduction in advanced emphysema: who and why? Semin Respir Crit Care Med 2010; 31 (3): 348-64.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Criner,G.J., Cordova,F., Sternberg,A.L., Martinez,F.J.** The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184 (8): 881-93.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Criner,G.J., Cordova,F., Sternberg,A.L., Martinez,F.J.** The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184 (7): 763-70.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Davey,C., Zoumot,Z., McNulty,W., Jordan,S., Carr,D.H., Rubens,M., Hansell,D., Polkey,M.I., Shah,P.L., Hopkinson,N.S.** Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (BeLieVeR- HIFi); ERS International Congress 2014, Abstract 1773. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Davey,C., Zoumot,Z., Jordan,S., Carr,D.H., Polkey,M.I., Shah,P.L., Hopkinson,N.S.** Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. Thorax 2015; 70 (3): 288-90.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**DeCamp,M.M., Jr., McKenna,R.J., Jr., Deschamps,C.C., Krasna,M.J.** Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality, and morbidity. Proc Am Thorac Soc 2008; 5 (4): 442-6.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Deslee,G., Blaas,S., Gesierich,W., Herth,F., Hetzel,J., Marquette,C.H., Pfeifer,M., Stanzel,F., Witt,C., Slebos,D.J.** Lung volume reduction coil (LVRC) treatment is safe and effective in heterogeneous and homogeneous emphysema. Eur Respir J 2013; 42 (Suppl 57): 2289.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Deslee,G., Klooster,K., Hetzel,M., Stanzel,F., Kessler,R., Marquette,C.H., Witt,C., Blaas,S., Gesierich,W., Herth,F.J., Hetzel,J., van Rikxoort,E.M., Slebos,D.J.** Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. Thorax 2014; 69 (11): 980-6.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO).** Lungentransplantation. Frankfurt am Main (GER): DSO; <http://www.dso.de/organspende-und-%20transplantation/transplantation/lungentransplantation.html>, Zugriff am 01.02.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Diaz,P.T., Bruns,A.S., Ezzie,M.E., Marchetti,N., Thomashow,B.M.** Optimizing bronchodilator therapy in emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008; 5 (4): 501-5.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Eberhardt,R., Gompelmann,D., Schuhmann,M., Heussel,C.P., Herth,F.J.** Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. Chest 2012; 142 (4): 900-8.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx



Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Emery,M.J., Eveland,R.L., Eveland,K., Couetil,L.L., Hildebrandt,J., Swenson,E.R.** Lung volume reduction by bronchoscopic administration of steam. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (10): 1282-91.

Einschätzung Uptake Medical

**Fiorelli,A., Petrillo,M., Vicidomini,G., Di Crescenzo,V.G., Frongillo,E., De,F.A., Rotondo,A., Santini,M.** Quantitative assessment of emphysematous parenchyma using multidetector-row computed tomography in patients scheduled for endobronchial treatment with one-way valvesdagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19 (2): 246-55.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

**Fishman,A., Martinez,F., Naunheim,K., Piantadosi,S., Wise,R., Ries,A., Weinmann,G., Wood,D.E.** A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348 (21): 2059-73.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Fruchter,O., Fridel,L., Kramer,M.R.** The pathological features of bronchoscopic lung volume reduction using sealant treatment assessed in lung explants of patients who underwent lung transplantation. *Respiration* 2013; 86 (2): 143-4.

Einschätzung Pulmonx

**Gasparini,S., Zuccatosta,L., Bonifazi,M., Bolliger,C.T.** Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration* 2012; 84 (3): 250-63.

Einschätzung Pulmonx

**Geddes,D., Davies,M., Koyama,H., Hansell,D., Pastorino,U., Pepper,J., Agent,P., Cullinan,P., MacNeill,S.J., Goldstraw,P.** Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343 (4): 239-45.

Einschätzung PneumRx

**Gelb,A.F., Zamel,N., McKenna,R.J., Jr., Brenner,M.** Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (4 Pt 1): 945-51.

Einschätzung PneumRx

**Geldmacher,H., Biller,H., Herbst,A., Urbanski,K., Allison,M., Buist,A.S., Hohlfeld,J.M., Welte,T.** [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133 (50): 2609-14.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV) vom 22. Dezember 2004: Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, Teil II: COPD. Siegburg (GER): G-BA, 2004; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1011/2009-10-15-DMP-COPD\\_Anf.pdf?](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1011/2009-10-15-DMP-COPD_Anf.pdf?), Zugriff am 21.01.2015

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf), Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA, 2013; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2239/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2239/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_TrG.pdf), Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Gesierich,W., Kraft,M., Behr,J.** Pneumothorax in treatment of severe emphysema with endobronchial valves. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Gillissen,A., Welte,T.** Weißbuch Lunge 2014 – Herausforderungen, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze – Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Frisch Texte Verlag, 2014. Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Leuven (BEL): GOLD, 2014; [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report2014\\_Feb07.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf), Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Leuven (BEL): GOLD, 2015; [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf), Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Goldstein,R.S., Todd,T.R., Guyatt,G., Keshavjee,S., Dolmage,T.E., van,R.S., Krip,B., Maltais,F., LeBlanc,P., Pakhale,S., Waddell,T.K.** Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58 (5): 405-10.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Gompelmann,D., Eberhardt,R., Michaud,G., Ernst,A., Herth,F.J.** Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010; 80 (5): 419-25.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gompelmann,D., Eberhardt,R., Goldin,J., Slebos,D.J., Gesierich,W., Pfeifer,M., Herth,F.J.** Endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Coil-Implantation bei Patienten mit schwerem heterogenem Lungenemphysem und inkompletten Fissuren: eine retrospektive Analyse. *Pneumologie* 2012; 66: 428.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gompelmann,D., Eberhardt,R., Ernst,A., Hopkins,P., Egan,J., Stanzel,F., Valipour,A., Wagner,M., Witt,C., Baker,K.M., Gotfried,M.H., Kesten,S., Snell,G., Herth,F.J.** The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013; 86 (4): 324-31.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F.J.** Endoscopic lung volume reduction. A European perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (6): 657-66.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Uptake Medical

**Gompelmann,D., Eberhardt,R., Slebos,D.J., Brown,M.S., Abtin,F., Kim,H.J., Holmes-Higgin,D., Radhakrishnan,S., Herth,F.J., Goldin,J.** Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19 (4): 524-30.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gompelmann,D., Herth,F.J., Slebos,D.J., Valipour,A., Ernst,A., Criner,G.J., Eberhardt,R.** Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. Respiration 2014; 87 (6): 485-91.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F.** Endoskopische Lungenvolumenreduktion bei COPD - eine kritische Bestandsaufnahme. [Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review.]. Dtsch Arztebl Int 2014; 111 (49): 827-33.

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F.J.** Technology update: bronchoscopic thermal vapor ablation for managing severe emphysema. Med Devices (Auckl ) 2014; 7: 335-41.

Einschätzung Uptake Medical

**Gompelmann,D., Herth,F.J., Heussel,C.P., Hoffman,H., Dienemann,H., Eberhard,R.** Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie. Pneumologie 2014; 68 V454.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1368025>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Gorman,R.B., McKenzie,D.K., Butler,J.E., Tolman,J.F., Gandevia,S.C.** Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172 (10): 1259-66.

Einschätzung PneumRx

**Grosse,U., Hetzel,J., Gundel,L., Gatidis,S., Syha,R., Schabel,C., Springer,F., Horger,M.** Impact of endobronchial coiling for lung volume reduction on pulmonary volume and attenuation: preinterventional and postinterventional computed tomography-quantification using separate lobe measurements. J Comput Assist Tomogr 2014; 38 (5): 779-85.

Einschätzung Pulmonx

**Halbert,R.J., Natoli,J.L., Gano,A., Badamgarav,E., Buist,A.S., Mannino,D.M.** Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28 (3): 523-32.

Einschätzung Pulmonx

**Hartman,J.E., Boezen,H.M., Heintzbergen,S., de Greef,M.H., Klooster,K., Ten Hacken,N.H., Slebos,D.J.** Daily physical activity after bronchoscopic lung volume reduction: a pilot study. Eur Respir J 2012; 40 (6): 1566-7.

Einschätzung Pulmonx

**Hartman,J.E., Klooster,K., Gortzak,K., Ten Hacken,N.H., Slebos,D.J.** Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. Respi-

rology 2015; 20 (2): 319-26.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Haussinger,K., Ballin,A., Becker,H.D., Bolcskei,P., Dierkesmann,R., Dittrich,I., Frank,W., Freitag,L., Gottschall,R., Guschall,W.R., Hartmann,W., Hauck,R., Herth,F., Kirsten,D., Kohlhauf,M., Kreuzer,A., Loddenkemper,R., Macha,N., Markus,A., Stanzel,F., Steffen,H., Wagner,M.** Empfehlungen zur Sicherung der Qualität in der Bronchoskopie - Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der EndoskopieSektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [Recommendations for quality standards in bronchoscopy]. Pneumologie 2004; 58 (5): 344-56.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Henne,E., Anderson,J.C., Barry,R., Kesten,S.** Thermal effect of endoscopic thermal vapour ablation on the lung surface in human ex vivo tissue. Int J Hyperthermia 2012; 28 (5): 466-72.

Einschätzung Uptake Medical

**Henne,E., Anderson,J.C., Lowe,N., Kesten,S.** Comparison of human lung tissue mass measurements from ex vivo lungs and high resolution CT software analysis. BMC Pulm Med 2012; 12: 18.

Einschätzung Uptake Medical

**Henne,E., Kesten,S., Herth,F.J.** Evaluation of energy in heated water vapor for the application of lung volume reduction in patients with severe emphysema. Respiration 2013; 85 (6): 493-9.

Einschätzung Uptake Medical

**Henne,E., Barry,R., Mest,R., Snell,G.** Sequential vapour ablation of adjacent segments in canine lung. Int J Hyperthermia 2014; 30 (4): 266-70.

Einschätzung Uptake Medical

**Herth,F., Raffy,P., Schuhmann,M., Oguz,I., Gompelmann,D., Eberhardt,R.** CT Predictors Of Response To Endobronchial Valve Lung Reduction Treatment: Comparison With Chartis. In: B14. For your eyes only: New insights into volume reduction. American Thoracic Society 2014; A2432.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Herth,F.J., Eberhard,R., Gompelmann,D., Slebos,D.J., Ernst,A.** Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. Ther Adv Respir Dis 2010; 4 (4): 225-31.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Herth,F.J., Gompelmann,D., Ernst,A., Eberhardt,R.** Endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2010; 79 (1): 5-13.

Einschätzung Uptake Medical

**Herth,F.J., Eberhard,R., Ernst,A., Snell,G., Ficker,J.H., Wagner,M., Tuck,S.A., Schmidt,B.** The Efficacy Of Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) In Patients With Upper Lobe Emphysema: The Impact Of Heterogeneity Of Disease. American Thoracic Society International Conference Abstracts: C102. What's new in interventional pulmonary: Ebus and more. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 (Meeting Abstracts); <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1.MeetingAbstracts.A5167>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Herth,F.J., Gompelmann,D., Stanzel,F., Bonnet,R., Behr,J., Schmidt,B., Magnussen,H., Ernst,A., Eberhardt,R.** Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal(R)). *Respiration* 2011; 82 (1): 36-45.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Herth,F.J., Noppen,M., Valipour,A., Leroy,S., Vergnon,J.M., Ficker,J.H., Egan,J.J., Gasparini,S., Agusti,C., Holmes-Higgin,D., Ernst,A.** Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39 (6): 1334-42.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

**Herth,F.J., Ernst,A., Baker,K.M., Egan,J.J., Gotfried,M.H., Hopkins,P., Stanzel,F., Valipour,A., Wagner,M., Witt,C., Kesten,S., Snell,G.** Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 397-405.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

**Herth,F.J., Eberhardt,R., Gompelmann,D., Ficker,J.H., Wagner,M., Ek,L., Schmidt,B., Slebos,D.J.** Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013; 41 (2): 302-8.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Hetzel,M., Bartscher,E., Merk,T., Muradov,A., Willems,P., Veitshans,S., Philipp,A.** Reversibilität der Implantation von RePneu Coils. *Pneumologie* 2013; 67: 314.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Hien,P.** *Praktische Pneumologie*. Heidelberg (GER): Springer 2012.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Hillerdal,G., Lofdahl,C.G., Strom,K., Skoogh,B.E., Jorfeldt,L., Nilsson,F., Forslund-Stiby,D., Ranstam,J., Gyllstedt,E.** Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128 (5): 3489-99.

Einschätzung PneumRx

**Holaira.** *Technologie*. Plymouth (USA): Holaira; <http://holaira.com/de/technology/>, Zugriff am 12.01.2015.

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

**Holguin,F., Folch,E., Redd,S.C., Mannino,D.M.** Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128 (4): 2005-11.

Einschätzung Pulmonx

**Hopkins,P., Herth,F., Snell,G., Baker,K., Witt,C., Gotfried,M., Valipour,A., Wagner,M., Stanzel,F., Egan,J., Kesten,S., Ernst.** Associations among one-year efficacy outcomes following endoscopic thermal vapor ablation (InterVapor™) for heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 40 (Suppl 56): 4725.

Einschätzung Uptake Medical

**Hopkinson,N.S., Kemp,S.V., Toma,T.P., Hansell,D.M., Geddes,D.M., Shah,P.L., Polkey,M.I.** Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37 (6): 1346-51.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

**Hornemann,K., Gompelmann,D., Herth,F., Heussel,C.P., Hoffman,H., Eberhardt,R.** Lung volume reduction surgery (LVRS) after endoscopic lung volume reduction (ELVR) in severe emphysema-A case series. *Eur Respir J* 2012; 40 (Suppl 56): 2945.

Einschätzung Pulmonx

**Hovda,J., Bellinger,C., Miles,M.** Review of Endoscopic Lung Volume Reduction Interventions. *Clinical Pulmonary Medicine* 2014; 21 (5): 197-204.

Einschätzung Uptake Medical

**Huang,W., Wang,W.R., Deng,B., Tan,Y.Q., Jiang,G.Y., Zhou,H.J., He,Y.** Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 148.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Iftikhar,I.H., McGuire,F.R., Musani,A.I.** Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis. Chron Respir Dis 2014; 11 (4): 237-45.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Iftikhar,I.H., McGuire,F.R., Musani,A.I.** Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 481-91.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP COPD. Köln (GER): IQWiG, 2013; [https://www.iqwig.de/download/V12-01\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf), Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln (GER): IQWiG, 2014; [https://www.iqwig.de/download/A14-22\\_Umeclidinium-Vilanterol\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Johannessen,A., Skorge,T.D., Bottai,M., Grydeland,T.B., Nilsen,R.M., Coxson,H., Dirksen,A., Omenaas,E., Gulsvik,A., Bakke,P.** Mortality by level of emphysema and airway wall thickness. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187 (6): 602-8.

Einschätzung Pulmonx

**Jones,P.W.** St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD 2005; 2 (1): 75-9.

Einschätzung PneumRx

**Jones,P.W., Harding,G., Berry,P., Wiklund,I., Chen,W.H., Kline,L.N.** Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34 (3): 648-54.

Einschätzung Pulmonx

**Kesten,S., Anderson,J.C., Tuck,S.A.** Rationale for the development and the mechanism of action of endoscopic thermal vapor ablation (InterVapor) for the treatment of emphysema. J Bronchology Interv Pulmonol 2012; 19 (3): 237-45.

Einschätzung Uptake Medical



**Klooster,K., Ten Hacken,N.H., Franz,I., Kerstjens,H.A., van Rikxoort,E.M., Slebos,D.J.** Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014; 88 (2): 116-25.

Einschätzung Dr. Schwick

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Koenigkam-Santos,M., Puderbach,M., Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F., Kauczor,H.U., Heussel,C.P.** Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012; 81 (12): 4161-6.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Koenigkam-Santos,M., de Paula,W.D., Owsijewitsch,M., Wielputz,M.O., Gompelmann,D., Schlemmer,H.P., Kauczor,H.U., Heussel,C.P., Puderbach,M.** Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects. *Eur J Radiol* 2013; 82 (12): 2365-70.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Kontogianni,K., Gerovasili,V., Gompelmann,D., Schuhmann,M., Heussel,C.P., Herth,F.J., Eberhardt,R.** Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration* 2014; 88 (1): 52-60.

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Kontogianni,K., Gerovasili,V., Gompelmann,D., Schuhmann,M., Kaukel,P., Heussel,C.P., Herth,F., Eberhardt,R.** Severe heterogeneous emphysema treated unilaterally with endobronchial coils in patients with bilaterally incomplete fissures. Aiming for long lasting endoscopic lung volume reduction (ELVR); is effectiveness sustained at one year follow-up? *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung PneumRx

**Kramer,M.R., Refaely,Y., Maimon,N., Rosengarten,D., Fruchter,O.** Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012; 142 (5): 1111-7.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Kramer,M.R., Refaely,Y., Maimon,N., Rosengarten,D., Fruchter,O.** Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema. *Chest* 2013; 144 (5): 1677-80.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Lee,H.J., Shojaee,S., Sterman,D.H.** Endoscopic lung volume reduction. An American perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (6): 667-79.

Einschätzung Uptake Medical

**Lynes,D.** The Management of COPD In Primary and Secondary Care. Keswick (GBR): M&K Update 2007.

Einschätzung PneumRX

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Magnussen,H., Kramer,M.R., Kirsten,A.M., Marquette,C., Valipour,A., Stanzel,F., Bonnet,R., Behr,J., Fruchter,O., Refaely,Y., Eberhardt,R., Herth,F.J.** Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012; 67 (4): 302-8.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Makita,H., Nasuhara,Y., Nagai,K., Ito,Y., Hasegawa,M., Betsuyaku,T., Onodera,Y., Hizawa,N., Nishimura,M.** Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62 (11): 932-7.

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Marchetti,N., Krahnke,J., Kaufman,T., Chandra,D., Herth,F., Shah,P.L., Slebos,D.J., Dass,F., Sciurba,F., Criner,G.** Treatment of advanced homogenous emphysema with endobronchial coils compared to NETT subjects who received LVRS or medical therapy. *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Martinez,F.J., de Oca,M.M., Whyte,R.I., Stetz,J., Gay,S.E., Celli,B.R.** Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (6): 1984-90.

Einschätzung PneumRx

**Martinez,F.J., Foster,G., Curtis,J.L., Criner,G., Weinmann,G., Fishman,A., Decamp,M.M., Benditt,J., Sciurba,F., Make,B., Mohsenifar,Z., Diaz,P., Hoffman,E., Wise,R.** Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (12): 1326-34.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Matthys,H., Seeger,W.** Klinische Pneumologie. Heidelberg (GER): Springer 2008.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**McDonough,J.E., Yuan,R., Suzuki,M., Seyednejad,N., Elliott,W.M., Sanchez,P.G., Wright,A.C., Gefter,W.B., Litzky,L., Coxson,H.O., Pare,P.D., Sin,D.D., Pierce,R.A., Woods,J.C., McWilliams,A.M., Mayo,J.R., Lam,S.C., Cooper,J.D., Hogg,J.C.** Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365 (17): 1567-75.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**McKenna,R.J., Jr., Benditt,J.O., DeCamp,M., Deschamps,C., Kaiser,L., Lee,S.M., Mohsenifar,Z., Piantadosi,S., Ramsey,S., Reilly,J., Utz,J.** Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127 (5): 1350-60.

Einschätzung Pulmonx

**McNulty,W., Zoumot,Z., Kemp,S., Caneja,C., hah,P.L.** Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation (BIABI) for the treatment of severe bullous emphysema. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Miller,J.D., Malthaner,R.A., Goldsmith,C.H., Goeree,R., Higgins,D., Cox,P.G., Tan,L., Road,J.D.** A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. Ann Thorac Surg 2006; 81 (1): 314-20.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Mineo,T.C., Ambrogi,V., Pompeo,E., Elia,S., Mineo,D., Bollero,P., Nofroni,I.** Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. Eur Respir J 2004; 23 (2): 275-80.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Mineo,T.C., Pompeo,E., Mineo,D., Ambrogi,V., Ciarapica,D., Polito,A.** Resting energy expenditure and metabolic changes after lung volume reduction surgery for emphysema. Ann Thorac Surg 2006; 82 (4): 1205-11.

Einschätzung Pulmonx

**Mineshita,M., Slebos,D.J.** Bronchoscopic interventions for chronic obstructive pulmonary disease.

Respirology 2014; 19 (8): 1126-37.

Einschätzung Uptake Medical

**Miravittles,M., Soler-Cataluna,J.J., Calle,M., Molina,J., Almagro,P., Quintano,J.A., Riesco,J.A., Trigueros,J.A., Pinera,P., Simon,A., Lopez-Campos,J.L., Soriano,J.B., Ancochea,J.** Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol 2012; 48 (7): 247-57.

Einschätzung Pulmonx

**Murray,C.J., Lopez,A.D.** Measuring the global burden of disease. N Engl J Med 2013; (369): 448-57.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1201534>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI).** National Emphysema Treatment Trial (NETT): Evaluation of Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema. Bethesda (USA): NHLBI;

<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/resources/lung/national-emphysema-treatment-trial>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung volume reduction surgery for advanced emphysema, IPG114. London (GBR): NICE, 2005;

<http://www.nice.org.uk/guidance/ipg114/resources/guidance-lung-volume-reduction-surgery-for-advanced-emphysema-pdf>, Zugriff am 30.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial

update), CG101. London (GBR): NICE, 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/cg101-chronic-obstructive-pulmonary-disease-update-full-guideline2>, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema, IPG465. London (GBR): NICE, 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg465/resources/guidance-insertion-of-endobronchial-valves-for-lung-volume-reduction-in-emphysema-pdf>, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema, GID-IP1183. London (GBR): NICE, 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>, Zugriff am 30.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

**Naunheim,K.S., Wood,D.E., Krasna,M.J., DeCamp,M.M., Jr., Ginsburg,M.E., McKenna,R.J., Jr., Criner,G.J., Hoffman,E.A., Sternberg,A.L., Deschamps,C.** Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131 (1): 43-53.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** InterVapor® System for the treatment of severe emphysema. Birmingham (GBR): NIHR HSC, 2014; <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/intervapor-system-for-the-treatment-of-severe-emph>, Zugriff am 02.02.2015.

Einschätzung Pulmonx

**Ninane,V., Geltner,C., Bezzi,M., Foccoli,P., Gottlieb,J., Welte,T., Seijo,L., Zulueta,J.J., Munavvar,M., Rosell,A., Lopez,M., Jones,P.W., Coxson,H.O., Springmeyer,S.C., Gonzalez,X.** Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. Eur Respir J 2012; 39 (6): 1319-25.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**O'Reilly,J., Jones,M.M., Parnham,J., Lovibond,K., Rudolf,M.** Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. BMJ 2010; 340: c3134.

Einschätzung Pulmonx

**Park,T.S., Hong,Y., Lee,J.S., Lee,S.M., Seo,J.B., Oh,Y.M., Lee,S.D., Lee,S.W.** Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valves in patients with heterogeneous emphysema: report on the first Asian cases. J Korean Med Sci 2014; 29 (10): 1404-10.

Einschätzung Pulmonx

**Pertl,D., Eisenmann,A., Holzer,U., Renner,A.T., Valipour,A.** Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *GMS Health Technol Assess* 2014; 10: Doc01.

Einschätzung Pulmonx

**Pertl,D., Eisenmann,A., Holzer,U., Renner,A.T.** Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem. Köln (GER): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Pietzsch,J.B., Garner,A., Herth,F.J.** Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88 (5): 389-98.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**PneumRx.** RePneu® Coil-System Bedienungsanleitung. Braunfels (GER): MPS Medical Product Service; <http://www.pneumrx.com/prx-uploads/instructions/LBL0139-DE.F-German-RePneu-IFU1.pdf>,

Zugriff am 28.01.2015.

Einschätzung PneumRx

**Pompeo,E., Marino,M., Nofroni,I., Matteucci,G., Mineo,T.C.** Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Pulmonary Emphysema Research Group. Ann Thorac Surg* 2000; 70 (3): 948-53.

Einschätzung PneumRx

**Pompeo,E., Rogliani,P., Tacconi,F., Dauri,M., Saltini,C., Novelli,G., Mineo,T.C.** Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143 (1): 47- 54.

Einschätzung PneumRx

**Pompeo,E.** Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema Treatment: State-of-the-Art and Perspectives. *ISRN Pulmonology* 2014; 17.

Einschätzung PneumRx

**Pompeo,E.** Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema Treatment: State-of-the-Art and Perspectives. *Ann Transl Med* 2014; 106 (2): 11.

Einschätzung Pulmonx

**Puhan,M.A., Chandra,D., Mosenifar,Z., Ries,A., Make,B., Hansel,N.N., Wise,R.A., Scirba,F.** The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37 (4): 784-90.

Einschätzung PneumRx

**Pulmonx.** Pulmonx® acquires assets of Aeris Therapeutics, expanding the Company's treatment options for COPD patients. Redwood City (USA): Pulmonx, 2015; [https://pulmonx.com/wp-content/uploads/L02\\_PX00715\\_PressReleases\\_Aeris\\_Languages\\_English.pdf](https://pulmonx.com/wp-content/uploads/L02_PX00715_PressReleases_Aeris_Languages_English.pdf), Zugriff am 13.01.2015.

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

**Ramsey,S.D., Berry,K., Etzioni,R., Kaplan,R.M., Sullivan,S.D., Wood,D.E.** Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. N Engl J Med 2003; 348 (21): 2092-102.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Ramsey,S.D., Shroyer,A.L., Sullivan,S.D., Wood,D.E.** Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. Chest 2007; 131 (3): 823-32.

Einschätzung Pulmonx

**Refaely,Y., Dransfield,M., Kramer,M.R., Gotfried,M., Leeds,W., McLennan,G., Tewari,S., Krasna,M., Criner,G.J.** Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. Eur Respir J 2010; 36 (1): 20-7.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Russi,E.W., Karrer,W., Brutsche,M., Eich,C., Fitting,J.W., Frey,M., Geiser,T., Kuhn,M., Nicod,L., Quadri,F., Rochat,T., Steurer-Stey,C., Stolz,D.** Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory Society. Respiration 2013; 85 (2): 160-74.

Einschätzung Pulmonx

**Schulman,R.a.B.I.S.** Confronting COPD in America. Chicago (USA): American Lung Association, 2000; <http://www.lung.org/assets/documents/EXESUM.pdf>, Zugriff am 02.02.2015.

Einschätzung Pulmonx

**Scirba,F.C., Rogers,R.M., Keenan,R.J., Slivka,W.A., Gorcsan,J., III, Ferson,P.F., Holbert,J.M., Brown,M.L., Landreneau,R.J.** Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. N Engl J Med 1996; 334 (17): 1095-9.

Einschätzung PneumRx

**Scirba,F.C., Ernst,A., Herth,F.J., Strange,C., Criner,G.J., Marquette,C.H., Kovitz,K.L., Chiacchierini,R.P., Goldin,J., McLennan,G.** A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010; 363 (13): 1233-44.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Shah,P.L., Slebos,D.J., Cardoso,P.F., Cetti,E., Voelker,K., Levine,B., Russell,M.E., Goldin,J., Brown,M., Cooper,J.D., Sybrecht,G.W.** Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378 (9795): 997-1005.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Shah,P.L., Zoumot,Z., Singh,S., Bicknell,S.R., Ross,E.T., Quiring,J., Hopkinson,N.S., Kemp,S.V.** Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a random-

ised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1 (3): 233-40.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Shah,P.L., Herth,F.J.** Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014; 69 (3): 280-6.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

**Shavelle,R.M., Paculdo,D.R., Kush,S.J., Mannino,D.M., Strauss,D.J.** Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 137-48.

Einschätzung Pulmonx

**Simoff,M.J., Diaz-Mendoza,J.I., Khan,A.Y., Bechara,R.I.** Bronchoscopic lung volume reduction. *Clin Chest Med* 2013; 34 (3): 445-57.

Einschätzung Uptake Medical

**Slebos,D.J., Klooster,K., Ernst,A., Herth,F.J., Kerstjens,H.A.** Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142 (3): 574-82.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Slebos,D.J., Klooster,K., Koegelenberg,C., Theron,J., Steyn,D., Mayse,M., Bolliger,C.T.** Efficacy of targeted lung denervation in patients with moderate to severe COPD. *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

**Snell,G., Herth,F.J., Hopkins,P., Baker,K.M., Witt,C., Gotfried,M.H., Valipour,A., Wagner,M., Stanzel,F., Egan,J.J., Kesten,S., Ernst,A.** Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39 (6): 1326-33.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Snell,G.I., Holsworth,L., Borrill,Z.L., Thomson,K.R., Kalff,V., Smith,J.A., Williams,T.J.** The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003; 124 (3): 1073-80.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Snell,G.I., Hopkins,P., Westall,G., Holsworth,L., Carle,A., Williams,T.J.** A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88 (6): 1993-8.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

**Soler-Cataluna,J.J., Martinez-Garcia,M.A., Roman,S.P., Salcedo,E., Navarro,M., Ochando,R.**

Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60 (11): 925-31.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Sterman,D.H., Mehta,A.C., Wood,D.E., Mathur,P.N., McKenna,R.J., Jr., Ost,D.E., Truwit,J.D., Diaz,P., Wahidi,M.M., Cerfolio,R., Maxfield,R., Musani,A.I., Gildea,T., Sheski,F., Machuzak,M., Haas,A.R., Gonzalez,H.X., Springmeyer,S.C.** A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79 (3): 222-33.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Toma,T.P., Hopkinson,N.S., Hillier,J., Hansell,D.M., Morgan,C., Goldstraw,P.G., Polkey,M.I., Geddes,D.M.** Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361 (9361): 931-3.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Tuck,S.A., Lopes-Berkas,V., Beam,S., Anderson,J.C.** Bronchoscopic thermal vapor ablation in a canine model of emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 21-31.

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Uptake Medical.** Dringender Außendienst-Sicherheitshinweis. Tustin (USA): Uptake Medical, 2012.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Valipour,A., Herth,F.J., Burghuber,O.C., Criner,G., Vergnon,J.M., Goldin,J., Sciruba,F., Ernst,A.** Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur*



Respir J 2014; 43 (2): 387-96.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Valipour,A., Slebos,D.J., de Oliveira,H.G., Eberhardt,R., Freitag,L., Criner,G.J., Herth,F.J.** Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema--potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014; 87 (6): 513-21.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Valipour,A., Herth,F.J., Eberhardt,R., Shah,P.L., Gupta,A., Barry,R., Henne,E., Bandyopadhyay,S., Snell,G.** Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 190.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

**Valipour,A., Pison,C., Kessler,R., Deslee,G.** Bilateral targeted lung denervation in patients with COPD in a single procedure. *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

**van der Molen,T., Willemse,B.W., Schokker,S., Ten Hacken,N.H., Postma,D.S., Juniper,E.F.** Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 13.

Einschätzung Pulmonx

**van Rikxoort,E.M., Goldin,J.G., Galperin-Aizenberg,M., Abtin,F., Kim,H.J., Lu,P., van,G.B., Shaw,G., Brown,M.S.** A method for the automatic quantification of the completeness of pulmonary fissures: evaluation in a database of subjects with severe emphysema. *Eur Radiol* 2012; 22 (2): 302-9.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Venuta,F., De,G.T., Rendina,E.A., Ciccone,A.M., Diso,D., Perrone,A., Parola,D., Anile,M., Coloni,G.F.** Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79 (2): 411-6.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**Venuta,F., Anile,M., Diso,D., Carillo,C., De,G.T., D'Andrilli,A., Fraioli,F., Rendina,E.A., Coloni,G.F.** Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39 (5): 1084-9.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

**Vestbo,J., Hurd,S.S., Agusti,A.G., Jones,P.W., Vogelmeier,C., Anzueto,A., Barnes,P.J., Fabbri,L.M., Martinez,F.J., Nishimura,M., Stockley,R.A., Sin,D.D., Rodriguez-Roisin,R.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187 (4): 347-65.

Einschätzung Pulmonx

**Vogelmeier,C., Buhl,R., Criece,C.P., Gillissen,A., Kardos,P., Kohler,D., Magnussen,H., Morr,H., Nowak,D., Pfeiffer-Kascha,D., Petro,W., Rabe,K., Schultz,K., Sitter,H., Teschler,H., Welte,T., Wettengel,R., Worth,H.** Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2007; 61 (5): e1-40.

Einschätzung Dr. Lersch

Einschätzung Dr. Schwick

**Votruba,J., Collins,J., Herth,F.J.** Successful treatment of ventilator dependent emphysema with Chartis treatment planning and endobronchial valves. Int J Surg Case Rep 2011; 2 (8): 285-7.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

**Weder,W., Tutic,M., Lardinois,D., Jungraithmayr,W., Hillinger,S., Russi,E.W., Bloch,K.E.** Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. Ann Thorac Surg 2009; 87 (1): 229-36.

Einschätzung Pulmonx

**Wise,R.A., Drummond,M.B.** The role of NETT in emphysema research. Proc Am Thorac Soc 2008; 5 (4): 385-92.

Einschätzung Pulmonx

**Wood,D.E., Nader,D.A., Springmeyer,S.C., Elstad,M.R., Coxson,H.O., Chan,A., Rai,N.S., Mularski,R.A., Cooper,C.B., Wise,R.A., Jones,P.W., Mehta,A.C., Gonzalez,X., Sterman,D.H.** 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.

Einschätzung Pulmonx

**World Health Organization (WHO).** Chronic respiratory disease. Burden of COPD. Stand 2015. Genf (SUI): WHO; <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>, Zugriff am 25.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

**World Health Organization (WHO).** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Fact sheet No. 315 (Updated January 2015). Genf (SUI): WHO, 2015;

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>, Zugriff am 25.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

**Worth,H., Buhl,R., Cegla,U., Criece,C.P., Gillissen,A., Kardos,P., Kohler,D., Magnussen,H., Meister,R., Nowak,D., Petro,W., Rabe,K.F., Schultze-Werninghaus,G., Sitter,H., Teschler,H., Welte,T., Wettengel,R.** [Guidelines for the diagnosis and treatment chronic obstructive bronchitis and pulmonary emphysema issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für pneumologie]. Pneumologie 2002; 56 (11): 704-38.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

IQWiG-Berichte – Nr. 487

# **Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: N14-04  
Version: 1.0  
Stand: 07.02.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.12.2014

**Interne Auftragsnummer:**

N14-04

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen sind in Kapitel A9 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

### **Externe Sachverständige**

- Tim Mathes, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke, Köln
- Dawid Pieper, Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke, Köln
- Erich Stoelben, Lungenklinik Köln-Merheim, Kliniken der Stadt Köln

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

### **Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>**

- Ulrike Paschen
- Christoph Mosch
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz
- Siw Waffenschmidt

**Schlagwörter:** Pneumonektomie, Bronchoskopie, Pulmonales Emphysem, Nutzenbewertung

**Keywords:** Pneumonectomy, Bronchoscopy, Pulmonary Emphysema, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einem chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR) im Vergleich zu einer konservativen Behandlung beziehungsweise zu einem anderen Lungenvolumenreduktionsverfahren

jeweils bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

Für die chirurgische LVR im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ergab sich mittelfristig (5-Jahres-Verlauf) ein Hinweis auf Nutzen durch eine verringerte Gesamtmortalität bei einem Beleg für einen Schaden im Hinblick auf eine kurzfristig (bis 1 Jahr nach Operation) erhöhte Gesamtmortalität. In Hinblick auf weitere Endpunkte wurden Anhaltspunkte für Nutzen bezüglich der Atemnot (als einziges berichtetes Chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung[COPD]-Symptom) und Exazerbationen festgestellt sowie Hinweise auf Nutzen durch verbesserte körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation fand sich für die chirurgische LVR ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich Atemnot und körperlicher Belastbarkeit, dagegen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität. Bezüglich Gesamtmortalität und Exazerbationen oder weiteren unerwünschten Wirkungen ergaben sich keine Anhaltspunkte für Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage. Die Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen waren generell unzureichend berichtet.

Die Datenlage hinsichtlich der 6 als zusätzliche Therapie untersuchten bronchoskopischen Verfahren ist insgesamt wenig aussagekräftig. Es waren ausschließlich kurzfristige Ergebnisse (3 Monate bis 1 Jahr) aus teilweise nur singulären Studien für die einzelnen Interventionsarten verwertbar. Für keines der Verfahren ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Mortalität; bezüglich der Endpunkte Symptomatik (Atemnot), Exazerbationen, körperlicher Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie weitere unerwünschte Wirkungen variierten sie. So ergaben sich für die zusätzliche bronchoskopische LVR mit unilateralem Einsatz von endobronchialen Ventilen (EBV) mit dem Ziel vollständiger Okklusion aus 6 Studien ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit sowie ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dem stehen ein Beleg für Schaden in Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen und (für den Vergleich ohne Sham-Kontrolle) ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich vermehrter Exazerbationen entgegen (kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden bezüglich der anderen Endpunkte).

Für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR) mit bilateralem Einsatz intra-bronchialer Ventile (IBV) mit dem Ziel unvollständiger Okklusion (2 Studien) ergab sich allein ein Anhaltspunkt für Schaden in Hinblick auf weitere unerwünschte Wirkungen (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte). Für die bronchoskopische LVR mit Spiralen (3 Studien) ergab sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot), aber auch ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich der Exazerbationen sowie ein Beleg für Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen. Bei 2 Endpunkten wurde für die Subgruppe der Patienten mit einem pulmonalen Restvolumen von mindestens 225 % Soll ein Beleg für Nutzen (hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit) beziehungsweise ein Hinweis auf Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet. Für die Subgruppe mit einem pulmonalen Restvolumen von weniger als 225 % Soll konnte ein Anhaltspunkt für Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet werden. Für die anderen Endpunkte ergab sich kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden. Für die BLVR mittels Polymerschaum (1 Studie) fand sich neben dem Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit auch ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich vermehrter weiterer unerwünschter Wirkungen (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte). Für die BLVR mittels Airway-Bypass-Stents (1 Studie) ergab sich für gar keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden. Für die BLVR mittels thermischer Dampfablation (1 Studie) ergab sich in Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für Nutzen und hinsichtlich der Exazerbationen ein Anhaltspunkt für Schaden (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte).

Vergleiche chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Methoden miteinander beziehungsweise untereinander waren nicht beziehungsweise kaum verfügbar. Der einzige Vergleich bronchoskopischer Verfahren (IBV unilateral versus IBV bilateral) zeigte hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot), der körperlichen Belastbarkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils einen Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der unilateralen Ventilimplantation. Allerdings ist dieser Vergleich aufgrund des unsicheren Nutzens der bilateralen IBV im Vergleich zu Sham kaum interpretierbar. Für den Vergleich der videoassistierten Thorakoskopie (VATS) mit einer medianen Sternotomie ergab sich ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer zugunsten der VATS.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xxiv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxvii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>7</b>
4.2.1 Chirurgische LVR-Verfahren.....	7
4.2.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren.....	10
<b>4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten</b> .....	<b>14</b>
4.3.1 Chirurgische LVR-Verfahren.....	14
4.3.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren.....	15
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>17</b>
4.4.1 Chirurgische LVR-Verfahren.....	17
4.4.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren.....	18
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>19</b>
4.5.1 Chirurgische LVR-Verfahren.....	20
4.5.1.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte.....	20
4.5.1.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	22
4.5.1.3 Laufende Studien.....	22
4.5.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren.....	23
4.5.2.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte.....	23
4.5.2.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	29
4.5.2.3 Laufende Studien.....	30
<b>4.6 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>31</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>34</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>37</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>39</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>39</b>



<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>39</b>
<b>A1.2</b>	<b>Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>40</b>
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden.....</b>	<b>42</b>
<b>A2.1</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan .....</b>	<b>42</b>
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	42
A2.1.1.1	Population .....	42
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	42
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	42
A2.1.1.4	Studientypen .....	42
A2.1.1.5	Studiendauer .....	43
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	43
A2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	43
A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	44
A2.1.2.1	Bibliografische Recherche .....	44
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	44
A2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	44
A2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	44
A2.1.2.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	44
A2.1.2.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	45
A2.1.2.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	45
A2.1.2.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	45
A2.1.2.2.7	Information aus Anhörungen.....	46
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien .....	46
A2.1.3	Informationsbewertung.....	47
A2.1.4	Informationssynthese und -analyse .....	48
A2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
A2.1.4.2	Meta-Analysen .....	49
A2.1.4.3	Aussagen zur Beleglage .....	49
A2.1.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	50
A2.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	50
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>51</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>52</b>
<b>A3.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>52</b>
A3.1.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	52

A3.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien .....	53
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	53
A3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	54
A3.1.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	57
A3.1.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	57
A3.1.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen .....	57
A3.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ....	58
A3.1.2.7	Informationen aus der Anhörung .....	58
A3.1.2.8	Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente .....	58
A3.1.2.9	Resultierender Studienpool .....	59
<b>A3.2</b>	<b>Laufende Studien .....</b>	<b>61</b>
<b>A3.3</b>	<b>Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....</b>	<b>62</b>
A3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	62
A3.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	73
A3.3.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	74
A3.3.3.1	Gesamtmortalität.....	74
A3.3.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	75
A3.3.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	76
A3.3.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	79
A3.3.3.3	COPD-Symptome .....	79
A3.3.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	80
A3.3.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	81
A3.3.3.4	Exazerbationen.....	81
A3.3.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	82
A3.3.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	82
A3.3.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	82
A3.3.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit..	84
A3.3.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	87
A3.3.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie .....	93
A3.3.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	93
A3.3.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	94
A3.3.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	95
A3.3.3.8	Psychische Symptome .....	95
A3.3.3.8.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen .....	95

A3.3.3.8.2	Ergebnisse zu psychischen Symptomen.....	96
A3.3.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	97
A3.3.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	97
A3.3.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	99
A3.3.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	102
<b>A3.4</b>	<b>Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation .....</b>	<b>110</b>
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	110
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	113
A3.4.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	114
A3.4.3.1	Gesamtmortalität.....	114
A3.4.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	114
A3.4.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	115
A3.4.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	116
A3.4.3.3	COPD-Symptome .....	116
A3.4.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	116
A3.4.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	117
A3.4.3.4	Exazerbationen.....	117
A3.4.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	118
A3.4.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	118
A3.4.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	119
A3.4.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	119
A3.4.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit.....	120
A3.4.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	122
A3.4.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	122
A3.4.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	123
A3.4.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	123
A3.4.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	123
A3.4.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	123
A3.4.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	124
A3.4.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	124
A3.4.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	125
<b>A3.5</b>	<b>Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleiche von LVRS-Varianten .....</b>	<b>129</b>
A3.5.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	129
A3.5.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	134

A3.5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	135
A3.5.3.1	Gesamtmortalität .....	135
A3.5.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	135
A3.5.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	136
A3.5.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	136
A3.5.3.3	COPD-Symptome .....	136
A3.5.3.4	Exazerbationen.....	137
A3.5.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	137
A3.5.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	137
A3.5.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	137
A3.5.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	138
A3.5.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	139
A3.5.3.7.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer .....	139
A3.5.3.7.2	Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	140
A3.5.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	140
A3.5.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	140
A3.5.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	140
<b>A3.6</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen.....</b>	<b>141</b>
A3.6.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	141
A3.6.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	159
A3.6.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	160
A3.6.3.1	Gesamtmortalität.....	160
A3.6.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	161
A3.6.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	162
A3.6.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	165
A3.6.3.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität.....	166
A3.6.3.2.2	Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität.....	166
A3.6.3.3	COPD-Symptome .....	167
A3.6.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	168
A3.6.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	169
A3.6.3.4	Exazerbationen.....	173
A3.6.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	174
A3.6.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	175
A3.6.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	180

A3.6.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	181
A3.6.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	182
A3.6.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	192
A3.6.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	194
A3.6.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	195
A3.6.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	211
A3.6.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	211
A3.6.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	211
A3.6.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	211
A3.6.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	212
A3.6.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	214
A3.6.3.11	Subgruppenanalysen .....	221
<b>A3.7</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen.....</b>	<b>222</b>
A3.7.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	222
A3.7.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	231
A3.7.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	232
A3.7.3.1	Gesamtmortalität.....	232
A3.7.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	232
A3.7.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	233
A3.7.3.1.3	Meta-Analysen und Effektaussagen zur Gesamtmortalität .....	233
A3.7.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	234
A3.7.3.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.....	234
A3.7.3.2.2	Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.....	235
A3.7.3.2.3	Meta-Analysen und Effektaussagen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.....	235
A3.7.3.3	COPD-Symptome .....	236
A3.7.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	236
A3.7.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	236
A3.7.3.3.3	Meta-Analysen und Effektaussagen zu COPD-Symptomen.....	238
A3.7.3.4	Exazerbationen.....	239
A3.7.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	240
A3.7.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	240
A3.7.3.4.3	Meta-Analysen und Effektaussagen zu Exazerbationen .....	241
A3.7.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	242
A3.7.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	243

A3.7.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	243
A3.7.3.5.3	Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit .....	245
A3.7.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	249
A3.7.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	249
A3.7.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	250
A3.7.3.6.3	Meta-Analysen und Effektaussagen zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	256
A3.7.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	259
A3.7.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	259
A3.7.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	260
A3.7.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	260
A3.7.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	260
A3.7.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	261
A3.7.3.10.3	Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	262
<b>A3.8</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum.....</b>	<b>265</b>
A3.8.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	265
A3.8.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	268
A3.8.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	269
A3.8.3.1	Gesamtmortalität.....	269
A3.8.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	269
A3.8.3.3	COPD-Symptome .....	269
A3.8.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	270
A3.8.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	270
A3.8.3.4	Exazerbationen.....	271
A3.8.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	271
A3.8.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	272
A3.8.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	272
A3.8.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	273
A3.8.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	274
A3.8.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	274
A3.8.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	275
A3.8.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	275
A3.8.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	275
A3.8.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	275

A3.8.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	275
A3.8.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	276
<b>A3.9</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents.....</b>	<b>277</b>
A3.9.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	278
A3.9.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	280
A3.9.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	281
A3.9.3.1	Gesamtmortalität.....	281
A3.9.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	281
A3.9.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	281
A3.9.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	282
A3.9.3.3	COPD-Symptome .....	282
A3.9.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	282
A3.9.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	283
A3.9.3.4	Exazerbationen.....	283
A3.9.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	284
A3.9.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	284
A3.9.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	285
A3.9.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	285
A3.9.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	285
A3.9.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	286
A3.9.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	287
A3.9.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	287
A3.9.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	289
A3.9.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	289
A3.9.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	289
A3.9.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	289
A3.9.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	289
A3.9.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	290
<b>A3.10</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation.....</b>	<b>290</b>
A3.10.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	291
A3.10.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	294
A3.10.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	295
A3.10.3.1	Gesamtmortalität.....	295
A3.10.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	295

A3.10.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	295
A3.10.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	296
A3.10.3.3	COPD-Symptome .....	296
A3.10.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	296
A3.10.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	297
A3.10.3.4	Exazerbationen.....	297
A3.10.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen .....	298
A3.10.3.4.2	Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen .....	298
A3.10.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	298
A3.10.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	299
A3.10.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	299
A3.10.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	300
A3.10.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	301
A3.10.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	301
A3.10.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	302
A3.10.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	303
A3.10.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	303
A3.10.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	303
A3.10.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	303
A3.10.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	304
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>306</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>306</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>308</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>309</b>
<b>A4.4</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>319</b>
A4.4.1	Begrenzung auf klinisch relevante LVR-Verfahren und Spezifizierung der zugehörigen Indikationen .....	319
A4.4.2	Interventionsübergreifender Vergleich von Studien mit und ohne Sham- Bronchoskopie als Kontrollintervention.....	320
A4.4.3	Wahl der relevanten MID für Responderanalysen des 6-Minuten-Geh-Tests und Fehler in der Datenextraktion bei Davey 2015.....	321
A4.4.4	Durchführbarkeit einer Verblindung der Patienten sowie der behandelnden und auswertenden Personen.....	321
A4.4.5	Ableitung der Beleglage zur Mortalität nach LVRS .....	321
A4.4.6	Weitere einzuschließende Literatur .....	321



<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>323</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>336</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>336</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>343</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>345</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen .....</b>	<b>366</b>
<b>A7</b>	<b>Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen.....</b>	<b>371</b>
<b>A8</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>372</b>
<b>A8.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>372</b>
<b>A8.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>376</b>
<b>A9</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>377</b>
<b>A9.1</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen .</b>	<b>377</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten – Vergleiche mit chirurgischen LVR-Verfahren.....	15
Tabelle 2: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten – Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren .....	16
Tabelle 3: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie.....	20
Tabelle 4: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation.....	21
Tabelle 5: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleiche von LVRS-Varianten (Vergleich 1 / Vergleich 2) .....	22
Tabelle 6: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	23
Tabelle 7: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich IBV, bilateral versus Sham.....	24
Tabelle 8: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral.....	25
Tabelle 9: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie .....	26
Tabelle 10: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie .....	27
Tabelle 11: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Airway-Bypass-Stents versus Sham.....	28
Tabelle 12: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit thermischer Dampfablation plus konservative Therapie versus konservative Therapie.....	29
Tabelle 13: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	32
Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	43
Tabelle 15: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..	50
Tabelle 16: In systematischen Übersichten identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	54
Tabelle 17: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	55
Tabelle 18: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	56
Tabelle 19: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Olympus(Spiration).....	57
Tabelle 20: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PneumRx GmbH .....	57
Tabelle 21: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PulmonX GmbH.....	58
Tabelle 22: Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente .....	58

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung.....	59
Tabelle 24: Betrachtete Patientenpopulationen, Studiendauer sowie voraussichtlicher Studienabschluss der laufenden Studien .....	62
Tabelle 25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	63
Tabelle 26: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	65
Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	67
Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation.....	71
Tabelle 29: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	73
Tabelle 30: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	75
Tabelle 31: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung .....	76
Tabelle 32: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	80
Tabelle 33: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim UCSD-SOBQ um mindestens 10 Punkte verbesserten.....	81
Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten .....	82
Tabelle 35: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten .....	82
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Fahrradergometertest.....	84
Tabelle 37: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest .....	85
Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Fahrradergometertest unter konstanter Belastung und inkrementeller Shuttle-Gehtest.....	86
Tabelle 39: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	87
Tabelle 40: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten.....	88
Tabelle 41: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometertest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten.....	88
Tabelle 42: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung .....	89
Tabelle 43: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des inkrementellen Shuttle-Gehtests .....	89
Tabelle 44: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen der täglichen Schrittzahl.....	90
Tabelle 45: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des körperlichen Aktivitätslevels (PAL) .....	90
Tabelle 46: Übersicht über die Effektaussagen je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage.....	92
Tabelle 47: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten .....	93

Tabelle 48: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten.....	94
Tabelle 49: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen .....	95
Tabelle 50: Ergebnisse zu psychischen Symptomen – Mittelwertdifferenzen des BDI und des STAI.....	96
Tabelle 51: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ.....	99
Tabelle 52: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität –CRQ .....	100
Tabelle 53: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36.....	101
Tabelle 54: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten.....	102
Tabelle 55: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ-Mittelwertdifferenzen.....	103
Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen.....	104
Tabelle 57: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage .....	108
Tabelle 58: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	110
Tabelle 59: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	111
Tabelle 60: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	112
Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulation.....	113
Tabelle 62: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation.....	113
Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	114
Tabelle 64: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung .....	115
Tabelle 65: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	116
Tabelle 66: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	117
Tabelle 67: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten .....	118
Tabelle 68: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten ...	118
Tabelle 69: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest .....	119
Tabelle 70: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Ergometertest.....	120
Tabelle 71: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	120
Tabelle 72: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests beziehungsweise des symptomlimitierten Laufbandtests (Bruce Treadmill Test).....	121
Tabelle 73: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten .....	122

Tabelle 74: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten.....	123
Tabelle 75: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	124
Tabelle 76: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen.....	125
Tabelle 77: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen .....	125
Tabelle 78: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – NHP-Mittelwertdifferenzen .....	127
Tabelle 79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	130
Tabelle 80: Therapieschemata und Angaben zu den betrachteten Vergleichen.....	131
Tabelle 81: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	132
Tabelle 82: Charakterisierung der Studienpopulation.....	133
Tabelle 83: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	134
Tabelle 84: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	135
Tabelle 85: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung .....	136
Tabelle 86: Verzerrungspotenzial – weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	137
Tabelle 87: Atemversagen sowie Reoperation erfordernde Luftlecks während des Krankenhausaufenthalts .....	138
Tabelle 88: Weaning-Versagen (failure to wean) innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation .....	138
Tabelle 89: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer .....	139
Tabelle 90: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	140
Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	142
Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	145
Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	149
Tabelle 94: Charakterisierung der Studienpopulation.....	156
Tabelle 95: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	159
Tabelle 96: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	161
Tabelle 97: Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	162
Tabelle 98: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität.....	166
Tabelle 99: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität nach 12 Monaten.....	166
Tabelle 100: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	168
Tabelle 101: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen beziehungsweise MRC-Mediandifferenzen .....	169
Tabelle 102: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten .....	170
Tabelle 103: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	171

Tabelle 104: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen .....	171
Tabelle 105: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten .....	172
Tabelle 106: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	174
Tabelle 107: Ergebnisse zu Exazerbationen.....	175
Tabelle 108: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen.....	176
Tabelle 109: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	181
Tabelle 110: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	182
Tabelle 111: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 15 % verbesserten beziehungsweise um mindestens 26 Meter verbesserten .....	183
Tabelle 112: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests.....	184
Tabelle 113: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometertest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten.....	185
Tabelle 114: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung .....	185
Tabelle 115: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung um mindestens 105 Sekunden verbesserten.....	186
Tabelle 116: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	186
Tabelle 117: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	187
Tabelle 118: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 Meter verbesserten.....	187
Tabelle 119: Übersicht über die Effektaussagen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage .....	191
Tabelle 120: Übersicht über die weiteren unerwünschten Ereignisse, die den Studien entnehmbar waren, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten .....	192
Tabelle 121: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	194
Tabelle 122: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) .....	195
Tabelle 123: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Fall von Atemversagen.....	196
Tabelle 124: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse.....	197
Tabelle 125: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse .....	198
Tabelle 126: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise -infektion .....	199

Tabelle 127: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung .....	200
Tabelle 128: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax.....	201
Tabelle 129: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax .....	202
Tabelle 130: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt aus jeglicher Ursache.....	203
Tabelle 131: Übersicht über die Effektaussagen zu den weiteren unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten .....	210
Tabelle 132: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	212
Tabelle 133: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ- Mittelwertdifferenzen.....	214
Tabelle 134: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte beziehungsweise um mindestens 4 Punkte verbesserten.....	215
Tabelle 135: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ- Mittelwertdifferenzen.....	216
Tabelle 136: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität –Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten.....	216
Tabelle 137: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36- Mittelwertdifferenzen.....	217
Tabelle 138: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ- Mediandifferenzen .....	217
Tabelle 139: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität –Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten.....	218
Tabelle 140: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	223
Tabelle 141: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	224
Tabelle 142: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	227
Tabelle 143: Charakterisierung der Studienpopulation.....	230
Tabelle 144: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	231
Tabelle 145: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	232
Tabelle 146: Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	233
Tabelle 147: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.....	234
Tabelle 148: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität .....	235
Tabelle 149: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	236
Tabelle 150: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	237
Tabelle 151: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten .....	238
Tabelle 152: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen.....	240
Tabelle 153: Ergebnisse zu Exazerbationen.....	240

Tabelle 154: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen .....	241
Tabelle 155: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest .....	243
Tabelle 156: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	244
Tabelle 157: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 beziehungsweise 26 Meter verbesserten.....	245
Tabelle 158: Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests.....	246
Tabelle 159: Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 Meter verbesserten .....	247
Tabelle 160: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	249
Tabelle 161: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) .....	250
Tabelle 162: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse.....	251
Tabelle 163: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse .....	251
Tabelle 164: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung .....	252
Tabelle 165: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung .....	253
Tabelle 166: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax.....	254
Tabelle 167: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax .....	255
Tabelle 168: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen untersuchten .....	259
Tabelle 169: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	260
Tabelle 170: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ- Mittelwertdifferenzen.....	261
Tabelle 171: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte beziehungsweise 8 Punkte verbesserten .....	262
Tabelle 172: Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen.....	263
Tabelle 173: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie .....	266
Tabelle 174: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	266
Tabelle 175: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	267
Tabelle 176: Charakterisierung der Studienpopulation.....	268
Tabelle 177: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	268
Tabelle 178: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	270
Tabelle 179: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen .....	270
Tabelle 180: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten .....	271



Tabelle 181: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	272
Tabelle 182: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	272
Tabelle 183: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten.....	272
Tabelle 184: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie – unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.....	274
Tabelle 185: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.....	274
Tabelle 186: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	275
Tabelle 187: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mediandifferenzen .....	276
Tabelle 188: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten.....	276
Tabelle 189: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie .....	278
Tabelle 190: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	278
Tabelle 191: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	279
Tabelle 192: Charakterisierung der Studienpopulation.....	280
Tabelle 193: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	280
Tabelle 194: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	281
Tabelle 195: Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	281
Tabelle 196: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	282
Tabelle 197: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	283
Tabelle 198: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen ...	284
Tabelle 199: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen.....	284
Tabelle 200: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest .....	285
Tabelle 201: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	285
Tabelle 202: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	287
Tabelle 203: Ergebnisse zu schwerwiegenden Fällen von Atemversagen nach 6 Monaten ..	287
Tabelle 204: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten.....	288
Tabelle 205: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxe nach 6 Monaten .....	288
Tabelle 206: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	289
Tabelle 207: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen.....	290

Tabelle 208: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie .....	291
Tabelle 209: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	292
Tabelle 210: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	293
Tabelle 211: Charakterisierung der Studienpopulation.....	294
Tabelle 212: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	294
Tabelle 213: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	295
Tabelle 214: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (nach 6 und 12 Monaten).....	295
Tabelle 215: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	296
Tabelle 216: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	297
Tabelle 217: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen ...	298
Tabelle 218: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen .....	298
Tabelle 219: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest .....	299
Tabelle 220: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	299
Tabelle 221: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten.....	300
Tabelle 222: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	301
Tabelle 223: Ergebnisse zu schwerwiegenden Lungenentzündungen .....	301
Tabelle 224: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxen.....	301
Tabelle 225: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen.....	302
Tabelle 226: Ergebnisse zu jeglichen schwerwiegenden respiratorischen Komplikationen..	302
Tabelle 227: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	303
Tabelle 228: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ- Mittelwertdifferenzen.....	304
Tabelle 229: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 beziehungsweise um mindestens 8 Punkte verbesserten.....	304
Tabelle 230: Auswahl betrachteter systematischer Übersichten pro LVR-Verfahren.....	306
Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem .....	312
Tabelle 232: Übersicht zu Autorenanfragen .....	371

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	53
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven von Fishman 2003 (NETT) der Gesamtmortalität für bis zu 7 Jahre nach der Randomisierung (grau: LVRS-Gruppe, schwarz: Kontrollgruppe), entnommen aus Naunheim 2006. ....	77
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven von Miller 2006 (CLVR) der Gesamtmortalität für bis zu 10 Jahre nach der Randomisierung (blau: LVRS-Gruppe, grün: Kontrollgruppe), entnommen aus Agzarian 2013. ....	77
Abbildung 4: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	78
Abbildung 5: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	78
Abbildung 6: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	91
Abbildung 7: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	91
Abbildung 8: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 2 Jahren; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	91
Abbildung 9: Patienten mit Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	94
Abbildung 10: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	163
Abbildung 11: Gesamtmortalität nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	164
Abbildung 12: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	164
Abbildung 13: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich IBV, bilateral versus Sham... ..	165
Abbildung 14: Patienten mit Exazerbationen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie .....	178
Abbildung 15: Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie .....	178
Abbildung 16: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	188
Abbildung 17: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	188
Abbildung 18: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	189

Abbildung 19: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	190
Abbildung 20: Patienten mit mindestens 1 SUE nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	204
Abbildung 21: Patienten mit mindestens 1 Atemversagen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	204
Abbildung 22: Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	205
Abbildung 23: Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	205
Abbildung 24: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	206
Abbildung 25: Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	207
Abbildung 26: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	207
Abbildung 27: Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	208
Abbildung 28: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	209
Abbildung 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	218
Abbildung 30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Responderanalysen des SGRQ nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	219
Abbildung 31: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	219
Abbildung 32: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	233
Abbildung 33: Kardiovaskuläre Morbidität nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	235
Abbildung 34: COPD-Symptome – Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 4 bis 6 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	238
Abbildung 35: COPD-Symptome – Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	238
Abbildung 36: Schwerwiegende Exazerbationen nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	241
Abbildung 37: Körperliche Belastbarkeit – Subgruppenergebnisse (RV < oder $\geq$ 225 % Soll) der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	247
Abbildung 38: Körperliche Belastbarkeit – Subgruppenergebnisse (RV < oder $\geq$ 225 % Soll) der Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	248

Abbildung 39: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE); Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	256
Abbildung 40: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	256
Abbildung 41: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	257
Abbildung 42: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	258
Abbildung 43: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenergebnisse (RV < oder $\geq$ 225 % Soll) der Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie .....	263

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6-MWT	Six-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ATS	American Thoracic Society
BDI	Beck Depression Inventory (Fragebogen für depressive Symptome)
BLVR	Bronchoscopic Lung Volume Reduction (bronchoskopische Lungenvolumenreduktion)
CAT	Chronic obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (COPD-Fragebogen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic obstructive Pulmonary Disease (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
CRQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire (Fragebogen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität bei COPD-Patienten)
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
EBV	endobronchiale Ventile
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen)
FVC	Forced vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
HR-CT	High-resolution Computer Tomography (hochauflösende Computertomografie)
IBV	intra bronchiale Ventile
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LVR	Lung Volume Reduction (Lungenvolumenreduktion)
LVRS	Lung Volume Reduction Surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion)
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertdifferenz
MID	Minimal important Difference
(m)MRC	(Modified) Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen)
MS	mediane Sternotomie
NHP	Nottingham Health Profile

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PAL	Physical Activity Level (körperlicher Aktivitätslevel)
PCS	Physical Component Summary
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RV	Restvolumen
SF-36	Short Form Health Survey
SGA	Subgruppenanalyse
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire (Fragebogen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Asthma- und COPD-Patienten)
STAI	State-Trait Anxiety Inventory (Angst-Fragebogen)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index (Fragebogen zur Veränderung der Atemnot)
UCSD-SOBQ	Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego (Atemnot-Fragebogen)
UE	unerwünschtes Ereignis
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
VC	Vitalkapazität

## 1 Hintergrund

Das Lungenemphysem zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), eine fortschreitende Krankheit, die behandelbar, aber derzeit nicht heilbar ist [1,2]. Beim Lungenemphysem ist die Lunge überbläht [1,2]. Die betroffenen Patienten leiden vor allem unter Atemnot – beim schweren Lungenemphysem bereits bei geringer Belastung oder sogar in Ruhe –, welche zu einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit führt [1,2]. Überdies leiden sie unter chronischem Husten, der oft mit vermehrtem Auswurf verbunden ist [1,2]. Im Krankheitsverlauf kann es – oft ausgelöst durch Infektionen – zu akuten Verschlechterungen (Exazerbationen) kommen. Beim schweren Lungenemphysem ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt [3].

Das Lungenemphysem wird meist durch jahrelanges Rauchen verursacht, seltener durch andere Faktoren wie zum Beispiel Belastungen am Arbeitsplatz, Feinstaub beziehungsweise Alpha-1-Antitrypsin-Mangel [1,2,4].

Beim Lungenemphysem ist das Lungengewebe, das sich distal an die terminalen Bronchiolen anschließt, irreversibel erweitert und zerstört [2,5]. Meist sind die Alveolarwände zerstört, sodass benachbarte Alveolen zu größeren Blasen verbunden sind [6]. Dadurch ist einerseits die Gasaustauschfläche verringert, sodass die Sauerstoffaufnahme in das Blut und die Kohlendioxidabgabe aus dem Blut vermindert sind [2]. Andererseits ist das Lungenvolumen sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens erhöht, wodurch die Atemmuskulatur (u. a. das Zwerchfell) verstärkt beansprucht ist [2]. Zudem können die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die normal funktionierenden Bereiche der Lunge ausüben und sie dadurch in ihrer Funktion einschränken [6].

Anzeichen für ein Lungenemphysem sind u. a. ein tief stehendes, wenig verschiebliches Zwerchfell und ein Fassthorax [2]. Der Nachweis eines Lungenemphysems kann mithilfe verschiedener Lungenfunktionstests erfolgen – es ist zum Beispiel an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität und des intrathorakalen Gasvolumens erkennbar – oder aber mithilfe der hochauflösenden Computertomografie (HR-CT) des Thorax [2]. Die HR-CT des Thorax ermöglicht zudem zu erkennen, welche Lungenbereiche vom Lungenemphysem betroffen sind [2].

Der Schweregrad des Lungenemphysems kann mithilfe von Tests zur Beurteilung der Beschwerden der Patienten – insbesondere der Atemnot (zum Beispiel Modified-Medical-Research-Council[mMRC]-Dyspnoe-Skala) beziehungsweise der körperlichen Belastbarkeit (zum Beispiel 6-Minuten-Gehtest) – sowie der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität [2] eingeschätzt werden. Die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ist ein Maß, welches der Abschätzung der Güte der Sauerstoffaufnahme aus der Lunge in das Blut dient [7]. Jedoch wurden für keines dieser Maße Trennwerte festgelegt, mit denen sich das schwere Lungenemphysem vom nicht schweren Lungenemphysem unterscheiden lässt.



Es erscheint plausibel, dann von einem schweren Lungenemphysem auszugehen, wenn eine schwere COPD mit einem Lungenemphysem vorliegt. Laut der Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) beziehungsweise einer Leitlinie der Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin liegt dann eine schwere COPD vor, wenn das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen (FEV1) nach Inhalation von Bronchodilatoren weniger als 50 % des Solls beträgt und gleichzeitig das Verhältnis aus FEV1 und forcierter Vitalkapazität (FVC) – FEV1/FVC – beziehungsweise das Verhältnis aus FEV1 und (nicht forcierter) Vitalkapazität (VC) – FEV1/VC – kleiner als 0,7 ist [1,2].

Die Langzeittherapie von COPD-Patienten mit Emphysem beinhaltet laut der GOLD sowie einer Leitlinie der Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin neben dem Verzicht auf das Rauchen beziehungsweise der Vermeidung berufsbedingter Belastungen medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieverfahren [1,2]. In erster Linie werden Bronchodilatoren eingesetzt, um die Symptome zu lindern und die körperliche Belastbarkeit zu verbessern, bei häufigen Exazerbationen auch Glukokortikoide, um die Häufigkeit und den Schweregrad von Exazerbationen zu vermindern. Zu den nichtmedikamentösen Therapieverfahren zählen vor allem die pneumologische Rehabilitation, das körperliche Training, die Patientenschulung, die Atemphysiotherapie, die Ernährungsberatung und – bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz – die Langzeitsauerstofftherapie. Überdies werden Schutzimpfungen zur Vermeidung von Exazerbationen empfohlen.

Bei COPD-Patienten mit schwerem Lungenemphysem ist nach Ausschöpfung aller genannten medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren die Lungenvolumenreduktion (LVR) eine mögliche Option, bei Patienten mit extrem fortgeschrittenem Lungenemphysem auch die Lungentransplantation [1,2]. Die Lungentransplantation scheint zwar die Lebensqualität und die Lungenfunktion verbessern zu können, kann jedoch zu schweren Komplikationen führen und ist durch die geringe Verfügbarkeit an Spenderlungen begrenzt [1].

Die Idee der LVR ist es, das Volumen der Lunge zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Lungenbereiche zu schaffen, und die Atemmuskulatur zu entlasten [6]. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden [2]. Prinzipiell kann man zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterscheiden.

Die chirurgische LVR wurde Mitte der 1990er-Jahre in die Klinik eingeführt und in Studien untersucht. Bei der chirurgischen LVR werden die emphysematisch veränderten Lungenanteile chirurgisch entfernt. Neben offen-chirurgischen Verfahren kommt die videoassistierte Thorakoskopie zum Einsatz.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche bronchoskopische LVR-Verfahren entwickelt und klinisch angewendet. Zu den bronchoskopischen LVR-Verfahren gehören zum Beispiel die bronchoskopische LVR mit endo- beziehungsweise intrabronchialen Ventilen, Spiralen,

Airway-Bypass-Stents, Polymerschaum und heißem Wasserdampf (thermische Dampf-ablation). Die Ventile wirken, indem sie die Luftzufuhr in den emphysematisch veränderten Lungenbereich blockieren, das Entweichen der Luft aus diesem Bereich aber zulassen [8]. Die Spiralen führen durch die Torquierung der Bronchien zu einer Raffung des emphysematisch veränderten Lungenbereichs und erhöhen dadurch die elastische Rückstellkraft der Lunge [8]. Airway-Bypass-Stents werden in künstlichen Öffnungen zwischen den distalen Bronchien und den emphysematisch veränderten Lungenbereich eingesetzt und sollen so ermöglichen, dass die überschüssige Luft aus Letzterem entweichen kann [9]. Der Polymerschaum dient dazu, den emphysematisch veränderten Lungenbereich zu versiegeln, sodass dieser nicht mehr belüftet wird [10]. Die überschüssige Luft im versiegelten Lungenabschnitt wird vom umgebenden Gewebe resorbiert. Bei der LVR mit heißem Wasserdampf wird im emphysematisch veränderten Lungenbereich eine Entzündungsreaktion hervorgerufen, die nach mehreren Wochen zu Fibrose und Narbenbildung führt [8].

## 2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einem chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR) im Vergleich zu einer konservativen Behandlung beziehungsweise zu einem anderen Lungenvolumenreduktionsverfahren

jeweils bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten mit schwerem Lungenemphysem. Die Prüfintervention bildete ein chirurgisches oder bronchoskopisches Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR; Definition siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention galt eine konservative Behandlung (zum Beispiel medikamentös), andere LVR-Verfahren oder keine zusätzliche Therapie.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität,
- COPD-Symptome,
- Exazerbationen,
- körperliche Belastbarkeit,
- weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie,
- Krankenhausaufenthaltsdauer,
- psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst),
- kognitive Fähigkeiten,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Dokumente von Herstellerfirmen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- spezielle Patientengruppen (zum Beispiel Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel),
- Emphysemtyp (zum Beispiel heterogen, unilateral),
- Vorliegen kollateraler Ventilation.

Sofern sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergaben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Insgesamt wurden 26 randomisierte kontrollierte Studien (80 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein.

Es wurden 13 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Darunter waren neben der bereits anhand einer Interimsanalyse eingeschlossenen TRANSFORM-Studie noch weitere 6 laufende Studien.

### **4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Von den 26 relevanten Studien wurden 11 Studien zu chirurgischen Lungenvolumenreduktions(LVRS)-Verfahren mit 4 Vergleichen durchgeführt. Die 15 weiteren Studien wurden zu Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (BLVR) mit 8 Vergleichen durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert, in denen chirurgische und bronchoskopische LVR-Verfahren miteinander verglichen wurden.

Im Folgenden sind die Studiencharakteristika sortiert nach Vergleichen beschrieben.

#### **4.2.1 Chirurgische LVR-Verfahren**

Die Vergleiche „LVRS versus keine zusätzliche Therapie“ und „LVRS versus pneumologische Rehabilitation“ wurden separat betrachtet, da es sich beim ersten Vergleich um einen Add-on-Vergleich, beim zweiten dagegen um einen Nicht-add-on-Vergleich handelt.

#### **Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie**

Für den Vergleich „LVRS versus keine zusätzliche Therapie“ wurden 7 relevante Studien identifiziert: Clarenbach 2015, Fishman 2003 (NETT), Geddes 2000, Goldstein 2003, Hillerdal 2005, Miller 2006 (CLVR) und OBEST.

Der Großteil der Studien wurde um die Jahrtausendwende durchgeführt. Dabei weisen alle ein unverblindetes Parallelgruppendesign auf. Insgesamt wurden in die 7 Studien 1554 Patienten eingeschlossen. Die größte Studie – Fishman 2003 (NETT) – schloss mit 1218 Patienten über 78 % aller Patienten ein. Die Beobachtungsdauer der 6 kleineren Studien variierte zwischen 3 Monaten und 2 Jahren. Die NETT-Studie hatte eine Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren (für die zuletzt eingeschlossenen Patienten) bis maximal 6,5 Jahre (für die zuerst eingeschlossenen Patienten) für alle Endpunkte mit Ausnahme der Gesamtmortalität. Die Gesamtmortalität wurde bis maximal 7 Jahre und 7 Monate nach der Randomisierung erhoben.

In 5 der 7 Studien konnte die LVRS sowohl mittels medianer Sternotomie (MS) als auch videoassistierter Thorakoskopie (VATS) durchgeführt werden, in der sechsten Studie (Miller

2006) wurde ausschließlich die MS praktiziert. In Clarenbach 2015 hingegen erfolgte die LVRS ausschließlich mittels VATS. In der NETT-Studie kam überwiegend die MS zum Einsatz. In 4 Studien (inklusive der NETT-Studie) war als Operationsziel angegeben, das Volumen der Lunge beziehungsweise des Lungenflügels um ungefähr 20 bis 30 % zu reduzieren.

In allen Studien lag das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten zwischen ungefähr 60 und 67 Jahren.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich der untersuchten Emphysemtypen. 4 der kleineren Studien schlossen Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem aus (Goldstein 2003, Hillerdal 2005, OBEST) oder schlossen weniger als 10 % Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem ein (Miller 2006). Für Clarenbach 2015 fanden sich keine Angaben zu dem Anteil an Patienten mit homogenem Emphysem. In der NETT-Studie hatten 45 % der Patienten ein homogenes Lungenemphysem, in Geddes 2000 54 % der Patienten. Jedoch fehlt in den meisten Studien (u. a. Geddes 2000) eine Definition des Begriffs „homogenes Lungenemphysem“. Eine Definition dieses Begriffs fand sich ausschließlich in Goldstein 2003 und in der NETT-Studie, wobei sich die Definitionen dieser beiden Studien unterschieden und zudem nur wenig trennscharf zwischen homogenen und heterogenen Lungenemphysemen unterschieden.

In 3 der 7 Studien lagen darüber hinaus Angaben zur Emphysemverteilung in den Lungenlappen vor. Auch diese variierten zwischen den Studien. In Geddes 2000 hatten alle Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem (42 %) entweder ein oberlappenbetontes oder ein unterlappenbetontes Lungenemphysem, in OBEST hatten alle Patienten ein heterogenes und oberlappenbetontes Lungenemphysem. In der NETT-Studie hatten 65 % der Patienten ein oberlappenbetontes Lungenemphysem und es gab keine Angaben dazu, wie viele Patienten ein unterlappenbetontes Lungenemphysem hatten. Im Unterschied zu den Studien Geddes 2000 und OBEST, in denen alle Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem ein heterogenes Lungenemphysem aufwiesen, hatten in der NETT-Studie etwa 30 % der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem ein homogenes Lungenemphysem. Zusammenfassend lassen die Angaben zu Emphysemtypen beziehungsweise -verteilungen keine eindeutige Abgrenzung definierter Populationen in Hinblick auf potenzielle Subgruppeneffekte zu.

Der Anteil der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel betrug in 4 Studien weniger als 15 % (NETT, Miller 2006, OBEST, Hillerdal 2005). In 3 weiteren Studien gab es keine Angaben dazu, ob Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen waren (Clarenbach 2015, Geddes 2000, Goldstein 2003).

Zur Anzahl der Studienabbrecher wurden in 4 Studien (inklusive der NETT-Studie) keine (verwertbaren) Angaben gemacht. In Goldstein 2003 brach kein Patient die Studie ab,

während in Clarenbach 2015 und Hillerdal 2005 rund 10 % der Patienten die Studie abbrachen.

### **Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation**

Für den Vergleich „LVRS versus pneumologische Rehabilitation“ wurden 2 relevante Studien identifiziert: Criner 1999 und Pompeo 2000.

Beide Studien wurden Ende der Neunziger des letzten Jahrtausends in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt. Insgesamt wurden in die 2 Studien 97 Patienten eingeschlossen. Die Beobachtungsdauer von Criner 1999 betrug 3 Monate, die von Pompeo 2000 ein Jahr.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des LVRS-Verfahrens. Während in Criner 1999 alle Patienten mittels MS operiert wurden, kam in Pompeo 2000 ausschließlich die VATS zum Einsatz.

In beiden Studien lag das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten bei ungefähr 60 Jahren. Unterschiede zwischen den Patienten gab es hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses und der Emphysemverteilung. Während in Criner 1999 mehr als 60 % der Patienten Frauen waren, betrug der Frauenanteil in Pompeo 2000 nur 5 %. In Pompeo 2000 wurden ausschließlich Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem eingeschlossen. In Criner 1999 war die Emphysemverteilung in der Lunge nicht als Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterium aufgeführt und es gab auch keine Angaben zur Verteilung dieses Merkmals innerhalb der Studienpopulation.

Zur Anzahl der Studienabbrecher wurden in Criner 1999 keine Angaben gemacht. In Pompeo 2000 brachen ausschließlich Patienten der Kontrollgruppe die Studie ab (3 Patienten, 10 %).

### **Vergleiche von LVRS-Varianten**

Es wurden 2 Studien zu verschiedenen Vergleichen von LVRS-Varianten identifiziert: McKenna 1996 und McKenna 2004. McKenna 1996 untersuchte den Vergleich VATS mittels Stapler versus VATS mittels Laser, während McKenna 2004 den Vergleich VATS versus MS untersuchte.

McKenna 1996 wurde 1994 mit 72 Patienten durchgeführt, wobei unklar ist, ob die Patienten verblindet waren und inwieweit die Erhebung der Endpunkte verblindet erfolgte. McKenna 2004 wurde um die Jahrtausendwende im Rahmen der NETT-Studie in einem entsprechend verblindeten Parallelgruppendesign mit 148 Patienten der LVRS-Gruppe durchgeführt. Zu beachten ist hier, dass in McKenna 2004 überwiegend die Ergebnisse des nicht randomisierten Vergleichs der MS mit der VATS dargestellt sind, während die Ergebnisse des randomisierten Vergleichs der MS mit der VATS nur unzureichend berichtet sind. Im vorliegenden Bericht sind jedoch ausschließlich die Ergebnisse des randomisierten Vergleichs der MS mit der VATS von Interesse.



Die Beobachtungsdauer von McKenna 1996 betrug 6 Monate, die von McKenna 2004 mindestens 2 Jahre (für die zuletzt eingeschlossenen Patienten) bis maximal 6,5 Jahre (für die zuerst eingeschlossenen Patienten). Verwertbare Ergebnisse wurden in dieser Studie jedoch nur bis maximal 30 Tage nach dem Eingriff berichtet.

In beiden Studien betrug das durchschnittliche Alter mehr als 65 Jahre. In McKenna 1996 wurden ausschließlich Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem eingeschlossen. In McKenna 2004 dagegen wurden auch Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem eingeschlossen. Der Anteil wurde nicht genannt, es ist davon auszugehen, dass dieser in etwa so hoch ist, wie in der gesamten NETT-Studie: 45 %.

Zur Anzahl der Studienabbrecher wurden in beiden Studien keine Angaben gemacht.

#### **4.2.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren**

##### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen**

Es wurden insgesamt 9 Studien zu Vergleichen bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen bei unterschiedlichen Vergleichstherapien identifiziert. 2 dieser 9 Studien – Herth 2012 und Scirba 2010 (beide VENT) – wurden beide mit dem gleichen Studienprotokoll geplant, berichteten Ergebnisse jedoch für verschiedene Kohorten: Während in Herth 2012 die Ergebnisse der europäischen VENT-Kohorte berichtet wurden, enthält Scirba 2010 die Ergebnisse der amerikanischen VENT-Kohorte. Daher werden beide VENT-Substudien im Folgenden als separate Studien betrachtet.

In den 9 Studien zu Vergleichen bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen wurden 2 verschiedene Behandlungskonzepte untersucht und im vorliegenden Bericht separat betrachtet. In Herth 2012, Klooster 2016 (STELVIO), Scirba 2010, TRANSFORM, Valipour 2016 (IMPACT) sowie Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi) wurden Ventile ausschließlich unilateral eingesetzt, mit dem Ziel, die Luftzufuhr im behandelten Lungenlappen vollständig zu blockieren. In allen 6 Studien kamen ausschließlich endobronchiale Ventile (EBV) zum Einsatz. Während in Davey 2015 die Patienten in der Kontrollgruppe zusätzlich eine Sham-Bronchoskopie (Bronchoskopie ohne Ventileinlage; Vergleich „EBV, unilateral versus Sham“) erhielten, wurden die Patienten der Kontrollgruppe in den übrigen 5 Studien ausschließlich konservativ behandelt (Vergleich „EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie“). Diese beiden Vergleiche wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung zumeist unter „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“ gemeinsam betrachtet. Einzig für den Endpunkt Exazerbationen wurden getrennte Effekt- und Nutzensaussagen getroffen, da sich nur für diesen Endpunkt ein Hinweis auf Effektmodifikation ( $p = 0,103$ ) für die Kontrollintervention zeigte und somit mögliche bronchoskopieinduzierte Einflüsse auf die Ergebnisse nicht auszuschließen waren. Insgesamt wurden in die 6 Studien zu diesem Vergleich 754 Patienten eingeschlossen.

In Ninane 2012 und Wood 2014 dagegen wurden die Ventile bilateral mit dem Ziel eingesetzt, die Luftzufuhr in den behandelten Lungenlappen einzuschränken, aber nicht

vollständig zu blockieren. Die Rationale dahinter ist, dass eine vollständige Okklusion ein hohes Risiko für Pneumothorax sowie dadurch verursachte Todesfälle nach sich zieht, während eine teilweise Okklusion dies zu vermeiden sucht. In beiden Studien zum Vergleich „IBV, bilateral versus Sham“ kamen ausschließlich intrabronchiale Ventile (IBV) zum Einsatz; es wurden insgesamt 350 Patienten eingeschlossen.

In Eberhardt 2012 wurden beide Behandlungskonzepte – die unilaterale Ventileinlage mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion des behandelten Lungenlappens sowie die bilaterale Ventileinlage mit dem Ziel einer teilweisen Okklusion der behandelten Lungenlappen – miteinander verglichen. In beiden Behandlungsgruppen wurden jeweils intrabronchiale Ventile eingesetzt (Vergleich „IBV, unilateral versus IBV, bilateral“). In diese Studie wurden 22 Patienten eingeschlossen.

Die Beobachtungsdauer der Studien variierte zwischen 3 und 24 Monaten, wobei nur Daten nach maximal 12 Monaten verwertbar waren.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug zwischen 58 und 65 Jahren. Hinsichtlich des Emphysemtyps stimmten innerhalb der 3 Vergleiche ein Großteil der Studien überein: In 4 der 6 Studien (Davey 2015, Herth 2012, Scirba 2010 und TRANSFORM) zum Vergleich „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“ wurden ausschließlich Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem eingeschlossen. Für Valipour 2016 hingegen wurden ausschließlich Patienten mit homogenem Lungenemphysem in die Studie aufgenommen, während in Klooster 2015 beide Emphysemtypen betrachtet wurden. In den beiden Studien zum Vergleich „IBV, bilateral versus Sham“ wurden jeweils Patienten mit einem bilateralen oberlappenbetonten Lungenemphysem eingeschlossen und für den Vergleich „IBV, unilateral versus IBV, unilateral“ wurde nur eine Studie mit Patienten mit einem bilateralen Lungenemphysem eingeschlossen.

Ein zusätzliches Einschlusskriterium war die Fissurenintegrität: In Davey 2015, Klooster 2015, TRANSFORM und Valipour 2016 wurden ausschließlich Patienten mit intakten interlobaren Fissuren eingeschlossen beziehungsweise sämtliche Patienten mit kollateraler Ventilation des Ziellungenlappens aus der Studie ausgeschlossen. In die beiden VENT-Studien Herth 2012 und Scirba 2010 dagegen wurden sowohl Patienten mit vollständigen als auch unvollständigen Fissuren eingeschlossen, wobei der Anteil der Patienten mit vollständigen Fissuren weniger als 50 % betrug. In Eberhardt 2012, Ninane 2012 und Wood 2014 wurden zur Fissurenintegrität beziehungsweise zu kollateraler Ventilation keine Angaben gemacht.

Zum Anteil der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel lagen nicht aus allen Studien pro Vergleich Angaben vor. In Herth 2012, Scirba 2010 und Valipour 2016 (Vergleich „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“) sowie in Ninane 2012 und Wood 2014 (Vergleich „IBV, bilateral versus Sham“) wurden jeweils keine Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen. In Klooster 2015 lag der Anteil dieser Patienten bei etwa

10 %. Für Davey 2015, TRANSFORM und Eberhardt 2012 fanden sich hierzu keinerlei Angaben.

Der Anteil der Studienabbrecher unterschied sich deutlich zwischen den Studien. In 3 Studien – Davey 2015, Ninane 2012 und Eberhardt 2012 – brachen weniger als 5 % der Patienten die Studie ab. In Herth 2012, Scirba 2010, TRANSFORM und Wood 2014 unterschied sich der Anteil der Studienabbrecher zwischen den Gruppen um jeweils etwa 9 Prozentpunkte und in Klooster 2015 gar um 21 Prozentpunkte. Während in den meisten Studien der Anteil der Studienabbrecher in der Prüfinterventionsgruppe höher war als in der Kontrollgruppe, war dies insbesondere in Scirba 2010 genau umgekehrt.

### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen**

Es wurden 3 Studien zum Vergleich bronchoskopische LVR mit Spiralen versus keine zusätzliche Therapie identifiziert: Deslee 2016 (REVOLENS), Scirba 2016 (RENEW) und Shah 2013 (RESET). In allen 3 Studien wurde in einem Abstand von einem (Shah 2013) bis 4 Monaten (Scirba 2016) in 2 separaten bronchoskopischen Untersuchungen jeweils einer der beiden Lungenflügel mit Spiralen behandelt. Während sich für Shah 2013 keine Angaben zur Standardgabe von Begleitmedikationen fanden, erhielten die Patienten der beiden anderen Studieninterventionsgruppen ergänzend Antibiotika und bei Scirba 2016 auch Kortikosteroide.

Die Beobachtungsdauer betrug in allen 3 Studien 12 Monate, wobei die Patienten der Kontrollgruppe in Shah 2013 ungefähr 4 Monate nach Randomisierung das Angebot einer Spiraleinlage erhielten und damit der relevante Vergleichszeitraum endete.

Das mittlere Alter der insgesamt 462 eingeschlossenen Patienten lag zwischen 62 und 65 Jahren. Hinsichtlich der Emphysemverteilung oder Fissurenintegrität gab es in keiner der 3 Studien eine Einschränkung. Der Anteil der Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem variierte zwischen 48 und 77 % der einzelnen Behandlungsgruppen. Während in Scirba 2016 und Shah 2013 in beiden Gruppen jeweils etwa 4 % der Patienten die Studienteilnahme vorzeitig abbrachen, lag diese Rate bei Deslee 2016 bei 4 % (Interventionsgruppe) beziehungsweise 0 % (Kontrollgruppe). Einzig Scirba 2016 schloss Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel von der Studienteilnahme aus, wohingegen Deslee 2016 und Shah 2013 keine Angaben machten, wie viele Patienten dieses Merkmal aufwiesen.

### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum**

Es wurde eine Studie zum Vergleich bronchoskopische LVR mit Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie identifiziert: Come 2015 (ASPIRE). In der Prüfinterventionsgruppe wurden die Oberlappen beider Lungenflügel in einer bronchoskopischen Untersuchung mit Polymerschaum behandelt. Begleitend zur Polymerschaumbehandlung wurden die Patienten prophylaktisch 7 Tage lang mit Antibiotika und Kortikosteroiden behandelt.

Geplant war die Studie mit 300 Patienten und einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten. Die Studie wurde jedoch aus finanziellen Gründen vorzeitig abgebrochen, sodass erstens nur knapp ein Drittel der geplanten Patienten randomisiert wurde (95 Patienten) und zweitens nicht alle Patienten über den gesamten geplanten Zeitraum nachbeobachtet wurden. In den Analysen nach 3 Monaten wurden 60 % der randomisierten Patienten ausgewertet, in den Analysen nach 6 Monaten 36 % der randomisierten Patienten. Die geplante Auswertung für den Zeitpunkt nach 12 Monaten erfolgte aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit nicht. Es wird davon ausgegangen, dass die Randomisierung auf die Behandlungen adäquat erfolgte sowie dass die ausgewerteten Patienten zu bestimmten Beobachtungszeitpunkten jeweils vollständig berichtet sind, das heißt Abweichungen zur Gesamtzahl sich allein aufgrund der in allen Gruppen gleichermaßen variablen Nachbeobachtungszeiträume ergeben (nicht durch selektives Berichten beziehungsweise Studienabbrucher). Der Publikation konnten keine Angaben zur Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorzeitigen Studienabbruchs entnommen werden.

Das mittlere Alter der 95 eingeschlossenen Patienten betrug etwa 64 Jahre. Es wurden ausschließlich Patienten mit einem beidseitig oberlappenbetonten Lungenemphysem eingeschlossen, die in beiden Oberlappen je 2 behandelbare Subsegmente aufwiesen. In beiden Behandlungsgruppen brach je ein Patient die Studie ab.

#### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents**

Es wurde eine Studie zum Vergleich bronchoskopische LVR mit Airway-Bypass-Stents versus Sham identifiziert: Shah 2011 (EASE). In der Prüfinterventionsgruppe wurden die Ober- und / oder Unterlappen beider Lungenflügel in einer bronchoskopischen Untersuchung mit maximal 6 Airway-Bypass-Stents (maximal 2 Airway-Bypass-Stents pro Lungenlappen) behandelt.

Die Beobachtungsdauer nach der letzten Behandlung betrug 12 Monate. Das mittlere Alter der 315 eingeschlossenen Patienten betrug etwa 64 Jahre. Es wurden ausschließlich Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem eingeschlossen, bei denen mehr als 25 % des Lungengewebes emphysematisch zerstört war. In der Prüfinterventionsgruppe und der Kontrollgruppe brachen 3 beziehungsweise 5 Patienten die Studie ab.

#### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation**

Es wurde eine Studie zum Vergleich bronchoskopische LVR mit thermischer Dampfablation versus keine zusätzliche Therapie identifiziert: Herth 2016 (STEP-UP). In der Prüfinterventionsgruppe wurde jeweils das am stärksten betroffene Segment der beiden oberen Lungenlappen in 2 separaten bronchoskopischen Behandlungen im Abstand von ungefähr 13 Wochen mit thermischer Dampfablation behandelt, um eine Okklusion zu erreichen.

Die Beobachtungsdauer betrug 12 Monate. Das mittlere Alter der 70 eingeschlossenen Patienten betrug mehr als 60 Jahre und es wurden ausschließlich Patienten mit einem heterogenen und oberlappenbetonten Lungenemphysem eingeschlossen. Ein Patient der

Interventionsgruppe wurde noch vor der ersten Behandlung durch den behandelnden Arzt ausgeschlossen und ein Patient der Kontrollgruppe brach zwischen der ersten und zweiten Visite seine Studienteilnahme ab.

### **4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten**

#### **4.3.1 Chirurgische LVR-Verfahren**

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht darüber, aus welchen Studien mit chirurgischen LVR-Verfahren Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten – Vergleiche mit chirurgischen LVR-Verfahren

Studie	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>LVRs versus keine zusätzliche Therapie</b>										
Clarenbach 2015	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fishman 2003 (NETT)	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja
Geddes 2000	ja	nein	nein	nein	nein <sup>b</sup>	nein	nein	nein	nein	nein <sup>b</sup>
Goldstein 2003	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hillerdal 2005	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein <sup>b</sup>
Miller 2006 (CLVR)	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja
OBEST	ja <sup>c, d</sup>	nein	nein	nein	ja <sup>d</sup>	ja <sup>d</sup>	nein	nein	nein	ja <sup>d</sup>
<b>LVRs versus pneumologische Rehabilitation</b>										
Criner 1999	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pompeo 2000	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten – unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>										
McKenna 1996	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten – bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>										
McKenna 2004	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<p>a: Ergebnisse lagen nur für eine Teilpopulation der Studie vor (siehe Abschnitt A3.3.3.8).</p> <p>b: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt A3.3.3.5 und Abschnitt A3.3.3.10)</p> <p>c: Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der OBEST-Studie wurden ausschließlich als gepoolte Analyse mit Miller 2006 (CLVR) berichtet.</p> <p>d: Aus der OBEST-Studie lagen ausschließlich Ergebnisse für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung vor.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; LVRs: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; MS: mediane Sternotomie; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>										

### 4.3.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht darüber, aus welchen Studien mit bronchoskopischen LVR-Verfahren Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten vorlagen.

Tabelle 2: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten – Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren

Studie	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>										
Herth 2012	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Klooster 2015	ja	nein <sup>a</sup>	nein	nein <sup>a</sup>	ja	ja <sup>b</sup>	nein	nein	nein	nein <sup>a</sup>
Sciurba 2010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
TRANSFORM	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Valipour 2016	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – EBV, unilateral versus Sham</b>										
Davey 2015	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – IBV, bilateral versus Sham</b>										
Ninane 2012	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Wood 2014	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>										
Eberhardt 2012	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen – Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>										
Deslee 2016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Sciurba 2016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Shah 2013	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum – Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>										
Come 2015	nein <sup>a</sup>	nein	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents – Airway-Bypass-Stents versus Sham</b>										
Shah 2011	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation – thermische Dampfablation versus keine zusätzliche Therapie</b>										
Herth 2016	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
a: keine verwertbaren Daten b: Nur für Hämoptysen fanden sich verwertbare Daten. COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion										

## **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

### **4.4.1 Chirurgische LVR-Verfahren**

#### **Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial von Clarenbach 2015, Geddes 2000 und Goldstein 2003 als hoch eingestuft, da bei allen 3 Studien unklar war, ob die Behandlungszuteilung vollständig verdeckt erfolgte. Das Verzerrungspotenzial von Fishman 2003 (NETT), Hillerdal 2005, Miller 2006 sowie OBEST wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial fast aller Ergebnisse als hoch eingestuft. Bei Clarenbach 2015, Geddes 2000 und Goldstein 2003 schlug sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nieder. Fishman 2003 (NETT), Hillerdal 2005, Miller 2006 (CLVR) und OBEST berichteten Ergebnisse zur Mortalität, körperlichen Belastbarkeit sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Einzig die Ergebnisse zur Mortalität von Fishman 2003 (NETT), Hillerdal 2005 und von Miller 2006 (CLVR) bis zu 2 Jahre nach der Randomisierung sowie die Ergebnisse der Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests von Fishman 2003 (NETT) wurden als potenziell niedrig verzerrt bewertet. Dagegen wurden die Ergebnisse zur Mortalität von Miller 2006 (CLVR) über 2 Jahre hinaus sowie die Ergebnisse von Fishman 2003 (NETT), Hillerdal 2005, Miller 2006 (CLVR) und OBEST zu den anderen Endpunkten als potenziell hoch verzerrt bewertet, entweder a) aufgrund fehlender Werte beziehungsweise weil Angaben zum Anteil fehlender Werte und / oder zum Umgang mit diesen fehlten oder weil b) die Endpunkterheber nicht verblindet waren oder weil c) bei subjektiven Endpunkten beziehungsweise Endpunkten, die aufgrund subjektiver Kriterien erhoben wurden, die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet waren.

#### **Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial von Criner 1999 und Pompeo 2000 als hoch eingestuft, da bei beiden Studien unklar war, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Bei Criner 1999 war zusätzlich unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde.

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial aller Ergebnisse beider Studien als hoch eingestuft, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene direkt niederschlug.

#### **Vergleiche von LVRS-Varianten**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial von McKenna 1996 und McKenna 2004 als hoch eingestuft, da bei beiden Studien unklar war, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte. Bei McKenna 1996 war zusätzlich unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Bei McKenna 2004 wurden verwertbare Daten nur für Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden berichtet.



Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial aller Ergebnisse beider Studien als hoch eingestuft, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene direkt niederschlug.

#### **4.4.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren**

##### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial für 7 der 9 Studien (Herth 2012 [VENT], Klooster 2015 [STELVIO], Scirba 2010 [VENT], TRANSFORM, Ninane 2012, Wood 2014, Eberhardt 2012) als hoch eingestuft, da in 6 dieser 7 Studien unklar war, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte und ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. In Klooster 2015 wurden 24 % der Patienten mit unklarer Gruppenzugehörigkeit nach Studienbeginn ausgeschlossen und durch andere Studienteilnehmer ersetzt. Somit konnte eine Selektion von Patienten nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wird nur für 3 der 9 Studien (Davey 2015 [BeLieVeR-HiFi], Ninane 2012, Wood 2014) eine Verblindung der Patienten berichtet.

Abgesehen von Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi) und Valipour 2016 (IMPACT) schlug sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte nieder. Bei Davey 2015 und Valipour 2016 hingegen fand sich auch auf Endpunktebene überwiegend ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse zu COPD-Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch wurden als potenziell hoch verzerrt bewertet, da bei Davey 2015 16 % der Patienten der EBV-Gruppe durch Aushusten des Ventils entblindet wurden und Valipour 2016 vollständig auf eine Verblindung verzichtete, was wegen der Subjektivität dieser Endpunkte als problematisch angesehen wird. Darüber hinaus zeigte sich bei Valipour 2016 zur körperlichen Belastbarkeit ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Anteil nicht ausgewerteter Patienten. Dies widerspricht einer adäquaten Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips.

##### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen**

Das Verzerrungspotenzial aller 3 Studien (Deslee 2016 [REVOLENS], Scirba 2016 [RENEW], Shah 2013 [RESET]) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wurden die Ergebnisse zu COPD-Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als potenziell hoch verzerrt bewertet, da die Patienten und behandelnden Personen aller 3 Studien nicht als verblindet berichtet wurden, was wegen der Subjektivität dieser Endpunkte als problematisch angesehen wird. Alle anderen Ergebnisse der Studien wurden als niedrig verzerrt bewertet: zur Gesamtmortalität, zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, zu Exazerbationen sowie zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie. Einzig einzelne Auswertungen bei Deslee 2016 zur körperlichen Belastbarkeit wurden als hoch verzerrt eingestuft, da in den Analysen relevante Anteile an randomisierten Patienten nicht berücksichtigt wurden.

### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial von Come 2015 (ASPIRE) als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wurden alle Ergebnisse als potenziell hoch verzerrt bewertet, da entweder a) eine andere Analyse als der geplanten durchgeführt wurde (COPD-Symptome, körperliche Belastbarkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität) oder b) bei subjektiven Endpunkten beziehungsweise Endpunkten, die aufgrund subjektiver Kriterien erhoben wurden, die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet waren.

### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial von Shah 2011 (EASE) als hoch eingestuft, da die Rekrutierung anhand einer geplanten Interimsanalyse abgebrochen wurde, deren Methodik unklar ist, und da die Auswertungen nicht für die erfolgten Interimsanalysen adjustiert waren.

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial aller Ergebnisse dieser Studie als hoch eingestuft, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene direkt niederschlug.

### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial von Herth 2016 (STEP-UP) als niedrig eingestuft, obgleich die fehlende Verblindung der Patienten insbesondere für die Ergebnisse zu COPD-Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als problematisch angesehen wird. Dies führt genau wie die teils nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips zu einem überwiegend hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (COPD-Symptome, körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität).

## **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Nachfolgend werden – erst für die chirurgischen LVR-Verfahren, anschließend für die bronchoskopischen LVR-Verfahren – die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zu allen Vergleichen und Auswertungszeitpunkten zusammengefasst. Anschließend erfolgt eine Betrachtung der Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren und schließlich eine Darstellung der laufenden Studien.

## 4.5.1 Chirurgische LVR-Verfahren

### 4.5.1.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 3: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit <sup>a</sup>	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>b</sup>
Auswertungszeitpunkt 3 Monate <sup>c</sup>									
↓↓	-	-	-	↗	(↔) <sup>d,e</sup>	-	↔ <sup>d</sup>	-	↗
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
↓↓	-	↗ <sup>f</sup>	-	↑	-	-	-	-	↑
Auswertungszeitpunkt 3 Jahre									
↔	-	↗ <sup>f,g</sup>	↗	↑ <sup>g</sup>	-	-	-	-	-
Auswertungszeitpunkt 5 Jahre									
↑ <sup>h</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit (siehe Tabelle 46)</p> <p>b: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Tabelle 57)</p> <p>c: Der Übersichtlichkeit halber wurde auf den Auswertungszeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung verzichtet. Dies hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte.</p> <p>d: abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate</p> <p>e: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich für Krankenhausaufenthalte berichtet. In der größten Studie mit ungefähr 80 % der Patienten – Fishman 2003 (NETT) – wurden keine verwertbaren Daten zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie berichtet. Daher wird die Datenlage als unzureichend eingestuft.</p> <p>f: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>g: abweichender Auswertungszeitpunkt: 2 Jahre</p> <p>h: Ergebnis der Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven von Fishman 2003 (NETT) und Miller 2006 (CLVR) für den Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven für den Zeitraum ab 5 Jahren</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.</p> <p>↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS</p> <p>↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der LVRS</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS; Datenlage unzureichend</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial</p>									

Tabelle 4: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit <sup>a</sup>	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>b</sup>
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	-	-	-	↔ <sup>c</sup>	-	-	-	-	-
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
(↔)	-	↗ <sup>d</sup>	(↔)	↗ <sup>e</sup>	(↔) <sup>f</sup>	-	-	-	↔ <sup>g</sup>
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
(↔)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit</p> <p>b: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>c: Weder hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests noch des symptomlimitierten Fahrradergometertests ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>d: Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>e: Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests. In der gleichen Studie ergab sich hinsichtlich des Bruce Treadmill Tests ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LVRS, dessen klinische Relevanz nicht beurteilt werden konnte.</p> <p>f: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich zu Krankenhausaufenthalten berichtet.</p> <p>g: Hinsichtlich der COPD-spezifischen Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt: Der Effektschätzer des SGRQ-Gesamtscores war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, dessen klinische Relevanz konnte jedoch nicht beurteilt werden. Auch hinsichtlich der generischen Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt: Der Effektschätzer des NHP-Gesamtscores zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Eine der 6 NHP-Subskalen – Mobility – war zwar statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, wurde aber nicht als klinisch relevant bewertet. Die Effekte von 3 der 8 Subskalen des SF-36 wurden als klinisch relevant bewertet zugunsten der LVRS-Gruppe.</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS; Datenlage unzureichend</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NHP: Nottingham Health Profile; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form Health Survey</p>									

Tabelle 5: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleiche von LVRS-Varianten (Vergleich 1 / Vergleich 2)

Gesamtmortalität (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	COPD-Symptome (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Exazerbationen (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Körperliche Belastbarkeit (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Krankenhausaufenthaltsdauer (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Psychische Symptome (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Kognitive Fähigkeiten (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Vergleich 1 <sup>a</sup> / Vergleich 2 <sup>b</sup> )
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔) / -	- / -	- / -	- / -	- / -	(↔) <sup>c</sup> / (↔) <sup>d</sup>	↔ / ↗	- / -	- / -	- / -
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
(↔) / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -
a: VATS, Stapler versus VATS, Laser b: VATS versus MS c: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich zu Atemversagen sowie Reoperation erfordernde Luftlecks während des Krankenhausaufenthalts berichtet. d: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich zum Weaning-Versagen während der ersten 30 Tage nach dem Eingriff berichtet. Hierfür konnte ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der VATS abgeleitet werden. -: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar. ↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der VATS im Vergleich zur MS ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der VATS (↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der VATS; Datenlage unzureichend COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie									

#### 4.5.1.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Wie aus den Erläuterungen zu Patientencharakteristika und Spezifikationen der Behandlung ersichtlich, ermöglichten die Studien keine Subgruppenanalysen zu potenziellen Effektmodifikatoren (z. B. Alter, Geschlecht, Emphysemtyp).

#### 4.5.1.3 Laufende Studien

Es wurde lediglich eine laufende Studie zu chirurgischen LVR-Verfahren identifiziert, deren Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte, da keine Ergebnispublikation der Studie vorlag. Diese Studie vergleicht bei voraussichtlich 76 COPD-Patienten mit heterogenem Lungenemphysem die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) gegen eine bronchoskopische LVR mit endobronchialen Ventilen. Der Studienabschluss ist gemäß Studienregistereintrag für März 2019 vorgesehen [11].

## 4.5.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

### 4.5.2.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 6: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie<sup>a</sup>

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen (alle / sw.)		Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie <sup>b</sup>	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
			Vs. konservative Therapie	Vs. Sham-Bronchoskopie						
Auswertungszeitpunkt 3 Monate										
(↔)	(↔)	↗	↑↓ / ↔	↔ / -	↑↑ <sup>c</sup>	↓↓	-	-	-	↑↓
Auswertungszeitpunkt 6 Monate										
(↔)	(↔)	↔	↘ / ↘	- / -	↔ <sup>d</sup>	↘	-	-	-	↑
Auswertungszeitpunkt 12 Monate										
(↔)	(↔)	↔	↘ / ↘	- / -	↔ <sup>d</sup>	↘	-	-	-	↗
<p>a: In diesen Effektaussagen werden die Vergleiche EBV, unilateral + konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham gemeinsam betrachtet. Lediglich für den Endpunkt Exazerbationen erfolgte eine separate Bewertung der Effekte, da aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation (p-Wert = 0,103) für die Kontrollintervention mögliche bronchoskopieinduzierte Einflüsse in der Sham-Kontrollgruppe nicht auszuschließen waren.</p> <p>b: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener unerwünschter Ereignisse (siehe Tabelle 131)</p> <p>c: Gesamtaussage hinsichtlich der Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest und zum Fahrradergometertest unter konstanter Belastung (siehe Tabelle 119)</p> <p>d: Gesamtaussage hinsichtlich der Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest und zum symptomlimitierten Fahrradergometertest (siehe Tabelle 119)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↑↓: Datenlage heterogen und keine gleichgerichteten Effekte, deshalb kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EBV: endobronchiale Ventile; sw.: schwerwiegende; vs.: versus</p>										

Tabelle 7: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie <sup>a</sup>	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	-	↔	↔	↔	↔	-	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
↔	-	↔	↔	↔	∨	-	-	-	↔
<p>a: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener unerwünschter Ereignisse (siehe Tabelle 131)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>∨: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit intrabronchialen Ventilen</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied beziehungsweise nicht klinisch relevant, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit intrabronchialen Ventilen</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit intrabronchialen Ventilen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; IBV: intrabronchiale Ventile</p>									

Tabelle 8: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	-	↗ <sup>a</sup>	(↔)	↗	(↔) <sup>b</sup>	-	-	-	↗
<p>a: Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>b: Gesamtaussage hinsichtlich verschiedener unerwünschter Ereignisse (siehe Tabelle 131)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der BLVR mit unilateraler Anwendung intrabronchialer Ventile</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit unilateraler Anwendung intrabronchialer Ventile; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; IBV: intrabronchiale Ventile</p>									



Tabelle 9: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen (alle / sw)	Körperliche Belastbarkeit (RV $\geq$ 225 % / RV $<$ 225 %)	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (RV $\geq$ 225 % / RV $<$ 225 %)
Auswertungszeitpunkt etwa 4 <sup>a</sup> –6 Monate									
(↔)	-	↔ <sup>b,c</sup>	- / ↔	↔ / -	↔ <sup>d</sup>	-	-	-	↗ / -
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
↔	(↔)	↑ <sup>b</sup>	↘ / ↔	↑↑ / (↔)	↓↓ <sup>d</sup>	-	-	-	↑ / ↗
<p>a: 3 Monate nach der letzten Behandlung, ca. 4 Monate nach Randomisierung</p> <p>b: Ergebnisse werden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>c: Es ergab sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen, der jedoch nicht als klinisch relevant bewertet wurde (Hedges' g -0,46, 95 %-KI [-0,79; -0,13]).</p> <p>d: Gesamtaussage hinsichtlich verschiedener (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt A3.7.3.6.2)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie</p> <p>↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie</p> <p>↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie</p> <p>↑↓: Datenlage heterogen und keine gleichgerichteten Effekte, deshalb kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie</p> <p>↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit Spiralen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; LVR: Lungenvolumenreduktion; RV: Restvolumen; sw: schwerwiegende</p>									

Tabelle 10: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
-	-	↗ <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
-	-	↔ <sup>a</sup>	-	↗	↘ <sup>b</sup>	-	-	-	↔
<p>a: Ergebnisse wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet.</p> <p>b: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich berichtet zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor (kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, psychische Symptome und kognitive Fähigkeiten) beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar (Gesamtmortalität, Exazerbationen).</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der BLVR mit Polymerschaum</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit Polymerschaum</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit Polymerschaum</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</p>									

Tabelle 11: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Airway-Bypass-Stents versus Sham

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	-	↔	-	↔	-	-	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
(↔)	-	↔	↔	↔	↔ <sup>a</sup>	-	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
(↔)	-	↔	↔	↔	-	-	-	-	↔
<p>a: Gesamtaussage hinsichtlich verschiedener schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt A3.9.3.6.2)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit Airway-Bypass-Stents</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit Airway-Bypass-Stents; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</p>									

Tabelle 12: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit thermischer Dampfablation plus konservative Therapie versus konservative Therapie

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
-	-	↔ <sup>a</sup>	-	↔	-	-	-	-	↗
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
(↔)	-	↔ <sup>a</sup>	↘ <sup>b</sup>	↔	(↔) <sup>c</sup>	-	-	-	↗
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
(↔)	-	-	-	↔	-	-	-	-	↗
<p>a: Ergebnisse wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet.  b: schwerwiegende Exazerbationen  c: Gesamtaussage hinsichtlich verschiedener (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt A3.10.3.6.2)  -: Es lagen keine Daten vor.  ↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation  ↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation  ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation  (↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation; Datenlage unzureichend  BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung</p>									

#### 4.5.2.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die bronchoskopische LVR mit unilateral eingesetzten Ventilen, mit dem Ziel vollständiger Okklusion waren Subgruppenanalysen (SGA) für das vorab geplante Subgruppenmerkmal Vorliegen kollateraler Ventilation möglich, welches über die Beurteilung der Fissurenintegrität ermittelt wurde: Eine hohe kollaterale Ventilation (Luftaustausch zwischen den Lungenlappen), welche die Okklusion des behandelten Lungenlappens durch die Ventile aufhebt, tritt auf, wenn die Fissuren unvollständig sind [8]. Hierzu wurden für insgesamt 10 Endpunkte, Operationalisierungen und Auswertungszeitpunkte die Ergebnisse der Studien, in denen weniger als 50 % der Patienten mit vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden (Herth 2010 und Scirba 2012), und die Ergebnisse der Studien, in die ausschließlich Patienten mit vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden (Davey 2015, Klooster 2015, TRANSFORM, Valipour 2016), als

Subgruppen untersucht. Es zeigte sich lediglich für eine Operationalisierung der körperlichen Belastbarkeit (Mittelwertdifferenzen [MD] des 6-Minuten-Gehtests [6-MWT] nach 6 Monaten) ein Beleg für Effektmodifikation, für alle anderen Analysen zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Daher wurde insgesamt kein Hinweis auf Effektmodifikation für die Fissurenintegrität abgeleitet. Für die anderen Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen (IBV, bilateral versus Sham sowie IBV, unilateral versus IBV, bilateral) waren keine SGA für das Subgruppenmerkmal Fissurenintegrität möglich, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden beziehungsweise innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach diesen Subgruppen getrennt vorlagen.

Hinsichtlich des Emphysemtyps als möglichen Effektmodifikator konnten die in den beiden VENT-Studien (Herth 2012 und Sciurba 2010) und in Klooster 2015 getrennt berichteten Daten zu Patienten mit homogenen und heterogenen Emphysemen für den vorliegenden Abschlussbericht nicht herangezogen werden (siehe Diskussion der Subgruppenbetrachtungen in Kapitel 5).

Für die bronchoskopische LVR mit Spiralen versus keine zusätzliche Therapie zeigte sich für die Subgruppenmerkmale Geschlecht und Emphysemtyp kein Hinweis auf Effektmodifikation. Für das Subgruppenmerkmal pulmonales Restvolumen (RV) hingegen zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wurde die Beleglage dieser beiden Endpunkte für Patienten mit einem  $RV \geq 225\%$  Soll beziehungsweise einem  $RV < 225\%$  Soll getrennt dargestellt. Für die Bewertung anderer bronchoskopischer LVR-Verfahren waren SGA für das Subgruppenmerkmal RV nicht möglich, da auch hierfür keine getrennten Daten vorlagen.

Wie aus den Erläuterungen zu Patientencharakteristika und Spezifikationen der Behandlung ersichtlich, ermöglichten die Studien aller Vergleiche keine Subgruppenanalysen zu weiteren potenziellen Effektmodifikatoren (zum Beispiel Alter, Geschlecht oder Emphysemtyp).

#### **4.5.2.3 Laufende Studien**

Über die Studie zum Vergleich einer chirurgischen LVR mit einer bronchoskopischen Ventilimplantation (siehe Abschnitt 4.5.1.3) hinaus wurden insgesamt 6 laufende Studien mit geplanten 745 Patienten zu bronchoskopischen LVR-Verfahren identifiziert, von denen die Relevanz von 5 Studien für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte. Lediglich 1 dieser 6 laufenden Studien (TRANSFORM) konnte anhand des Studienberichts einer Interimsanalyse für den vorliegenden Abschlussbericht eingeschlossen werden.

5 dieser 6 Studien [12-16] betrachten die unilaterale Implantation von Ventilen mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie. Für 3 dieser Studien (EMPROVE, REACH und TRANSFORM) sind laut Hersteller für Mitte / Ende 2017 Ergebnispublikationen vorgesehen.

Lediglich eine Studie vergleicht Varianten der bronchoskopischen Implantation von Spiralen (CYCLONE [17]). Für alle anderen BLVR-Verfahren konnten keine laufenden Studien identifiziert werden.

#### **4.6 Landkarte der Beleglage**

In der folgenden Tabelle wird die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt zusammenfassend für die jeweils verfügbaren Beobachtungszeiträume.

Tabelle 13: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome <sup>a</sup>	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>LVRs versus keine zusätzliche Therapie</b>									
↓↓ <sup>b</sup> / ↑ <sup>c</sup>	-	↗	↗	↑	(↔) <sup>d, e</sup>	-	↔	-	↑
<b>LVRs versus pneumologische Rehabilitation</b>									
(↔)	-	↗	(↔)	↗	(↔) <sup>d</sup>	-	-	-	↔
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten - VATS, Stapler versus VATS, Laser</b>									
(↔)	-	-	-	-	(↔) <sup>d</sup>	↔	-	-	-
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten - VATS versus MS</b>									
-	-	-	-	-	(↔) <sup>d</sup>	↗	-	-	-
<b>BLVR mit Ventilen - EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie<sup>f</sup></b>									
(↔)	(↔)	↔	↘ <sup>g</sup> / ↔ <sup>h</sup>	↑ <sup>i</sup>	↓↓ <sup>j</sup>	-	-	-	↗ <sup>k</sup>
<b>BLVR mit Ventilen - IBV, bilateral versus Sham</b>									
↔	-	↔	↔	↔	↘	-	-	-	↔
<b>BLVR mit Ventilen - IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>									
(↔)	-	↗	(↔)	↗	(↔)	-	-	-	↗
<b>BLVR mit Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>									
↔	(↔)	↑	↘ <sup>l</sup>	↑↑ <sup>m</sup> / (↔) <sup>n</sup>	↓↓	-	-	-	↑ <sup>o</sup> / ↗ <sup>n</sup>
<b>BLVR mit Polymerschäum plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>									
-	-	↔ <sup>p</sup>	-	↗ <sup>q</sup>	↘	-	-	-	↔
<b>BLVR mit Airway-Bypass-Stents versus Sham</b>									
(↔)	-	↔	↔	↔	↔	-	-	-	↔
<b>BLVR mit thermischer Dampfablation versus keine zusätzliche Therapie</b>									
(↔)	-	↔	↘ <sup>q</sup>	↔	(↔) <sup>q, r</sup>	-	-	-	↗
<p>a: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>b: Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden der LVRs bis 1 Jahr nach Randomisierung.</p> <p>c: Es ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRs für den Zeitraum ab 5 Jahren nach Randomisierung.</p> <p>d: Hinsichtlich dieses Endpunkts wurde deshalb eine unzureichende Datenlage festgestellt, weil verwertbare Ergebnisse nur zur einzelnen, aber nicht zu allen relevanten UEs berichtet wurden. Mindestens fehlt das Ergebnis zur Gesamtrate der SUE.</p>									

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte  
(Fortsetzung)

<p>e: Die unzureichende Datenlage ergab sich darüber hinaus dadurch, dass in der größten Studie mit ungefähr 80 % der Patienten – Fishman 2003 (NETT) – keine verwertbaren Daten zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie berichtet wurden (mit Ausnahme der Exazerbationen).</p> <p>f: Unter diesem Vergleich werden die Vergleiche EBV, unilateral + konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham gemeinsam betrachtet.</p> <p>g: Beleglage zum Vergleich der EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie; der Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen zeigte sich 6 und 12 Monate nach Randomisierung.</p> <p>h: Beleglage zum Vergleich der EBV, unilateral vs. Sham; es lagen lediglich Daten zu Exazerbationen nach 3 Monaten vor.</p> <p>i: Ein Beleg für einen Effekt der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 3 Monate nach Randomisierung, nicht aber 6 und 12 Monate nach Randomisierung.</p> <p>j: Der Beleg für einen Effekt zuungunsten der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 3 Monate nach Randomisierung für die Gesamtrate der SUE. Nach 6 und nach 12 Monaten zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen versus keine zusätzliche Therapie.</p> <p>k: Für den Zeitpunkt 3 Monate nach Randomisierung zeigte sich eine heterogene Datenlage, wohingegen sich nach 6 Monaten ein Hinweis auf einen Effekt und nach 12 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt der BLVR mit endobronchialen Ventilen ergab.</p> <p>l: Der Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen hinsichtlich der Exazerbationen zeigte sich 12 Monate nach Randomisierung.</p> <p>m: Die dargestellte Beleglage bezieht sich auf die Subgruppe mit einem RV <math>\geq</math> 225 % Soll. Der Beleg für einen Effekt zugunsten der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 12 Monate nach Randomisierung. Nach 4 bis 6 Monaten zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen.</p> <p>n: Die dargestellte Beleglage bezieht sich auf die Subgruppe mit einem RV <math>&lt;</math> 225 % Soll. Der Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 12 Monate nach Randomisierung. Nach 4 bis 6 Monaten lagen keine Daten vor.</p> <p>o: Die dargestellte Beleglage bezieht sich auf die Subgruppe mit einem RV <math>\geq</math> 225 % Soll. Der Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 12 Monate nach Randomisierung. Nach 4 bis 6 Monaten zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Prüfintervention.</p> <p>p: Ein Hinweis auf einen Effekt der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 3 Monate nach Randomisierung, nicht aber 6 Monate nach Randomisierung.</p> <p>q: Für diesen Endpunkt lagen nur Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen nach 6 Monaten nach Randomisierung vor.</p> <p>r: Die unzureichende Datenlage ergab sich dadurch, dass das 95 %-KI des Effektschätzers der meisten UE nach 6 Monaten sowohl 0,5 als auch 2 überdeckte.</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.</p> <p>↑↑: Beleg für einen Nutzen der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>↑: Hinweis auf einen Nutzen der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe beziehungsweise Anhaltspunkt für einen Nutzen der Prüfintervention 1 im Vergleich zur Prüfintervention 2</p> <p>↓↓: Beleg für einen Schaden der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>↓: Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen Schaden der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>⇔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p>(⇔): kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MS: mediane Sternotomie; RV: Restvolumen; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>
---



## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### Subgruppenbetrachtungen

Bestehende Leitlinien [1,2] verweisen zwecks spezifizierter Indikationsstellung der LVRS, als auch der BLVR (mittels unilateraler EBV) auf Subgruppenergebnisse der Publikationen der NETT- beziehungsweise der VENT-Studie. Darin wird unter anderem für Patienten mit einem  $FEV1 \leq 20\%$  Soll und entweder einem homogenen Lungenemphysem oder einer Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO)  $\leq 20\%$  Soll berichtet, dass sie bei einer LVRS plus konservativer Therapie eine höhere 30-Tage-Mortalität aufzeigen als die entsprechende Kontrollgruppe [18]. Andererseits sollen Patienten (ohne die oben aufgeführten Risikomerkmale) mit einem oberlappenbetonten Emphysem und geringer Belastbarkeit im Hinblick auf die Mortalität, körperliche Belastbarkeit und krankheitsspezifische Lebensqualität von der LVRS profitieren [19,20]. Für das bronchoskopische LVR-Verfahren EBV (unilateral) wird in den Publikationen der amerikanischen VENT-Kohorte ein Vorteil für Patienten mit vollständigen Fissuren beziehungsweise einem heterogenem Emphysem im Hinblick auf die körperliche Belastbarkeit dargelegt [21,22].

Diese und weitere berichtete Subgruppenergebnisse der NETT- und VENT-Studie bleiben für den vorliegenden Bericht in Hinblick auf eine mögliche Differenzierung von Indikationen unberücksichtigt. So wurde in den genannten Studien eine Vielzahl an nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt (NETT: [18-20,23-25]; VENT: [21,22]), um mögliche Kriterien zur Subgruppenspezifizierung festzulegen. Die Ergebnisse einer Validierung der jeweiligen SGA-Ergebnisse wurden weder in der NETT- noch in der VENT-Studie vollständig publiziert, obwohl die Überprüfung für beide Studien möglich beziehungsweise angelegt war. Insgesamt ist sowohl hinsichtlich der NETT-Studie als auch der VENT-Studie von einer ergebnisgesteuerten Auswahl der Subgruppenmerkmale auszugehen, weshalb die Ergebnisse der SGA im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt werden konnten.

Auch die in Klooster 2015 (STELVIO) berichteten Ergebnisse getrennt nach Patienten mit homogenen und heterogenen Lungenemphysemen waren nicht verwertbar, da sich in dieser nicht präspezifizierten Subgruppenanalyse die Anteile der Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden, bedeutsam ( $> 20\%$ ) zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden.

Erschwerend für die Interpretation der Ergebnisse möglicher Subgruppen kommt hinzu, dass studienübergreifend keine einheitliche Definition der Emphysemverteilung besteht. Vielmehr variiert die Methodik zur Abgrenzung von homogenen zu heterogenen Lungenemphysemen zwischen den Studien. Zudem wurden in der NETT-Studie anders als in den übrigen Studien auch homogene Emphyseme in ober- oder unterlappenbetonte Emphyseme unterschieden. Aufgrund dieser fehlenden einheitlichen Definition war keine Gruppierung der Ergebnisse oder eine eigene Berechnung einer SGA nach Emphysemverteilung möglich.

Nichtsdestotrotz scheint es, dass die bronchoskopische LVR mit Ventilen in der klinischen Anwendung (analog zu den laufenden klinischen Studien [siehe Abschnitt A3.2]) inzwischen ausschließlich unilateral mit dem Ziel der vollständigen Okklusion des Ziellungenlappens durchgeführt wird. Das Behandlungskonzept, bei dem die Ventile bilateral mit dem Ziel eingesetzt werden, die Luftzufuhr in den behandelten Lungenlappen einzuschränken, aber nicht vollständig zu blockieren, wurde offensichtlich verlassen. Auch wenn für den vorliegenden Bericht keine RCT identifiziert wurde, die die Subgruppenergebnisse der VENT-Studien bestätigt hätte, wurden in den aktuell publizierten Studien zum Vergleich von EBV versus keine zusätzliche Therapie (Davey 2015, Klooster 2015 und Valipour 2016) ausschließlich Patienten ohne kollaterale Ventilation und in den laufenden Studien (siehe Abschnitt A3.2) zusätzlich nur mit heterogenen Lungenemphysemen eingeschlossen.

### **Vergleich chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Verfahren**

Zwar erscheint es angesichts der deutlich geringeren Invasivität eines bronchoskopischen gegenüber einem (offen) chirurgischen LVR-Verfahren medizinisch plausibel, dass erstere letzteren hinsichtlich der Gesamtmortalität und unerwünschter Ereignisse überlegen sind. Dennoch fanden sich hierfür keine Daten aus direkt vergleichenden Studien. Die einzige identifizierte Studie, die eine LVRS versus eine bronchoskopische LVR bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem vergleicht, wird voraussichtlich erst 2019 abgeschlossen werden. Inwieweit für diese bisher fehlenden Studien eine abweichende Zielpopulation – wie im Anhörungsverfahren zum Vorbericht genannt – ursächlich sein könnte, kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Die GOLD-Leitlinie 2017 [1] empfiehlt eine LVRS (basierend auf den genannten Subgruppenergebnissen der NETT-Studie) primär bei heterogenen, oberlappenbetonten Emphysemtypen empfiehlt. In spezialisierten Behandlungszentren könne eine LVRS laut GOLD 2017 jedoch auch bei homogenen Emphysemtypen eingesetzt werden, sodass ein direkter Vergleich mit einem bronchoskopischen Verfahren hinsichtlich dieses Einschlusskriteriums möglich wäre.

Zudem ist anzumerken, dass die Definitionen des homogenen beziehungsweise heterogenen Emphysems sich zwischen der NETT-Studie, der VENT-Studie und anderen Studien sowohl zur chirurgischen LVR als auch zur bronchoskopischen LVR erheblich unterschieden beziehungsweise fehlen und in sämtlichen Studien eine Definition des Begriffs „oberlappenbetontes Lungenemphysem“ fehlt. Somit konnte nicht bestimmt werden, inwieweit die Patienten(sub)populationen der verschiedenen Studien zur chirurgischen und zur bronchoskopischen LVR bezüglich des Emphysemtyps übereinstimmten oder aber sich voneinander unterschieden. Daher waren indirekte Vergleiche zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich.

### **Vergleiche chirurgischer LVR-Verfahren und bronchoskopischer LVR-Verfahren**

Auch Vergleiche verschiedener chirurgischer und verschiedener bronchoskopischer LVR-Methoden untereinander wurden kaum identifiziert. Es fanden sich lediglich 2 Studien zu verschiedenen Vergleichen von LVRS-Varianten: eine Studie zum Vergleich VATS mittels

Stapler versus VATS mittels Laser und eine Studie zum Vergleich VATS versus MS. Für beide Vergleiche wurden nur für wenige Endpunkte (verwertbare) Ergebnisse berichtet. Insbesondere wurde bei beiden Vergleichen hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie die Datenlage als unzureichend eingeschätzt, da Ergebnisse nur zu einzelnen, aber nicht zu allen relevanten unerwünschten Ereignissen berichtet wurden.

Weiterhin wurde eine Studie zum Vergleich der bronchoskopischen LVR-Verfahren identifiziert, in der 2 Behandlungskonzepte der bronchoskopischen LVR mit intrabronchialen Ventilen miteinander verglichen wurden: bronchoskopische LVR mit unilateralem IBV-Einsatz mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion versus bronchoskopische LVR mit bilateralem IBV-Einsatz mit dem Ziel einer unvollständigen Okklusion. Hier erwies sich das unilaterale Verfahren mit dem Ziel vollständiger Okklusion dem bilateralen mit Ziel unvollständiger Okklusion überlegen hinsichtlich der COPD-Symptomatik, der körperlichen Belastbarkeit sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Anhaltspunkt), während sich hinsichtlich der anderen Endpunkte keine Unterschiede zeigten. Diese Ergebnisse sind schwer interpretierbar, da sich für den zusätzlichen bilateralen IBV-Einsatz (mit dem Ziel einer unvollständigen Okklusion) gegenüber keiner zusätzlichen Therapie lediglich ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zeigte; Studien zum zusätzlichen Einsatz unilateraler intrabronchialer Ventile (mit dem Ziel einer unvollständigen Okklusion) gegenüber keiner zusätzlichen Intervention liegen nicht vor. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Studie klein (22 Patienten) und die Nachbeobachtungszeit für die relevanten Endpunkte mit 3 Monaten sehr kurz war.

## 6 Fazit

Für die chirurgische LVR im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ergab sich mittelfristig (5-Jahres-Verlauf) ein Hinweis auf Nutzen durch eine verringerte Gesamtmortalität bei einem Beleg für einen Schaden im Hinblick auf eine kurzfristig (bis 1 Jahr nach Operation) erhöhte Gesamtmortalität. In Hinblick auf weitere Endpunkte wurden Anhaltspunkte für Nutzen bezüglich der Atemnot (als einziges berichtetes Chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung[COPD]-Symptom) und Exazerbationen festgestellt sowie Hinweise auf Nutzen durch verbesserte körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation fand sich für die chirurgische LVR ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich Atemnot und körperlicher Belastbarkeit, dagegen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität. Bezüglich Gesamtmortalität und Exazerbationen oder weiteren unerwünschten Wirkungen ergaben sich keine Anhaltspunkte für Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage. Die Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen waren generell unzureichend berichtet.

Die Datenlage hinsichtlich der 6 als zusätzliche Therapie untersuchten bronchoskopischen Verfahren ist insgesamt wenig aussagekräftig. Es waren ausschließlich kurzfristige Ergebnisse (3 Monate bis 1 Jahr) aus teilweise nur singulären Studien für die einzelnen Interventionsarten verwertbar. Für keines der Verfahren ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Mortalität; bezüglich der Endpunkte Symptomatik (Atemnot), Exazerbationen, körperlicher Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie weitere unerwünschte Wirkungen variierten sie. So ergaben sich für die zusätzliche bronchoskopische LVR mit unilateralem Einsatz von endobronchialen Ventilen (EBV) mit dem Ziel vollständiger Okklusion aus 6 Studien ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit sowie ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dem stehen ein Beleg für Schaden in Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen und (für den Vergleich ohne Sham-Kontrolle) ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich vermehrter Exazerbationen entgegen (kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden bezüglich der anderen Endpunkte).

Für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR) mit bilateralem Einsatz intra-bronchialer Ventile (IBV) mit dem Ziel unvollständiger Okklusion (2 Studien) ergab sich allein ein Anhaltspunkt für Schaden in Hinblick auf weitere unerwünschte Wirkungen (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte). Für die bronchoskopische LVR mit Spiralen (3 Studien) ergab sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot), aber auch ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich der Exazerbationen sowie ein Beleg für Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen. Bei 2 Endpunkten wurde für die Subgruppe der Patienten mit einem pulmonalen Restvolumen von mindestens 225 % Soll ein Beleg für Nutzen (hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit) beziehungsweise ein Hinweis auf Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet. Für die Subgruppe mit einem pulmonalen Restvolumen

von weniger als 225 % Soll konnte ein Anhaltspunkt für Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet werden. Für die anderen Endpunkte ergab sich kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden. Für die BLVR mittels Polymerschaum (1 Studie) fand sich neben dem Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit auch ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich vermehrter weiterer unerwünschter Wirkungen (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte). Für die BLVR mittels Airway-Bypass-Stents (1 Studie) ergab sich für gar keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden. Für die BLVR mittels thermischer Dampfablation (1 Studie) ergab sich in Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für Nutzen und hinsichtlich der Exazerbationen ein Anhaltspunkt für Schaden (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte).

Vergleiche chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Methoden miteinander beziehungsweise untereinander waren nicht beziehungsweise kaum verfügbar. Der einzige Vergleich bronchoskopischer Verfahren (IBV unilateral versus IBV bilateral) zeigte hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot), der körperlichen Belastbarkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils einen Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der unilateralen Ventilimplantation. Allerdings ist dieser Vergleich aufgrund des unsicheren Nutzens der bilateralen IBV im Vergleich zu Sham kaum interpretierbar. Für den Vergleich der videoassistierten Thorakoskopie (VATS) mit einer medianen Sternotomie ergab sich ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer zugunsten der VATS.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der G-BA hat mit Schreiben vom 18.12.2014 das IQWiG mit der Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 19.02.2015 Patientenvertreter der Deutschen Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 25.03.2015 wurde am 02.04.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.05.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.10.2015) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 30.06.2016, wurde am 08.07.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.08.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 12.09.2016 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ (siehe Kapitel A4) des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

## **A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- Im Hintergrund wurde der Satz, in dem die Wirkweise der Spiralen beschrieben ist, entsprechend dem Vorschlag eines Stellungnehmenden umformuliert und ergänzt.
- Im Hintergrund wurde ein Absatz ergänzt, aus dem hervorgeht, wie beurteilt werden soll, ob ein schweres Lungenemphysem vorliegt.
- Im Methodenkapitel im Abschnitt „Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung“ wurde in der Tabelle „Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss“ das Kriterium E7 „keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation“ ergänzt.
- Im Methodenkapitel im Abschnitt „Prüf- und Vergleichsintervention“ wurde der Satz „Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (z. B. medikamentös) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.“ ergänzt um „oder keine zusätzliche Therapie“, um klarzustellen, dass die LVR-Verfahren sowohl als Ergänzung zu einer Sockeltherapie (dann im Vergleich zur allein konservativen Behandlung) als auch im direkten Vergleich zu spezifischen Behandlungen (konservativ oder LVR) untersucht werden.
- Im Methodenkapitel wurde der Abschnitt „Aussagen zur Beleglage“ ergänzt, in dem beschrieben ist, wie Aussagen zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens getroffen werden.

Darüber hinaus ergaben sich im Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Methodische Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.1 beschrieben.

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht folgende Änderungen:

- In Abschnitt A2.2 wurden hinsichtlich des Methodenabschnitts „Patientenrelevante Endpunkte“ die Endpunkte „Krankenhausaufenthaltsdauer“ sowie „kognitive Fähigkeiten“ ergänzt.
- In Abschnitt A2.2 wurde hinsichtlich des Methodenabschnitts „Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien“ spezifiziert, ab welchem Anteil an Patienten mit fehlenden Daten in einer Responderanalyse diese nicht im Bericht dargestellt wird.

Darüber hinaus ergaben sich im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.2 beschrieben. Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

- Die Minimal important Difference (MID) zu den Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests wurde für den Abschlussbericht für alle Vergleiche von 30 Meter auf 25 Meter reduziert und die Ergebnisse wurden entsprechend angepasst.
- Die kurzfristigen Ergebnisse der beiden (zu „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“) zusammengefassten Vergleiche „EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie“ und „EBV, unilateral versus Sham“ wurden für unerwünschte Ereignisse (inklusive Exazerbationen), für die unterschiedliche Effekte der beiden Vergleiche durch den Einfluss der Sham-Bronchoskopie aus klinischer Sicht möglich waren und für die sich mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Kontrollintervention zeigte, getrennt voneinander dargestellt.



## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan**

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

##### **A2.1.1.1 Population**

Eingeschlossen werden Patienten mit schwerem Lungenemphysem.

##### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention besteht in einem chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR; Definition siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (zum Beispiel medikamentös), andere LVR-Verfahren oder keine zusätzliche Therapie betrachtet. Die weitere Behandlung (zum Beispiel medikamentöse Therapie, Atemtherapie, Betreuung) muss zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

##### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität,
- COPD-Symptome,
- Exazerbationen,
- körperliche Belastbarkeit,
- weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie,
- psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

##### **A2.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **A2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit schwerem Lungenemphysem (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	chirurgisches oder bronchoskopisches Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	konservative Behandlung oder anderes Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [26] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [27] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization	

#### **A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens

80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

## **A2.1.2 Informationsbeschaffung**

### **A2.1.2.1 Bibliografische Recherche**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

### **A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken werden weitere Quellen herangezogen, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln. Diese Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.2.3).

#### **A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

#### **A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

#### **A2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

#### **A2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

#### **A2.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen**

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern von Medizinprodukten für Lungenvolumenreduktionsverfahren ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [28].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit der zu bewertenden Methode zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt ist.

Mindestens folgende Hersteller beziehungsweise Vertriebspartner werden angefragt:

- Broncus Technologies,
- Olympus (Spiration),
- PneumRx GmbH,
- PulmonX GmbH,
- Uptake Medical.

#### **A2.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Hersteller können Studienberichte und -protokolle in der Regel nur von herstellerinitiierten Studien bereitstellen. Um auch die Studienberichte und -protokolle von allen nicht herstellerinitiierten Studien zu erhalten, werden die Studienberichte und -protokolle nicht herstellerinitiierteter Studien von den Studienautoren relevanter Studien angefragt.

Falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind, werden weitere Anfragen an die Autoren der Publikationen gestellt.

#### **A2.1.2.2.7 Information aus Anhörungen**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung ein-zubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien dahin gehend geprüft, ob sie ein sogenanntes mögliches Dokument zum Thema darstellen. Hierfür müssen alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Art des LVR-Verfahrens), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) und relevante Sekundärpublikation.

Die resultierenden möglichen Dokumente zum Thema werden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 14) bewertet.

Potenziell relevante Dokumente werden in einem dritten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Finden sich unter den Zitaten, die im ersten Schritt zunächst als mögliches Dokument zum Thema bewertet werden, im zweiten oder dritten Schritt Zitate, bei denen minimale Einschlusskriterien verletzt wurden, erfolgt entsprechend der Ausschluss aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

### **A2.1.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **A2.1.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

##### **A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [29].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [30].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **A2.1.4.2 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [31]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [32].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

#### **A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben



eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist zu entnehmen.

Tabelle 15: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

#### A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

#### A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen ein-

bezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- spezielle Patientengruppen (zum Beispiel Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel),
- Emphysemtyp (zum Beispiel heterogen, unilateral),
- Vorliegen kollateraler Ventilation.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## **A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik**

### **Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan**

Die Endpunkte „Krankenhausaufenthaltsdauer“ sowie „kognitive Fähigkeiten“ wurden zusätzlich betrachtet.

Auch wenn Patienten mit fehlenden Werten im Rahmen einer Responderanalyse mit einem angemessenen Ersetzungsverfahren berücksichtigt wurden, wurde diese Analyse nicht herangezogen, wenn der Anteil dieser zu ersetzenden Patienten mehr als 50 % betrug.

### **Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan**

- Es wurden keine Änderungen durchgeführt.

### **Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Im Vergleich zum Vorbericht wurde folgende Spezifizierung der Methoden vorgenommen:

- Zur Berechnung eines gemeinsamen Schätzers aus Mittelwert- und Mediandifferenzen wurde die Standardabweichung für die Mediandifferenzen gemäß der Methodik des Cochrane Handbook [34] aus dem jeweiligen Interquartilsabstand abgeleitet. In Fällen, in denen aufgrund der Angaben zum Interquartilsabstand die Annahme der Normalverteilung nicht gerechtfertigt erschien, wurde auf die Berechnung der Standardabweichung und eines Gesamtschätzers verzichtet.

### **Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden vorgenommen.

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die Suche fand am 14.11.2016 statt.

Die Zitate der Dokumente zum Thema, die die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 14) verletzen und somit für die Bewertung nicht relevant waren, finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

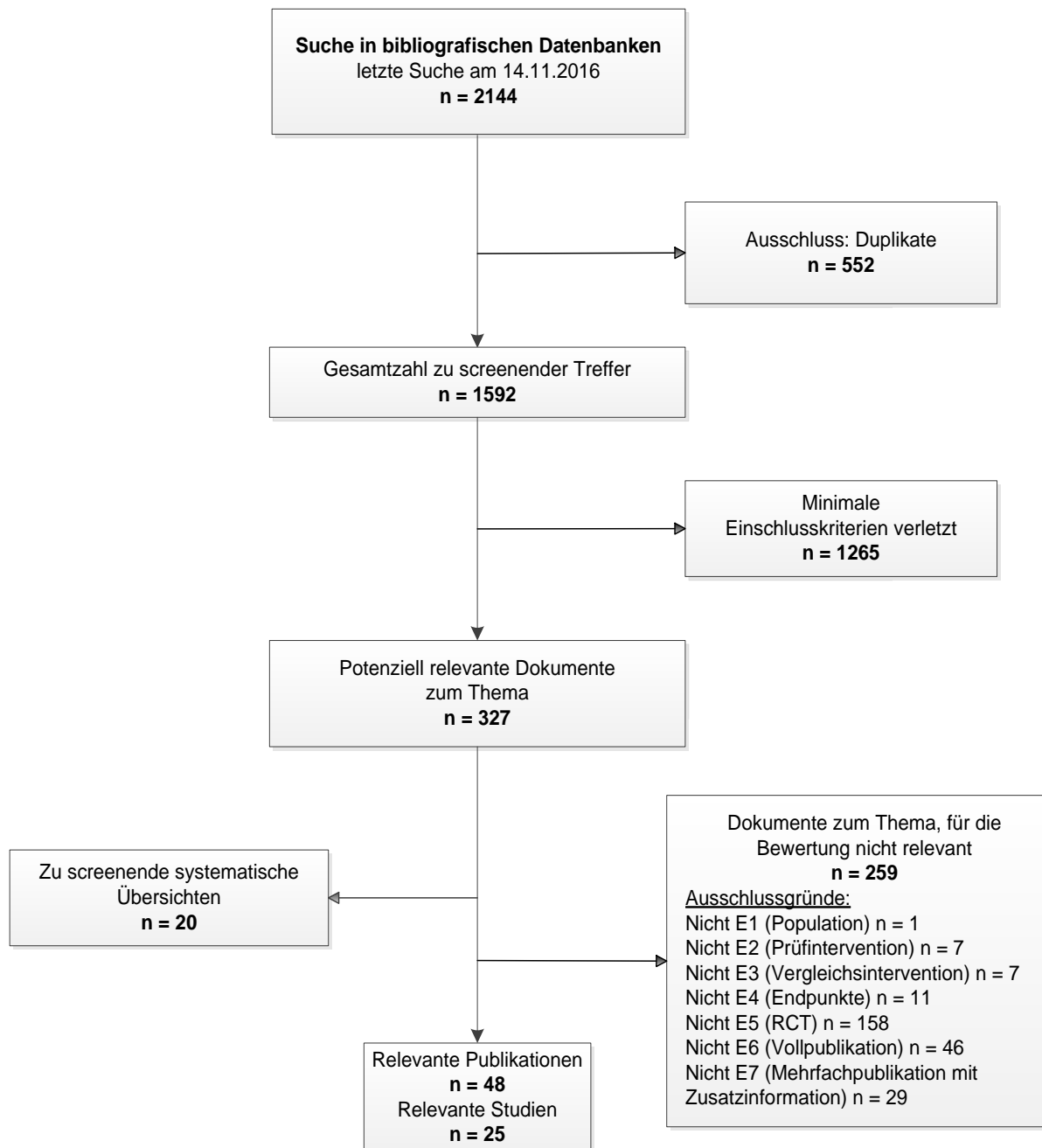


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

### A3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

#### A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 20 relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2. Deren Sichtung ergab keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurden 2 weitere relevante systematische Übersichten [35,36] identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2. Deren Sichtung ergab keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Es wurden jedoch Hinweise auf potenziell relevante Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie gefunden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: In systematischen Übersichten identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studie	Studienregister	Studienregister ID	Status	Ort der Durchführung	Multizentrisch ja / nein / unklar
<b>Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie</b>					
Goodnight 2001 [37]	unklar	unklar	unklar <sup>b</sup>	USA	unklar
Lomas 1999 [38]	National Research Register	unklar	unklar <sup>c</sup>	Großbritannien	ja
Vaughan 2004 [39]	National Research Register	unklar	unklar <sup>c</sup>	Großbritannien	ja
<p>a: Bei Studien unklarer Relevanz handelt es sich um solche Treffer, die alle Kriterien für den Studieneinschluss wie in Tabelle 14 dargestellt erfüllen, ausgenommen das Vorliegen einer Vollpublikation.  b: Angesichts des Alters des Abstracts von Goodnight 2001 ist davon auszugehen, dass diese Studie zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossen ist  c: Das National Research Register ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr aktiv. Inhalt und Status dieses Studienregistereintrags konnten daher nicht geprüft werden.  LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion</p>					

### A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A2.1 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 17: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister ID	Studie(n) (Synonym)	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Chirurgische LVR-Verfahren</b>			
NCT01020344	Clarenbach 2015	ClinicalTrials.gov [40]	nein
NCT00000606	Fishman 2003 (NETT)	ClinicalTrials.gov [41]	nein
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren</b>			
NCT01449292	Come 2015 (ASPIRE)	ClinicalTrials.gov [42]	nein
ISRCTN04761234	Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ISRCTN [43]	nein
NCT01822795	Deslee 2016 (REVOLENS)	ClinicalTrials.gov [44]	nein
NCT00995852	Eberhardt 2012	ClinicalTrials.gov [45]	nein
NCT00129584 <sup>a</sup>	Herth 2012 Sciurba 2010 (VENT)	ClinicalTrials.gov [46]	nein
NCT01719263	Herth 2016 (STEP-UP)	ClinicalTrials.gov [47]	nein
NTR2876	Klooster 2015 (STELVIO)	NTR [48]	nein
NCT00880724	Ninane 2012	ClinicalTrials.gov [49]	nein
NCT01608490	Sciurba 2016 (RENEW)	ClinicalTrials.gov [50]	nein
NCT00391612	Shah 2011 (EASE)	ClinicalTrials.gov [51]	nein
NCT01334307	Shah 2013 (RESET)	ClinicalTrials.gov [52]	nein
NCT02022683	TRANSFORM <sup>b</sup>	ClinicalTrials.gov [13]	nein
NCT02025205	Valipour 2016 (IMPACT)	ClinicalTrials.gov [53]	nein
DRKS00006980		DRKS [54]	nein
NCT00475007	Wood 2014	ClinicalTrials.gov [55]	nein
<p>a: Die Ergebnisse der europäischen VENT-Kohorte und die der amerikanischen VENT-Kohorte wurden in 2 separaten Publikationen veröffentlicht (Herth 2012 [56] und Sciurba 2010 [22]). Es liegt keine gemeinsame Auswertung vor.</p> <p>b: Die Studie läuft aktuell noch. Seitens des Herstellers wurde eine Interimsanalyse der 3-Monats-Ergebnisse von 23 der geplanten 78 Patienten zur Verfügung gestellt.</p> <p>DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien; LVR: Lungenvolumenreduktion; NTR: Nederlands Trial Register</p>			

Tabelle 18: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status <sup>b</sup>	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Chirurgische LVR-Verfahren</b>				
NCT00018525	SURG-014-00S	ClinicalTrials.gov	abgeschlossen	nein
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren</b>				
NCT01989182	TG1226SVS (REACH)	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01812447	EMPROVE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01796392	LIBERATE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT02823223	S2016-026-01	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT02879331	CYCLONE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01528267	BLVR mit Eigenblut	ClinicalTrials.gov	abgeschlossen	nein
NCT01457833	EBV versus IBV	ClinicalTrials.gov	unklar <sup>c</sup>	nein
NCT00716053	biologische LVR versus Sham	ClinicalTrials.gov	zurückgezogen <sup>d</sup>	nein
<b>Vergleich LVRS (VATS) versus BLVR mit EBV</b>				
ISRCTN19684749	CELEB	ISRCTN	laufend	nein
<p>a: Bei Studien unklarer Relevanz handelt es sich um solche Treffer in der Studienregisterrecherche, die alle Kriterien für den Studieneinschluss wie in Tabelle 14 dargestellt erfüllen, ausgenommen das Vorliegen einer Vollpublikation.</p> <p>b: zum Zeitpunkt der Recherche</p> <p>c: Eine Nachfrage beim Initiator dieser Studie ergab, dass sie noch nicht abgeschlossen ist.</p> <p>d: „This study has been withdrawn prior to enrollment.“</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>				

Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt. Weitere Informationen zu diesen Studien finden sich in Abschnitt A3.2.

Für 2 abgeschlossene Studien (NCT00018525 und NCT01528267) sowie eine Studie mit unklarem Status (NCT01457833) konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (siehe Tabelle 18) und es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Kapitel A7). Bezüglich der Studie NCT01457833 ergab die Antwort der Autoren, dass das Follow-up noch nicht erreicht sei und deshalb noch keine Daten vorliegen. Die Autorenanfragen zu den beiden abgeschlossenen Studien blieben unbeantwortet.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 14.11.2016 statt.

### A3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA und der FDA wurden zu Medizinprodukten, die eine maßgebliche Rolle bei einem LVR-Verfahren spielen, keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

### A3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossene Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Bei 2 Dokumenten handelte es sich um relevante systematische Übersichten. Diese wurden im Hinblick auf relevante Studien gescreent (siehe Abschnitt A3.1.2.1).

### A3.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A2.1.2.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Olympus (Spiration), PneumRx GmbH, PulmonX GmbH und Uptake Medical die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Broncus Technologies unterschrieb diese nicht.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 19 bis Tabelle 21) dokumentieren die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden.

Tabelle 19: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Olympus (Spiration)

Studie	Verfügbare Dokumente
Ninane 2012	unvollständiger Studienbericht <sup>a</sup> [57]
a: Es liegt lediglich eine Kurzfassung des Studienberichts vor.	

Tabelle 20: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PneumRx GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
Sciurba 2016 (RENEW)	Studienbericht [58]
Shah 2013 (RESET)	Studienbericht [59]



Tabelle 21: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PulmonX GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
TRANSFORM	vorläufiger Studienbericht <sup>a</sup> [60]
Valipour 2016 (IMPACT)	vorläufiger Studienbericht [61]
VENT: Herth 2012 und Scieurba 2010	Statistical Analysis Plan [21]
VENT: Scieurba 2010	Studienbericht [62]
	Statistical Analysis Report [63]
VENT: Herth 2012	Studienbericht [64]
	Statistical Analysis Report [65]
a: Es liegt lediglich eine Interimsanalyse der 3-Monats-Ergebnisse für 23 der geplanten 78 Patienten vor.	

### A3.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 5 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Kapitel A7 in Tabelle 232. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

### A3.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

### A3.1.2.8 Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente

Es wurden folgende relevante Dokumente zu bereits eingeschlossenen Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 22):

Tabelle 22: Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Come 2015 (ASPIRE)	Studienprotokoll <sup>a</sup> [66]
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	Studienprotokoll <sup>a</sup> [67]
Scieurba 2010 (VENT)	Studienprotokoll <sup>a</sup> [68]
Shah 2013 (RESET)	Studienprotokoll <sup>a</sup> [69]
a: Diese Dokumente wurden öffentlich zugänglich publiziert.	

Die zusätzlichen Dokumente sind bei der Sichtung der bereits identifizierten relevanten Studien gefunden worden.

### A3.1.2.9 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 26 relevante Studien (80 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 23).

Die Studien Herth 2012 und Sciurba 2010 wurden in einem gemeinsamen Eintrag [46] auf ClinicalTrials.gov registriert, auch wurde ein gemeinsames Studienprotokoll publiziert [70]. Dennoch wurden sie im vorliegenden Bericht als 2 separate RCTs betrachtet, da sie 2 verschiedene Patientenkohorten untersuchten und sich zudem hinsichtlich der berichteten Endpunkte unterschieden.

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation <sup>a</sup>	Studienprotokoll / Designpublikation	Studienbericht	Studienregister-eintrag	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Sonstige
<b>LVRs plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.3)</b>						
Clarenbach 2015	ja [71,72]	nein	nein	ja [40]	nein	nein
Geddes 2000	ja [73]	nein	nein	nein	nein	[74]
Goldstein 2003	ja [75]	nein	nein	nein	nein	[76]
Fishman 2003 (NETT)	ja [19]	nein / ja [77]	nein	ja [41]	nein	[18,20,24,78-81]
Hillerdal 2005	ja [82]	nein	nein	nein	nein	nein
Miller 2006 (CLVR)	ja [83]	nein	nein	nein	nein	[84,85]
OBEST	ja [84]	nein	nein	nein	nein	nein
<b>LVRs versus pneumologische Rehabilitation (Abschnitt A3.4)</b>						
Criner 1999	ja [86]	nein	nein	nein	nein	nein
Pompeo 2000	ja [87]	nein	nein	nein	nein	[88]
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten – unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (Abschnitt A3.5)</b>						
McKenna 1996	ja [89]	nein	nein	nein	nein	[90]
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten – bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler (Abschnitt A3.5)</b>						
McKenna 2004	ja [91]	nein	nein	nein	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation <sup>a</sup>	Studienprotokoll / Designpublikation	Studienbericht	Studienregister-eintrag	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Sonstige
<b>BLVR mit Ventilen – EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.6)</b>						
Herth 2012 (VENT)	ja [56,92]	ja [68] / ja [70]	ja [64]	ja [46]	nein	[21,65]
Klooster 2015 (STELVIO)	ja [93,94]	nein	nein	ja [48]	nein	nein
Sciurba 2010 (VENT)	ja [22,92]	ja [68] / ja [70]	ja [62]	ja [46]	nein	[21,63]
TRANSFORM	nein	nein	ja [60]	ja [13]	nein	nein
Valipour 2016 (IMPACT)	ja [95]	nein	ja [61]	ja [53,54]	nein	nein
<b>BLVR mit Ventilen – EBV, unilateral versus Sham (Abschnitt A3.6)</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ja [96]	ja [67] / ja [97]	nein	ja [43]	nein	[98]
<b>BLVR mit Ventilen – IBV, bilateral versus Sham (Abschnitt A3.6)</b>						
Ninane 2012	ja [99]	nein	nein <sup>b</sup> [57]	ja [49]	nein	nein
Wood 2014	ja [100]	nein	nein	ja [55]	nein	nein
<b>BLVR mit Ventilen – IBV, unilateral versus IBV, bilateral (Abschnitt A3.6)</b>						
Eberhardt 2012	ja [101]	nein	nein	ja [45]	nein	nein
<b>BLVR mit Spiralen – Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.7)</b>						
Deslee 2016 (REVOLENS)	ja [102]	ja [103]	nein	ja [44]	nein	nein
Sciurba 2016 (RENEW)	ja [104]	nein	ja [58]	ja [50]	nein	nein
Shah 2013 (RESET)	ja [105]	ja [69] / nein	ja [59]	ja [52]	nein	nein
<b>BLVR mit Polymerschaum – Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.8)</b>						
Come 2015 (ASPIRE)	ja [106]	ja [66] / nein	nein	ja [42]	nein	nein
<b>BLVR mit Airway-Bypass-Stents – Exhale-Airway-Bypass-Stents versus Sham (Abschnitt A3.9)</b>						
Shah 2011 (EASE)	ja [107]	nein / ja [9]	nein	ja [51]	nein	nein
<b>BLVR mit thermischer Dampfablation versus konservative Therapie (Abschnitt A3.10)</b>						
Herth 2016 (STEP-UP)	ja [108-110]	ja [111]	nein	ja [47]	nein	nein
<p>a: in öffentlich zugänglicher Fachzeitschrift  b: es liegt lediglich eine Kurzfassung des Studienberichts vor</p> <p>ASPIRE: AeriSeal System for Hyperinflation Reduction in Emphysema; BeLieVeR-HiFi: Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial Valves for Patients with heterogeneous Emphysema and intact interlobar Fissures; BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; EBV: endobronchiale Ventile;  IBV: intrabronchiale Ventile; LVRs: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; MS: mediane Sternotomie; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial;  VATS: videoassistierte Thorakoskopie; VENT: Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial</p>						

### **A3.2 Laufende Studien**

Es wurden insgesamt 7 Studien identifiziert, die zum Recherchezeitpunkt als laufende Studien registriert waren (siehe Tabelle 18 und Tabelle 24), wobei eine dieser Studien (TRANSFORM) anhand einer Interimsanalyse bereits in den vorliegenden Abschlussbericht eingeschlossen wurde (siehe Tabelle 17). 4 dieser 7 Studien (TRANSFORM, LIBERATE, REACH, EMPROVE) wurden von Herstellern initiiert, mit denen Vertraulichkeitsvereinbarungen abgeschlossen wurden. In 6 der 7 Studien werden ausschließlich bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR) untersucht: 3 Studien mit endobronchialen Ventilen (NCT02022683 [TRANSFORM], NCT01796392 [LIBERATE], NCT02823223 [S2016-026-01]), 2 Studien mit intrabronchialen Ventilen (NCT01989182 [REACH], NCT01812447 [EMPROVE]) und eine Studie mit Spiralen (NCT02879331 [CYCLONE]). Alle 5 Ventilstudien vergleichen eine unilaterale Ventilimplantation bei vollständiger Okklusion des Ziellungenlappens mit keiner zusätzlichen Therapie im Kontrollarm. Die Spiralstudie hingegen vergleicht die Implantation von 15 Spiralen in Ober- und Unterlappen gegen die Implantation von 10 Spiralen im Oberlappen. Die siebte laufende Studie (CELEB) hingegen vergleicht die LVRS gegen eine bronchoskopische LVR mit endobronchialen Ventilen.

Die betrachteten Patientenpopulationen, die Studiendauer sowie der voraussichtliche Studienabschluss aller 7 laufenden Studien mit insgesamt 821 Patienten sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Betrachtete Patientenpopulationen, Studiendauer sowie voraussichtlicher Studienabschluss der laufenden Studien

Studie	Patientenpopulation	(Geplante) Fallzahl	Studiendauer	Voraussichtlicher Studienabschluss
<b>Bronchoskopische LVR mit Ventilen<sup>a</sup></b>				
TRANSFORM <sup>b, c</sup> [13]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und ohne kollaterale Ventilation	78	unklar	09/2018
LIBERATE <sup>b, d</sup> [14]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	190	1 Jahr	12/2020
TG1226SVS (REACH) <sup>e</sup> [15]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	100	3 Monate	09/2016 <sup>f</sup>
EMPROVE <sup>e</sup> [16]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	270	6 Monate	09/2016 <sup>g, h</sup>
S2016-026-01 [12]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	72	6 Monate	07/2018
<b>Bronchoskopische LVR mit Spiralen</b>				
CYCLONE [17]	Patienten mit homogenem Lungenemphysem	35	6 Monate	12/2018
<b>Chirurgische LVR versus bronchoskopische LVR</b>				
CELEB [11]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und ohne kollaterale Ventilation	76	1 Jahr	03/2019
<p>a: Bei den LVR-Verfahren mit Ventilen hat sich unabhängig vom Ventiltyp die Verwendung mit dem Ziel vollständiger Okklusion des behandelten Lungenlappens durchgesetzt.</p> <p>b: endobronchiale Ventile</p> <p>c: Die Ergebnisse einer Interimsanalyse wurden bereits in den vorliegenden Abschlussbericht eingeschlossen. Laut Hersteller wurde die Patientenrekrutierung im Juni 2016 abgeschlossen. Die Vollpublikation der 6-Monats-Daten wird für Mitte 2017 erwartet.</p> <p>d: Laut Hersteller wurde die Patientenrekrutierung im September 2016 abgeschlossen.</p> <p>e: intrabronchiale Ventile</p> <p>f: Laut Hersteller sind die Nachuntersuchungen nach 3 und 6 Monaten abgeschlossen. Die Vollpublikation dieser Daten wird für Mitte 2017 erwartet.</p> <p>g: voraussichtlicher Abschluss der Datenerhebung des primären Endpunkts</p> <p>h: Laut Hersteller ist die Patientenrekrutierung abgeschlossen. Der Abschluss der Nachuntersuchung nach 6 Monaten wird für Februar 2017 und die Vollpublikation der Studienergebnisse für Ende 2017 erwartet.</p> <p>LVR: Lungenvolumenreduktion</p>				

### A3.3 Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

#### A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Clarenbach 2015	Parallel, unverblindet	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 3 Monate	11/2009 bis 04/2014	30	Schweiz	Universität Zürich	primär: FMD <sup>b</sup> weitere: körperliche Belastbarkeit
Geddes 2000	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 2 Jahre	04/1996 bis 02/1999	48	Groß- britannien	k. A.	primär: FEV1 <sup>b</sup> weitere: Gesamtmortalität, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Goldstein 2003	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 12 Monate	1997 bis 2001	55	Kanada	k. A.	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: körperliche Belastbarkeit, Gesamtmortalität
Fishman 2003 (NETT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 2 bis 6,5 Jahre	01/1998 bis 07/2002	1218	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute	primär: Gesamtmortalität <sup>b</sup> weitere: Atemnot, gesundheits- bezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit
Hillerdal 2005	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 12 Monate <sup>c</sup>	03/1997 bis 03/2000	106	Schweden	Chirurgische Zentren in Schweden	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: körperliche Belastbarkeit, Gesamtmortalität
Miller 2006 (CLVR)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 2 Jahre	07/1997 bis 01/2001	62 <sup>d</sup>	Kanada	k. A.	primär: HUI3 weitere: Gesamtmortalität, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
OBEST	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 8 Wochen Follow-up: 6 Monate	10/1998 bis 01/2002	35	USA	k. A.	primär: COPD-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamtmortalität, Atemnot, generische gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: In der Publikation wurden weitere Endpunkte als primär bezeichnet. In der vorliegenden Tabelle wurden ausschließlich solche Endpunkte als primäre aufgeführt, die in der Fallzahlplanung berücksichtigt wurden.</p> <p>c: Die weitere Behandlung war nur in den ersten 3 Monaten in beiden Behandlungsgruppen gleich, daher sind nur die Ergebnisse der ersten 3 Monate relevant.</p> <p>d: In Miller 2005 wurde die Zahl der randomisierten Patienten der CLVR-Studie dagegen mit 58 angegeben [84]. Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte diese Diskrepanz keinen Einfluss. Jedoch war es aufgrund dieser Diskrepanz nicht möglich, die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der in Miller 2005 gemeinsam berichteten Studien Miller 2006 (CLVR) und OBEST aus der dort ausschließlich berichteten gepoolten Analyse zu separieren. Die Einzelergebnisse zur Gesamtmortalität von Miller 2006 (CLVR) und OBEST wurden in Miller 2005 nicht berichtet.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FMD: (Beurteilung der peripheren Endothelfunktion durch eine) flussvermittelte Vasodilatation; HUI3: Health Utility Index 3; k. A.: keine Angaben; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 26: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Clarenbach 2015	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ uni- oder bilaterale LVRS mit VATS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Geddes 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rauchentwöhnung</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Prednisolon</li> <li>▪ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS oder VATS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Goldstein 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wenn möglich bilaterale LVRS mit MS (seltener) oder VATS von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Fishman 2003 (NETT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rauchentwöhnung</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 90\%</math>)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS (n = 406)<sup>a</sup> oder VATS (n = 174)<sup>a</sup> von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Hillerdal 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ intensives körperliches Training mit Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 95\%</math>) innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS (n = 42) oder VATS (n = 3) oder unilaterale LVRS mit Thorakotomie (n = 4)</li> <li>▪ keine weitere ab dem 4. bis einschließlich 12. Monat nach Randomisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung</li> <li>▪ intensives körperliches Training mit Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 95\%</math>) ab dem 4. bis einschließlich 12. Monat nach Randomisierung</li> </ul>	LVRS + intensives körperliches Training vs. intensives körperliches Training innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung
Miller 2006 (CLVR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medizinische Therapie entsprechend den Empfehlungen der ATS 1995 [112] und CTS 1992 [113]</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LVRS mit MS von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie

(Fortsetzung)



Tabelle 26: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
OBEST	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medizinische Therapie entsprechend den Empfehlungen der ATS 1995 [112] und CTS 1992 [113]</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LVRS mit MS (n = 18<sup>c</sup>) oder VATS (n = 6) von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
<p>a: 28 der 608 Patienten, die in die LVRS-Gruppe randomisiert wurden, wurden nicht operiert. 21 Patienten lehnten die LVRS ab und 7 Patienten wurden nach der Randomisierung als ungeeignet für die LVRS eingeschätzt.</p> <p>b: In der Designpublikation war angegeben, dass ca. 25 bis 30 % jedes Lungenflügels entfernt werden sollten [77].</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>ATS: American Thoracic Society; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CTS: Canadian Thoracic Society; k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MS: mediane Sternotomie; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; vs.: versus</p>				

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Clarenbach 2015	keine Angaben hinsichtlich einer Vorbehandlung vor Studienbeginn oder hinsichtlich einer Run-in-Phase	Nachweise des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RV/TLC &gt; 0,65</li> <li>▪ FEV1 &lt; 35 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO &lt; 40 % Soll</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Beschränkung hinsichtlich der Lokalisation beziehungsweise des Verteilungsmusters</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter 40 bis 75 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exazerbationen in den vorangegangenen 6 Wochen</li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben</li> </ul>
Geddes 2000	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raucherentwöhnung</li> <li>▪ Prednisolon (30 mg pro Tag über 2 Wochen)</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul> während Run-in-Phase (6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation (Physiotherapie, Beschäftigungstherapie, Pflege, Ernährungsberatung, soziale Unterstützung)</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &gt; 500 ml</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO &lt; 30 % Soll<sup>b</sup></li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Beschränkung hinsichtlich der Lokalisation beziehungsweise des Verteilungsmusters</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &lt; 75 Jahre</li> <li>▪ Sauerstofftherapie &lt; 18 Stunden pro Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Shuttle-walking-Distanz &lt; 150 m<sup>b</sup></li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: kein Ausschlusskriterium</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Goldstein 2003	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medikamentöse Therapie</li> <li>▪ mindestens 6 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> <p>während Run-in-Phase (6 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation (Schulung, psychosoziale Unterstützung, betreutes körperliches Training)</li> </ul>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres heterogenes Lungenemphysem dokumentiert mit CT oder Ventilations-/Perfusionsscan</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 40 % Soll</li> <li>▪ FEV1/FVC &lt; 0,7</li> <li>▪ TLC &gt; 120 % Soll</li> <li>▪ Plethysmografie-TLC minus Diffusionskapazität-TLC &gt; 1,5 l</li> </ul>	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> </ul> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Exazerbationen für mindestens 6 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben</li> </ul>
Fishman 2003 (NETT)	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medikamentöse Therapie</li> <li>▪ mindestens 4 Monate vor dem Screenen sowie während des Screenens Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> <p>während Run-in-Phase (6 bis 10 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation (Evaluation der Bedürfnisse der Patienten, Klärung der Ziele bezüglich der Schulung und des körperlichen Trainings, körperliches Training [Extremitäten, Kräftigung], Schulung [Emphysem, medizinische Behandlung des Emphysems, NETT], psychosoziale Beratung, Ernährungsberatung)</li> </ul>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorgeschichte und ärztliche Untersuchung konsistent mit dem Vorliegen eines Lungenemphysems</li> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 ≤ 45 % Soll<sup>c</sup></li> <li>▪ TLC ≥ 100 % Soll<sup>c</sup></li> <li>▪ RV ≥ 150 % Soll<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilateral</li> </ul> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BMI ≤ 31,1 (Männer) oder ≤ 32,3 (Frauen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren<sup>d</sup>: FEV1 ≤ 20 % Soll und entweder homogenes Lungenemphysem (CT) oder DLCO ≤ 20 % Soll</li> <li>▪ DLCO nicht bestimmbar</li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben<sup>e</sup></li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT nach Rehabilitation ≤ 140 m</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Hillerdal 2005	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 3 Monate vor der Run-in-Phase Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> <p>während Run-in-Phase (mindestens 6 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperliches Trainingsprogramm</li> </ul>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ radiologisch dokumentiertes Lungenemphysem sowie verminderte Zwerchfellbeweglichkeit</li> <li>▪ diffuses Lungenemphysem dokumentiert mit CT mit schwerer betroffenen Anteilen (CT beziehungsweise Szintigrafie)</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 <math>\leq</math> 35 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ RV <math>\geq</math> 200 % Soll</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO <math>&lt;</math> 20 % Soll<sup>h</sup></li> </ul>	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen<sup>f</sup></li> </ul> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>&lt;</math> 75 Jahre</li> <li>▪ geringe Lebensqualität<sup>g</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: kein Ausschlusskriterium</li> </ul>
Miller 2006 (CLVR)	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medikamentöse Therapie</li> </ul> <p>während Run-in-Phase (mindestens 6 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 <math>\leq</math> 40 % Soll<sup>i</sup> nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ DLCO <math>\leq</math> 60 %</li> <li>▪ TLC <math>\geq</math> 120 % oder RV <math>\geq</math> 200 %</li> </ul>	<p>Emphysemverteilung: <math>\neg</math><sup>j</sup></p> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: CRQ-Score <math>&lt;</math> 5</li> <li>▪ Alter 40 bis 79 Jahre<sup>k</sup></li> <li>▪ BMI 20 bis 30 kg/m<sup>2</sup><sup>l</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
OBEST	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medikamentöse Therapie während Run-in-Phase (8 Wochen):</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation<sup>m</sup></li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 40 % Soll</li> <li>▪ FEV1 &lt; 30 % Soll beziehungsweise 300 ml nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ Diffusionskapazität (DLCO/VA) ≤ 60 %</li> <li>▪ TLC &gt; 125 % oder RV &gt; 175 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> <li>▪ oberlappenbetont</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: MRC-Score ≥ 1</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m<sup>n</sup></li> <li>▪ Alter ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ 75 bis 125 % des idealen Körpergewichts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: retrospektiv festgelegt nach dem Tod von 5 Patienten mit diesen Eigenschaften</p> <p>c: vor Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren</p> <p>d: retrospektiv festgelegt anhand einer geplanten Interimsanalyse</p> <p>e: In die Studie wurden 16 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen [80].</p> <p>f: Bei allen Patienten wurde eine bilaterale LVRS durchgeführt.</p> <p>g: keine weiteren Angaben</p> <p>h: Dieses Kriterium wurde auf Empfehlung des Sicherheitskomitees nach Einschluss der ersten 74 Patienten eingeführt.</p> <p>i: &lt; 30 % laut Miller 2005</p> <p>j: nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium aufgeführt; 2 Patienten hatten ein homogenes Emphysem</p> <p>k: ≤ 80 Jahre laut Miller 2005</p> <p>l: 17–32 kg/m<sup>2</sup> laut Miller 2005</p> <p>m: 80 % Compliance erforderlich</p> <p>n: Es wurde ausschließlich eine untere Grenze der Einschränkung angegeben: Umrechnung der Angaben von Fuß in Meter (Umrechnungsfaktor: 3,28); eigene Berechnung</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FRC: funktionelle Residualkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; (m)MRC: (Modified) Medical Research Council; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem <sup>a</sup> (Anzahl [%])	Patienten mit oberlappenbetontem Lungenemphysem <sup>a</sup> / unterlappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrucher (Anzahl [%])
Clarenbach 2015								
LVRs	15	61 <sup>b</sup> (10) <sup>b</sup>	43 <sup>b, c</sup>	≥ 29 <sup>b, d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	1 (7) <sup>c</sup>
Kontrolle	15	65 <sup>b</sup> (6) <sup>b</sup>	31 <sup>b, c</sup>	≥ 46 <sup>b, d</sup>				2 (13) <sup>c</sup>
Geddes 2000								
LVRs	24	62 (56–67) <sup>e</sup>	29	k. A.	14 (58) <sup>c</sup>	8 (33) <sup>c</sup> /2 (8) <sup>c</sup>	k. A. <sup>f</sup>	1 (4) <sup>c</sup>
Kontrolle	24	60 (53–69) <sup>e</sup>	25		12 (50) <sup>c</sup>	9 (38) <sup>c</sup> /3 (13) <sup>c</sup>		k. A.
Goldstein 2003								
LVRs	28	65 (10) <sup>g</sup>	40 <sup>c</sup>	k. A.	0 (0) <sup>h</sup>	k. A.	k. A.	0 (0)
Kontrolle	27	65 (2) <sup>g</sup>			0 (0) <sup>h</sup>			0 (0)
Fishman 2003 (NETT)								
LVRs	608	67 (6)	42	k. A.	278 (46)	385 (63)/k. A.	10 (2)	k. A.
Kontrolle	610	67 (6)	36		274 (45)	405 (67)/k. A.	6 (1)	
Hillerdal 2005								
LVRs	53	62 (k. A.)	49 <sup>c</sup>	k. A.	0 (0) <sup>h</sup>	k. A.	8 (15) <sup>c</sup>	4 (8) <sup>c</sup>
Kontrolle	53		66 <sup>c</sup>		0 (0) <sup>h</sup>		6 (11) <sup>c</sup>	6 (11) <sup>c</sup>
Miller 2006 (CVLR)								
LVRs	32	64 (48; 78) <sup>i</sup>	31 <sup>c</sup>	7 <sup>j, k</sup> (23) <sup>j, k</sup>	k. A. <sup>l</sup>	k. A.	0 (0) <sup>h</sup>	k. A. <sup>m</sup>
Kontrolle	30	63 (50; 75) <sup>i</sup>	37 <sup>c</sup>	3 <sup>j, k</sup> (11) <sup>j, k</sup>			0 (0) <sup>h</sup>	
OBEST								
LVRs	24	63 (5)	63 <sup>c</sup>	3 <sup>k</sup> (13) <sup>k</sup>	0 (0) <sup>h</sup>	24 (100) <sup>h</sup> /0 (0) <sup>h</sup>	0 (0) <sup>h</sup>	k. A.
Kontrolle	11	66 (6)	36 <sup>c</sup>	3 <sup>k</sup> (27) <sup>k</sup>	0 (0) <sup>h</sup>	11 (100) <sup>h</sup> /0 (0) <sup>h</sup>	0 (0) <sup>h</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Die Definitionen des homogenen beziehungsweise ober- und unterlappenbetonten Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231).

b: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten (ohne Studienabbrecher oder LTFU).

c: eigene Berechnung

d: Es wird lediglich die Anzahl der Patienten je Begleiterkrankung beschrieben, nicht aber die krankheitsübergreifende Anzahl an Patienten mit Begleiterkrankungen. Die genannten Begleiterkrankungen umfassen Bluthochdruck, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit.

e: Median (IQR)

f: In diese Studie wurden Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen, Geddes 2000, S. 240: „The patients were stratified according to [...] the presence or absence of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency as determined by serum immunoturbidometry.“

g: Standardfehler

h: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen

i: Minimum; Maximum

j: Angabe für die 58 Patienten (Auswertung nach 6 Monaten), die in Miller 2005 als Anzahl randomisierter Patienten genannt wurde (LVRS-Gruppe: 30 Patienten; Kontrollgruppe: 28 Patienten).

k: Die in der Publikation berichteten Begleiterkrankungen umfassen Bluthochdruck, Diabetes mellitus, vorausgegangene zerebrovaskuläre Ereignisse und Nierenerkrankung.

l: Aus den Angaben von Miller 2005 kann geschlossen werden, dass insgesamt mindestens 2 Patienten ein homogenes Lungenemphysem hatten. Jedoch blieb unklar, in welchen Studienarm diese Patienten randomisiert waren und ob sich unter den 4 zusätzlichen Patienten in Miller 2006 weitere Fälle befanden (Miller 2005 berichtete 58 randomisierte Patienten, Miller 2006 62 randomisierte Patienten).

m: Zur Anzahl der Studienabbrecher liegen widersprüchliche und unvollständige Angaben vor: Im Abstract von Miller 2006 ist angegeben „no patients were lost to follow-up“, während auf S. 316 berichtet wird, dass ein Patient die Einwilligung zurückzog und ein weiterer Patient fälschlicherweise aufgrund einer unerwarteten intraoperativ entdeckten malignen Lungenerkrankung aus der Studie ausgeschlossen wurde. Es ist unklar, ob dies die einzigen Studienabbrecher in der LVRS-Gruppe waren. Weiterhin fehlen Angaben zu Studienabbrechern in der Kontrollgruppe.

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; LTFU: Lost to Follow-up; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; SD: Standardabweichung

**A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 29: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen <sup>a</sup>			
Clarenbach 2015	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
Geddes 2000	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
Goldstein 2003	ja	unklar <sup>b, d</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	ja	<u>ja</u>	nein	nein	ja	ja	niedrig
Hillerdal 2005	ja	ja	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
Miller 2006 (CLVR)	ja	ja	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
OBEST	ja	ja	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig

a: Die Chirurgen konnten nicht verblindet werden.  
b: keine Angaben  
c: keine Angaben, inwieweit die Umschläge blickdicht und nummeriert waren  
d: Bei einer unverblindeten Studie ist fraglich, ob die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, wenn eine feste Blockgröße von 4 verwendet wurde.

Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial



### **A3.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Die für den Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie eingeschlossenen 7 Studien berichteten Ergebnisse für zahlreiche Auswertungszeitpunkte. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde die Ableitung der Effektaussagen auf die folgenden 4 Zeitpunkte beschränkt: 3 und 12 Monate sowie 3 und 5 Jahre nach Randomisierung. Infolge dieser Entscheidung blieben nahezu alle Ergebnisse der OBEST-Studie (N = 35) unberücksichtigt, da in dieser Studie ausnahmslos Ergebnisse für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung berichtet wurden. Die einzigen Ausnahmen stellen das Ergebnis zu Krankenhausaufenthalten sowie die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, für die der Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung als abweichender Zeitpunkt herangezogen wurde (siehe Abschnitt A3.3.3.6 und Abschnitt A3.3.3.10). Für die übrigen Endpunkte dieser Studie erübrigte sich eine Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studie auf Endpunktebene. Die Auswahl der Auswertungszeitpunkte hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich eines der patientenrelevanten Endpunkte.

Die Ergebnisse von Fishman 2003 (NETT) wurden hauptsächlich in den folgenden 2 Publikationen berichtet: in Fishman 2003 sowie in Naunheim 2006. In beiden Publikationen wurden zu verschiedenen stetigen Endpunkten – Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht nur die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen berichtet, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Verstorbene Patienten und solche, die den Fragebogen nicht ausfüllten beziehungsweise den Test nicht durchführten, gingen als Nonresponder in die Responderanalysen ein. Es erscheint plausibel, dass dies insbesondere auf solche Patienten zutraf, die wegen der Schwere ihrer Erkrankung eine besonders schwere Atemnot, geringe körperliche Belastbarkeit beziehungsweise schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen. Daher ist dieses Vorgehen angemessen.

Aus der Publikation Fishman 2003 wurden die Ergebnisse der Responderanalysen nach 1 Jahr und nach 2 Jahren betrachtet. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden jedoch noch nicht alle randomisierten Patienten 1 Jahr beziehungsweise 2 Jahre nachbeobachtet, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu allen Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten. Aus der Publikation Naunheim 2006 mit einer längeren Nachbeobachtungszeit pro Patient wurden die Ergebnisse der Responderanalysen nach 1 Jahr sowie nach 3 und 5 Jahren betrachtet.

#### **A3.3.3.1 Gesamtmortalität**

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

### A3.3.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 30: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber <sup>a</sup>	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch
Goldstein 2003	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Hillerdal 2005	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja <sup>c</sup> / nein <sup>d</sup>	ja	ja	niedrig <sup>e</sup> / hoch <sup>d</sup>
OBEST	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>					
<p>a: Eine fehlende oder unklare Verblindung der Endpunkterheber wurde hinsichtlich der Gesamtmortalität als weniger problematisch betrachtet.</p> <p>b: keine Angaben</p> <p>c: bezüglich der Auswertung nach 3 und 24 Monaten</p> <p>d: unklare Anzahl berücksichtigter Patienten sowie diskrepante Angaben zwischen dem Anteil überlebender Patienten und den Kaplan-Meier-Kurven [85]</p> <p>e: In der Publikation wird lediglich die Gesamtmortalität nach 6 Monaten für OBEST und CLVR gemeinsam, nicht aber für die beiden Studien getrennt voneinander berichtet. Insgesamt traten 3 (6 %) Todesfälle in den beiden Interventionsgruppen und 2 (5 %) Todesfälle in den Kontrollgruppen auf. Da die separate Auswertung von CLVR nur nach einem und nach 3 Monaten erfolgte, ist daraus eine Berechnung der Todesfälle in OBEST nach 6 Monaten nicht möglich.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; LVRs: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

### A3.3.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 31: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

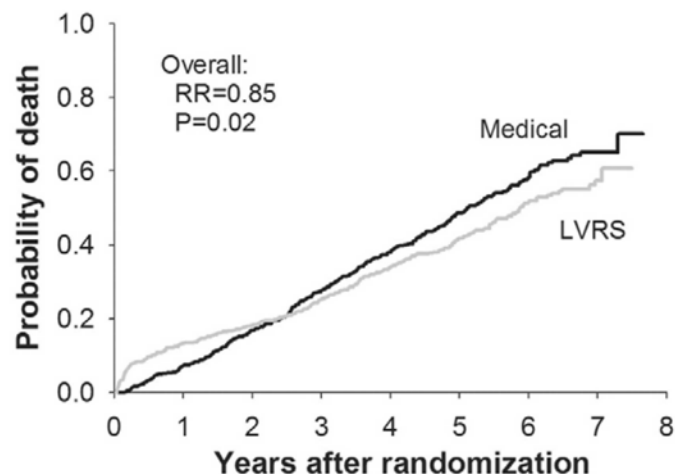
Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Todesfälle <sup>a</sup> (%)	
		Nach 3 Monaten	Nach 12 Monaten
Geddes 2000 LVRS Kontrolle	24 24	4 (17) <sup>b</sup> 1 (4) <sup>b</sup>	5 (21) 2 (8) p-Wert = 0,29 <sup>c</sup>
Goldstein 2003 LVRS Kontrolle	28 27	2 (7) <sup>b</sup> 0 (0)	4 (14) <sup>b</sup> 1 (4) <sup>b</sup>
Fishman 2003 (NETT) LVRS Kontrolle	608 610	48 <sup>d</sup> (8) 8 <sup>d</sup> (1) p-Wert < 0,001	82 <sup>b, d</sup> (13) <sup>b, d</sup> 46 <sup>b, d</sup> (8) <sup>b, d</sup>
Hillerdal 2005 LVRS Kontrolle	53 53	6 (11) <sup>b</sup> 0 (0)	- <sup>e</sup>
Miller 2006 (CLVR) LVRS Kontrolle	32 30	2 (6) 1 (3)	k. A.

a: Die Mortalität wurde in den Behandlungsgruppen unterschiedlich erfasst: in der LVRS-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Operation, in der Kontrollgruppe ab Randomisierung. Einzig die Ergebnisse der NETT-Studie nach 3 und 12 Monaten wurden in beiden Behandlungsgruppen gleichartig erfasst. Die Angaben der LVRS-Gruppe wurden dennoch verwendet unter der Annahme, dass der Eingriff zeitnah nach der Randomisierung erfolgte.  
b: eigene Berechnung  
c: Log-Rank-Test  
d: Angaben aus Naunheim 2006 entnommen  
e: Nur die Ergebnisse bis zu 3 Monate nach der Randomisierung werden berücksichtigt, da sich ab dann die weitere Behandlung zwischen den Gruppen unterschied: Nur die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin das körperliche Training.  
CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial

### Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die über ein Jahr nach der Randomisierung hinausgehen

Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die über ein Jahr nach der Randomisierung hinausgehen, wurden in 2 der 7 Studien berichtet: zum einen zu Fishman 2003 (NETT), die mit 1218 Patienten fast 80 % aller Patienten zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie einschloss, und zum anderen zu Miller 2006 (CLVR), die 62 Patienten einschloss. In beiden Studien wurden die Ergebnisse unter anderen in Form von Kaplan-Meier-Kurven berichtet (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3).

a.



No. at risk								
LVRs	608	526	496	454	352	227	122	29
Medical	610	564	507	441	335	210	99	29
Probability of death								
LVRs	0.13	0.18	0.25	0.34	0.42	0.52	0.57	
Medical	0.08	0.17	0.28	0.38	0.49	0.58	0.65	
Ratio	1.79	1.09	0.91	0.89	0.86	0.89	0.88	
P	0.001	0.48	0.35	0.15	0.02	0.05	0.06	

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven von Fishman 2003 (NETT) der Gesamtmortalität für bis zu 7 Jahre nach der Randomisierung (grau: LVRS-Gruppe, schwarz: Kontrollgruppe), entnommen aus Naunheim 2006.

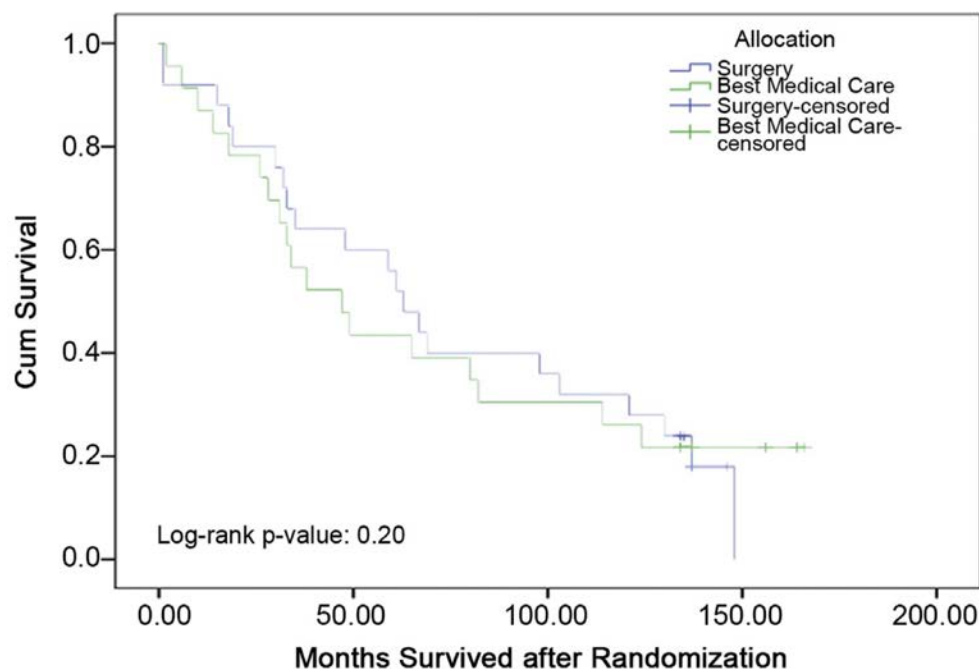


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven von Miller 2006 (CLVR) der Gesamtmortalität für bis zu 10 Jahre nach der Randomisierung (blau: LVRS-Gruppe, grün: Kontrollgruppe), entnommen aus Agzarian 2013.

### Meta-Analysen und Effektaussagen zur Gesamtmortalität

Im Folgenden werden die Meta-Analysen zur Gesamtmortalität für die Zeitpunkte nach 3 und 12 Monaten präsentiert. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Meta-Analysen sowie hinsichtlich der Langzeitmortalität der Kaplan-Meier-Kurven und der Auswertungen pro Auswertungszeitpunkt.

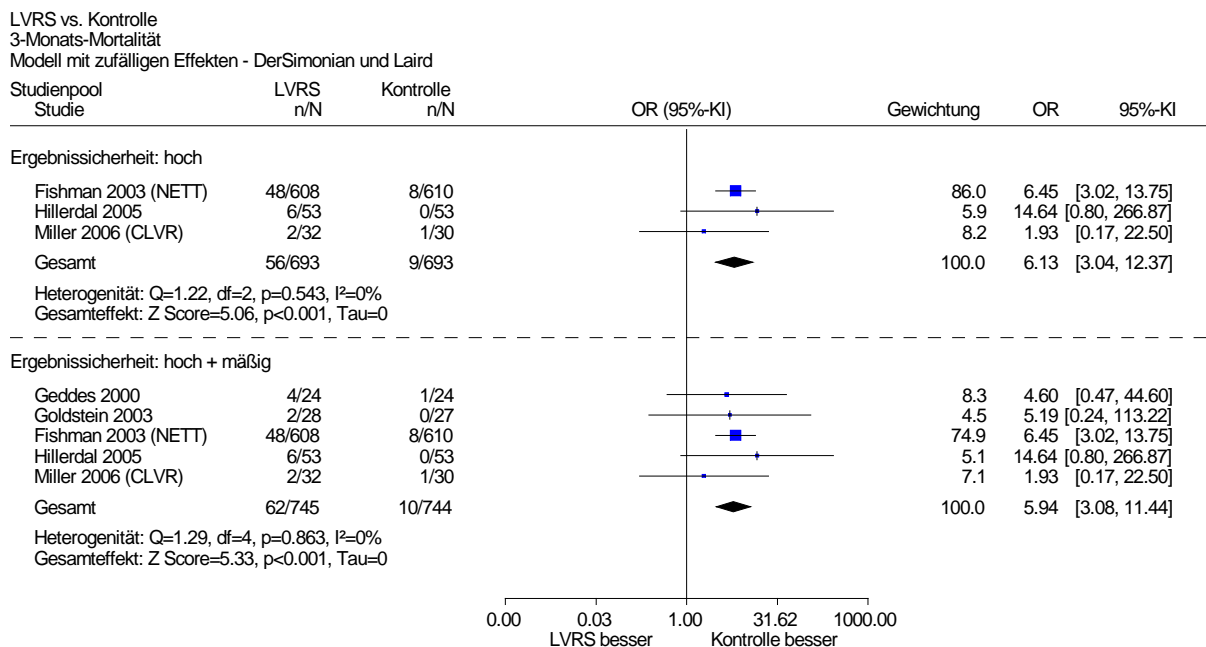


Abbildung 4: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich LVR versus keine zusätzliche Therapie

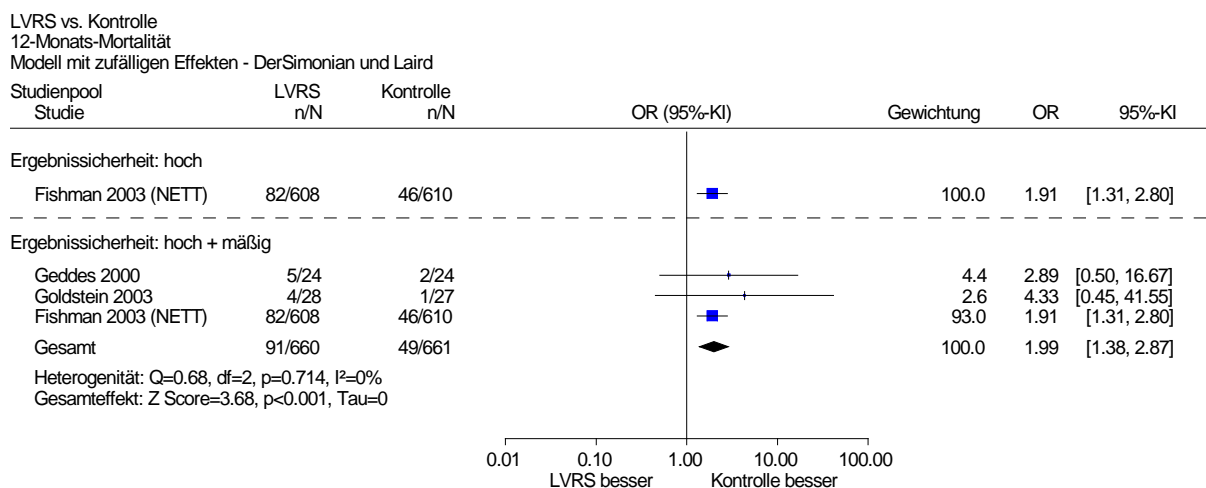


Abbildung 5: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich LVR versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse nach 3 Monaten (5 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der LVR-Gruppe (siehe Abbildung 4). Beschränkt auf die Ergebnisse

mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (3 Studien) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Meta-Analyse nach 12 Monaten (3 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der LVRS-Gruppe (siehe Abbildung 5). Das Ergebnis der einzigen Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für beide Auswertungszeitpunkte wird daher ein Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität zuungunsten der LVRS-Gruppe abgeleitet. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der kurzfristigen Gesamtmortalität (bis 1 Jahr nach Randomisierung) ein Beleg für einen Schaden der LVRS.

Hinsichtlich der Langzeitmortalität werden die Kaplan-Meier-Kurven der Studien Fishman 2003 (NETT) und Miller 2006 (CLVR) herangezogen (Abbildung 2 und Abbildung 3). Zusätzlich liegen für Fishman 2003 (NETT) die Sterbewahrscheinlichkeiten pro Gruppe und deren Quotient pro Auswertungszeitpunkt vor. Das angegebene Relative Risiko und dessen p-Wert sind nicht verwertbar, da es sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten pro Patient bezieht.

Die Angaben der Sterbewahrscheinlichkeiten pro Auswertungszeitpunkt bei Fishman 2003 (NETT) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der LVRS zu einem Auswertungszeitpunkt von 5 Jahren, zum 6 Jahreszeitpunkt ist der p-Wert als 0,05 angegeben (siehe Abbildung 2), die statistische Signifikanz ist durch die Rundung unklar. Am rechten Rand der Kurve (Auswertungszeitpunkt 7 Jahre) ist der beobachtete Vorteil bei nur noch geringer Anzahl von Patienten unter Risiko nicht statistisch signifikant. Der Verlauf beider Kurven widerspricht dem Effekt der LVRS zu den vorigen Zeitpunkten allerdings nicht.

Im Vergleich verlaufen die Kaplan-Meier Kurven von Miller 2006 (CLVR) über den gesamten Zeitraum nahezu parallel (siehe Abbildung 3). Jedoch erscheint es plausibel, dass dies durch die deutlich geringere Patientenzahl bedingt ist und im Vergleich zu Fishman 2003 (NETT) keine heterogenen Ergebnisse vorliegen.

Somit wird hinsichtlich der Gesamtmortalität nach 5 Jahren ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe abgeleitet. Insgesamt ergibt sich für die mittelfristige Gesamtmortalität ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRS.

#### **A3.3.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in den Studien keine verwertbaren Daten berichtet.

#### **A3.3.3.3 COPD-Symptome**

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich in Fishman 2003 berichtet und hier ausschließlich für die Atemnot mit dem Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego (UCSD-SOBQ). Bei dem UCSD-SOBQ handelt es sich um einen

Fragebogen, mit dem Patienten angeben, bei welchen Tätigkeiten sie Atembeschwerden empfinden und wie schwer diese jeweils sind [114].

Dabei lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte verwendet. Dies überschreitet die Minimal important Difference (MID), die mit 5 bis 7 Punkten angegeben wird [115]. Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der UCSD-SOBQ-Responderanalysen dargestellt, da in diesen alle Patienten berücksichtigt wurden, auch Patienten mit fehlenden Werten, während in den Analysen der Mittelwertdifferenzen fehlende Werte nicht ersetzt wurden.

Die Ergebnisse der UCSD-SOBQ-Responderanalysen wurden in Fishman 2003 publiziert. Im vorliegenden Bericht wurden die Auswertungszeitpunkte ein Jahr sowie 2 Jahre nach Randomisierung betrachtet. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden noch nicht alle randomisierten Patienten ein Jahr beziehungsweise 2 Jahre nachbeobachtet, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu den beiden Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten. In der Folgepublikation Naunheim 2006 wurden keine weiteren Auswertungen zu diesem Endpunkt berichtet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Atemnot (UCSD-SOBQ) dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.3.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 32: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

### A3.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 33: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim UCSD-SOBQ um mindestens 10 Punkte verbesserten (MID: 5–7 Punkte [115])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>	N	Anzahl Responder <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	521	245 (47)	519	62 (12)	6,54 [4,77; 8,98] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>d</sup>
2 Jahre	371	126 (34)	378	34 (9)	5,20 [3,44; 7,86] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>d</sup>
a: eigene Berechnung b: abgelesen aus Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003 c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; UCSD-SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego; OR: Odds Ratio						

Die Responderanalysen der NETT-Studie zum UCSD-SOBQ ergaben für die Zeitpunkte ein Jahr sowie 2 Jahre nach Randomisierung jeweils statistisch signifikante Effektschätzer zugunsten der LVRS-Gruppe. Somit ergibt sich für beide Zeitpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS. Übergreifend ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der LVRS hinsichtlich der Atemnot als berichtetes COPD-Symptom ableitbar.

### A3.3.3.4 Exazerbationen

Ergebnisse zu Exazerbationen wurden ausschließlich in Fishman 2003 (NETT) berichtet und dort ausschließlich für Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.



### A3.3.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
a: Die Auswertung war retrospektiv geplant, die Exazerbationen wurden aus Krankenakten erhoben. CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial						

### A3.3.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 35: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Exazerbationen/Patientenjahr nach 3 Jahren MW (SD)
Fishman 2003 (NETT)		
LVRS	601	0,27 (k. A.)
Kontrolle	603	0,37 (k. A.)
		p-Wert < 0,001 <sup>a</sup>
a: Poisson-Regressionsmodell (Annahme, dass Exazerbationen unabhängig voneinander auftraten), adjustiert für Überdispersion k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; NETT: National Emphysema Treatment Trial; SD: Standardabweichung		

Die Analyse der NETT-Studie nach 3 Jahren ergab einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe. Daher ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der LVRS im Hinblick auf Exazerbationen ableitbar.

### A3.3.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In allen eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie wurden Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit berichtet.

Einer der 7 Studien ließen sich jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen: In den Analysen zum inkrementellen Shuttle-Gehtest von Geddes 2000 wurden weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt (Analyse nach 12 Monaten) oder die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte (Analysen nach 3 und 6 Monaten).

In den anderen 6 Studien wurden 6 verschiedene Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit verwendet: der symptomlimitierte Fahrradergometertest (Goldstein 2003 und Fishman 2003 [NETT]), der Fahrradergometertest unter konstanter Belastung (Goldstein 2003), der 6-Minuten-Gehtest (Clarenbach 2015, Goldstein 2003, Fishman 2003 [NETT], Miller 2006 [CLVR] und OBEST) und der inkrementelle Shuttle-Gehtest (Hillerdal 2005). Darüber hinaus berichtet Clarenbach 2015 die tägliche Schrittzahl sowie den körperlichen Aktivitätslevel (PAL).

Von 2 Tests – dem 6-Minuten-Gehtest sowie dem symptomlimitierten Fahrradergometertest – lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um die MID verwendet (6-Minuten-Gehtest: 25 Meter [117], symptomlimitierter Fahrradergometertest: 10 Watt [118]). Beim symptomlimitierten Fahrradergometertest wurden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalysen dargestellt, da in diesen mehr Patienten berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse der Responderanalysen des symptomlimitierten Fahrradergometertests der NETT-Studie wurden in Naunheim 2006 publiziert. Im Vergleich zur dort ebenfalls publizierten SGRQ(St. George Respiratory Questionnaire)-Responderanalyse wurden zum Zeitpunkt ein Jahr nach Randomisierung 14 % weniger Patienten berücksichtigt (vergleiche Abschnitt A3.3.3.10). Daher wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses der Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests ein Jahr nach Randomisierung als hoch bewertet (siehe Tabelle 36).

Diese Kritik traf nicht auf die Ergebnisse der Responderanalysen der NETT-Studie des 6-Minuten-Gehtests zu. Diese wurden in Fishman 2003 publiziert (siehe Abschnitt A3.3.3).

Das Ergebnis der Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests der NETT-Studie 3 Jahre nach Randomisierung wurde als nicht verwertbar bewertet, da mehr als 50 % der Patienten aufgrund fehlender Werte (durch Tod oder fehlende Teilnahme am Test) in der Analyse ersetzt wurden (siehe Abschnitt A2.1).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

### A3.3.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Fahrradergometertest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Fishman 2003 <sup>b</sup> (NETT)	niedrig	nein	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
Hillerdal 2005	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: In beiden Behandlungsgruppen fehlen mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt.  b: Ausschließlich die Responderanalyse wurde bewertet.  c: Obwohl Patienten mit fehlenden Werten (verstorbene Patienten und Patienten, die nicht am Test teilnahmen) in der Responderanalyse des betrachteten Zeitpunkts (1 Jahr nach Randomisierung) als Nonresponder berücksichtigt wurden, gingen in diese 14 % weniger Patienten ein als in die entsprechende Responderanalyse des gleichen Zeitpunkts zum SGRQ (vergleiche Abschnitt A3.3.3.10).  d: Ergebnisse wurden ausschließlich für Zeitpunkte nach der Phase mit dem für den Bericht relevanten Vergleich erhoben.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 37: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015 <sup>a</sup>	hoch	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	nein <sup>e</sup> / ja <sup>f</sup>	ja	ja	hoch <sup>e</sup> / niedrig <sup>f</sup>
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR) <sup>g</sup>	niedrig	ja	unklar <sup>h</sup>	ja	ja	hoch
OBEST	keine verwertbaren Daten <sup>i</sup>					
<p>a: Die Angaben beziehen sich neben dem 6-Minuten-Gehtest auch auf die tägliche Schrittzahl und den körperlichen Aktivitätslevel.  b: keine Angaben  c: Es liegt ein relevanter Unterschied (&gt; 5 Prozentpunkte) im Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Behandlungsgruppen vor.  d: keine Angaben zur Anzahl berücksichtigter Patienten  e: Auswertung der Mittelwertdifferenzen: In beiden Behandlungsgruppen fehlen mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt.  f: Responderanalysen: Patienten mit fehlenden Werten (verstorbene Patienten und Patienten, die nicht am Test teilnahmen) wurden als Nonresponder berücksichtigt.  g: Die Daten nach 6 Monaten blieben unberücksichtigt.  h: keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten  i: In der Studie wurden lediglich Daten nach 6 Monaten, nicht aber zu den relevanten Auswertungszeitpunkten nach 3 und 12 Monaten beziehungsweise nach 3 und 5 Jahren berichtet.  CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Fahrradergometertest unter konstanter Belastung und inkrementeller Shuttle-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000 <sup>a</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>					
Goldstein 2003 <sup>c</sup>	hoch	ja	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005 <sup>a</sup>	niedrig	unklar <sup>e</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>g</sup>	ja	hoch
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Angaben beziehen sich auf den inkrementellen Shuttle-Gehtest</p> <p>b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war beziehungsweise weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.</p> <p>c: Angaben beziehen sich auf den Fahrradergometertest unter konstanter Belastung</p> <p>d: keine Angaben zur Anzahl berücksichtigter Patienten</p> <p>e: keine Angaben</p> <p>f: Es fehlen insgesamt mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt.</p> <p>g: Abweichung von präspezifizierter Methodik ohne Begründung</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

### A3.3.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 39: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> LVRS (MW (SD); n/N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Clarenbach 2015			
zu Studienbeginn	325 (114); 14/15	287 (98); 13/15	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	392 (120); 14/15	311 (94); 13/15	k. A. <sup>c</sup>
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	387 (15) <sup>d</sup> ; k. A./28	372 (17) <sup>d</sup> ; k. A./27	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	373 <sup>e</sup> (13) <sup>d</sup> ; k. A./28	356 <sup>e</sup> (12) <sup>d</sup> ; k. A./27	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05 <sup>f</sup>
nach 12 Monaten	389 <sup>e</sup> (13) <sup>d</sup> ; k. A./28	323 <sup>e</sup> (12) <sup>d</sup> ; k. A./27	66 [32; 101]; p-Wert < 0,001 <sup>f</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	340 (107; 649) <sup>g</sup> ; k. A./32	319 (133; 468) <sup>g</sup> ; k. A./30	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	k. A.	k. A.	29 [–21; 80]; 0,237 <sup>h</sup>
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	–3 [–62; 55]; 0,902 <sup>h</sup>
nach 24 Monaten	k. A.	k. A.	41 [–37; 118]; 0,278 <sup>h</sup>
<p>a: alle Angaben in Metern  b: nicht relevant  c: unklare Art der Auswertung  d: Standardfehler  e: LS Mean adjustiert nach Werten zu Studienbeginn  f: ANCOVA mit Messwiederholungen, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn  g: Minimum; Maximum  h: ANOVA, adjustiert nach Studienzentrumsblock und Behandlungsgruppe</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction;  k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least square Mean; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 40: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT) <sup>a</sup>						
1 Jahr	521	125 <sup>b</sup> (24 <sup>c</sup> )	519	26 <sup>b</sup> (5 <sup>c</sup> )	5,99 <sup>d</sup> [3,84; 9,32] <sup>d</sup>	< 0,001 <sup>e</sup>
2 Jahre	371	63 <sup>b</sup> (17 <sup>c</sup> )	378	11 <sup>b</sup> (3 <sup>c</sup> )	k. A.	k. A.
Miller 2006 (CLVR) <sup>a</sup>						
2 Jahre	32	22 (69)	30	8 (27)	k. A.	< 0,001
<p>a: Die Anzahl der Responder bezieht sich auf eine MID von 100 feet und somit von etwa 30,48 m.  b: eigene Berechnung  c: abgelesen aus Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003  d: eigene Berechnung, asymptotisch  e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; MID: Minimal important Difference; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 41: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometerstest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten (MID: 10 Watt [118])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	524	121 <sup>b</sup> (23)	523	26 <sup>b</sup> (5)	5,79 [k. A.]	< 0,001 <sup>d</sup>
3 Jahre	– <sup>e</sup>					
<p>a: keine ITT-Auswertung, Anteil fehlender Patienten unklar  b: Eigene Berechnung, mithilfe der Angaben aus Naunheim 2006; vereinzelt treten Diskrepanzen zwischen den Angaben der verschiedenen Populationen/Subgruppen auf, da in der Publikation gerundete Prozentzahlen angegeben wurden.  c: abgelesen aus dem Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003  d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  e: Dieses Ergebnis wurde als nicht verwertbar betrachtet, da der Anteil der Patienten, von denen kein Testergebnis vorlag – entweder weil sie vorher verstarben oder weil sie nicht am Test teilnahmen – und die daher in der Analyse als Nonresponder berücksichtigt wurden, mehr als 50 % betrug (siehe Abbildung A6a in Naunheim 2006).  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 42: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Dauer<sup>a</sup> LVRS (MW (SE); n/N)</b>	<b>Dauer<sup>a</sup> Kontrolle (MW (SE); n/N)</b>	<b>Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)</b>
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	6,9 (4,5; 9,3) <sup>b</sup> ; k. A./28	6,6 (4,7; 8,4) <sup>b</sup> ; k. A./27	– <sup>c</sup>
nach 3 Monaten <sup>d</sup>	11,3 (1,3); k. A./28	7,2 (1,2); k. A./27	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,05 <sup>e</sup>
nach 12 Monaten <sup>d</sup>	12,0 (1,3); k. A./28	4,7 (1,2); k. A./27	7,3 [3,9; 10,8]; p-Wert < 0,001 <sup>e</sup>
a: alle Angaben in Minuten b: 95 %-KI c: nicht relevant d: Mittelwerte und Standardfehler aus Abbildung 1 von Dolmage 2004 abgelesen e: ANCOVA mit Messwiederholungen, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SE: Standardfehler			

Tabelle 43: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des inkrementellen Shuttle-Gehtests

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Gehstrecke<sup>a</sup> LVRS (MW (SD); n/N)</b>	<b>Gehstrecke<sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); n/N)</b>	<b>Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)</b>
Hillerdal 2005			
zu Studienbeginn	237 (122); 46/53	198 (104); 47/53	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	42 <sup>c</sup> (40) <sup>c</sup> ; 40/53	–9 <sup>c</sup> (20) <sup>c</sup> ; 43/53	k. A. [k. A.]; 0,032 <sup>d</sup>
nach 12 Monaten	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn und Standardabweichung aus Abbildung 3 von Hillerdal 2005 abgelesen d: ANCOVA, adjustiert nach Geschlecht und Alter; keine Adjustierung nach den Werten zu Studienbeginn e: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da sich die weitere Behandlung nach den ersten 3 Monaten zwischen den Behandlungsgruppen unterschied: Nur die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin das körperliche Training. ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung.			



Tabelle 44: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen der täglichen Schrittzahl

Zeitpunkt	Tägliche Anzahl an Schritten LVRS (Median (IQR); n/N)	Tägliche Anzahl an Schritten Kontrolle (Median (IQR); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Clarenbach 2015			
zu Studienbeginn	2245 (1135; 6690); 14/15	2770 (1463; 4036); 13/15	
nach 3 Monaten	2179 (1545; 6486); 14/15	2353 (1368; 3699); 13/15	120 [-0; 667]; 0,100 <sup>a</sup>
a: univariable Regression IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

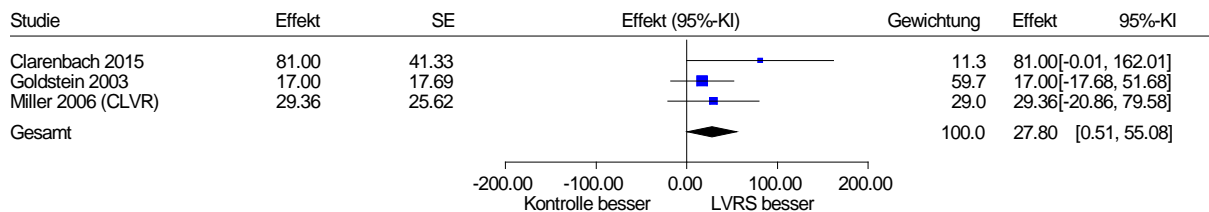
Tabelle 45: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des körperlichen Aktivitätslevels (PAL)

Zeitpunkt	Körperlicher Aktivitätslevel LVRS (MW (SD); n/N)	Körperlicher Aktivitätslevel Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Clarenbach 2015			
zu Studienbeginn	1,4 (0,1); 14/15	1,4 (0,1); 13/15	
nach 3 Monaten	1,4 (0,2); 14/15	1,4 (0,1); 13/15	0 [-0,1; 0,1]; 0,482 <sup>a</sup>
a: univariable Regression KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; PAL: körperlicher Aktivitätslevel; SD: Standardabweichung			

### Meta-Analysen und Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

Im Folgenden werden die Meta-Analysen für den 6-Minuten-Gehtest präsentiert (Analysen der Mittelwertdifferenzen nach 3 und 12 Monaten sowie Responderanalysen nach 2 Jahren). Für andere Tests zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und andere Zeitpunkte waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür entweder jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag (zum Beispiel sämtliche Responderanalysen des symptomlimitierten Fahrradergometertests: Fishman 2003 [NETT]) oder die Angaben der Studien nicht für einen der 4 ausgewählten Auswertungszeitpunkte vorlagen.

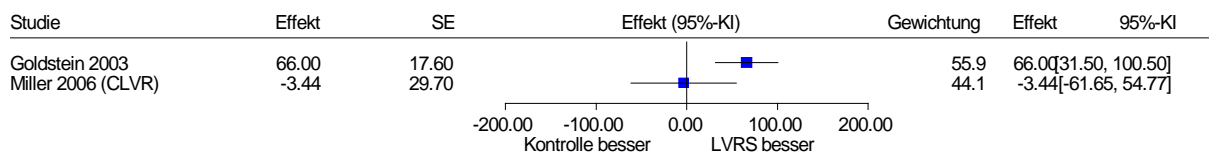
LVRs vs. Kontrolle  
6-Minuten-Gehtest, nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=2.03$ ,  $df=2$ ,  $p=0.362$ ,  $I^2=1.6\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.00$ ,  $p=0.046$ ,  $Tau=3.375$

Abbildung 6: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

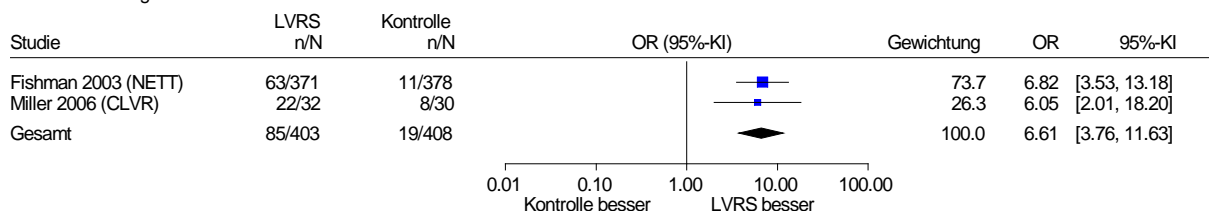
LVRs vs. Kontrolle  
6-Minuten-Gehtest, Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=4.05$ ,  $df=1$ ,  $p=0.044$ ,  $I^2=75.3\%$

Abbildung 7: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

LVRs vs. Kontrolle  
6-Minuten-Gehtest, Responder nach 2 Jahren  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.03$ ,  $df=1$ ,  $p=0.853$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=6.55$ ,  $p<0.001$ ,  $Tau=0$

Abbildung 8: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 2 Jahren; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

Der Übersichtlichkeit halber sind die Effektaussagen für jeden der 4 Tests zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit in der folgenden Tabelle 46 aufgeführt sowie in einer Gesamtaussage zusammengefasst – jeweils für alle 4 Auswertungszeitpunkte. Die weiteren Erläuterungen zur Ableitung der Effektaussagen finden sich in den Fußnoten.

Tabelle 46: Übersicht über die Effektaussagen je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage

Auswertungszeitpunkt	6-Minuten-Gehtest	Symptomlimitierter Fahrradergometer test	Fahrradergometer-test unter konstanter Belastung	Inkrementeller Shuttle-Gehtest	Tägliche Schrittzahl	Körperlicher Aktivitätslevel	Gesamtaussage zur körperlichen Belastbarkeit
3 Monate	↔ <sup>a</sup>	-	↔ <sup>b</sup>	↗ <sup>c</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↗ <sup>e</sup>
12 Monate	↑ <sup>f</sup>	↑ <sup>g</sup>	↗ <sup>h</sup>	-	-	-	↑ <sup>i</sup>
3 Jahre	↑ <sup>j</sup>	-	-	-	-	-	↑ <sup>j</sup>

a: Der gemeinsame Effektschätzer der Mittelwertdifferenzen von Clarenbach 2015, Goldstein 2003 und Miller 2006 (CLVR) war statistisch signifikant (siehe Abbildung 6). Hedges' g 0,35, 95 %-KI [0,02; 0,68]. Dieses Ergebnis wurde als nicht klinisch relevant bewertet. Aufgrund der Baselineunterschiede in Clarenbach 2015 wurde außerdem eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung der darin berichteten Änderung im Vergleich zu Baseline durchgeführt (nicht dargestellt). Diese kommt zu denselben Schlussfolgerungen im Gesamtschätzer.

b: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor. Hedges' g 0,62, 95 %-KI [0,07; 1,16]. Dieses Ergebnis wurde als nicht klinisch relevant bewertet.

c: Ergebnisse lagen ausschließlich von Hillerdal 2005 vor. Hedges' g 1,62, 95 %-KI [1,12; 2,11]. Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.

d: Ergebnisse lagen ausschließlich von Clarenbach 2015 vor. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

e: Das Ergebnis der einen Studie (Hillerdal 2005) zum inkrementellen Shuttle-Gehtest wurde als klinisch relevant bewertet. Die Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest (Clarenbach 2015, Goldstein 2003 und Miller 2006 [CLVR]) sowie zum Fahrradergometer-test unter konstanter Belastung (Goldstein 2003) gingen numerisch in die gleiche Richtung.

f: Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Goldstein 2003 und Miller 2006 (CLVR) 12 Monate nach Randomisierung zeigte eine bedeutsame Heterogenität (p-Wert = 0,046), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 7). Das Ergebnis der Responderanalyse von Fishman 2003 war statistisch signifikant (siehe Tabelle 40).

g: Ergebnisse lagen ausschließlich von Fishman 2003 (NETT) vor. Das Ergebnis der Responderanalyse war statistisch signifikant (siehe Tabelle 41).

h: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor. Hedges' g 1,10, 95 %-KI [0,53; 1,66]. Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.

i: Die Ergebnisse von 2 verschiedenen Studien (Fishman 2003 [NETT] und Goldstein 2003) wurden jeweils als klinisch relevantes Ergebnis bewertet.

j: Der gemeinsame Effektschätzer der Responderanalysen von Fishman 2003 (NETT) und Miller 2006 (CLVR) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS (siehe Abbildung 8); abweichender Auswertungszeitpunkt: 2 Jahre

-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.

↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS

↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS

↔: Die untere Grenze des 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt unterhalb von 0,2, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS.

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRS.

### A3.3.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Verwertbare Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden ausschließlich in Goldstein 2003, Miller 2006 (CLVR) und OBEST berichtet und hier ausschließlich für Krankenhausaufenthalte. Alle anderen Studien einschließlich der größten Studie Fishman 2003 (NETT) dagegen berichteten keine (verwertbaren) Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.3.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 47: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufhalten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
OBEST	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist problematisch, da die Entscheidung für einen Krankenhausaufenthalt nicht nach prospektiv festgelegten (objektiven), sondern subjektiven Kriterien erfolgte. b: keine Angaben CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial						

### A3.3.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 48: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Krankenhausaufenthalten <sup>a</sup> (%) nach 6 Monaten
Goldstein 2003		
LVRS	28	4 (14) <sup>b</sup>
Kontrolle	27	0 (0)
Miller 2006 (CLVR) <sup>c</sup>		
LVRS	30	18 (60)
Kontrolle	28	14 (50)
OBEST		
LVRS	24	3 (13)
Kontrolle	11	1 (9)

a: in der LVRS-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach LVRS  
b: eigene Berechnung  
c: Diese Angaben beziehen sich auf die 58 randomisierten Patienten, die in Miller 2005 berichtet wurden.  
CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion;  
OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial

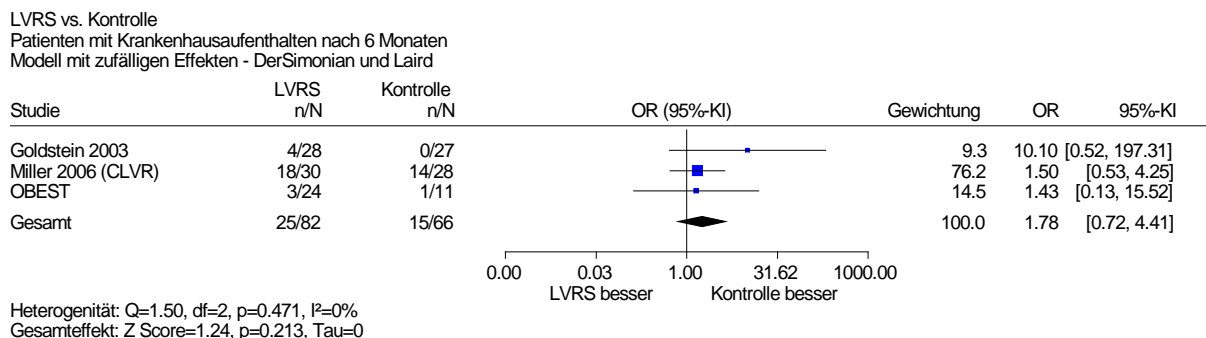


Abbildung 9: Patienten mit Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Goldstein 2003, Miller 2006 (CLVR) und OBEST nach 6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 9).

Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthalte kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Entsprechend ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Allerdings ist festzuhalten, dass wesentliche Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie fehlen, zum Beispiel das Ergebnis der

schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, und dass in der größten Studie mit ungefähr 80 % der Patienten – Fishman 2003 (NETT) – keine verwertbaren Daten zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie berichtet wurden (mit Ausnahme der Exazerbationen, siehe Abschnitt A3.3.3.4).

Insgesamt ist daher die Datenlage unzureichend und es wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen abgeleitet.

### A3.3.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den Studien keine (verwertbaren) Daten berichtet.

### A3.3.3.8 Psychische Symptome

In 2 der 17 Studienzentren der NETT-Studie wurden mithilfe des Beck Depression Inventory (BDI) [119] depressive Symptome sowie mithilfe des State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [120] die Angst der Patienten untersucht [78].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu psychischen Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.3.3.8.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Tabelle 49: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts psychische Symptome problematisch. CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial						

**A3.3.3.8.2 Ergebnisse zu psychischen Symptomen**

Tabelle 50: Ergebnisse zu psychischen Symptomen – Mittelwertdifferenzen des BDI und des STAI

Zeitpunkt	(Sub-)Skala	Scores LVRS (MW (SD); n/N)	Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Fishman 2003 (NETT)				
<b>BDI</b>				
zu Studienbeginn <sup>a</sup> nach 6 Monaten	Gesamtscore <sup>b</sup>	6,9 (4,7); 19/22 5,1 (3,6); 19/22	6,8 (3,3); 20/24 8,9 (6,3); 20/24	– <sup>c</sup> –3,80 [–7,15; –0,45]; 0,027 <sup>d</sup>
<b>STAI</b>				
zu Studienbeginn <sup>a</sup> nach 6 Monaten	State-Anxiety <sup>e</sup>	34,6 (8,2); 19/22 32,1 (8,2); 19/22	36,2 (10,9); 20/24 32,2 (8,7); 20/24	– <sup>c</sup> –0,10 [–5,59; 5,39]; 0,971 <sup>d</sup>
zu Studienbeginn <sup>a</sup> nach 6 Monaten	Trait-Anxiety <sup>e</sup>	34,7 (10,5); 19/22 31,8 (8,9); 19/22	35,7 (10,8); 20/24 34,6 (10,5); 20/24	– <sup>c</sup> –2,80 [–9,13; 3,53]; 0,376 <sup>d</sup>
<p>a: Die Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den Zeitpunkt nach der Rehabilitation, aber vor der Randomisierung.  b: Skala von 0 bis 63; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung  c: nicht relevant  d: Eigene Berechnung; die in der Publikation angegebenen p-Werte beziehen sich nicht auf den Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf den Mittelwertdifferenzen ab Randomisierung.  e: Skala von 20 bis 80; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung</p> <p>BDI: Beck Depression Inventory; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; SD: Standardabweichung; STAI: State-Trait Anxiety Inventory</p>				

Hinsichtlich des BDI-Gesamtscores sowie der kognitiv-affektiven Subskala ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von  $-0,72$  (95 %-KI  $[-1,37; -0,07]$ ) beziehungsweise einen Wert von  $-0,71$  (95 %-KI  $[-1,35; -0,06]$ ) und somit jeweils ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des 95 %-KI oberhalb von  $-0,2$  lag. Daher werden diese Effekte nicht als relevant bewertet.

Hinsichtlich des STAI ergab sich für keine der beiden Subskalen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Somit ergibt sich hinsichtlich psychischer Symptome kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der Behandlungsoptionen. Übergreifend wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS versus keine zusätzliche Therapie abgeleitet.

#### **A3.3.3.9 Kognitive Fähigkeiten**

In 2 der 17 Studienzentren der NETT-Studie wurden 6 Monate nach der Randomisierung mit 21 verschiedenen Tests (z. B. Trail Making Test, Logical Memory, Animal Naming Test) verschiedene Aspekte der Kognition untersucht [78]. Für einen einzigen Test wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden (Trail Making Test A), für alle anderen Tests ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angesichts der Anzahl durchgeführter Tests ist nicht ausgeschlossen, dass das einzige statistisch signifikante Ergebnis rein zufällig zustande kam. Daher wurden die Ergebnisse der einzelnen Tests nicht extrahiert und auch das Verzerrungspotenzial nicht bewertet.

In einer weiteren Publikation zu den anderen 15 Studienzentren der NETT-Studie wurden für den Trail Making Test A und B Ergebnisse für ein Jahr und 2 Jahre nach Randomisierung berichtet [79]. Diese Ergebnisse wurden als nicht verwertbar betrachtet, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.

#### **A3.3.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In 6 der 7 eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie, die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichten, wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden.

2 der 6 Studien ließen sich jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen. In den Analysen von Geddes 2000 wurden weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt oder die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte. In Hillerdal 2005 unterschied sich die weitere Behandlung nach den ersten 3 Monaten zwischen den Behandlungsgruppen: Nur die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin das körperliche Training. Die Ergebnisse von Hillerdal 2005 bezogen sich somit nur innerhalb der ersten 3 Monate auf einen Vergleich, der für den vorliegenden Bericht relevant ist (vergleiche Tabelle 14).



In den anderen 4 Studien wurden 3 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, 2 COPD-spezifische und ein generisches. Bei den 2 COPD-spezifischen Instrumenten handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121] und den Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) [121], beim generischen Instrument um den Short Form Health Survey (SF-36) [122]. Der SGRQ wurde ausschließlich in der NETT-Studie verwendet, der CRQ in den Studien Goldstein 2003, Miller 2006 (CLVR) und OBEST. Ergebnisse zum SF-36 wurden berichtet für 2 Studienzentren der NETT-Studie (publiziert in Kozora 2005) sowie für Miller 2006 (CLVR) und OBEST.

Ausschließlich zum SGRQ lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern aus der größten Studie – Fishman 2003 (NETT) – zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 8 Punkte verwendet. Dies entspricht dem Doppelten der MID [123]. Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der SGRQ-Responderanalysen dargestellt, da in diesen alle Patienten berücksichtigt wurden, auch Patienten mit fehlenden Werten, während in den Analysen der Mittelwertdifferenzen fehlende Werte nicht ersetzt wurden.

Die Ergebnisse der SGRQ-Responderanalysen der NETT-Studie wurden in Naunheim 2006 publiziert. Im vorliegenden Bericht wurden die Auswertungszeitpunkte ein Jahr sowie 3 und 5 Jahre nach Randomisierung betrachtet. Die Ergebnisse der Responderanalysen 3 und 5 Jahre nach Randomisierung wurden als nicht verwertbar bewertet, da mehr als 50 % der Patienten aufgrund fehlender Werte (durch Tod oder fehlende Teilnahme am Test) in der Analyse ersetzt wurden (siehe Abschnitt A2.1).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

### A3.3.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 51: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 <sup>a</sup> (NETT)	niedrig	nein	ja	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
Hillerdal 2005	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Ausschließlich die Responderanalyse wurde bewertet.  b: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.  c: Ergebnisse wurden ausschließlich für Zeitpunkte nach der Phase mit dem für den Bericht relevanten Vergleich erhoben.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 52: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	ja	unklar <sup>c</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
OBEST	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					
<p>a: keine Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patienten  b: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.  c: keine Angaben zu fehlenden Werten sowie deren Ersetzung  d: kein relevanter Auswertungszeitpunkt berichtet  CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

Tabelle 53: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup>					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Hillerdal 2005	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>					
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	unklar <sup>e, f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
OBEST	niedrig	unklar <sup>e</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden oder die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.</p> <p>b: In beiden Behandlungsgruppen fehlten mehr als 10 % der Werte, die nicht ersetzt wurden.</p> <p>c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>d: Ergebnisse wurden ausschließlich für Zeitpunkte nach der Phase mit dem für den Bericht relevanten Vergleich erhoben.</p> <p>e: keine Angaben</p> <p>f: Es erscheint wahrscheinlich, dass die Endpunkterheber verblindet waren, da dies hinsichtlich der anderen patientenberichteten Endpunkte – CRQ und mMRC – der Fall war.</p> <p>g: keine Angaben zu fehlenden Werten sowie deren Ersetzung</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; ITT: Intention to treat; mMRC: Modified Medical Research Council; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; SF-36: Short Form Health Survey</p>						

### A3.3.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 54: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	608	243 <sup>a</sup> (40)	610	55 <sup>a</sup> (9)	6,50 [k. A.]	< 0,001 <sup>b</sup>
3 Jahre	– <sup>c</sup>					
5 Jahre	– <sup>c</sup>					
<p>a: Eigene Berechnung mithilfe der Angaben aus Naunheim 2006; vereinzelt treten Diskrepanzen zwischen den Angaben der verschiedenen Populationen / Subgruppen auf, da in der Publikation gerundete Prozentzahlen angegeben wurden.</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p>c: Dieses Ergebnis wurde als nicht verwertbar betrachtet, da der Anteil der Patienten, von denen kein Ergebnis des Fragebogens vorlag – entweder weil sie vorher verstarben oder weil sie nicht am Test teilnahmen – und die daher in der Analyse als Nonresponder berücksichtigt wurden, mehr als 50 % betrug (siehe Abbildung A7a in Naunheim 2006).</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 55: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	CRQ-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	CRQ-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Dyspnoe<sup>a</sup></b>			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	3,45 <sup>b,c</sup> (0,20) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	3,88 <sup>b,c</sup> (0,20) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	– <sup>e</sup>
nach 3 Monaten	4,90 <sup>b,c</sup> (0,25) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	3,40 <sup>b,c</sup> (0,20) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	4,77 <sup>b,c</sup> (0,25) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	2,87 <sup>b,c</sup> (0,25) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	1,9 [1,3; 2,6]; p-Wert < 0,001 <sup>f</sup>
<b>Fatigue<sup>a</sup></b>			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	4,38 <sup>b,c</sup> (0,30) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	4,61 <sup>b,c</sup> (0,20) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	– <sup>e</sup>
nach 3 Monaten	5,05 <sup>b,c</sup> (0,20) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	3,75 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	5,29 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	3,29 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	2,0 [1,4; 2,6]; p-Wert < 0,001 <sup>f</sup>
<b>Emotional function<sup>a</sup></b>			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	5,22 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	5,50 <sup>b,c</sup> (0,20) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	– <sup>e</sup>
nach 3 Monaten	5,62 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	4,88 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	5,78 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	4,28 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	1,5 [0,9; 2,1]; p-Wert < 0,001 <sup>f</sup>
<b>Mastery<sup>a,g</sup></b>			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	5,08 <sup>b,c</sup> (0,25) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	5,40 <sup>b,c</sup> (0,20) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	– <sup>e</sup>
nach 3 Monaten	6,02 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	5,10 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	5,90 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./28	4,10 <sup>b,c</sup> (0,23) <sup>c,d</sup> ; k. A./27	1,8 [1,2; 2,5]; p-Wert < 0,001 <sup>f</sup>
<p>a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung.  b: LS Mean  c: Werte aus Abbildung 2 der Publikation abgelesen  d: Standardfehler  e: nicht relevant  f: ANCOVA mit Messwiederholungen, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn  g: Selbsteinschätzung des Patienten, wie gut dieser mit seiner Krankheit zurechtkommt  ANCOVA: Kovarianzanalyse; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; k. A.: keine Angaben;  LS Mean: Least square Mean; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert;  MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten;  SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	SF-36-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>PCS<sup>a</sup></b>			
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	7,5 [k. A.]; 0,003 <sup>d</sup>
<b>OBEST</b>			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	4,4 [k. A.]; 0,383 <sup>d</sup>
<b>MCS<sup>a</sup></b>			
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	–3,3 [k. A.]; 0,361 <sup>d</sup>
<b>OBEST</b>			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	4,4 [k. A.]; 0,369 <sup>d</sup>
<b>Physical functioning<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	21,9 (17,5); 19/22	24,7 (16,7); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	45,3 (27,4); 19/22	27,5 (15,3); 20/24	17,8 [3,5; 32,1]; 0,016 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	28,80 [k. A.]; p-Wert < 0,001 <sup>d</sup>
<b>OBEST</b>			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	20,75 [k. A.]; 0,052 <sup>d</sup>
<b>Role physical<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	26,4 (26,4); 19/22	26,4 (37,8); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	48,7 (40,4); 19/22	26,3 (33,9); 20/24	22,4 [–1,75; 46,55]; 0,068 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	11,3 [k. A.]; 0,363 <sup>d</sup>
<b>OBEST</b>			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	16,2 [k. A.]; 0,412 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	SF-36-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Bodily pain<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	75,5 (22,6); 19/22	69,4 (18,2); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	73,4 (20,2); 19/22	68,8 (18,7); 20/24	4,60 [–8,02; 17,22]; 0,465 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	–2,70 [k. A.]; 0,776 <sup>d</sup>
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	–2,94 [k. A.]; 0,781 <sup>d</sup>
<b>General health<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	41,8 (22,9); 19/22	41,5 (17,0); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	52,2 (23,5); 19/22	41,3 (20,1); 20/24	10,90 [–3,26; 25,06]; 0,127 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	12,83 [k. A.]; 0,026 <sup>d</sup>
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	20,88 [k. A.]; 0,043 <sup>d</sup>
<b>Vitality<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	50,3 (22,1); 19/22	49,2 (15,5); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	55,8 (17,7); 19/22	45,0 (14,6); 20/24	10,80 [0,30; 21,30]; 0,044 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	5,5 [k. A.]; 0,310 <sup>d</sup>
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	20,6 [k. A.]; 0,022 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwert-differenzen (Fortsetzung)

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	SF-36-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Social functioning<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	67,4 (23,5); 19/22	73,7 (19,9); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	76,4 (23,4); 19/22	63,8 (26,3); 20/24	12,60 [–3,58; 28,78]; 0,123 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	11,4 [k. A.]; 0,324 <sup>d</sup>
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	4,1 [k. A.]; 0,747 <sup>d</sup>
<b>Role emotional<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	77,8 (37,9); 19/22	66,7 (34,3); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	86,0 (32,0); 19/22	66,7 (43,3); 20/24	19,30 [–5,51; 44,11]; 0,124 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	–28,8 [k. A.]; 0,055 <sup>d</sup>
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	19 [k. A.]; 0,310 <sup>d</sup>
<b>Mental health<sup>a</sup></b>			
Fishman 2003 <sup>e</sup> (NETT)			
zu Studienbeginn <sup>f</sup>	78,7 (14,9); 19/22	77,7 (15,0); 20/24	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	78,2 (18,1); 19/22	72,4 (20,8); 20/24	5,80 [–6,88; 18,48]; 0,360 <sup>g</sup>
Miller 2006 (CVLR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	4,1 [k. A.]; 0,455 <sup>d</sup>
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	9,2 [k. A.]; 0,112 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung.  
b: nicht relevant  
c: Diese Ergebnisse beziehen sich auf die 58 randomisierten Patienten (LVRS: 30, Kontrolle: 28), die in Miller 2005 berichtet wurden.  
d: ANOVA, adjustiert nach Studienzentrum und Behandlungsgruppe  
e: Diese Ergebnisse beziehen sich auf die 46 randomisierten Patienten der 2 NETT-Studienzentren (LVRS: 22, Kontrolle: 24), die in Kozora 2005 berichtet wurden.  
f: Die Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den Zeitpunkt nach der Rehabilitation, aber vor der Randomisierung.  
g: Eigene Berechnung; die p-Werte der Publikation bezogen sich nicht auf den Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf den Mittelwertdifferenzen ab Randomisierung.  
ANOVA: Varianzanalyse; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; k. A.: keine Angaben;  
KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MCS: Mental Component Summary;  
MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form Health Survey

### **Meta-Analysen und Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum SGRQ, zum SF-36 sowie allen 4 Subskalen des CRQ (Dyspnoe, Fatigue, Emotional function und Mastery) der betrachteten Auswertungszeitpunkte war nicht möglich, da zum SGRQ sowie zu den Subskalen des CRQ nur die Ergebnisse einer Studie vorlagen und zum SF-36 nur von einer Studie Angaben zur Varianz vorlagen.

Tabelle 57: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage

Auswertungszeitpunkt	SGRQ	CRQ				SF-36										Gesamtaussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
		Subskalen				Domänen		Subskalen								
		Dyspnoe	Fatigue	Emotional function	Mastery	PCS	MCS	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	
3 Monate	-	↗ <sup>a</sup>	↗ <sup>b</sup>	↔ <sup>c</sup>	↗ <sup>d</sup>	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>f</sup>	↔ <sup>g, h</sup>	↔ <sup>g, i</sup>	↔ <sup>g, i</sup>	↔ <sup>g, j</sup>	↔ <sup>g, k</sup>	↔ <sup>g, i</sup>	↔ <sup>g, i</sup>	↔ <sup>g, i</sup>	↗ <sup>l</sup>
12 Monate	↑ <sup>m</sup>	↗ <sup>n</sup>	↗ <sup>n</sup>	↗ <sup>n</sup>	↗ <sup>n</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑ <sup>o</sup>
3 Jahre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5 Jahre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 1,24, 95 %-KI [0,66; 1,82] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.  
 b: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 1,14, 95 %-KI [0,56; 1,71] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.  
 c: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 0,60, 95 %-KI [0,06; 1,15] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als nicht klinisch relevant bewertet.  
 d: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 0,75, 95 %-KI [0,203; 1,30] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.  
 e: Ergebnisse lagen von Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Die Beurteilung der klinischen Relevanz war nicht möglich, da in beiden Studien Angaben zur Varianz fehlten. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate  
 f: Ergebnisse lagen von Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Diese waren nicht statistisch signifikant. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate  
 g: Ergebnisse lagen von Fishman 2003 (NETT), Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Die Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse von Miller 2006 (CLVR) und OBEST war nicht möglich, da in beiden Studien Angaben zur Varianz fehlten. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate  
 h: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, wurde aber als nicht klinisch relevant bewertet; Hedges' g 0,79, 95 %-KI [0,14; 1,45] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende).  
 i: In keiner der 3 Studien zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.  
 j: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war nicht statistisch signifikant.  
 k: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, wurde aber als nicht klinisch relevant bewertet; Hedges' g 0,65, 95 %-KI [0,01; 1,30] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende).

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage (Fortsetzung)

l: Die Ergebnisse von 3 der 4 CRQ-Subskalen zeigten Ergebnisse zugunsten der LVRS-Gruppe, die als klinisch relevant bewertet wurden. Das Ergebnis der 4. Subskala wurde zwar als nicht klinisch relevant bewertet, jedoch statistisch signifikant ebenfalls zugunsten der LVRS-Gruppe. Die SF-36-Ergebnisse wurden als nicht klinisch relevant bewertet; die Ergebnisse einzelner Subskalen waren statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Somit zeigen die SF-36-Ergebnisse nicht in eine gegensätzliche Richtung als die CRQ-Ergebnisse.

m: Ergebnisse lagen ausschließlich von Fishman 2003 (NETT) vor.

n: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor. Der Effektschätzer lag mitsamt dem 95 %-KI oberhalb der MID von 0,5 Punkten [124] (siehe Tabelle 55).

o: Die Ergebnisse von 2 verschiedenen Studien (Fishman 2003 [NETT] und Goldstein 2003) mit 2 verschiedenen Instrumenten zur Erfassung der COPD-spezifischen Lebensqualität ergaben jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis und wurden als klinisch relevant bewertet.

-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.

↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS

↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS

↔: kein statistisch signifikanter Unterschied (Responderanalyse) oder die untere Grenze des 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt unterhalb von 0,2, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS oder die klinische Relevanz konnte nicht beurteilt werden

BP: Bodily Pain; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; GH: General Health; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MCS: Mental Component Summary; MH: Mental Health; MID: Minimal important Difference; NETT: National Emphysema Treatment Trial; PCS: Physical component summary; PF: Physical Functioning; RE: Role emotional; RP: Role physical; SF: Social Functioning; SF-36: Short Form Health Survey; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; VT: Vitality

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRS hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

### A3.4 Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

#### A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 58: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Studien-dauer	Rekrutierungs-zeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Criner 1999	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 8 Wochen Follow-up: 3 Monate	k. A.	37	USA	k. A.	primär: k. A. weitere: körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Pompeo 2000	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: keine Follow-up: 12 Monate <sup>b</sup>	01/1996 bis 01/1999	60	Italien	k. A.	primär: FEV1 und körperliche Belastbarkeit <sup>c</sup> weitere: Mortalität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit <sup>d</sup> , gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.  b: Nach den ersten 6 Monaten wechselten 6 Patienten der Kontrollgruppe in die Prüfinterventionsgruppe.  c: modifizierter Bruce Treadmill Test (Laufband)  d: 6-Minuten-Gehtest  FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; k. A.: keine Angaben</p>							

Tabelle 59: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Criner 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ standardisierte medizinische Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS von 20 bis 40 % jedes Lungenflügels</li> <li>▪ intensive medikamentöse Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ intensive medikamentöse Therapie</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation<sup>a</sup> (3 Monate)</li> </ul>	LVRS vs. pneumologische Rehabilitation
Pompeo 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale (n = 17) oder unilaterale (n = 13) LVRS mit VATS von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation mit dem Ziel, die körperliche Belastbarkeit zu verbessern (3-stündige Sitzungen über 5 Tage pro Woche über mindestens 6 Wochen)</li> </ul>	LVRS vs. pneumologische Rehabilitation
<p>a: „Rehabilitation included education, physical and respiratory care instruction, psychosocial support; and supervised exercise training by an exercise physiologist. After baseline exercise tests, all subjects received an individualized exercise prescription based on prior symptom-limited maximal exercise test results. Patients used a motor-driven treadmill, performed arm cycling, and lifted arm and leg weights under supervision. The intensity of the program was increased on an individual basis.“</p> <p>k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; vs.: versus</p>				

Tabelle 60: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Criner 1999	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimierte medizinische Therapie (Bronchodilatoren, systemische Kortikosteroide, Sauerstofftherapie)</li> <li>▪ mindestens 6 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (8 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 jeweils 2-stündige Sitzungen</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation (Schulung, Instruktionen (physical and respiratory care instruction), psychosoziale Unterstützung, betreutes körperliches Training durch einen Physiologen)</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres diffuses, bullöses Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> <li>▪ Hyperinflation dokumentiert mit Thoraxröntgenaufnahme</li> <li>▪ verminderte oder fehlende Perfusion dokumentiert mit einem quantitativen Perfusionsscan der Lunge</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemwegsobstruktion und Hyperinflation (z. B. FEV1 &lt; 30 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren, FRC oder TLC &gt; 120 % Soll)</li> </ul>	Emphysemverteilung: – <sup>b</sup> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ New York Heart Association Class III–IV<sup>c</sup></li> </ul>	sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fortgesetztes Rauchen</li> </ul>
Pompeo 2000	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 4 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres heterogenes, bullöses und nicht bullöses Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere Atemwegsobstruktion (FEV1 ≤ 40 %, RV &gt; 180 %, TLC &gt; 120 %)</li> <li>▪ DLCO &gt; 20 % Soll</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: mMRC ≥ 3</li> <li>▪ Alter ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ BMI 18 bis 29 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ ASA-Score ≤ 3</li> </ul>	keine
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: nicht als Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterium aufgeführt</p> <p>c: wahrscheinlich ein Fehler, eher gemeint: GOLD-Stadium III–IV</p> <p>ASA: American Society of Anesthesiology; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FRC: funktionelle Residualkapazität; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; mMRC: Modified Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem <sup>a</sup> (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Criner 1999							
LVRS	19	59 (8)	68 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
pneumologische Rehabilitation	18	59 (6)	56 <sup>b</sup>				
Pompeo 2000							
LVRS	30	62 (7)	3 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	0 (0)
pneumologische Rehabilitation	30	64 (5)	7 <sup>b</sup>		0 (0) <sup>c</sup>		3 (10) <sup>b</sup>
<p>a: Die Definitionen des homogenen Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231).  b: eigene Berechnung  c: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen  k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>							

### A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 62: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen <sup>a</sup>			
Criner 1999	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
Pompeo 2000	ja	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Die Chirurgen konnten nicht verblindet werden.  b: keine Angaben  LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion</p>							



### A3.4.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die für den Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation 2 eingeschlossenen Studien berichteten Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte: 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung, wobei nur die Ergebnisse nach 3 und 6 Monaten verwertbar waren, da nach 12 Monaten der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

#### A3.4.3.1 Gesamtmortalität

Verwertbare Ergebnisse ließen sich ausschließlich der Studie Pompeo 2000 entnehmen.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

##### A3.4.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup>					
Pompeo 2000	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: In der Publikation fehlte die Angabe der Todesfälle pro Behandlungsgruppe.  b: keine Angaben  c: Die Mortalität wurde in den Behandlungsgruppen unterschiedlich erfasst: in der LVRS-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Operation, in der Kontrollgruppe ab Randomisierung.  ITT: Intention to treat; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion</p>						

**A3.4.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

Tabelle 64: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Todesfälle <sup>a</sup> (%)			
		Nach 1 Monat	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
Criner 1999 LVRS pneumologische Rehabilitation	19 18	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>
Pompeo 2000 LVRS pneumologische Rehabilitation	30 30	1 (3) 0 (0)	1 (3) 0 (0) OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,10 [0,12; 79,23] <sup>d</sup> ; 0,401 <sup>e</sup>	2 (7) <sup>f</sup> 1 (3) <sup>f</sup> p-Wert > 0,05	3 <sup>e</sup> (10) <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup> (10) <sup>e</sup> OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,19; 5,40] <sup>d</sup> ; p-Wert > 0,999 <sup>e</sup>

a: Die Mortalität wurde in den Behandlungsgruppen unterschiedlich erfasst: in der LVRS-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Operation, in der Kontrollgruppe ab Randomisierung. Die Angaben der LVRS-Gruppe wurden dennoch verwendet unter der Annahme, dass der Eingriff zeitnah nach der Randomisierung erfolgte.  
b: Der Publikation kann nicht die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsgruppe entnommen werden. Zwar werden Angaben zu Todesfällen der Patienten gemacht, die eine LVRS erhielten, diese Gruppe entspricht jedoch nicht der LVRS-Gruppe, da sie 13 Cross-over-Patienten der Kontrollgruppe enthält.  
c: Beobachtungsdauer 3 Monate  
d: eigene Berechnung, asymptotisch  
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  
f: eigene Berechnung  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; OR: Odds Ratio

Für keinen der betrachteten 3 Zeitpunkte nach Randomisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bis 6 Monate nach Randomisierung traten nur wenige Ereignisse auf ( $\leq 3$ ) und ein Jahr nach Randomisierung überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen und gleichzeitig wird die Datenlage als unzureichend bewertet.

In der Gesamtschau liegt eine unzureichende Datenlage vor, es ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS ableitbar.

### A3.4.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.4.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich in Pompeo 2000 berichtet und hier ausschließlich für die Atemnot mit dem Modified-Medical-Research-Council(mMRC)-Fragebogen. Dabei handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.4.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 65: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	Endpunkt nicht berichtet					
Pompeo 2000	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
a: keine Angaben b: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. ITT: Intention to treat						

### A3.4.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 66: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores <sup>a</sup> LVRS (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Pompeo 2000			
zu Studienbeginn	3,3 (0,7); 30/30	3,3 (0,5); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	1,7 (0,1) <sup>c</sup> ; 28/30	2,9 (0,1) <sup>c</sup> ; 27/30	–1,20 [–1,48; –0,92] <sup>d</sup> ; p-Wert < 0,001
nach 12 Monaten	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
<p>a: Skala von 0 bis 5, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung  b: nicht relevant  c: Standardfehler  d: eigene Berechnung  e: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.  KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz;  mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

### Effektaussagen zu COPD-Symptomen

Der mMRC-Effektschätzer nach 6 Monaten war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab beim mMRC einen Wert von –2,26 (95 %-KI [–2,94; –1,57], eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von –0,2 lag. Daher wird dieser Effekt als relevant bewertet. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation 6 Monate nach Randomisierung. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation ableitbar.

### A3.4.3.4 Exazerbationen

Ergebnisse zu Exazerbationen wurden ausschließlich in Pompeo 2000 berichtet und dort ausschließlich für Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.4.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 67: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	Endpunkt nicht berichtet					
Pompeo 2000	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
a: keine Angaben b: In der Gruppe mit pneumologischer Rehabilitation brachen 3 Patienten (10 %) die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. ITT: Intention to treat						

### A3.4.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 68: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten (%) nach 6 Monaten OR [95 %-KI]; p-Wert
Pompeo 2000 LVRS pneumologische Rehabilitation	30 30 <sup>a</sup>	0 (0) 3 (10) <sup>b</sup> 0,13 [0,01; 2,61] <sup>c</sup> ; 0,092 <sup>d</sup>
a: 3 Patienten brachen die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; OR: Odds Ratio		

6 Monate nach Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Bei gleichzeitig unzureichender Datenlage ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation ableitbar.

### A3.4.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation wurden Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit berichtet.

Beide verwendeten den 6-Minuten-Gehtest sowie einen symptomlimitierten Ergometertest (Criner 1999: symptomlimitierter Fahrradergometertest, Pompeo 2000: modifizierter Bruce Treadmill Test [Laufband]). Aus Criner 1999 ließen sich zum symptomlimitierten Fahrradergometertest jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen, da in den Analysen weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

#### A3.4.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 69: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
Pompeo 2000	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
a: keine Angaben b: In beiden Behandlungsgruppen fehlten mehr als 10 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt. ITT: Intention to treat						

Tabelle 70: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Ergometertest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999 <sup>a</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>					
Pompeo 2000 <sup>c</sup>	hoch	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	ja	hoch

a: symptomlimitierter Fahrradergometertest  
b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.  
c: modifizierter Bruce Treadmill Test [Laufband]  
d: keine Angaben  
ITT: Intention to treat

#### A3.4.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 71: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> LVRS (MW (SD); n/N)	Gehstrecke <sup>a</sup> pneumologische Rehabilitation (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS – pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Criner 1999			
zu Studienbeginn <sup>b</sup>	288 (84); 15/19	277 (116); 14/18	– <sup>c</sup>
nach 3 Monaten	321 (88); 15/19	303 (113); 14/18	18,00 [–56,07; 92,07] <sup>d</sup> ; 0,634
Pompeo 2000			
zu Studienbeginn	380 (43); 30/30	376 (40); 30/30	– <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	473 (13) <sup>e</sup> ; 28/30	408 (8) <sup>e</sup> ; 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001

a: alle Angaben in Metern  
b: Die Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den Zeitpunkt nach der Rehabilitation (Run-in-Phase, 8 Wochen), aber vor der Randomisierung.  
c: nicht relevant  
d: eigene Berechnung  
e: Standardfehler  
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung

Tabelle 72: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests beziehungsweise des symptomlimitierten Laufbandtests (Bruce Treadmill Test)

Zeitpunkt	Maximale Leistung LVRS (MW (SD); n/N)	Maximale Leistung pneumologische Rehabilitation (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS - pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>symptom-limited maximum exercise test<sup>a</sup> (Fahrradergometer)</b>			
Criner 1999			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	k. A.
<b>modifizierter Bruce Treadmill Test<sup>d</sup> (Laufband)</b>			
Pompeo 2000			
zu Studienbeginn	0,68 (0,5); k. A./30	0,8 (0,6); k. A./30	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	1,71 <sup>e</sup> (k. A.); k. A./30	1,48 <sup>e</sup> (k. A.); k. A./30	k. A. [k. A.]; 0,3
nach 6 Monaten	2,20 <sup>f</sup> (k. A.); k. A./30	1,28 <sup>f</sup> (k. A.); k. A./30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
a: Angaben in Watt b: nicht relevant c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden. d: Angaben in „Bruce class“ e: Mittelwerte aus Abbildung 4 von Pompeo 2000 abgelesen f: berechnet aus dem Wert zu Studienbeginn sowie der Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

### Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse von Criner 1999 und Pompeo 2000 des 6-Minuten-Gehtests war nicht möglich, da diese für unterschiedliche Zeitpunkte erhoben wurden.

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests ergab sich in Criner 1999 nach 3 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Somit ergibt sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen 3 Monate nach Randomisierung.

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests ergab sich in Pompeo 2000 nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der LVRS. Zwar gibt es hinsichtlich der MID auf Patientenebene einen Konsens zwischen der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) [117], eine MID auf Gruppenebene ist jedoch nicht berichtet. Daher wurde die klinische Relevanz mithilfe von Hedges' g beurteilt. Die Berechnung von Hedges' g ergab einen Wert von 1,12 (95 %-KI [0,55; 1,69], eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von 0,2 lag. Daher wird dieser Effekt als



relevant bewertet. Somit ergibt sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS 6 Monate nach Randomisierung.

Hinsichtlich des modifizierten Bruce Treadmill Tests ergab sich in Pompeo 2000 nach 6 Monaten, nicht aber nach 3 Monaten, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der LVRS. Für diesen Test wurde keine MID berichtet. Eine Bewertung der klinischen Relevanz mithilfe von Hedges' g war aufgrund der fehlenden Angaben zur Varianz nicht möglich. Somit ergibt sich hinsichtlich des modifizierten Bruce Treadmill Tests kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

### A3.4.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Verwertbare Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden ausschließlich in Pompeo 2000 berichtet und hier ausschließlich für Krankenhausaufenthalte.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.4.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 73: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup>					
Pompeo 2000	hoch	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: In der Publikation fehlte die Angabe der Krankenhausaufenthalte pro Behandlungsgruppe. Zwar werden Angaben zur Anzahl der Patienten gemacht, bei denen nach der LVRS ein Krankenhausaufenthalt erforderlich war, diese Gruppe entspricht jedoch nicht der LVRS-Gruppe, da sie 13 Cross-over-Patienten der Kontrollgruppe enthält.</p> <p>b: keine Angaben</p> <p>c: In der Gruppe mit pneumologischer Rehabilitation brachen 3 Patienten (10 %) die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

### A3.4.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 74: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Krankenhausaufenthalten <sup>a</sup> nach 6 Monaten (%) Peto OR [95 %-KI]; p-Wert
Pompeo 2000		
LVRS	30	2 (7) <sup>c</sup>
pneumologische Rehabilitation	30 <sup>b</sup>	4 (13) <sup>c</sup>
0,48 [0,09; 2,57] <sup>d</sup> ; 0,528 <sup>e</sup>		
a: in der LVRS-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach LVRS b: 3 Patienten brachen die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung, asymptotisch e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; OR: Odds Ratio		

6 Monate nach Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthalte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen 6 Monate nach Randomisierung.

Entsprechend ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Allerdings ist festzuhalten, dass wesentliche Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie fehlen, zum Beispiel das Ergebnis der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Insgesamt ist daher die Datenlage unzureichend. Es wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation abgeleitet.

#### A3.4.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### A3.4.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### A3.4.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.4.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden.

Criner 1999 ließen sich jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen, da die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

In der anderen Studie (Pompeo 2000) wurden 3 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, ein COPD-spezifisches und 2 generische. Bei dem COPD-spezifischen Instrument handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121], bei den 2 generischen Instrumenten um den SF-36 [122] und das Nottingham Health Profile (NHP) [126].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.4.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 75: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999 <sup>a</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>					
Pompeo 2000 <sup>c</sup>	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	hoch
a: SIP b: Der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte. c: SGRQ, SF-36 und NHP d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. ITT: Intention to treat; NHP: Nottingham Health Profile; SF-36: Short-form Health Survey; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SIP: Sickness Impact Profile						

### A3.4.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 76: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> LVRS (MW (SE); n/N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Pompeo 2000</b>			
zu Studienbeginn	38,5 (4,6); 30/30	37,9 (4,9); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	24,6 (3,6); 28/30	31,6 (5,2); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.  k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion;  MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

Tabelle 77: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SE); n/N)	SF-36-Scores pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>PCS<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	34,1 (1,0); 30/30	34,8 (1,5); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	42,0 (1,6); 28/30	37,6 (1,3); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,01
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>MCS<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Physical functioning<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	31,6 (3,8); 30/30	37,1 (4,4); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	60,5 (4,9); 28/30	43,6 (4,9); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,001
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Role physical<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	25,8 (7,7); 30/30	27,5 (7,3); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	41,9 (9,0); 28/30	39,6 (8,5); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SE); n/N)	SF-36-Scores pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Bodily pain<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	68,5 (6,0); 30/30	64,5 (6,9); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	85,7 (4,2); 28/30	69,9 (6,8); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>General health<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	44,5 (2,6); 30/30	44,1 (2,9); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	62,5 (2,5); 28/30	46,5 (3,2); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Vitality<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	58,0 (3,1); 30/30	50,1 (2,8); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	62,1 (2,7); 28/30	51,8 (2,6); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Social functioning<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	62,5 (3,0); 30/30	60,4 (3,7); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	83,0 (2,8); 28/30	66,8 (4,3); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,004
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Role emotional<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	41,1 (7,0); 30/30	48,8 (7,7); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	82,1 (6,0); 28/30	61,9 (7,5); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,02
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Mental health<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	61,0 (3,9); 30/30	55,3 (4,8); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	71,2 (3,5); 28/30	54,2 (4,7); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,003
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<p>a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.  k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; PCS: Physical Component Summary; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form Health Survey</p>			

Tabelle 78: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – NHP-Mittelwertdifferenzen

<b>Zeitpunkt</b>	<b>NHP-Scores<sup>a</sup> LVRS (MW (SE); n/N)</b>	<b>NHP-Scores<sup>a</sup> pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)</b>	<b>Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)</b>
<b>Gesamtscore</b>			
zu Studienbeginn	29,7 (3,6); 30/30	33,0 (4,0); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	16,0 (3,2); 28/30	30,1 (4,1); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Mobility</b>			
zu Studienbeginn	45,6 (5,3); 30/30	44,3 (6,2); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	26,3 (4,3); 28/30	40,3 (5,2); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,04
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Energy</b>			
zu Studienbeginn	25,7 (5,6); 30/30	33,3 (6,2); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	23,1 (5,8); 28/30	31,3 (6,6); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Pain</b>			
zu Studienbeginn	32,2 (4,2); 30/30	31,6 (5,3); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	11,8 (3,4); 28/30	25,4 (3,1); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Sleep</b>			
zu Studienbeginn	39,6 (6,8); 30/30	35,2 (6,4); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	22,2 (6,4); 28/30	35,4 (6,9); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Social isolation</b>			
zu Studienbeginn	12,6 (3,1); 30/30	19,9 (5,2); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	2,1 (8,2); 28/30	16,8 (5,1); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Emotional reactions</b>			
zu Studienbeginn	18,0 (3,8); 30/30	24,8 (5,5); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	11,7 (4,6); 28/30	24,7 (5,4); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.  k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion;  MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; NHP: Nottingham Health Profile; SE: Standardfehler</p>			

### **Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Der Effektschätzer des SGRQ-Gesamtscores war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab beim SGRQ-Gesamtscore einen Wert von  $-0,30$  (95 %-KI  $[-0,83; 0,24]$ , eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende). Dieses Ergebnis ist im Gegensatz zu dem in der Studie durchgeführten Mann-Whitney-U-Test nicht statistisch signifikant. In Pompeo 2000 wird die Verwendung von nichtparametrischen Tests damit begründet, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte nicht normalverteilt waren. Offenbar trifft dies auch auf den SGRQ zu. Für schief verteilte Daten sind der Mittelwert und die Standardabweichung nicht mehr sinnvoll interpretierbar, sodass die Relevanz des statistisch signifikanten Effekts nicht beurteilt werden kann. Somit ergibt sich hinsichtlich der COPD-spezifischen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen 6 Monate nach Randomisierung.

Die Effektschätzer des Physical-Component-Summary(PCS)-Scores und 5 der 8 Subskalen des SF-36 nach 6 Monaten waren statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Das Ergebnis des Mental-Component-Summary(MCS)-Scores wurde nicht berichtet. Die Berechnung von Hedges' g des PCS-Scores (0,57; 95 %-KI  $[0,03; 1,11]$ ) sowie der 2 Subskalen Physical functioning (0,65; 95 %-KI  $[0,10; 1,19]$ ) und Role emotional (0,56; 95 %-KI  $[0,02; 1,10]$ ) ergab jedoch jeweils ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Daher werden diese Effekte nicht als relevant bewertet. Die Berechnung von Hedges' g ergab ausschließlich bei den 3 Subskalen General health (1,05; 95 %-KI  $[0,49; 1,62]$ ), Social functioning (0,85; 95 %-KI  $[0,29; 1,40]$ ) sowie Mental health (0,78; 95 %-KI  $[0,23; 1,32]$ ) jeweils ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von 0,2 lag, sodass diese Ergebnisse als relevant bewertet werden. Der Effektschätzer des NHP-Gesamtscores zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Ausschließlich eine der 6 NHP-Subskalen – Mobility – war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung von Hedges' g ergab einen Wert von  $-0,55$  (95 %-KI  $[-1,09; -0,01]$ ) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von  $-0,2$  lag. Daher wird dieser Effekt nicht als relevant bewertet. Insgesamt lag also in 3 von 8 Subskalen des SF-36, aber in keiner der 6 Subskalen des NHP ein statistisch signifikanter und gleichzeitig klinisch relevanter Effekt vor.

Somit ergibt sich hinsichtlich der generischen Lebensqualität, die mit dem SF-36 und dem NHP erfasst wurde, insgesamt kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt 6 Monate nach Randomisierung einer der beiden Behandlungsoptionen. In der Gesamtschau ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS versus pneumologischer Rehabilitation ableitbar.

### **A3.5 Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleiche von LVRS-Varianten**

#### **A3.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.



Tabelle 79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>							
McKenna 1996	parallel, keine Angaben zur Verblindung	Run-in-Phase: keine Follow-up: 6 Monate	06/1994 bis 11/1994	72	USA	k. A.	primär: k. A. weitere: Mortalität, Atemnot, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>							
McKenna 2004	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 2 bis 6,5 Jahre	01/1998 bis 07/2002	148 <sup>b, c</sup>	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute	primär: Gesamtmortalität weitere: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Hochrisiko-Patienten (<math>FEV1 \leq 20\%</math> Soll und entweder homogenes Lungenemphysem (CT) oder <math>DLCO \leq 20\%</math> Soll) sind in dieser Analyse nicht enthalten.</p> <p>CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; k. A.: keine Angaben; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>							

Tabelle 80: Therapieschemata und Angaben zu den betrachteten Vergleichen

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
McKenna 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation<sup>a</sup> nach LVRS bis zu 2 bis 3 Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unilaterale LVRS mit VATS mittels Stapler von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unilaterale LVRS mit VATS mittels Laser<sup>b</sup> bis zur maximalen Schrumpfung der emphysematisch veränderten Lungenbereiche</li> </ul>	unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser
McKenna 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raucherentwöhnung</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 90\%</math>)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit VATS von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels<sup>c</sup></li> </ul>	bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler
<p>a: unter anderem Schulung zu richtigen Atemtechniken, Angstbewältigung, Stretching und Kräftigungsübungen, Treppensteigen und Laufen auf einem Laufband</p> <p>b: Nd:YAG-Laser (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) mit 10 Watt</p> <p>c: In der Designpublikation war angegeben, dass ca. 25 bis 30 % jedes Lungenflügels entfernt werden sollten [77].</p> <p>LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>				

Tabelle 81: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>				
McKenna 1996	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>maximale medikamentöse Therapie</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>schweres heterogenes Lungenemphysem ohne isolierte Bullae &gt; 5 cm dokumentiert mit CT</li> <li>Hyperinflation der Lunge mit abgeflachtem oder inversem Zwerchfell dokumentiert mit Röntgen</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: keine Angaben	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>heterogen</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>starke Atemnot</li> <li>schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rauchen</li> <li>Alter &gt; 75 Jahre</li> </ul>
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>				
McKenna 2004	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>optimale medikamentöse Therapie</li> <li>mindestens 4 Monate vor dem Screenen sowie während des Screenens Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (6 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>pneumologische Rehabilitation (Evaluation der Bedürfnisse der Patienten, Klärung der Ziele bezüglich der Schulung und des körperlichen Trainings, körperliches Training [Extremitäten, Kräftigung], Schulung [Emphysem, medizinische Behandlung des Emphysems, NETT], psychosoziale Beratung, Ernährungsberatung)</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorgeschichte und ärztliche Untersuchung konsistent mit dem Vorliegen eines Lungenemphysems</li> <li>Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 ≤ 45 % Soll<sup>c</sup></li> <li>TLC ≥ 100 % Soll<sup>c</sup></li> <li>RV ≥ 150 % Soll<sup>c</sup></li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>bilateral</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>BMI ≤ 31,1 (Männer) oder ≤ 32,3 (Frauen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nach Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren<sup>d</sup>: FEV1 ≤ 20 % Soll und entweder homogenes Lungenemphysem (CT) oder DLCO ≤ 20 % Soll</li> <li>DLCO nicht bestimmbar</li> <li>Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben<sup>e</sup></li> </ul> körperliche Belastbarkeit: 6-MWT nach Rehabilitation ≤ 140 m

(Fortsetzung)

Tabelle 81: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden  
b: keine weiteren Angaben  
c: vor Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren  
d: retrospektiv festgelegt anhand einer geplanten Interimsanalyse  
e: In die Studie wurden 10 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen [80].  
6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; NETT: National Emphysema Treatment Trial; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenskapazität; VATS: videoassistierte Thorakoskopie

Tabelle 82: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit-erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem <sup>a</sup> (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studien-abbrecher (Anzahl [%])
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>							
McKenna 1996							
VATS, Stapler	39	66 (8)	18 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0)	0 (0)	k. A.
VATS, Laser	33	69 (6)	21 <sup>b</sup>		0 (0)	0 (0)	
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>							
McKenna 2004							
VATS	71	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>f</sup>	k. A.
MS	77						
a: Die Definitionen des homogenen Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231). b: eigene Berechnung c: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren die Patienten beider Behandlungsgruppen im Durchschnitt älter als 65 Jahre (siehe Tabelle 28). d: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren in beiden Behandlungsgruppen mehr als 35 % der Patienten weiblich (siehe Tabelle 28). e: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) hatten in beiden Behandlungsgruppen mehr als 45 % der Patienten ein homogenes Lungenemphysem (siehe Tabelle 28). f: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren insgesamt 16 Patienten (1 %) mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen (siehe Tabelle 28). k. A.: keine Angaben; MS: mediane Sternotomie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VATS: videoassistierte Thorakoskopie							

**A3.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 83: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>							
McKenna 1996	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>							
McKenna 2004	ja	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
a: keine Angaben b: Verwertbare Daten wurden nur für Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden berichtet. MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie							

### A3.5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die 2 eingeschlossenen Studien zu Vergleichen von LVRS-Varianten berichteten Ergebnisse für 2 Auswertungszeitpunkte: 3 Monate und 6 Monate nach Randomisierung.

#### A3.5.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

##### A3.5.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 84: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>						
McKenna 1996	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>						
McKenna 2004	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup>					
a: Die Ergebnisse wurden als nicht verwertbar betrachtet, da nur der p-Wert (0,39) berichtet wurde (nach 3 Monaten) beziehungsweise nur berichtet wurde, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde. ITT: Intention to treat; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie						

### A3.5.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 85: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

Studie	N	Anzahl Todesfälle <sup>a</sup> (%)			
		Nach 1 Monat	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>					
McKenna 1996					
VATS, Stapler	39	1 (3) <sup>b</sup>	1 (3) <sup>b</sup>	1 (3) <sup>b</sup>	- <sup>e</sup>
VATS, Laser	33	0 (0)	3 (9) <sup>b</sup> OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,03; 2,66] <sup>c</sup> ; 0,263 <sup>d</sup>	3 (9) <sup>b</sup> OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,03; 2,66] <sup>c</sup> ; 0,263 <sup>d</sup>	
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>					
McKenna 2004					
VATS	71	- <sup>f</sup>	- <sup>g</sup>	k. A.	k. A.
MS	77				
<p>a: Die Mortalität wurde in beiden Behandlungsgruppen ab dem Zeitpunkt der Operation erfasst.  b: eigene Berechnung  c: eigene Berechnung, asymptotisch  d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]).  e: Beobachtungsdauer 6 Monate  f: keine verwertbaren Ergebnisse, da nur der p-Wert (p-Wert = 0,39) berichtet wurde  g: keine verwertbaren Ergebnisse, da nur berichtet wurde, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MS: mediane Sternotomie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio;  VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>					

Beim Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser zeigte sich für keinen der betrachteten 2 Zeitpunkte nach Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 3 und 6 Monate nach Randomisierung überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt für bis zu 6 Monate nach Randomisierung. Er lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableiten. Gleichzeitig wird die Datenlage als unzureichend bewertet.

Für den Vergleich der bilateralen VATS versus MS mittels Stapler wurden keine verwertbaren Daten berichtet.

### A3.5.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.3 COPD-Symptome

Zu COPD-Symptomen wurden in den Studien keine verwertbaren Daten berichtet.

### A3.5.3.4 Exazerbationen

Zu Exazerbationen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.5 Körperliche Belastbarkeit

Zur körperlichen Belastbarkeit wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden in beiden Studien jeweils nur für die Zeit unmittelbar nach dem Eingriff berichtet. Für den Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (McKenna 1996) wurden verwertbare Ergebnisse ausschließlich für das Atemversagen sowie eine Reoperation erfordernde Luftlecks berichtet, während für den Vergleich VATS versus MS (McKenna 2004) verwertbare Ergebnisse ausschließlich für das Weaning-Versagen berichtet wurden.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.5.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 86: Verzerrungspotenzial – weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>						
McKenna 1996	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>						
McKenna 2004	hoch	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: Es ist unklar, wie viele Patienten in der VATS-Gruppe berücksichtigt wurden. ITT: Intention to treat; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie						



### A3.5.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 87: Atemversagen sowie Reoperation erfordernde Luftlecks während des Krankenhausaufenthalts

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Atemversagen (%)	Anzahl Patienten mit Reoperation erfordernden Luftlecks (%)
McKenna 1996			
VATS, Stapler	39	1 (3)	1 (3)
VATS, Laser	33	0 (0)	1 (3)
		p-Wert > 0,05	p-Wert > 0,05
VATS: videoassistierte Thorakoskopie			

Tabelle 88: Weaning-Versagen (failure to wean) innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten n/N	Anzahl Patienten mit Weaning-Versagen (%)
McKenna 2004		
VATS	k. A./71	0 (0)
MS	77/77	6 <sup>a</sup> (7,8)
		0,018 <sup>b</sup>
a: eigene Berechnung b: p-Wert, eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; MS: mediane Sternotomie; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; VATS: videoassistierte Thorakoskopie		

Beim Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (McKenna 1996) zeigten sich hinsichtlich des Atemversagens sowie eine Reoperation erfordernder Luftlecks während des Krankenhausaufenthaltes keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich hinsichtlich des Atemversagens sowie eine Reoperation erfordernder Luftlecks während des Krankenhausaufenthaltes kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen und gleichzeitig wird die Datenlage als unzureichend bewertet.

Beim Vergleich VATS versus MS (McKenna 2004) zeigte sich hinsichtlich des Weaning-Versagens innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der VATS. Somit ergibt sich hinsichtlich des Weaning-Versagens innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der VATS.

Allerdings ist für beide Vergleiche von LVRS-Varianten festzuhalten, dass wesentliche Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie fehlen,

zum Beispiel das Ergebnis der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Daher wird bei beiden Vergleichen hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie insgesamt eine unzureichende Datenlage festgestellt. Somit ergibt sich bei beiden Vergleichen hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich bei beiden Vergleichen bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für eine der LVRS-Varianten ableiten.

### A3.5.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.5.3.7.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Tabelle 89: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>						
McKenna 1996	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>						
McKenna 2004	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie						

### A3.5.3.7.2 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Tabelle 90: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	Krankenhausaufenthaltsdauer <sup>a</sup> VATS <sup>b</sup> (MW [SD]; n/N)	Krankenhausaufenthaltsdauer <sup>a</sup> 2. LVRS-Methode (MW [SD]; n/N)	Gruppenunterschied VATS - 2. LVRS-Methode (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>			
McKenna 1996	13 (11); 39/39	11 (12); 33/33	k. A. [k. A.]; p-Wert > 0,05
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>			
McKenna 2004	13 <sup>c</sup> (15); 67/71	19 <sup>d</sup> (15); 75/77	k. A. [k. A.]; 0,02 <sup>e</sup>
a: in Tagen b: mittels Stapler c: Median: 9 Tage d: Median: 15 Tage e: p-Wert = 0,001 für den Gruppenunterschied der Mediane k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MS: mediane Sternotomie; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; VATS: videoassistierte Thorakoskopie			

Beim Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (McKenna 1996) zeigte sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer kein Anhaltspunkt für einen Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen.

Beim Vergleich VATS versus MS (McKenna 2004) zeigte sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der VATS. Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer ein Anhaltspunkt für einen Effekt und insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der VATS.

### A3.5.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### **A3.6 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen**

#### **A3.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Es wurden 9 verschiedene Studien zu 4 verschiedenen Vergleichen identifiziert, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten.

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator <sup>a</sup>	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>							
Herth 2012 (VENT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 bis 8 Wochen Follow-up: 12 Monate	k. A.	171	Europa	Emphasys Medical <sup>c</sup>	primär: FEV1, 6-Minuten-Gehtest <sup>d</sup> weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Klooster 2015 (STELVIO)	Parallel, unverblindet	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 6 Monate	06/2011 bis 11/2014 <sup>e</sup>	68	Niederlande	University Medical Center Groningen	primär: FEV1 <sup>b</sup> , körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Scirba 2010 (VENT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 bis 8 Wochen Follow-up: 12 Monate	12/2004 bis 04/2006	321	USA	Emphasys Medical <sup>c</sup>	primär: FEV1, 6-Minuten-Gehtest <sup>d</sup> weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
TRANSFORM <sup>f</sup>	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 24 Monate <sup>g</sup>	seit 06/2014	51	Belgien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Schweden, Großbritannien	Pulmonx, Inc.	primär: FEV1 <sup>b</sup> weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Valipour 2016 (IMPACT)	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate <sup>g, h</sup>	08/2014 bis 01/2016	93	Deutschland, Niederlande, Österreich	Pulmonx International Sàrl	primär: FEV1 <sup>b</sup> weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator <sup>a</sup>	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>							
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	parallel, doppelt verblindet	Run-in-Phase: keine Follow-up: 3 Monate	03/2012 bis 09/2013	50	Großbritannien	Imperial College London	primär: FEV1 weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>							
Ninane 2012	parallel, einfach verblindet <sup>i</sup> , multizentrisch	Run-in-Phase: keine Follow-up: 6 Monate <sup>j</sup>	k. A.	73	Europa	Spiration <sup>k</sup>	primär: kombinierter Endpunkt aus CT-Lungenvolumen und SGRQ-Gesamtscore weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Wood 2014	parallel, doppelt verblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 6 Monate	k. A.	277	USA, Kanada, Großbritannien	Spiration <sup>k</sup>	primär: kombinierter Endpunkt aus CT-Lungenvolumen und SGRQ-Gesamtscore weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>							
Eberhardt 2012	parallel, keine Angaben zur Verblindung, monozentrisch	Run-in-Phase: keine Follow-up: 3 Monate	09/2009 bis 02/2010	22	Deutschland	Universität Heidelberg	primär: – <sup>d</sup> weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: Auch Studien, die nicht von Herstellern initiiert waren, wurden teilweise von diesen finanziell unterstützt.

b: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.

c: 2009 von Pulmonx Inc. gekauft

d: In der Publikation wurden (weitere) Endpunkte als primär bezeichnet. In der vorliegenden Tabelle wurden ausschließlich solche Endpunkte als primäre aufgeführt, die in der Fallzahlplanung berücksichtigt wurden.

e: Keine Angabe des Rekrutierungsendes. Die Angabe bezieht sich auf das Studienende.

f: Zum Zeitpunkt der Erstellung der Interimsanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen und davon erst 23 Patienten nach 3 Monaten ausgewertet.

g: Da die Patienten der Kontrollgruppe nach 6 Monaten in die EBV-Gruppe wechseln konnten, werden für den Vergleich EBV plus konservative Therapie versus konservative Therapie lediglich die 6-Monats-Daten verwendet.

h: Aktuell sind nur die 3-Monats-Daten verfügbar. Die 12-Monats-Daten liegen voraussichtlich Anfang 2017 und somit erst nach Abschluss der Datenextraktion für den Abschlussbericht vor und können daher nicht berücksichtigt werden.

i: Die Patienten waren nur für die ersten 3 Monate verblindet.

j: Nach den ersten 3 Monaten konnten Patienten der Sham-Bronchoskopie-Gruppe in die Prüflinterventionsgruppe wechseln.

k: 2010 von Olympus gekauft

CT: Computertomografie; EBV: endobronchiale Ventile; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012 und Scirba 2010 (VENT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Raucherentwöhnung</li> <li>▫ Bronchodilatoren</li> <li>▫ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> <li>▫ pneumologische Rehabilitation</li> <li>▫ Sauerstofftherapie</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 30, 90, 180 und 365 Tage nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▫ unilaterale BLVR mit Ventilen<sup>a</sup> unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle im oberen oder unteren Lungenlappen</li> <li>▫ kurz vor BLVR: Beginn einer 8-tägigen systemischen Antibiotika-Prophylaxe<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 2 bis 3 sowie 7 bis 10 Tage nach BLVR</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisite zeitgleich mit BLVR im Prüfinterventionsarm</li> <li>▫ Telefonvisiten 2 bis 3 sowie 7 bis 10 Tage nach der ersten Studienvisite</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie

(Fortsetzung)



Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
Klooster 2015 (STELVIO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ konservative Therapie</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 6 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Sedierung (oder Vollnarkose) zur Testung einer kollateralen Ventilation</li> <li>▫ (in derselben Bronchoskopie) BLVR mit Ventilen unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle</li> <li>▫ 2 Tage vor der BLVR: Beginn einer 5-tägigen Prednisolongabe</li> <li>▫ am Tag der BLVR: Beginn einer 5-tägigen systemischen Antibiotikagabe</li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie (unter Sedierung) zur Testung einer kollateralen Ventilation<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie
TRANSFORM	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ konservative Therapie wie in der NIH/WHO- und / oder GOLD-Leitlinien 2011 beschrieben</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie (k. A. zur Anästhesie)</li> <li>▫ unilaterale BLVR mit Ventilen</li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 45 Tage, 18 und 24 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
Valipour 2016 (IMPACT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ konservative Therapie wie in der NIH/WHO- und / oder GOLD-Leitlinien beschrieben</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 3 und 6 Monate nach Randomisierung beziehungsweise nach Ventiltausch (bei unvollständigen Okklusionen)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Sedierung (oder Vollnarkose) zur Testung einer kollateralen Ventilation</li> <li>▫ (in derselben Bronchoskopie) unilaterale BLVR mit Ventilen</li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziel-lungenlappens (mittlere Lungenlappen wurden nicht behandelt)</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 30 Tage und 12 Monate nach Randomisierung</li> <li>▫ bei fehlendem Nachweis einer funktionellen Verbesserung erfolgte eine weitere Bronchoskopie, um eine Ventildysfunktion oder -migration auszuschließen beziehungsweise um einen Ventiltausch durchzuführen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere<sup>c</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: k. A.<sup>d</sup></li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Telefonanruf 30 Tage nach Bronchoskopie</li> <li>▫ Studienvisite 3 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Sedierung</li> <li>▫ unilaterale BLVR mit Ventilen<sup>a</sup> unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle</li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sham-Bronchoskopie unter Sedierung</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen vs. Sham-Bronchoskopie

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: k. A.<sup>d</sup></li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 1 Monat und 3 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▫ bilaterale BLVR mit Ventilen<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ unvollständige Okklusion beider Ziellungenlappen</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sham-Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	bilaterale BLVR mit Ventilen vs. Sham-Bronchoskopie
Wood 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: k. A.<sup>d</sup></li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 1 Monat sowie 3 und 6 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Vollnarkose</li> <li>▫ bilaterale BLVR mit Ventilen<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ unvollständige Okklusion beider Ziellungenlappen</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sham-Bronchoskopie unter Vollnarkose</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	bilaterale BLVR mit Ventilen vs. Sham-Bronchoskopie
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Antibiotika-Prophylaxe (keine weiteren Angaben<sup>d</sup>)</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 1 Monat und 3 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie (k. A. zur Anästhesie)</li> <li>▫ unilaterale BLVR mit Ventilen<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie (k. A. zur Anästhesie)</li> <li>▫ bilaterale BLVR mit Ventilen<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ unvollständige Okklusion beider Ziellungenlappen</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen vs. bilaterale BLVR mit Ventilen

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

<p>a: Die endobronchialen Ventile bestehen aus 2 miteinander verbundenen Teilen: einem Ventil aus Silikon und einem stentähnlichen Halter aus Nitinol, der mit Silikon beschichtet ist.</p> <p>b: innerhalb der ersten 24 Stunden intravenös, anschließend oral</p> <p>c: Nach Abschluss der 6-Monats-Visite konnten die Patienten der Kontrollgruppe eine EBV-Behandlung erhalten.</p> <p>d: Es ist anzunehmen, dass die Patienten die konservative Therapie fortführten, die sie vor dem Einschluss in die Studie durchführten.</p> <p>e: Die intrabronchialen Ventile bestehen aus einem schirmchenähnlichen Nitinolrahmen, der mit einem Polymer beschichtet ist.</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; NIH: National Institutes of Health; vs.: versus; WHO: World Health Organization</p>
--

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012 und Scirba 2010	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mindestens 4 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> <p>während Run-in-Phase (6 bis 8 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pneumologische Rehabilitation<sup>b</sup>, 12 bis 18 Sitzungen mit 2 Sitzungen/Woche (körperliches Training der Extremitäten [Ausdauer, Kräftigung])</li> </ul>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 &gt; 15 % und ≤ 45 % Soll</li> <li>TLC &gt; 100 %</li> <li>RV &gt; 150 %</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DLCO ≥ 20 %</li> </ul>	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>heterogen</li> <li>keine maximale Zerstörung des Lungenflügels, der nicht behandelt werden soll</li> </ul> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>Alter 40 bis 75 Jahre</li> <li>BMI ≤ 31,1 kg/m<sup>2</sup> (Männer) beziehungsweise ≤ 32,3 kg/m<sup>2</sup> (Frauen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 1 Lungeninfektion im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte</li> <li>aktive Lungeninfektion zum Screeningzeitpunkt</li> <li>Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Klooster 2015 (STELVIO)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mehr als 6 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads (nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 60 % Soll</li> <li>▪ TLC &gt; 100 % Soll</li> <li>▪ RV &gt; 150 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homogen und heterogen</li> </ul> Weitere Emphysemmerkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vollständige oder nahezu vollständige Fissuren zwischen dem Ziellungenlappen und dem angrenzenden Lungenlappen (gesichert durch HR-CT)</li> <li>▪ keine kollaterale Ventilation des Ziellungenlappens</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &gt; 35 Jahre</li> <li>▪ Atemnot: mMRC &gt; 1</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 140 m</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unvermögen, mittels der eingesetzten Ventile eine vollständige Okklusion des Ziellungenlappens zu erreichen</li> <li>▪ Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> &gt; 8,0 kPa)</li> <li>▪ Hypoxie (paCO<sub>2</sub> &lt; 6,0 kPa)</li> <li>▪ frühere LVRS, Lungentransplantation oder Lobektomie</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
TRANSFORM	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mehr als 8 Wochen vor dem Studieneinschluss Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &gt; 15 % und ≤ 45 % Soll</li> <li>▪ TLC &gt; 100 % Soll</li> <li>▪ RV ≥ 180 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> </ul> weitere Emphysem-merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine kollaterale Ventilation des Ziellungenlappens (gesichert durch das Chartis-System)</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 40 Jahre</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT &gt; 150 m und &lt; 450 m</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche Kontraindikation für eine Bronchoskopie</li> <li>▪ vorliegende pulmonale Infektion</li> <li>▪ ≥ 2 Exazerbationen mit Hospitalisierung innerhalb der vorangegangenen 12 Monate</li> <li>▪ bekannte pulmonale Hypertonie, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes einer EBV-Einlage entgegensteht</li> <li>▪ ausgeprägte Bronchiektasen im CT</li> <li>▪ täglich mehr als 2 Esslöffel Sputum</li> <li>▪ frühere LVR oder LVRS</li> <li>▪ bestehende Lungenrundherde in jeglichem Lungenlappen mit notwendiger Nachbeobachtung</li> <li>▪ Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> &gt; 7,33 kPa)</li> <li>▪ Asthma</li> <li>▪ tägliche Einnahme von &gt; 25 mg Prednisolon (oder Äquivalent)</li> <li>▪ Nachweis pleuraler Adhäsionen oder frühere Lungenoperation</li> <li>▪ schweres bullöses Emphysem (&gt; 1/3 des Hemithorax)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Valipour 2016 (IMPACT)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mehr als 8 Wochen vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 zwischen 15 % und 45 % Soll</li> <li>▪ TLC &gt; 100 %</li> <li>▪ RV ≥ 200 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homogen</li> </ul> weitere Emphysem-merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine kollaterale Ventilation des Ziellungenlappens (gesichert durch das Chartis-System)</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter ≥ 40 Jahre</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorliegende pulmonale Infektion</li> <li>▪ &gt; 3 Exazerbationen mit Hospitalisierung innerhalb der vorangegangenen 12 Monate</li> <li>▪ pulmonale Hypertonie (sPAP &gt; 45 mmHg)</li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> <li>▪ schwere Bronchiektasen mit täglich mehr als 2 Esslöffel Sputum</li> <li>▪ frühere LVR oder LVRS</li> <li>▪ bestehende Lungenrundherde mit notwendiger Nachbeobachtung</li> <li>▪ ≥ 20 % Perfusionsunterschied zwischen linkem und rechtem Lungenflügel</li> <li>▪ Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> &gt; 55 %)</li> <li>▪ tägliche Einnahme von &gt; 25 mg Prednisolon (oder Äquivalent)</li> <li>▪ Asthma</li> <li>▪ schweres bullöses Emphysem (&gt; 1/3 des Hemithorax)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medizinische Therapie, unter anderem inhalierte Kortikosteroide und anticholinerge Medikamente</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 50 % Soll<sup>c</sup></li> <li>▪ TLC &gt; 100 % Soll</li> <li>▪ RV &gt; 150 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> </ul> weitere Emphysem-merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ intakte interlobare Fissuren</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: MRC-Score 3 bis 5</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT &lt; 450 m</li> </ul>	keine

(Fortsetzung)



Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 4 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen</li> <li>keine Run-in-Phase</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.<sup>d</sup></li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 <math>\geq</math> 20 % und <math>&lt;</math> 45 % Soll</li> <li>▪ TLC <math>\geq</math> 100 %<sup>e</sup></li> <li>▪ RV <math>\geq</math> 150 %<sup>e</sup></li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO <math>\geq</math> 20 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oberlappenbetont</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere Atemnot<sup>f</sup></li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT <math>\geq</math> 140 m</li> <li>▪ Alter 40 bis 74 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sauerstoffbedarf während des körperlichen Trainings <math>&gt;</math> 6 l, um eine Sauerstoffsättigung <math>&gt;</math> 90 % zu erreichen</li> <li>▪ diffuse Emphyseme mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>
Wood 2014	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 4 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen</li> <li>▪ optimale medizinische Therapie</li> </ul> während Run-in-Phase (6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.<sup>d</sup></li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 <math>\geq</math> 20 % und <math>\leq</math> 45 % Soll</li> <li>▪ TLC <math>\geq</math> 100 %<sup>g</sup></li> <li>▪ RV <math>\geq</math> 150 %</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO <math>\geq</math> 20 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oberlappenbetont</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere Atemnot<sup>f</sup></li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT <math>\geq</math> 140 m</li> <li>▪ Alter 40 bis 74 Jahre</li> <li>▪ keine Exazerbation innerhalb der 6 Wochen vor dem Screening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&gt;</math> 2 Exazerbationen oder Lungeninfektionen im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten</li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> <li>▪ Sauerstoffbedarf während des körperlichen Trainings <math>&gt;</math> 6 l, um eine Sauerstoffsättigung <math>\geq</math> 90 % zu erreichen</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012	vor Studienbeginn: k. A. keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT und Perfusionsstintigrafie</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &gt; 20 und &lt; 40 % Soll</li> <li>▪ TLC &gt; 100 % Soll</li> <li>▪ RV &gt; 150 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO &gt; 20 und &lt; 40 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> <li>▪ bilateral</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m</li> <li>▪ Alter 40 bis 80 Jahre</li> </ul>	keine
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: 75 % Compliance erforderlich (mindestens 12 Sitzungen)</p> <p>c: GOLD III oder IV</p> <p>d: Für die Evaluation des primären Endpunkts wurde unter anderem das Lungenvolumen mithilfe von CT-Scans bestimmt. Daher ist anzunehmen, dass das Emphysem mithilfe von CT-Scans nachgewiesen wurde.</p> <p>e: im Studienregistereintrag TLC &gt; 100 % und RV &gt; 150 %</p> <p>f: Keine Angaben dazu, wie die Schwere der Atemnot im Rahmen der Prüfung der Einschlusskriterien beurteilt wurde. Die mMRC-Baselinescores in beiden Behandlungsgruppen legen nahe, dass alle Patienten einen mMRC-Score &gt; 2 aufwiesen.</p> <p>g: Dieses Einschlusskriterium wurde nach Einschluss der ersten 37 Patienten geändert in TLC ≥ 100 %, nachdem bei 3 der 18 Patienten der IBV-Gruppe jeweils 1 Pneumothorax auftrat. Gleichzeitig wurde die Prüfintervention geändert von vollständiger Okklusion der Ziellungenlappen in beiden Lungenflügeln in partielle Okklusion der Ziellungenlappen in beiden Lungenflügeln.</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; EBV: endobronchiale Ventile; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; mMRC: Modified Medical Research Council; MRC: Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 94: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit ober-lappenbetontem Lungenemphysem <sup>a</sup> / unter-lappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%]) <sup>a</sup>	Patienten mit vollständigen Fissuren (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>									
Herth 2012 (VENT)									
BLVR mit EBV	111	60 (8)	32 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	81 <sup>b</sup> (73 <sup>b</sup> )/30 <sup>b</sup> (27) <sup>b</sup>	44 (40) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	13 <sup>b, d</sup> (12) <sup>b</sup>
Kontrolle	60	60 (7)	20 <sup>b</sup>		0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	19 (32) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	2 <sup>b, d</sup> (3) <sup>b</sup>
Klooster 2015 (STELVIO)									
BLVR mit EBV	34	58 (10)	53	k. A.	18 (53)	k. A.	34 (100) <sup>e</sup>	4 (12)	8 <sup>f</sup> (24) <sup>b</sup>
Kontrolle	34	59 (8)	82		18 (53)		34 (100) <sup>e</sup>	3 (9)	1 <sup>f</sup> (3) <sup>b</sup>
Scirba 2010 (VENT)									
BLVR mit EBV	220	65 (7)	40 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	164 <sup>b, g</sup> (77) <sup>b, g</sup> /50 <sup>b</sup> (23) <sup>b</sup>	79 <sup>h</sup> (36) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	26 <sup>b, d</sup> (12) <sup>b</sup>
Kontrolle	101	65 (6)	51 <sup>b</sup>		0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	42 <sup>h</sup> (42) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	21 <sup>b, d</sup> (21) <sup>b</sup>
TRANSFORM									
BLVR mit EBV	33 <sup>i</sup>	62 (k. A.)	46 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	33 (100) <sup>j</sup>	k. A.	3 (9) <sup>b</sup>
Kontrolle	18 <sup>i</sup>	64 (k. A.)	30 <sup>b</sup>		0 (0) <sup>c</sup>		18 (100) <sup>j</sup>		0 (0)
Valipour 2016 (IMPACT)									
BLVR mit EBV	43	64 (6)	53	k. A.	43 (100) <sup>c</sup>	k. A.	43 (100) <sup>j</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	4 <sup>k</sup> (9)
Kontrolle	50	63 (6)	68		50 (100) <sup>c</sup>		50 (100) <sup>j</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	2 <sup>k</sup> (4)

(Fortsetzung)

Tabelle 94: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysema (Anzahl [%])	Patienten mit oberlappenbetontem Lungenemphysem <sup>a</sup> / unterlappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%]) <sup>a</sup>	Patienten mit vollständigen Fissuren (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>									
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)									
BLVR mit EBV	25	62 (7)	32 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	24 <sup>b</sup> (96) <sup>b</sup> /1 <sup>b</sup> (4) <sup>b</sup>	25 <sup>c</sup> (100) <sup>b</sup>	k. A.	0 (0)
Sham	25	63 (8)	44 <sup>b</sup>			k. A.	25 <sup>c</sup> (100) <sup>b</sup>		1 <sup>1</sup> (4) <sup>b</sup>
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>									
Ninane 2012									
BLVR mit IBV	37	61 (7)	38 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>m</sup>	37 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	2 (5) <sup>b</sup>
Sham	36	62 (6)	44 <sup>b</sup>			36 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>		0 (0) <sup>c</sup>	1 (3) <sup>b</sup>
Wood 2014									
BLVR mit IBV	142	65 (6)	43	k. A.	0 (0) <sup>m</sup>	142 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	14 (10) <sup>b</sup>
Sham	135	65 (6)				135 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>		0 (0) <sup>c</sup>	1 (1) <sup>b</sup>
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>									
Eberhardt 2012									
IBV, unilateral	11	63 (8)	45 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	6 (55)/5 (45)	k. A.	k. A.	0 (0)
IBV, bilateral	11	64 (8)				5 (45)/6 (55)			0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 94: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Die Definitionen des homogenen beziehungsweise ober- und unterlappenbetonten Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231).

b: eigene Berechnung

c: aus den Ein- und / oder Ausschlusskriterien geschlossen

d: Patienten, die die Einwilligungsermächtigung zurückzogen und solche, die ohne offizielle Rücknahme der Einwilligungsermächtigung ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr an der Studie teilnahmen (Lost to Follow-up).

e: Es wird berichtet, dass ausschließlich Patienten mit vollständigen oder nahezu vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden. In den Einschlusskriterien findet sich zudem die Angabe, dass der zu behandelnde Ziellungenlappen keine kollaterale Ventilation aufweisen darf.

f: bezogen auf die Analyse nach 6 Monaten

g: bezogen auf die 214 Patienten, die mit Ventilen behandelt wurden

h: Die Fissurenintegrität konnte nicht für alle Patienten erhoben werden. In der EBV-Gruppe fehlte diese Angabe für 12 Patienten (5 %), in der Kontrollgruppe für 8 Patienten (8 %).

i: Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorläufigen Studienberichts waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten (EBV: n = 13; Kontrollgruppe: n = 10), die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite bereits durchlaufen hatten.

j: In den Ein- und Ausschlusskriterien findet sich lediglich die Angabe, dass der zu behandelnde Ziellungenlappen keine kollaterale Ventilation aufweisen darf.

k: bezogen auf die Analyse nach 3 Monaten

l: Dieser Patient nahm nicht mehr an der Studie teil, weil sein Gesundheitszustand dies nicht zuließ.

m: geschlossen aus der Angabe, dass ausschließlich Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem eingeschlossen wurden, und unter der Annahme, dass oberlappenbetonte Emphyseme eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme darstellen

BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

**A3.6.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 95: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>							
Herth 2012 (VENT)	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein	nein	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	ja	ja <sup>b</sup>	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein	nein	ja	ja	hoch
TRANSFORM	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	ja	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	ja	niedrig
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>							
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>							
Ninane 2012	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	nein	ja	ja	hoch
Wood 2014	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	ja	nein	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>							
Eberhardt 2012	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Aufgrund einer vorliegenden kollateralen Ventilation wurden 16 Patienten nach der Randomisierung ausgeschlossen und deren Zuteilungskarten erneut in versiegelte Umschläge verpackt und zurückgelegt. Unter der Annahme, dass diese eine neue Reihenfolge erhielten, ist eine verdeckte Zuteilung gewährleistet.</p> <p>c: Für die COPD-Symptome anhand des mMRC und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D wurden anders als vorab vorgesehen keine Ergebnisse berichtet.</p> <p>d: Es finden sich keine Angaben über die Verteilung der 16 Patienten, die nach Gruppenzuteilung aufgrund einer kollateralen Ventilation ausgeschlossen wurden. Eine Selektion von Patienten kann daher nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>e: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>f: Bisherige Ergebnisse wurden in einer Zwischenauswertung berichtet. Es ist unklar, inwiefern diese Auswertung a priori geplant war. Zudem wurden darin nur 23 der geplanten 78 Patienten ausgewertet. Im Studienregistereintrag werden Endpunkte (zum Beispiel Atemnot mittels mMRC) genannt, die im vorliegenden Studienbericht nicht aufgeführt werden. Gründe hierfür werden nicht genannt.</p> <p>g: Es fehlte die Angabe, ob die Umschläge blickdicht und versiegelt gewesen waren.</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; mMRC: Modified Medical Research Council; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

### **A3.6.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Die eingeschlossenen Studien, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten, berichteten Ergebnisse für 4 Auswertungszeitpunkte: 1, 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde die Ableitung der Effektaussagen auf die folgenden 3 Zeitpunkte beschränkt: 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Die Auswahl der Auswertungszeitpunkte hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich eines der patientenrelevanten Endpunkte.

Es wurden 4 verschiedene Vergleiche untersucht: 1) EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie, 2) EBV, unilateral versus Sham, 3) IBV, bilateral versus Sham sowie 4) IBV, unilateral versus IBV, bilateral.

Die Vergleiche EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham werden gemeinsam betrachtet, da in beiden Vergleichsgruppen keine zusätzliche Therapie zum Einsatz kam (EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie). Da eine Sham-Bronchoskopie im Gegensatz zu einer konventionellen Behandlung ohne Sham-Bronchoskopie zu kurzfristig auftretenden UEs (inklusive Exazerbationen) führen kann (siehe Abschnitt A4.4.2), wurde dieser Faktor für alle relevanten UEs als potenzieller Effektmodifikator für die Kontrollintervention untersucht.

Ausschließlich für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie waren Subgruppenanalysen ausschließlich für das Merkmal Fissurenintegrität möglich, deren Ergebnisse in Abschnitt A3.6.3.11 zusammengefasst sind.

#### **A3.6.3.1 Gesamtmortalität**

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

### A3.6.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 96: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied vor hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 13 (11,7 %), Kontrollgruppe: 2 (3,3 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: keine Angabe</p> <p>c: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>d: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>e: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>f: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						



### A3.6.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 97: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Anzahl Patienten n/N	Anzahl Todesfälle (%) <sup>a</sup>		
		Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111/111	1 (1)	3 (3) <sup>b</sup>	6 (5)
Kontrolle	60/60	1 (2)	3 <sup>b, c</sup> (5) <sup>b</sup>	4 (7)
Klooster 2015				
EBV	34/34	1 (3)	1 (3)	– <sup>d</sup>
Kontrolle	34/34	0 (0)	0 (0)	
		p-Wert > 0,999	p-Wert > 0,999	
Sciurba 2010				
EBV	214/220	2 (1)	6 (3)	8 (4)
Kontrolle	87/101	0 (0)	0 (0)	3 (4)
			p-Wert = 0,187	p-Wert = 0,88 <sup>e</sup>
TRANSFORM <sup>f</sup>				
EBV	13/13	1 (8) <sup>b</sup>	k. A.	– <sup>g</sup>
Kontrolle	10/10	0 (0)		
Valipour 2016				
EBV	43/43	0 (0)	k. A.	– <sup>g</sup>
Kontrolle	50/50	1 (2) <sup>b</sup>		
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25/25	2 (8) <sup>b</sup>	– <sup>h</sup>	– <sup>h</sup>
Sham	25/25	0 (0)		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37/37	1 (3) <sup>b</sup>	– <sup>i</sup>	– <sup>i</sup>
Sham	36/36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142/142	3 (2) <sup>b</sup>	6 (4)	– <sup>d</sup>
Sham	135/135	1 (1)	1 (1)	
			OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,45 [0,70; 16,90] <sup>j</sup> ; 0,116 <sup>k</sup>	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11/11	0 (0)	– <sup>h</sup>	– <sup>h</sup>
IBV, bilateral	11/11	0 (0)		

(Fortsetzung)

Tabelle 97: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fortsetzung)

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).  
 b: eigene Berechnung  
 c: In der Publikation wurden andere Angaben berichtet: Im Zeitraum von 6 Monaten nach Randomisierung trat in der Kontrollgruppe laut Tabelle 4 nur ein Todesfall auf, während laut Abbildung 1 2 Todesfälle auftraten.  
 d: Beobachtungsdauer 6 Monate  
 e: Log-Rank-Test  
 f: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.  
 g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  
 h: Beobachtungsdauer 3 Monate  
 i: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  
 j: eigene Berechnung, asymptotisch  
 k: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  
*Kursiv:* Angaben aus dem Studienbericht  
 CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  
 IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio

## Meta-Analysen und Effektaussagen zur Gesamtmortalität

### EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Im Folgenden werden die Meta-Analysen für die folgenden Zeitpunkte präsentiert: nach 3, 6 und 12 Monaten. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse.

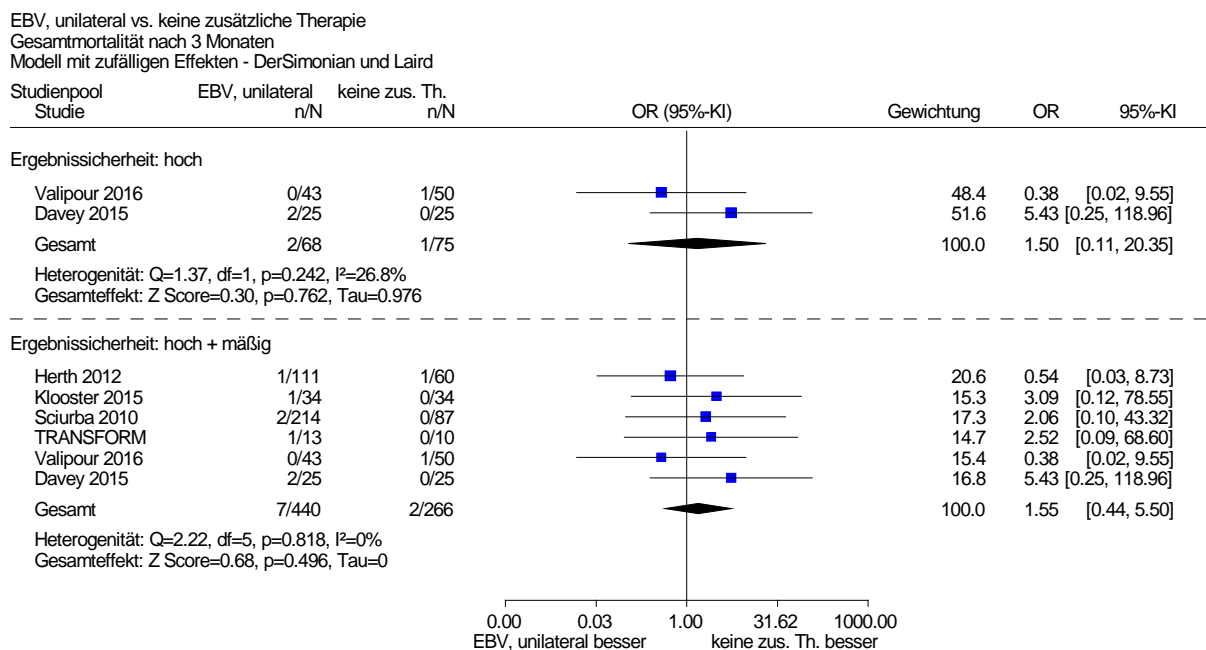


Abbildung 10: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Gesamtmortalität nach 6 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

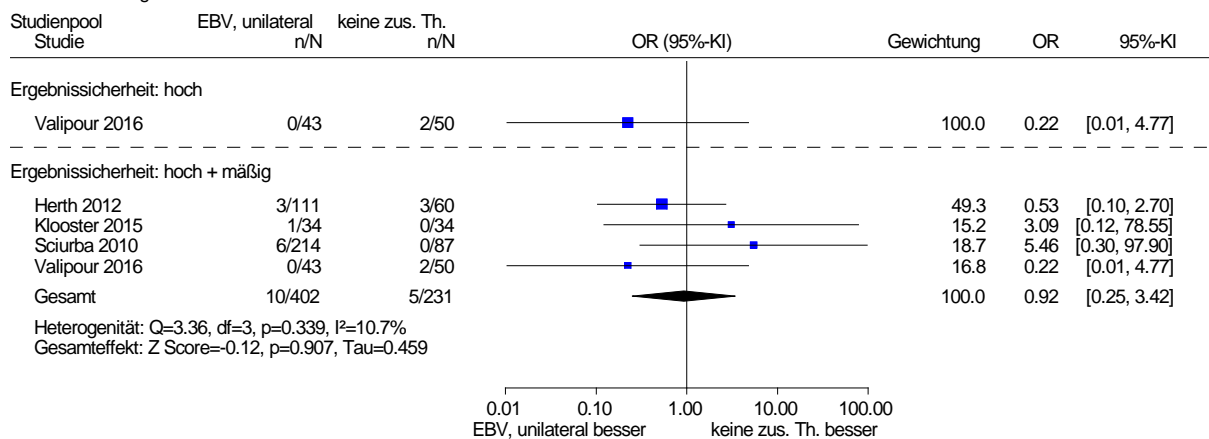


Abbildung 11: Gesamtmortalität nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
12-Monats-Mortalität  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

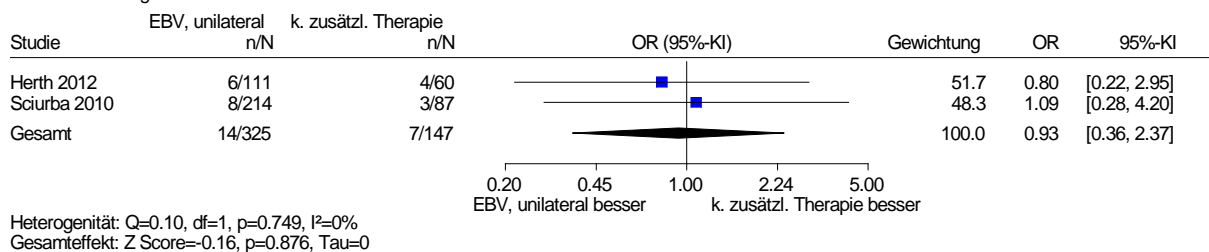


Abbildung 12: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analysen nach 3 (6 Studien) und 6 Monaten (4 Studien) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 10 beziehungsweise siehe Abbildung 11). Auch beschränkt auf das jeweilige Ergebnis mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und auch hier überdeckte in beiden Auswertungszeitpunkten das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Die Meta-Analyse nach 12 Monaten (2 Studien) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 12).

Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergibt sich daher für alle 3 Auswertungszeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Gleichzeitig wird die

Datenlage für alle 3 Auswertungszeitpunkte jeweils als unzureichend bewertet. In der Gesamtschau aller Auswertungszeitpunkte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage.

### **IBV, bilateral versus Sham**

Im Folgenden wird die Meta-Analyse nach 3 Monaten präsentiert. Für den Zeitpunkt nach 6 Monaten war keine Meta-Analyse möglich, da die Studiendauer von Ninane 2012 nur 3 Monate betrug und somit für diesen Zeitpunkt nur die Ergebnisse von Wood 2014 vorlagen. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse.

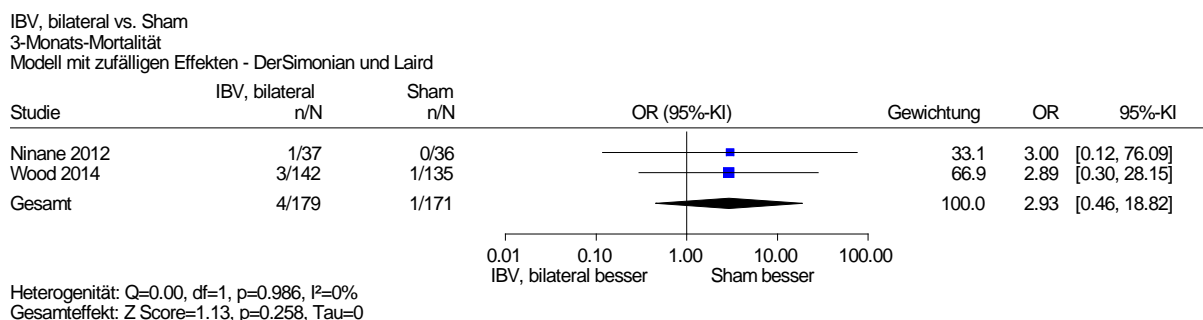


Abbildung 13: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Die Meta-Analyse nach 3 Monaten (2 Studien) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 13). Der Effektschätzer von Wood 2014 nach 6 Monaten war nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergibt sich daher für beide Auswertungszeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Für den Auswertungszeitpunkt 3 Monate nach Randomisierung wird gleichzeitig die Datenlage als unzureichend bewertet. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen.

### **IBV, unilateral versus IBV, bilateral**

In Eberhardt 2012 traten während des Studienzeitraums (3 Monate) in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle auf. Somit ergeben sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt und kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage.

#### **A3.6.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Zur kardiovaskulären Mortalität wurden keine Daten berichtet. Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität wurden ausschließlich in Scirba 2010 (Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie) berichtet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.6.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Tabelle 98: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	Endpunkt nicht berichtet					
Klooster 2015 (STELVIO)	Daten nicht verwertbar <sup>a</sup>					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
TRANSFORM	Endpunkt nicht berichtet					
Valipour 2016 (IMPACT)	Endpunkt nicht berichtet					
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	Endpunkt nicht berichtet					
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	Endpunkt nicht berichtet					
Wood 2014	Endpunkt nicht berichtet					
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	Endpunkt nicht berichtet					
a: Es bleibt unklar, ob patienten- oder ereignisbasierte Ergebnisse berichtet werden. b: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %). EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat						

### A3.6.3.2.2 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Tabelle 99: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität nach 12 Monaten

Studie	N	Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz (%)	Anzahl Patienten mit TIA (%)	Anzahl Patienten mit Schlaganfall (%)
Sciurba 2010				
EBV	214	1 (0)	0 (0)	1 (0)
Kontrolle	87	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		p-Wert = 0,495		p-Wert > 0,999
EBV: endobronchiale Ventile; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; TIA: transitorische ischämische Attacke				

Die Fälle von Herzinsuffizienz traten in beiden Gruppen innerhalb der ersten 3 Monate auf, während in diesem Zeitraum kein Schlaganfall zu verzeichnen war. Der Schlaganfall der EBV-Gruppe trat erst innerhalb der letzten 6 Monate auf.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei nur wenige Ereignisse auftraten ( $\leq 1$ ). Somit ergibt sich hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen nach 3, 6 und 12 Monaten und gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt. In der Gesamtschau aller Auswertungszeitpunkte ergibt sich hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie.

### **A3.6.3.3 COPD-Symptome**

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die jeweils mit dem modifizierten MRC (mMRC) (5 Studien) beziehungsweise mit dem MRC (eine Studie) erfasst wurde. Bei dem mMRC und dem MRC handelt es sich jeweils um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Für die Vergleiche EBV, unilateral versus keine EBV sowie IBV, unilateral versus IBV, bilateral lagen nicht nur die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium ist die Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad anzusehen.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

### A3.6.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 100: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	Endpunkt nicht berichtet					
Klooster 2015 (STELVIO)	Endpunkt nicht berichtet					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
TRANSFORM	Endpunkt nicht berichtet					
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	hoch
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	nein <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: keine Angaben  b: selbst berechnete Responderanalysen  c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.  d: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign  e: Patienten der EBV-Gruppe, die Ventile aushusteten beziehungsweise bei denen ein Pneumothorax auftrat, wurden entblindet. 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe husteten Ventile aus und bei 2 Patienten trat ein Pneumothorax auf. Somit wurden mindestens 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.  f: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 23 (16,1 %), Kontrollgruppe: 2 (1,5 %).  EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.6.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

#### Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 101: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen beziehungsweise MRC-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	(m)MRC-Scores <sup>a</sup> EBV, unilateral (MW (SD); N)	(m)MRC-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>			
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	1,7 (0,9); 199	1,7 (0,8); 92	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	–0,1 <sup>c</sup> [–0,21; 0,09] <sup>c, d</sup> ; 220 <sup>f</sup>	0,2 <sup>c</sup> [0,01; 0,37] <sup>c, d</sup> ; 101 <sup>e</sup>	–0,3 [–0,50; –0,01]; 0,04
nach 12 Monaten	0,03 <sup>c</sup> (1,10); 159	0,14 <sup>c</sup> (1,09); 66	0,00 <sup>f</sup> [0,00; 0,00]; k. A.
Valipour 2016 (IMPACT)			
zu Studienbeginn	2,67 (0,75); 42	2,42 (0,97); 50	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–0,39 <sup>c</sup> (1,00) <sup>c</sup> ; 41	0,18 <sup>c</sup> (0,98) <sup>c</sup> ; 50	–0,57 [–0,98; –0,16]; 0,008
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	4 (1); 25	4 (1); 25	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	0 <sup>c, g</sup> (–1; 0) <sup>c, h</sup> ; 23	0 <sup>c, g</sup> (–1; 0) <sup>c, h</sup> ; 24	k. A. [k. A.]; 0,404
<p>a: Herth 2012, Sciurba 2010 und Valipour 2016: mMRC, Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung; Davey 2015: MRC, Skala von 1 bis 5, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  d: 95 %-KI  e: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation).  f: Mediandifferenz  g: Median  h: Interquartilsabstand  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; (m)MRC: (Modified) Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			



Tabelle 102: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Sciurba 2010, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	162	47 (29)	67	11 (16)	2,08 [1,00; 4,32]	0,049 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	2,22 [0,94; 5,23]	0,067
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,76 [0,84; 3,68]	0,132
Sciurba 2010, nach 12 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	159	45 (28)	66	14 (21)	1,47 [0,74; 2,90]	0,17 <sup>e</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	1,60 [0,72; 3,55]	0,249
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,33 [0,67; 2,64]	0,419
Valipour 2016 (IMPACT)						
nach 3 Monaten	41	17 (42)	50	7 (14)	4,35 [1,58; 11,97]	0,003 <sup>f</sup>
<p>a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>b: Eigene Berechnung, asymptotisch; im Statistical Analysis Report war ein anderer p-Wert angegeben, der mit dem einseitigen Fisher's exakten Test berechnet wurde: p-Wert = 0,031.</p> <p>c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>e: Fisher's exakter Test, einseitig</p> <p>f: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;  OR: Odds Ratio</p>						

### Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Tabelle 103: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD); N)	mMRC-Scores <sup>a</sup> Sham (MW (SD); N)	Gruppenunterschied IBV, bilateral-Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	2,8 (0,7); 37	2,8 (0,9); 36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	2,5 (1,0); 35	2,7 (0,9); 35	k. A. [k. A.]; 0,641 <sup>c</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	2,68 (0,66); k. A.	2,65 (0,72); k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	–0,24 <sup>c</sup> (1,02) <sup>c</sup> ; 119	–0,14 <sup>c</sup> (1,00) <sup>c</sup> ; 133	–0,1 <sup>d</sup> [–0,35; 0,16] <sup>e</sup> ; k. A.
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung e: 95 %-Kreditintervall (Bayessche Berechnung) IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung			

### Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Tabelle 104: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores <sup>a</sup> IBV, unilateral (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied IBV, unilateral-IBV, bilateral (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Eberhardt 2012			
zu Studienbeginn	2,64 (1,03); 11/11	3,09 (0,94); 11/11	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–1,2 <sup>c</sup> (1,25) <sup>c</sup> ; k. A./11	0,0 <sup>c</sup> (1,3) <sup>c</sup> ; k. A./11	–1,0 [–2,0; 0,0]; 0,048
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung			

Tabelle 105: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungs-zeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	9 (82) <sup>a</sup>	11	<u>3</u> (27) <sup>a</sup>	12,00 [1,58; 91,08] <sup>b</sup>	0,013 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) <u>Unterstrichen</u> : Ergebnis einer Autorenanfrage CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

## Effektaussagen zu COPD-Symptomen

### *EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie*

Bei Davey 2015 zeigte sich 3 Monate nach Randomisierung hinsichtlich der MRC-Mediandifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 101). Bei Valipour 2016 hingegen unterschieden sich die Gruppen im Hinblick auf die mMRC-Mittelwertdifferenzen nach 3 Monaten statistisch signifikant voneinander. Zudem war in der Responderanalyse dieser Studie auch der Anteil der Patienten, die sich nach 3 Monaten um mindestens 1 mMRC-Schweregrad verbessert hatten, in der EBV-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Auf die Durchführung einer Meta-Analyse aus den Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen nach 3 Monaten wurde verzichtet, da die Annahme der Normalverteilung beim angegebenen Interquartilsabstand nicht gerechtfertigt erschien.

Bei Scirba 2010 war das Ergebnis der mMRC-Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten statistisch signifikant. Auch das Ergebnis der Responderanalyse nach 6 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch wurden in beiden Gruppen mehr als 25 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob der Effekt robust ist. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daher wird der Effekt nach 6 Monaten als nicht relevant bewertet. Das Ergebnis der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten sowie das Ergebnis der Responderanalyse nach 12 Monaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich der Atemnot lediglich nach 3 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableiten. Nach 6 und 12 Monaten lässt sich kein Anhaltspunkt für einen (klinisch relevanten) Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie.

#### ***IBV, bilateral versus Sham***

Hinsichtlich der mMRC-Mittelwertdifferenzen zeigten sich weder nach 3 Monaten (Ninane 2012) noch nach 6 Monaten (Wood 2014) statistisch signifikante Unterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot nach 3 und 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Übergreifend ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ableitbar.

#### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der mMRC-Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung 3 Monate nach Randomisierung. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Patienten mit unilateraler IBV-Einlage ableitbar.

#### **A3.6.3.4 Exazerbationen**

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

### A3.6.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 106: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	Daten nicht verwertbar <sup>b</sup>					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein <sup>d</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	niedrig
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>f</sup>	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>f</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 9 (8 %), Kontrollgruppe: 12 (20 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Es bleibt unklar, ob patienten- oder ereignisbasierte Ergebnisse berichtet werden.</p> <p>c: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>d: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>e: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>f: keine Angaben</p> <p>g: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.6.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 107: Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Exazerbationen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	47 (42)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	28 (47) k. A.; 0,63		
Sciurba 2010				
EBV	214	116 (54)	136 (64)	155 (72)
Kontrolle	87	32 (37) k. A.; 0,008	43 (49) 1,78 [1,08; 2,95] <sup>a</sup> ; 0,024 <sup>b</sup>	50 (58) 1,94 [1,16; 3,27] <sup>a</sup> ; 0,012 <sup>b</sup>
Valipour 2016				
EBV	43	15 <sup>c</sup> (35) <sup>c</sup>	k. A.	— <sup>d</sup>
Kontrolle	50	12 (24) k. A.; 0,263		
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25 <sup>e</sup>	16 (64) <sup>f</sup>	— <sup>g</sup>	— <sup>g</sup>
Sham	25	20 (80) <sup>f</sup> 0,44 [0,12; 1,59] <sup>a</sup> ; 0,234 <sup>b</sup>		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	11 (30) <sup>f</sup>	— <sup>h</sup>	— <sup>h</sup>
Sham	36	8 (22) <sup>f</sup> 1,48 [0,52; 4,26] <sup>a</sup> ; 0,530 <sup>b</sup>		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	k. A. <sup>i</sup>	— <sup>j</sup>
Sham	135			
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	k. A. <sup>k</sup>	— <sup>g</sup>	— <sup>g</sup>
IBV, bilateral	11	k. A. <sup>k</sup> k. A.; > 0,05 <sup>l</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 107: Ergebnisse zu Exazerbationen (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  c: Im Studienbericht werden lediglich 14 Patienten (33 %) mit Exazerbationen berichtet.  d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  e: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.  f: eigene Berechnung  g: Beobachtungsdauer 3 Monate  h: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  i: Es wurden lediglich die Ereigniszahlen berichtet. In der IBV-Gruppe traten 95 Exazerbationen auf, in der Sham-Gruppe 51 Exazerbationen (Werte selbst berechnet).  j: Beobachtungsdauer 6 Monate  k: Es wurden lediglich die Ereigniszahlen berichtet. In beiden Behandlungsgruppen traten jeweils 2 Exazerbationen auf.  l: Resultat aus eigener Berechnung für 1 versus 1, 1 versus 2 und 2 versus 2 Patienten mit Ereignis, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>
--

Tabelle 108: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	14 <sup>a</sup> (13)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	6 <sup>a</sup> (10) k. A.; 0,804		
Sciurba 2010				
EBV	214	23 <sup>a</sup> (11)	35 <sup>a</sup> (16)	50 <sup>a</sup> (23)
Kontrolle	87	1 <sup>a</sup> (1) k. A.; 0,004	6 <sup>a</sup> (7) 2,64 [1,07; 6,52] <sup>b</sup> ; 0,031 <sup>c</sup>	9 <sup>a</sup> (10) 2,64 [1,24; 5,65] <sup>b</sup> ; 0,010 <sup>c</sup>
TRANSFORM <sup>d</sup>				
EBV	13	3 <sup>a</sup> (23) <sup>e</sup>	k. A.	- <sup>f</sup>
Kontrolle	10	0 <sup>a</sup> (0)		
Valipour 2016				
EBV	43	8 <sup>g</sup> (19)	k. A.	- <sup>f</sup>
Kontrolle	50	6 (12)		

(Fortsetzung)

Tabelle 108: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen (Fortsetzung)

<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25 <sup>h</sup>	k. A.	<sub>-i</sub>	<sub>-i</sub>
Sham	25			
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	k. A.	<sub>-j</sub>	<sub>-j</sub>
Sham	36			
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	7 <sup>a</sup> (5)	<sub>-k</sub>
Sham	135		2 <sup>a</sup> (2) 3,45 [0,70; 16,90] <sup>b</sup> ; 0,116 <sup>c</sup>	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	<sub>-i</sub>	<sub>-i</sub>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: Exazerbationen, die als SUE berichtet wurden  b: eigene Berechnung, asymptotisch  c: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  d: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.  e: eigene Berechnung  f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  g: In der Vollpublikation werden nur 7 Patienten (16,3 %) mit schwerwiegender Exazerbation berichtet.  h: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66Tage nach der Intervention.  i: Beobachtungsdauer 3 Monate  j: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  k: Beobachtungsdauer 6 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

### Meta-Analysen und Effektaussagen zu Exazerbationen

Im Folgenden werden die Meta-Analysen zu Exazerbationen sowie schwerwiegenden Exazerbationen jeweils für 3 Monate nach Randomisierung präsentiert. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse.

#### *EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie*

Im Auftreten von Exazerbationen zeigte sich nach 3 Monaten ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Kontrollintervention ( $p = 0,103$ ). Zudem zeigten sich für den Vergleich



EBV, unilateral versus konservative Therapie gegenläufige Effekte im Auftreten von Exazerbationen als sich für den Vergleich EBV, unilateral versus Sham zeigten (siehe Tabelle 107). Daher waren bronchoskopieinduzierte Exazerbationen alleinig durch die Sham-Behandlung nicht auszuschließen und es erfolgte für diesen Endpunkt eine getrennte Darstellung und Bewertung der Ergebnisse dieser beiden Vergleiche.

### ***EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie***

EBV, unilateral plus kons. Th. vs. kons. Therapie  
Exazerbationen nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

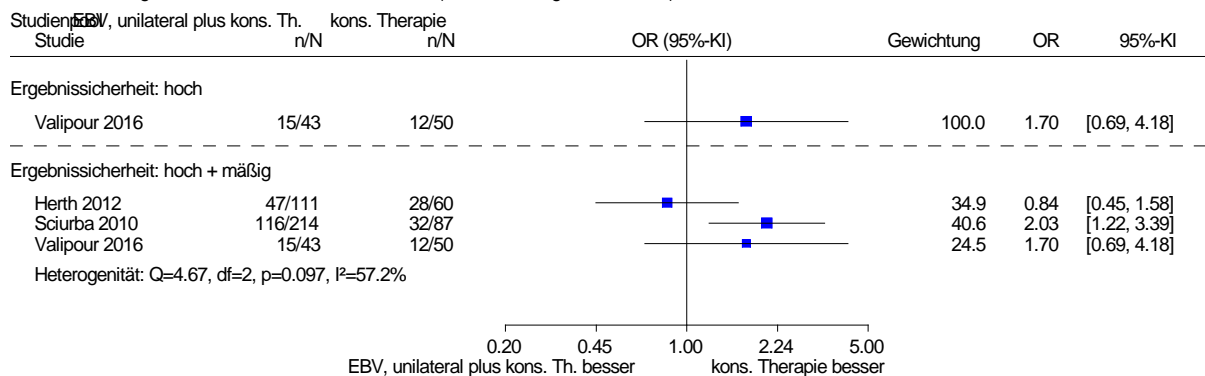


Abbildung 14: Patienten mit Exazerbationen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie

EBV, unilateral plus kons. Th. vs. kons. Therapie  
schwerwiegende Exazerbationen nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

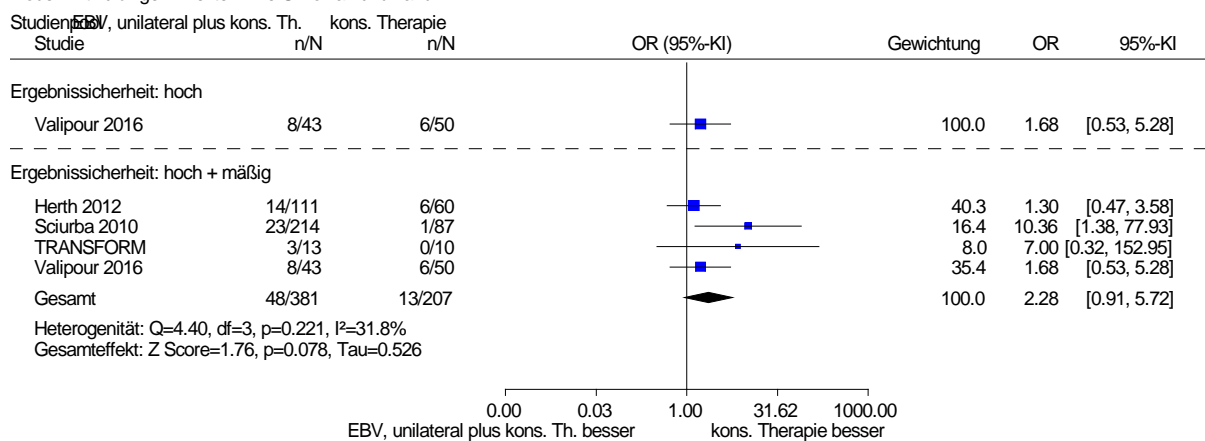


Abbildung 15: Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie

Die Meta-Analyse hinsichtlich aller Exazerbationen (3 Studien) 3 Monate nach Randomisierung zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p=0,097$ ), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 14). Für die schwerwiegenden Exazerbationen (4 Studien) zum selben Auswertungszeitpunkt war der gemeinsame Schätzer nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 15). In beiden Fällen zeigte sich beschränkt auf

das Ergebnis mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (jeweils eine Studie) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15).

Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Scirba 2010 vor. Zu beiden Zeitpunkten zeigte der Effektschätzer für die Exazerbationen und schwerwiegenden Exazerbationen jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen. Zwar lagen sowohl von Herth 2012 als auch Scirba 2010 Angaben der aufeinanderfolgenden Quartale innerhalb eines Jahres nach Randomisierung vor, aus diesen konnten jedoch nicht abgeleitet werden, ob sich die bedeutsame Heterogenität nach 3 Monaten auch in den metaanalytischen Zusammenfassungen von Herth 2012 und Scirba 2010 nach 6 und 12 Monaten fortsetzte beziehungsweise ob der gemeinsame Schätzer statistisch signifikant war. Daher wird die Ableitung der Beleglage allein auf Basis der Ergebnisse von Scirba 2010 vorgenommen.

Somit ergibt sich nach 3 Monaten hinsichtlich der Exazerbationen eine heterogene Datenlage ohne gleichgerichtete Effekte und für die schwerwiegenden Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Nach 6 und 12 Monaten lässt sich hinsichtlich der Exazerbationen sowie der schwerwiegenden Exazerbationen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableiten.

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Schaden der unilateralen EBV plus konservative Therapie versus konservative Therapie.

#### ***EBV, unilateral versus Sham***

Für den Vergleich der unilateralen EBV versus Sham fanden sich ausschließlich Ergebnisse zu Exazerbationen nach 3 Monaten in einer Studie mit 50 Patienten (siehe Tabelle 107). Darin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

#### ***IBV, bilateral versus Sham***

Weder hinsichtlich der Exazerbationen nach 3 Monaten (Ninane 2012) noch hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen nach 6 Monaten (Wood 2014) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen nach 3 Monaten sowie der schwerwiegenden Exazerbationen nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der bilateralen EBV versus Sham.

### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

In Eberhardt 2012 zeigte sich weder hinsichtlich der Exazerbationen noch hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichzeitig wird die Datenlage wegen der sehr geringen Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis ( $\leq 3$ ) als unzureichend bewertet (siehe Tabelle 107 und Tabelle 108). Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen sowie der schwerwiegenden Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen 3 Monate nach Randomisierung. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ist bei unzureichender Datenlage für eine der beiden BLVR-Varianten nicht ableitbar.

### **A3.6.3.5 Körperliche Belastbarkeit**

In allen eingeschlossenen Studien, in denen bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen zum Einsatz kamen, wurden Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit berichtet.

Es wurden 3 verschiedene Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit verwendet: der 6-Minuten-Gehtest (alle 9 Studien), der symptomlimitierte Fahrradergometertest (Herth 2012 und Scirba 2010) und der Fahrradergometertest unter konstanter Belastung (Davey 2015).

Von 2 Tests – dem 6-Minuten-Gehtest sowie dem symptomlimitierten Fahrradergometertest – lagen für 3 der 4 Vergleiche (mit Ausnahme der Vergleichs IBV, bilateral versus Sham) nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung verwendet, die der MID entspricht beziehungsweise diese überschreitet (6-Minuten-Gehtest: 25 Meter beziehungsweise 15 Prozentpunkte<sup>2</sup> [117]; symptomlimitierter Fahrradergometertest: 10 Watt [118]; Fahrradergometertest unter konstanter Belastung: 105 Sekunden [128]).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

---

<sup>2</sup> Bei einer durchschnittlichen 6-Minuten-Gehstrecke zu Studienbeginn von 340 m entspricht dies im vorliegenden Fall einer durchschnittlichen Verbesserung um etwa 51 m (siehe Tabelle 111).

**A3.6.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit**

Tabelle 109: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja <sup>d</sup> / unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein <sup>f</sup>	nein <sup>h</sup>	ja	ja	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>i</sup>	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	nein <sup>j</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 23 (20,7 %), Kontrollgruppe: 5 (8,3 %). Diese Patienten wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>c: Für 2 nicht gehfähige Patienten (Gruppenzugehörigkeit unklar) wurde die Veränderung des 6-MWT mit null Metern bewertet.</p> <p>d: selbst berechnete Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests sowie des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 Monaten</p> <p>e: selbst berechnete Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 12 Monaten: Der Gesamtanteil an Patienten mit fehlenden Beobachtungen, die in der Auswertung ersetzt wurden, beträgt mehr als 30 % (98/321).</p> <p>f: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>g: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>h: Trotz Ersetzungsverfahren wurden die Ergebnisse für nur 40 der 43 Patienten der Interventionsgruppe berichtet. Dabei zeigte sich im Anteil nicht in die Analyse eingegangener Patienten ein relevanter Unterschied (&gt; 5 Prozentpunkte) zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>i: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 4 (10,8 %), Kontrollgruppe: 2 (5,6 %).</p> <p>j: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 22 (15,5 %), Kontrollgruppe: 2 (1,5 %).</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.6.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

#### Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 110: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> EBV, unilateral (MW (SD); N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>			
Herth 2012			
zu Studienbeginn	341 (108); 110	360 (117); 60	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	15 <sup>c</sup> (91) <sup>c</sup> ; 88	10 <sup>c</sup> (78) <sup>c</sup> ; 55	k. A. [k. A.]; 0,696
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Klooster 2015 (STELVIO)			
zu Studienbeginn	372 (90); 34	377 (84); 34	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	60 <sup>c</sup> [35; 85] <sup>c, d</sup> ; 34	–14 <sup>c</sup> [–25; –3] <sup>c, d</sup> ; 34	14,4 [4,4; 24,3]; < 0,001
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	333,9 (87,4); 220	350,9 (83,2); 101	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	9,3 <sup>c, e</sup> [–0,5; 19,1] <sup>c, d</sup> ; 220 <sup>f</sup>	–10,7 <sup>c, e</sup> [–29,6; 8,1] <sup>c, d</sup> ; 101 <sup>f</sup>	19,1 <sup>g</sup> [1,3; 36,8]; 0,02
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
TRANSFORM <sup>h</sup>			
zu Studienbeginn	262,2 (98,2); 13	316,4 (58,6); 10	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	42,4 <sup>c</sup> (65,1) <sup>c</sup> ; 13	–25,2 <sup>c</sup> (54,3) <sup>c</sup> ; 10	k. A. [k. A.]; 0,012
Valipour 2016 (IMPACT)			
zu Studienbeginn	308 (91); 43	328 (93); 50	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	22,6 <sup>c</sup> (66,6) <sup>c</sup> ; 40	–17,3 <sup>c</sup> (52,8) <sup>c</sup> ; 50	40,0 [15,0; 65,0]; 0,002
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	342 (94); 25	334 (81); 25	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	25 <sup>c, e</sup> (7; 64) <sup>c, i</sup> ; 25	3 <sup>c, e</sup> (–14; 20) <sup>c, i</sup> ; 25	k. A. [k. A.]; 0,012
<p>a: alle Angaben in Metern  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  d: 95 %-Konfidenzintervall  e: Median  f: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation).  g: Mediandifferenz  h: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.  i: Interquartilsabstand</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report  EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: ausgewertete Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 111: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 15 % verbesserten beziehungsweise um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 26 Meter						
Valipour 2016 (IMPACT) vollständig beobachtet	40	20 (50)	50	7 (14)	6,14 [2,23; 16,88] <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 26 Meter						
Klooster 2015 (STELVIO) nach Imputation	34	20 <sup>a</sup> (59)	34	2 <sup>a</sup> (6)	22,86 [4,69; 111,35] <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 15 % <sup>d</sup>						
Sciurba 2010 vollständig beobachtet <sup>e</sup>	178	45 (25)	73	13 (18)	1,56 [0,78; 3,11]	0,133 <sup>f</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>g</sup>	220	-	101	-	1,74 [0,80; 3,78]	0,161
Ersetzungsstrategie 2 <sup>h</sup>	220	-	101	-	1,45 [0,72; 2,89]	0,296
nach 12 Monaten – Verbesserung um mindestens 15 % <sup>d</sup>						
Sciurba 2010 vollständig beobachtet <sup>e</sup>	174	34 (20)	75	10 (13)	1,58 [0,74; 3,39]	0,159 <sup>f</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>g</sup>	220	-	101	-	1,66 [0,70; 3,94]	0,247
Ersetzungsstrategie 2 <sup>h</sup>	220	-	101	-	1,45 [0,67; 3,13]	0,343
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 26 Meter						
Davey 2015 vollständig beobachtet	23	12 (52)	24	4 (17)	5,45 [1,41; 21,03] <sup>b</sup>	0,011 <sup>c</sup>
<p>a: eigene Berechnung  b: eigene Berechnung, asymptotisch  c: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  d: Bei einer durchschnittlichen 6-Minuten-Gehstrecke zu Studienbeginn von 340 m entspricht dies einer durchschnittlichen Verbesserung um etwa 51 m.  e: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvsited erschienen.  f: Fisher's exakter Test, einseitig  g: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.  h: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; EBV: endo-bronchiale Ventile; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 112: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Maximale Leistung<sup>a</sup> EBV, unilateral (MW (SD); N)</b>	<b>Maximale Leistung<sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)</b>	<b>Gruppenunterschied EBV, unilateral- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)</b>
<b>Herth 2012</b>			
zu Studienbeginn	46,9 (20,3); k. A.	52,2 (23,4); k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	2 <sup>c</sup> (14); 88	–3 <sup>c</sup> (10); 55	k. A. [k. A.]; 0,04
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Sciurba 2010</b>			
zu Studienbeginn	45,0 (23,9); 220	43,2 (21,3); 101	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	0,6 <sup>c</sup> [–1,5; 2,7] <sup>c, d</sup> ; 220 <sup>e</sup>	–3,2 <sup>c</sup> [–4,5; –1,9] <sup>c, d</sup> ; 101 <sup>e</sup>	3,8 [0,1; 7,5]; 0,05
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: alle Angaben in Watt  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  d: 95 %-KI  e: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation).</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report  EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz;  MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 113: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometertest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten (MID: 10 Watt [118])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Sciurba 2010, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	166	41 (25)	69	9 (13)	2,19 [1,00; 4,79]	0,051 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	2,34 [0,94; 5,85]	0,069
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,86 [0,84; 4,11]	0,123
Sciurba 2010, nach 12 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	154	34 (22)	69	6 (9)	2,98 [1,19; 7,46]	0,020 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	2,89 [0,97; 8,61]	0,056
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	2,31 [0,91; 5,88]	0,078
<p>a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten, die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>b: eigene Berechnung; im Statistical Analysis Report war ein anderer p-Wert angegeben, der mit dem einseitigen Fisher's exakten Test berechnet wurde: p-Wert = 0,032 (6 Monate) beziehungsweise p-Wert = 0,011 (12 Monate)</p> <p>c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 114: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung<sup>a</sup>

Zeitpunkt	Dauer <sup>b</sup> EBV, unilateral (Median (IQR); N)	Dauer <sup>b</sup> Sham (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Sham (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Davey 2015			
zu Studienbeginn	306 (166); 25	305 (175); 25	- <sup>c</sup>
nach 3 Monaten	25 <sup>d</sup> (-53; 302) <sup>d</sup> ; 25	-10,8 <sup>d</sup> (-69; 33) <sup>d</sup> ; 25	k. A. [k. A.]; 0,026
<p>a: Test mit 70 % der maximalen Leistung, die mit dem symptomlimitierten Fahrradergometertest erreicht wurde</p> <p>b: alle Angaben in Sekunden</p> <p>c: nicht relevant</p> <p>d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten</p>			



Tabelle 115: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung um mindestens 105 Sekunden verbesserten (MID: 105 Sekunden [128])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Sham		EBV, unilateral versus Sham	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Davey 2015						
nach 3 Monaten	23	10 (43)	24	2 (8)	8,46 [1,60; 44,76]	0,008
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; EBV: endobronchiale Ventile; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

### Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Tabelle 116: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD); N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Sham (MW (SD); N)	Gruppenunterschied IBV, bilateral-Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>IBV-Ventile, bilateral versus Sham</b>			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	337 (106); 37	346 (123); 36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	344 (118); 33	353 (131); 34	–9,00 [–69,89; 51,89]; 0,769 <sup>c</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	314,1 (88,6); k. A.	308,6 (81,6); k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	–24,0 <sup>d</sup> (69,8) <sup>d</sup> ; 120	–3,4 <sup>d</sup> (76,6) <sup>d</sup> ; 133	–20,6 <sup>e</sup> [–38,8; –2,4] <sup>f</sup> ; k. A.
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn e: eigene Berechnung f: 95 %-Kreditabilitätsintervall (Bayes'sche Berechnung) IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung			

### Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Tabelle 117: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> IBV, unilateral (MW (SD); N)	Gehstrecke <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD); N)	Gruppenunterschied IBV, unilateral-IBV, bilateral (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Eberhardt 2012			
zu Studienbeginn	305,4 (68,7); 11	293,2 (85,9); 11/11	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	48,9 <sup>c</sup> (53,0) <sup>c</sup> ; k. A./11	–52,3 <sup>c</sup> (81,2) <sup>c</sup> ; k. A./11	94 [39; 150]; 0,003
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Tabelle 118: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	7 (64) <sup>a</sup>	11	1 (9) <sup>a</sup>	17,50 [1,60; 191,89] <sup>b</sup>	0,009 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

### Meta-Analysen und Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

Zur körperlichen Belastbarkeit konnten insgesamt 4 Meta-Analysen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie zu den Responderanalysen (nach 3 Monaten) und Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen (nach 3 und 6 Monaten) des 6-Minuten-Gehtests sowie des symptomlimitierten Fahrradergometertests (nach 6 Monaten) durchgeführt werden. Für die Meta-Analyse der Mittelwert- und Mediandifferenzen nach 3 Monaten wurde die Standardabweichung für Davey 2015 gemäß der Methodik des Cochrane Handbook [34] aus dem Interquartilsabstand geschätzt. Für die Auswertung nach 12 Monaten dieses Vergleichs war keine Meta-Analyse möglich, da hierfür nur das Ergebnis einer einzigen Studie (Sciurba 2010) vorlag. Für andere Vergleiche bronchoskopischer LVR-Verfahren mit

Ventilen, Tests und Zeitpunkte waren ebenfalls keine Meta-Analysen möglich, da hierfür pro Auswertungszeitpunkt jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag.

### EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

#### 6-Minuten-Gehtest

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
6-Minuten-Gehtest, Mittelwerts- bzw. Mediandifferenzen nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

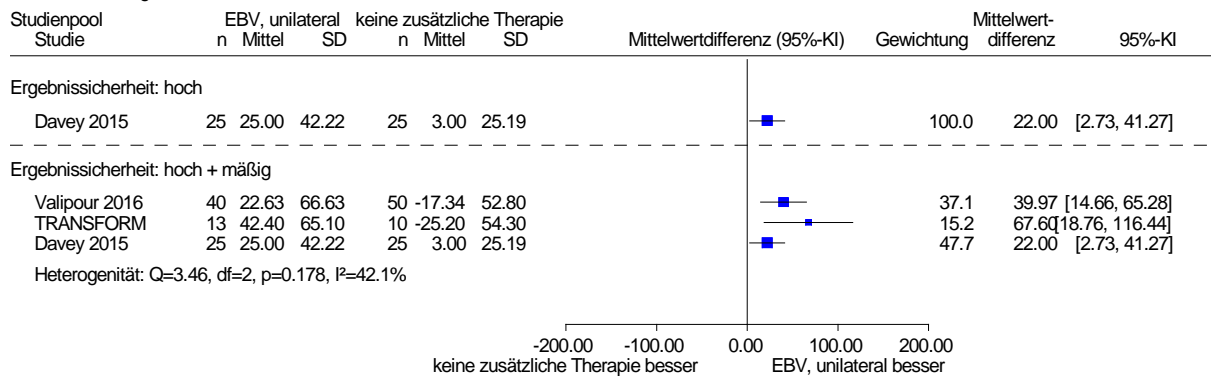


Abbildung 16: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
6-Minuten-Gehtest - Responder nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

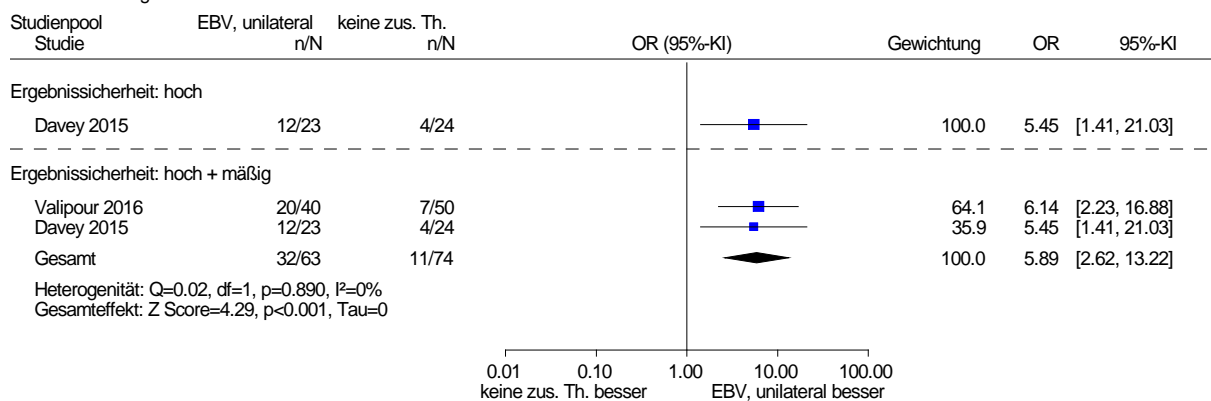


Abbildung 17: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Nach 3 Monaten zeigte sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests in der Meta-Analyse der Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen (3 Studien) in der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 16). In der Gesamtschau aller Studien trat eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,178$ ) auf, sodass kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wurde. In der Meta-Analyse der Responderanalysen (siehe Abbildung 17) mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (25 Meter) nach 3 Monaten nach Randomisierung zeigte sich sowohl in der Studie mit

hoher qualitativer Ergebnissicherheit als auch im Gesamtschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Somit lässt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableiten.

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
6-Minuten-Gehtest, Mittelwertsdifferenzen nach 6 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

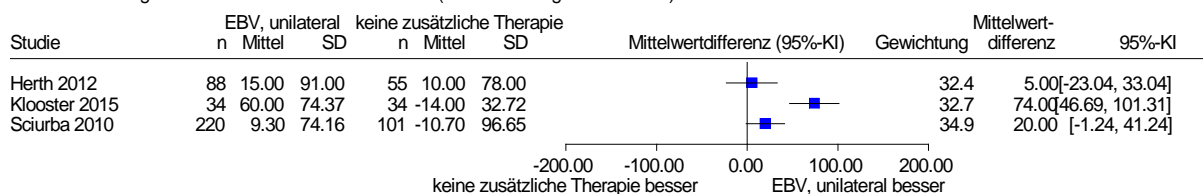


Abbildung 18: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

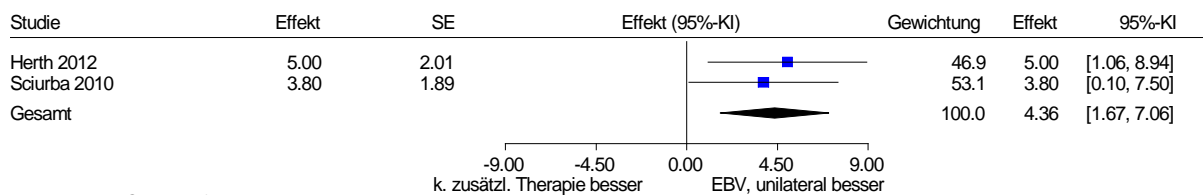
Nach 6 Monaten trat in der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012, Klooster 2015 und Sciurba 2010 zum 6-Minuten-Gehtest eine bedeutsame Heterogenität ( $p < 0,001$ ) auf, sodass kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 18).

Die Ergebnisse der Responderanalysen von Sciurba 2010 mit dem Responsekriterium Verbesserung um 15 % (im vorliegenden Fall durchschnittlich ca. 51 Meter; MID: 25 Meter) nach 6 und 12 Monaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Jedoch wurden in den Responderanalysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 20 % der Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob diese Ergebnisse robust sind. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests nach 6 und 12 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten.

### Symptomlimitierter Fahrradergometertest

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
symptomlimitierter Fahrradergometertest nach 6 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.19$ ,  $df=1$ ,  $p=0.663$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=3.17$ ,  $p=0.002$ ,  $Tau=0$

Abbildung 19: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 und Sciurba 2010 zum symptomlimitierten Fahrradergometertest nach 6 Monaten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 19). Das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers lag deutlich unterhalb der MID auf Patientenebene von 10 Watt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hinsichtlich des Anteils der Patienten, die sich um mindestens 10 Watt verbesserten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Die Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (10 Watt) von Sciurba 2010 nach 6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während die entsprechende Responderanalyse nach 12 Monaten statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe war. Jedoch wurden in den Analysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 25 % der Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob die Effekte robust sind. Es wurden die beiden oben genannten Ersetzungsstrategien angewendet. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daher wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht robust eingestuft. In der Gesamtschau der Ergebnisse wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht relevant bewertet.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 und 12 Monaten kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten.

### Fahrradergometertest unter konstanter Belastung

Bei Davey 2015 zeigte sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung sowohl in der Analyse der Mediantdifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (105 Sekunden) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Daher ergibt sich hinsichtlich des Fahrrad-

ergometertests unter konstanter Belastung ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 3 Monate nach Randomisierung.

Tabelle 119: Übersicht über die Effektaussagen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage

Auswertungszeitpunkt	6-Minuten-Gehtest	Symptomlimittierter Fahrradergometertest	Fahrradergometertest unter konstanter Belastung	Gesamtaussage zur körperlichen Belastbarkeit
3 Monate	↑↑	-	↑ <sup>a</sup>	↑↑
6 Monate	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>	-	↔
12 Monate	↔ <sup>c</sup>	↔ <sup>c</sup>	-	↔

a: Ergebnisse lagen ausschließlich von Davey 2015 vor. Das Ergebnis der Responderanalyse war statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe.  
b: Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 und Sciruba 2010 sowie die Responderanalysen von Sciruba 2010 zeigten keine statistisch signifikanten und gleichzeitig klinisch relevanten Unterschiede.  
c: Die Responderanalyse von Sciruba 2010 zeigte keinen robusten statistisch signifikanten Unterschied.  
↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen  
↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen  
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen  
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen versus keine zusätzliche Therapie.

### ***IBV, bilateral versus Sham***

Hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich nach 6 Monaten (Wood 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der IBV-Gruppe ergab. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von -0,28 (95 %-KI [-0,53; -0,03]) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb von -0,2 lag. Daher wird dieser Effekt nicht als relevant bewertet. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit nach 3 und 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der bilateralen IBV versus Sham ableitbar.

### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (25 Meter) nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der

Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung 3 Monate nach Randomisierung. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Patienten mit unilateraler IBV-Einlage ableitbar.

### A3.6.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Atemversagen, Empyeme (Eiteransammlung in der Lunge), Hämoptysen (Aushusten von Blut), Lungenentzündungen, Pneumothoraxe, Krankenhausaufenthalte beziehungsweise unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick darüber, welchen Studien verwertbare Ergebnisse zu welchen unerwünschten Ereignissen entnommen werden konnten.

Tabelle 120: Übersicht über die weiteren unerwünschten Ereignisse, die den Studien entnehmbar waren, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten

Studie	SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise –infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>								
Herth 2012 (VENT)	nein	ja	ja	ja / ja	nein <sup>a</sup>	ja / ja	nein	nein
Klooster 2015 (STELVIO)	nein <sup>b</sup>	nein	nein	ja / ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein	nein
Sciurba 2010 (VENT)	nein	ja	ja	ja / ja	nein <sup>a</sup>	ja / ja	ja	nein
TRANSFORM	ja	nein	nein	nein	nein / ja	nein / ja	nein	nein
Valipour 2016 (IMPACT)	ja	ja	nein	nein	ja / ja	ja / ja	nein	nein
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>								
Davey 2015	nein	nein	nein	nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>								
Ninane 2012	ja	ja	nein	ja / nein	ja / ja	ja / ja	nein	nein
Wood 2014	ja	ja	nein	ja / ja	nein / ja	nein / ja	nein	nein
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>								
Eberhardt 2012	ja	ja	ja	ja / ja	ja / ja	ja / nein	ja	nein
a: Es wurden ausschließlich die Lungenentzündungen distal der Ventile berichtet. b: Die Ergebnisse wurden ereignis- und nicht patientenbezogen berichtet. Daher waren sie nicht verwertbar. EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sw: schwerwiegend; UE: unerwünschtes Ereignis								

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt – sortiert nach Art des unerwünschten Ereignisses – eine vollständige überwiegend<sup>3</sup> tabellarische Darstellung der Ergebnisse, die im direkten Anschluss soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst werden.

---

<sup>3</sup> In Fällen, in denen keine Ereignisse auftraten, wird dies in Textform festgehalten.



### A3.6.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 121: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein <sup>e</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	niedrig
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 9 (8 %), Kontrollgruppe: 12 (20 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: keine Angaben</p> <p>c: Lediglich für die Anzahl aufgetretener Hämoptysen finden sich patientenbezogene Ergebnisse. Für alle anderen UE bleibt unklar, ob die Anzahl beobachteter Ereignisse mit der Anzahl an Patienten identisch ist. Daher bleiben diese Daten unberücksichtigt.</p> <p>d: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>e: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>f: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem wurden in der Zwischenauswertung nur die Ergebnisse von 23 der geplanten 78 Patienten berichtet.</p> <p>g: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.6.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 122: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
TRANSFORM <sup>c</sup>				
EBV	13	10 (77) <sup>d</sup>	k. A.	– <sup>e</sup>
Kontrolle	10	2 (20) <sup>d</sup>		
Valipour 2016				
EBV	43	20 <sup>f</sup> (47)	k. A.	– <sup>e</sup>
Kontrolle	50	6 <sup>f</sup> (12)		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	7 (19) <sup>d</sup>	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>
Sham	36	4 (11) <sup>d</sup> 1,87 [0,50; 7,03]; 0,528		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	20 (14)	– <sup>h</sup>
Sham	135		5 (4) 4,26 [1,55; 11,71]; 0,003	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	1 (9)	– <sup>i</sup>	– <sup>i</sup>
IBV, bilateral	11	2 (18) 0,45 [0,03; 5,84]; 0,590		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  c: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.  d: eigene Berechnung  e: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  f: respiratorische SUE  g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  h: Beobachtungsdauer 6 Monate  i: Beobachtungsdauer 3 Monate</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

## Atemversagen

Tabelle 123: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Fall von Atemversagen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Atemversagen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	4 (4)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	1 (2) k. A.; 0,66		
Sciurba 2010				
EBV	214	3 (1)	5 (2)	7 (3)
Kontrolle	87	0 (0) k. A.; 0,56	1 (1) 2,06 [0,24; 17,87] <sup>a</sup> ; 0,532 <sup>b</sup>	3 (4) 0,95 [0,24; 3,75] <sup>a</sup> ; 0,963 <sup>b</sup>
Valipour 2016				
EBV	43	0 (0)	k. A.	– <sup>d</sup>
Kontrolle	50	1 <sup>c</sup> (2)		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	4 (3)	– <sup>f</sup>
Sham	135		0 (0) 8,81 [0,47; 165,12] <sup>a</sup> ; 0,054 <sup>b</sup>	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>
IBV, bilateral	11	2 (18)		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  c: Atemversagen, das als UE berichtet wurde  d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  e: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.)  f: Beobachtungsdauer 6 Monate  g: Beobachtungsdauer 3 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

## Emphyeme

Weder in den beiden VENT-Studien Herth 2012 und Sciurba 2010 noch in Eberhardt 2012 traten im Studienverlauf Emphyeme auf.

## Hämoptysen

Tabelle 124: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	6 (5)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	1 (2) k. A.; 0,42		
Klooster 2015				
EBV	34	k. A.	1 (3) <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>
Kontrolle	34		0 (0)	
Sciurba 2010				
EBV	214	63 (29)	78 (36)	91 (43)
Kontrolle	87	2 (2) k. A.; < 0,001	2 (2) 24,38 [5,84; 101,80] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>	2 (2) 31,44 [7,54; 131,14] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	1 (3) <sup>a</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
Sham	36	0 (0) k. A.; > 0,99		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	1 (1)	– <sup>f</sup>
Sham	135		0 (0)	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: eigene Berechnung  b: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  c: eigene Berechnung, asymptotisch  d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  e: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  f: Beobachtungsdauer 6 Monate  g: Beobachtungsdauer 3 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

Tabelle 125: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	0 (0)	2 <sup>b</sup> (2)	k. A. <sup>c</sup>
Kontrolle	60	0 (0)	0 (0) k. A.; 0,542	
Klooster 2015				
EBV	34	k. A.	0 (0)	– <sup>d</sup>
Kontrolle	34		0 (0)	
Sciurba 2010				
EBV	214	13 <sup>b</sup> (6)	18 <sup>b</sup> (8)	26 <sup>b</sup> (12)
Kontrolle	87	0 (0) 11,72 [0,69; 199,44] <sup>e</sup> ; 0,019 <sup>f</sup>	0 (0) k. A.; 0,002	0 (0) 24,60 [1,48; 408,35] <sup>e</sup> ; < 0,001 <sup>f</sup>
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Wood 2014				
IBV	142	0 (0)	0 (0)	– <sup>g</sup>
Sham	135	0 (0)	0 (0)	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>c</sup>	– <sup>h</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: Hämoptysen, die als SUE klassifiziert wurden  b: Ein Patient hatte eine massive Hämoptyse (definiert als Aushusten einer Blutmenge <math>\geq 300 \text{ cm}^3</math> oder in Atemversagen resultierend).  c: In den letzten beiden Quartalen traten in der EBV-Gruppe bei jeweils einem Patienten mindestens 1 schwerwiegende Hämoptyse auf, während in der Kontrollgruppe keine schwerwiegenden Hämoptysen auftraten.  d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  e: eigene Berechnung, asymptotisch  f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  g: Beobachtungsdauer 6 Monate  h: Beobachtungsdauer 3 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

### Lungenentzündungen beziehungsweise -infektionen

Tabelle 126: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise -infektion

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise -infektion (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Valipour 2016				
EBV	43	3 (7)	k. A.	- <sup>a</sup>
Kontrolle	50	3 (6)		
		1,18 [0,22; 6,15] <sup>b</sup> ; 0,872 <sup>c</sup>		
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25 <sup>d</sup>	2 (8) <sup>e</sup>	- <sup>f</sup>	- <sup>f</sup>
Sham	25	0 (0)		
		p-Wert = 0,49		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	- <sup>g</sup>	- <sup>g</sup>
Sham	36	0 (0)		
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	- <sup>f</sup>	- <sup>f</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p>b: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p>d: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Beobachtungsdauer 3 Monate</p> <p>g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

Tabelle 127: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung <sup>a</sup> (%) Peto OR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
TRANSFORM <sup>d</sup>				
EBV	13	3 (23) <sup>e</sup>	k. A.	– <sup>f</sup>
Kontrolle	10	1 (10) <sup>e</sup>		
Valipour 2016				
EBV	43	0 (0)	k. A.	– <sup>f</sup>
Kontrolle	50	2 (4)		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	1 (1)	– <sup>h</sup>
Sham	135		2 (2) 0,49 [0,05; 4,71]; 0,600	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>i</sup>	– <sup>i</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: schwerwiegende Lungenentzündungen, die als SUE berichtet wurden  b: eigene Berechnung, asymptotisch  c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  d: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.  e: eigene Berechnung  f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  h: Beobachtungsdauer 6 Monate  i: Beobachtungsdauer 3 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

## Pneumothoraxe

Tabelle 128: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	5 <sup>a</sup> (5)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	0 <sup>a</sup> (0) k. A.; 0,164		
Sciurba 2010				
EBV	214	9 <sup>a</sup> (4)	9 <sup>a</sup> (4)	10 <sup>a</sup> (5)
Kontrolle	87	1 <sup>a</sup> (1) k. A.; 0,455	2 <sup>a</sup> (2) 1,87 [0,39; 8,82] <sup>b</sup> ; 0,482 <sup>c</sup>	2 <sup>a</sup> (2) 2,08 [0,45; 9,71] <sup>b</sup> ; 0,370 <sup>c</sup>
Valipour 2016				
EBV	43	10 (23) <sup>d, e</sup>	k. A.	– <sup>f</sup>
Kontrolle	50	0 (0)		
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25 <sup>g</sup>	2 (8) <sup>d</sup>	– <sup>h</sup>	– <sup>h</sup>
Sham	25	1 (4) <sup>d</sup> k. A.; > 0,99		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– <sup>i</sup>	– <sup>i</sup>
Sham	36	0 (0)		
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	1 (9)	– <sup>h</sup>	– <sup>h</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: beinhaltet die folgenden Definitionen: „Pneumothorax with air leak &gt; 7 days“, „expanding Pneumothorax“ und „stable Pneumothorax“</p> <p>b: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Zusätzlich wurden im Studienbericht 2 weitere Pneumothoraxe berichtet, die aus unklaren Gründen nicht als SUE klassifiziert wurden. Ob diese beiden zusätzlichen Pneumothoraxe ereignis- oder patientenbezogen berichtet wurden, bleibt unklar.</p> <p>f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p>g: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.</p> <p>h: Beobachtungsdauer 3 Monate</p> <p>i: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				



Tabelle 129: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	5 <sup>b</sup> (5)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	0 <sup>b</sup> (0) k. A.; 0,164		
Sciurba 2010				
EBV	214	8 <sup>b</sup> (4)	9 <sup>b</sup> (4)	10 <sup>b</sup> (5)
Kontrolle	87	1 <sup>b</sup> (1) k. A.; 0,455	2 <sup>b</sup> (2) 1,87 [0,39; 8,82] <sup>c</sup> ; 0,482 <sup>d</sup>	2 <sup>b</sup> (2) 2,08 [0,45; 9,71] <sup>c</sup> ; 0,370 <sup>d</sup>
TRANSFORM <sup>e</sup>				
EBV	13	3 (23) <sup>f</sup>	k. A.	— <sup>g</sup>
Kontrolle	10	0 (0)		
Valipour 2016				
EBV	43	11 (26)	k. A.	— <sup>g</sup>
Kontrolle	50	0 (0)		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	— <sup>h</sup>	— <sup>h</sup>
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	3 (2)	— <sup>i</sup>
Sham	135		0 (0) 6,80 [0,35; 132,88] <sup>c</sup> ; 0,107 <sup>d</sup>	
<p>a: Pneumothoraxe, die als SUE berichtet wurden.  b: beinhaltet die folgenden Definitionen: „Pneumothorax with air leak &gt; 7 days“, „expanding Pneumothorax“ und „stable Pneumothorax“  c: eigene Berechnung, asymptotisch  d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  e: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.  f: eigene Berechnung  g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  h: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  i: Beobachtungsdauer 6 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

## Krankenhausaufenthalte

Tabelle 130: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt aus jeglicher Ursache

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt <sup>a</sup> (%)	N	Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt <sup>a</sup> (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Sciurba 2010						
nach 6 Monaten	214	58 (27)	87	14 (16)	1,94 [1,02; 3,70] <sup>b</sup>	0,045 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	214	85 (40)	87	22 (25)	1,95 [1,12; 3,39] <sup>b</sup>	0,018 <sup>c</sup>
a: in der EBV-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach dem Eingriff b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Außer in Sciurba 2010 traten in keinen anderen Studien unerwünschte Ereignisse auf, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten

In keiner der Studien zu dem Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie wurden UEs berichtet, die zum Abbruch der Studie geführt hatten.

### Meta-Analysen und Effektaussagen zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Im Folgenden werden zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie jeweils 3 Monate nach Randomisierung neben der Meta-Analyse zur Anzahl an Patienten mit mindestens 1 SUE die Meta-Analysen der folgenden unerwünschten Ereignisse präsentiert: Atemversagen, Hämoptysen, Lungenentzündung (alle sowie schwerwiegende) sowie Pneumothoraxe (alle sowie schwerwiegende). Für Hämoptysen (alle sowie schwerwiegende) werden zudem Meta-Analysen 6 Monate nach Randomisierung präsentiert.

Für andere Vergleiche bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen, Tests und Zeitpunkte waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür pro Auswertungszeitpunkt jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag.

### Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Patienten mit mind. 1 SUE nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

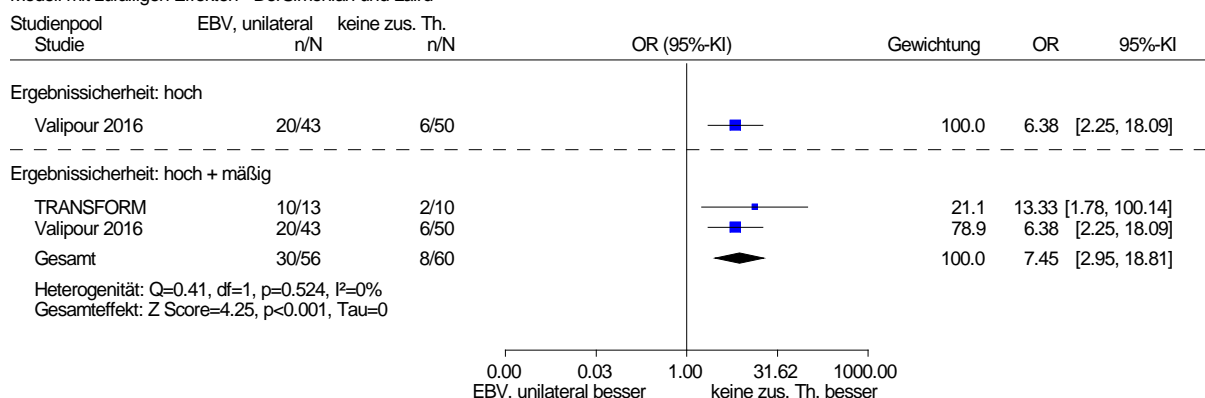


Abbildung 20: Patienten mit mindestens 1 SUE nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

In der Meta-Analyse nach 3 Monaten zeigte sich hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl in der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit als auch bei Betrachtung aller Studien (siehe Abbildung 20). Daher ergibt sich für die SUE nach 3 Monaten ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der unilateralen EBV-Behandlung. Für weitere Auswertungszeitpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

### Atemversagen

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Patienten mit mind. 1 Fall von Atemversagen nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

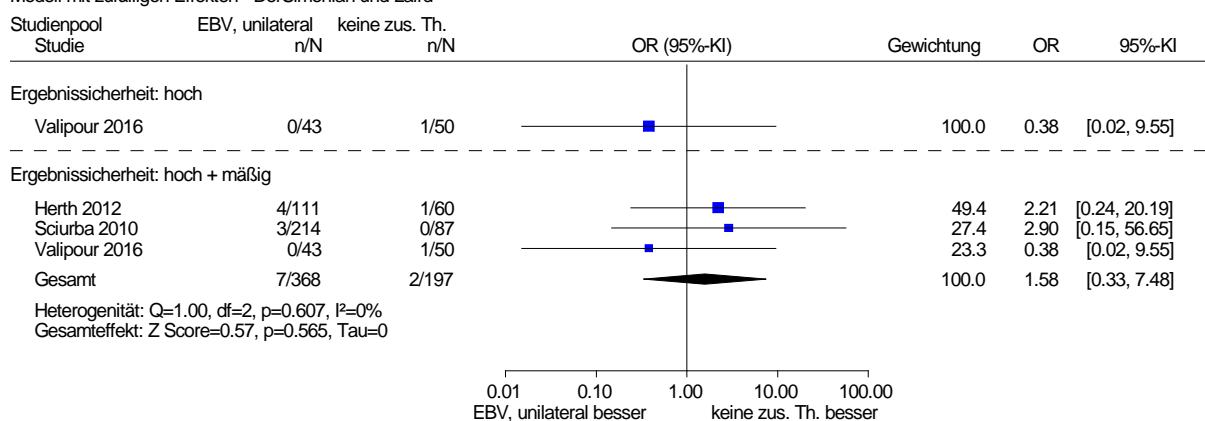


Abbildung 21: Patienten mit mindestens 1 Atemversagen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse zu Atemversagen nach 3 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt, da das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für

das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 21). Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Scirba 2010 vor. Zu beiden Zeitpunkten zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 123). Dabei überdeckte das 95 %-KI des OR in beiden Zeitpunkten sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2, sodass die Datenlage unzureichend ist.

Zusammenfassend ergibt sich daher für das unerwünschte Ereignis Atemversagen für alle 3 Auswertungszeitpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen bei jeweils unzureichender Datenlage.

### Empyeme

Da in beiden VENT-Studien keine beobachteten Empyeme berichtet wurden, sind für die Auswertungszeitpunkte 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung jeweils bei unzureichender Datenlage keine Anhaltspunkte für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

### Hämoptysen und schwerwiegende Hämoptysen

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Patienten mit mind. 1 Hämoptyse nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

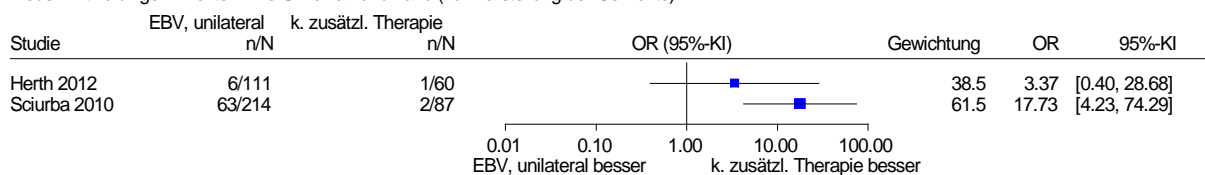


Abbildung 22: Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Patienten mit mind. 1 Hämoptyse nach 6 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

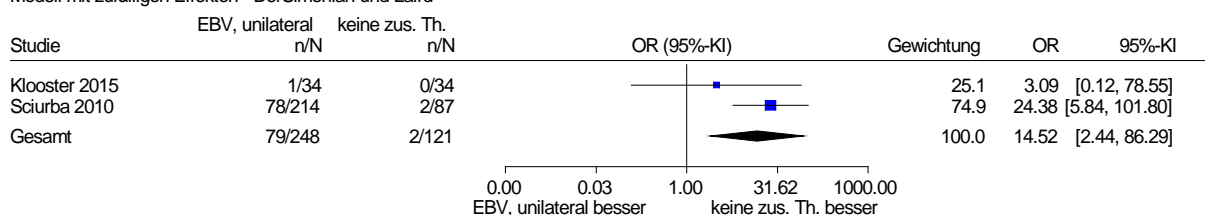


Abbildung 23: Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die metaanalytische Zusammenfassung von Herth 2012 und Scirba 2010 zu Hämoptysen nach 3 Monaten zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,199$ ), sodass keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers erfolgte (siehe Abbildung 22). In der Meta-Analyse zu der

Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 6 Monaten (siehe Abbildung 23) zeigte der Gesamtschätzer einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Auswertung nach 12 Monaten nach Randomisierung lag nur das Ergebnis aus einer Studie (Sciurba 2010) vor. Darin zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 124). Somit ist für die Auswertung nach 3 Monaten bei heterogener Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar. Für die Auswertung nach 6 Monaten hingegen ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt und nach 12 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen.

Hinsichtlich schwerwiegender Hämoptysen nach 3 Monaten lag eine qualitative Heterogenität vor: Während bei Herth 2012 in keiner der beiden Behandlungsgruppen schwerwiegende Hämoptysen auftraten, hatten in Sciurba 2010 13 Patienten der EBV-Gruppe versus 0 Patienten der Kontrollgruppe mindestens 1 schwerwiegende Hämoptyse.

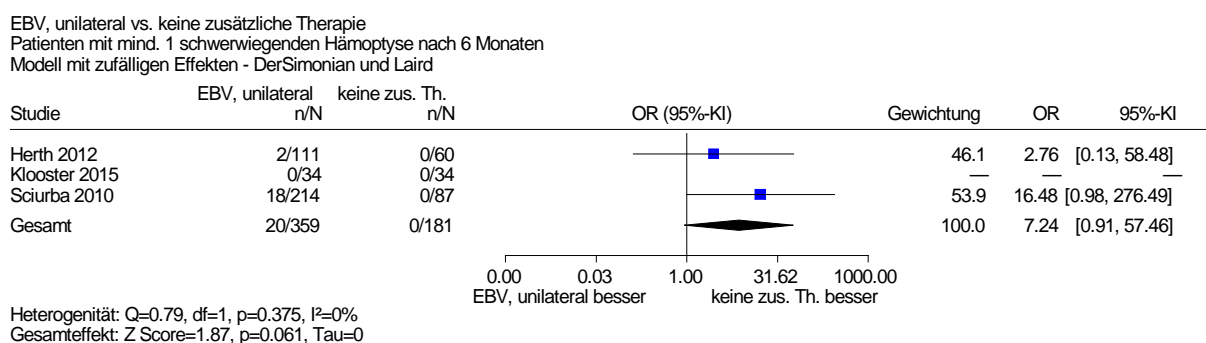


Abbildung 24: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse von Herth 2012, Klooster 2015 und Sciurba 2010 zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten zeigte jedoch keine bedeutsame Heterogenität und keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 24). Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 12 Monate nach Randomisierung lag ausschließlich das Ergebnis von Sciurba 2010 vor. Hier zeigte sich hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der EBV-Gruppe (siehe Tabelle 125). Somit ist für die Auswertung nach 3 Monaten bei heterogener Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar. Auch nach 6 Monaten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Lediglich nach 12 Monaten kann zu den schwerwiegenden Hämoptysen ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen abgeleitet werden.

*Lungenentzündungen und schwerwiegende Lungenentzündungen*

Für die Lungenentzündungen nach 3 Monaten erfolgte keine getrennte Betrachtung der Vergleiche EBV, unilateral versus konservative Therapie und versus Sham, da sich kein Hinweis auf Effektmodifikation ( $p = 0,392$ ) für die Kontrollintervention zeigte.

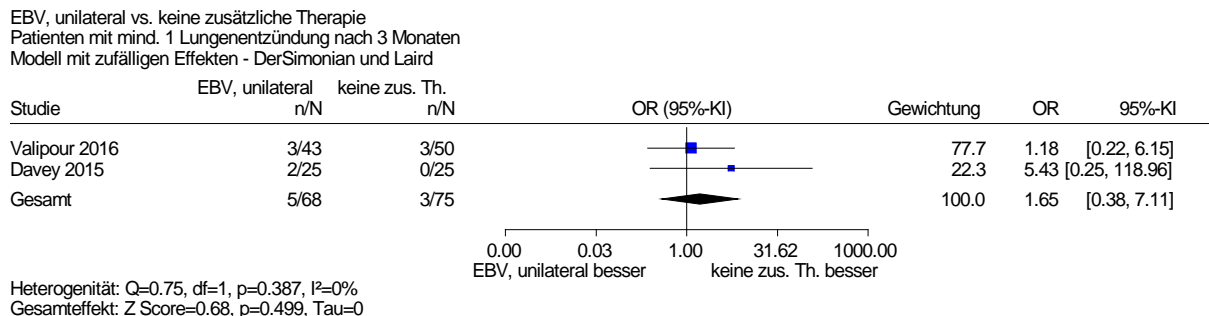


Abbildung 25: Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

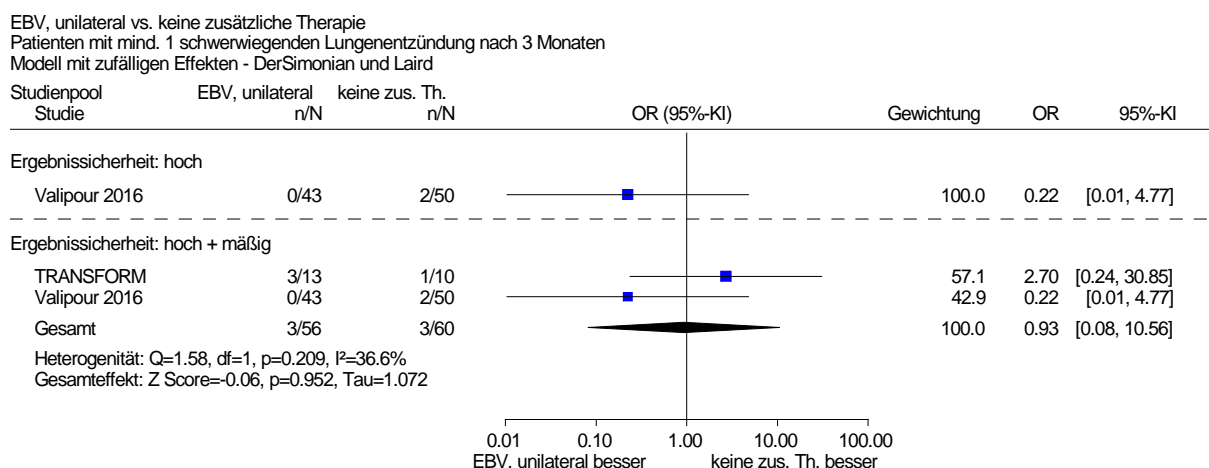


Abbildung 26: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise einer schwerwiegenden Lungenentzündung lagen ausschließlich Ergebnisse nach 3 Monaten nach Randomisierung vor. Die Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit bei den schwerwiegenden Lungenentzündungen sowie die Gesamtschätzer der beiden Meta-Analysen (siehe Abbildung 25 und Abbildung 26) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und ergeben somit keinen Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Darüber hinaus überdeckten die 95 %-Konfidenzintervalle der beiden gemeinsamen Effektschätzer für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2, sodass zudem eine unzureichende Datenlage festgestellt wird.

*Pneumothoraxe und schwerwiegende Pneumothoraxe*

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Patienten mit mind. 1 Pneumothorax nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

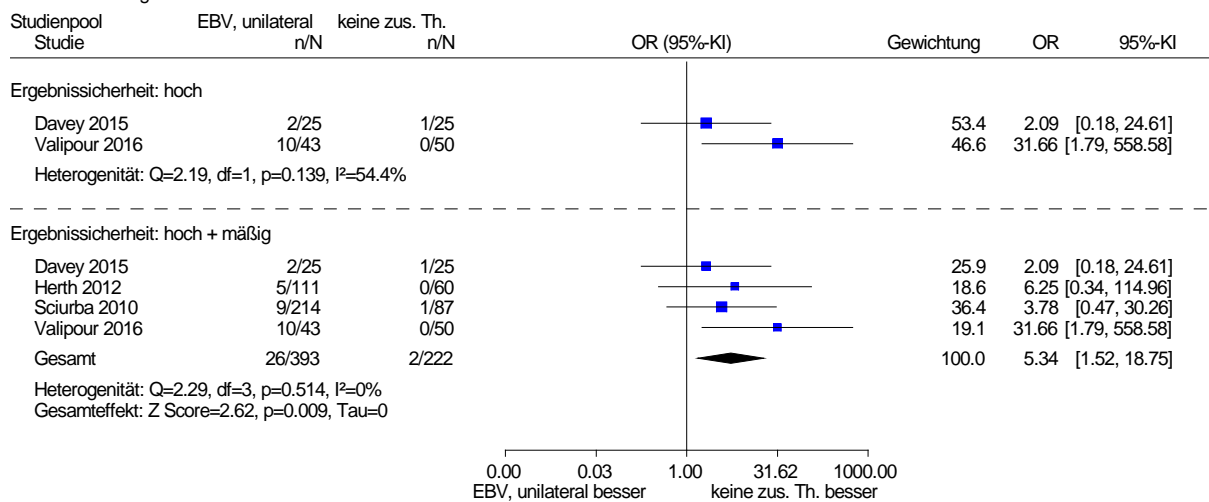


Abbildung 27: Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Aufgrund der möglichen bronchoskopieinduzierten Nebenwirkungen in der Sham-Gruppe war für den Endpunkt Pneumothoraxes eine getrennte Darstellung und Bewertung der Ergebnisse (mit und ohne Sham-Kontrolle) vorgesehen. In der Meta-Analyse nach 3 Monaten hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax zeigte die einzige Studie mit Sham-Kontrolle (Davey 2015) im Vergleich zu den Studien mit der konservativen Kontrolltherapie jedoch ähnliche Ergebnisse (siehe Abbildung 27). Da sich für diesen Endpunkt zudem kein Hinweis auf Effektmodifikation ( $p = 0,386$ ) für die Kontrollintervention zeigte und eine getrennte Bewertung der Ergebnisse zu keiner relevanten Änderung der Ergebnisse führt, wird hier auf eine separate Darstellung der Studien je nach Vergleichsintervention verzichtet.

In dieser Meta-Analyse nach 3 Monaten trat bei den beiden Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,139$ ) auf, sodass hierfür kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 27). Alle Studien gemeinsam betrachtet lieferten ein deutliches Ergebnis mit einem statistisch signifikanten Gesamtschätzer ohne bedeutsame Heterogenität, sodass für die Anzahl an Patienten mit einem Pneumothorax nach 3 Monaten ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableitbar ist.

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Patienten mit mind. 1 schwerwiegendem Pneumothorax nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

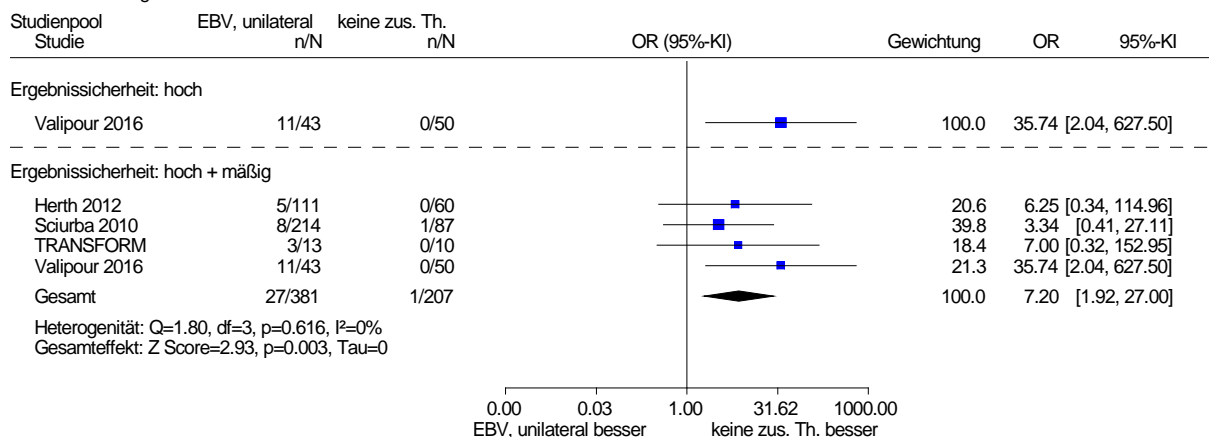


Abbildung 28: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

In der Meta-Analyse zu der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax nach 3 Monaten zeigte sich sowohl in der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit als auch im gemeinsamen Schätzer aller Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 28). Da das Gewicht der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit unter 25 % liegt, ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen.

Für die Auswertung nach 6 und nach 12 Monaten (siehe Tabelle 128 und Tabelle 129) lagen sowohl für die Pneumothoraxe als auch für die schwerwiegenden Pneumothoraxe ausschließlich Ergebnisse aus einer Studie (Sciurba 2010) vor, die jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Zudem überdeckten die jeweiligen 95 %-KI des OR sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2, sodass die Datenlage für die Pneumothoraxe (alle und schwerwiegende) für beide Zeitpunkte unzureichend ist. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen.

#### *Krankenhausaufenthalte*

Für die Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt aus jeglicher Ursache fanden sich nur in einer Studie (Sciurba 2010) Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten nach 6 und 12 Monaten. In beiden Auswertungszeitpunkten zeigten sich statisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 130), sodass jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableitbar ist.



Tabelle 131: Übersicht über die Effektaussagen zu den weiteren unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten

SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise -infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten	Gesamtaussage zu weiteren unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie
<b>EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie</b>								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
↓↓	(↔) <sup>a</sup>	(↔)	↑↓ / ↑↑	(↔) <sup>a</sup> / (↔) <sup>a</sup>	↓ / ↓	-	-	↓↓ <sup>b</sup>
Auswertungszeitpunkt 6 Monate								
-	(↔) <sup>c</sup>	(↔)	↓ / ↔	- / -	(↔) <sup>c</sup> / (↔) <sup>c</sup>	↘	-	↘
Auswertungszeitpunkt 12 Monate								
-	(↔) <sup>c</sup>	(↔)	↘ / ↘	- / -	(↔) <sup>c</sup> / (↔) <sup>c</sup>	↘	-	↘
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
↔	(↔)	-	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	-	-	↔ <sup>b</sup>
Auswertungszeitpunkt 6 Monate								
↘	(↔)	-	(↔) / (↔)	- / (↔)	- / (↔)	-	-	↘ <sup>b</sup>
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
(↔)	(↔)	(↔)	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	(↔) / -	-	-	(↔)
<p>a: Das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 (siehe Abbildung 21)</p> <p>b: Maßgeblich ist das Ergebnis der SUE-Gesamtrate.</p> <p>c: Das 95 %-Konfidenzintervall des Odds Ratio in Scirba 2010 überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2.</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Ventilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beziehungsweise der bronchoskopischen LVR mit Ventilen mit unilateraler Ventileinlage mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion des behandelten Lungenlappens (Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral)</p> <p>↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Ventilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe</p> <p>↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Ventilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe</p> <p>↑↓: Datenlage heterogen und keine gleichgerichteten Effekte, deshalb kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage unzureichend</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sw: schwerwiegend; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie ein Beleg für einen Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie. Für die bilaterale IBV versus Sham ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden.

Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ergibt sich für den Vergleich von unilateraler versus bilateraler IBV, jedoch bei unzureichender Datenlage.

#### **A3.6.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer**

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den meisten Studien keine Daten berichtet. Einzig in Valipour 2016 fanden sich hierzu Angaben, wobei die mediane Aufenthaltsdauer in der standardbehandelten Kontrollgruppe bereits therapiebedingt niedriger lag und zudem unklar blieb, auf welcher Population diese Angaben beruhten und nach welchen objektiven Kriterien die Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte. Daher waren diese Daten nicht verwertbar.

#### **A3.6.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)**

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### **A3.6.3.9 Kognitive Fähigkeiten**

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### **A3.6.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In allen eingeschlossenen Studien mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden. Dabei waren die Ergebnisse aus 8 der 9 Ventilstudien verwertbar (siehe Tabelle 132).

Es wurden 4 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, 2 COPD-spezifische und 2 generische. Bei den 2 COPD-spezifischen Instrumenten handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121] und den Chronic obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) [129], bei den generischen Instrumenten um den SF-36 [130] und den EQ-5D [131]. Für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie wurde als einziges Instrument der COPD-spezifische SGRQ in allen Studien verwendet, wohingegen nur 2 Studien Ergebnisse zum CAT nach 3 Monaten (Davey 2015 und Valipour 2016) und den EQ-5D nach 3 Monaten (Valipour 2015) berichtet haben. Daher wurden für diesen Vergleich ausschließlich die Ergebnisse des SGRQ zur Ableitung der Beleglage herangezogen. Ergebnisse zum SF-36 wurden berichtet in Ninane 2012 und Wood 2014. Die Ergebnisse von Wood 2014 wurden jedoch als nicht verwertbar betrachtet, da die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

Zum SGRQ lagen für alle 4 Vergleiche nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Hierbei wurde als Responsekriterium eine Verbesserung um mindestens 4 oder 8 Punkte verwendet. Dies entspricht mindestens der MID [132].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich meta-analytisch zusammengefasst.

### A3.6.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 132: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	Daten nicht verwertbar <sup>d</sup>					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
TRANSFORM	hoch	nein <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein <sup>f</sup>	nein <sup>h</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>i</sup>	hoch
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012 <sup>j</sup>	hoch	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>k</sup>	ja	ja	hoch
Wood 2014 <sup>l</sup>	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 132: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fortsetzung)

<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Für mindestens 10 (9,0 %) Patienten der EBV-Gruppe und 2 (3,3 %) Patienten der Kontrollgruppe lagen keine Beobachtungen vor. Diese Patienten wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>d: Der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen ist größer als 15 Prozentpunkte.</p> <p>e: Analyse der Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten und selbst berechnete Responderanalysen: Der Gesamtanteil an Patienten mit fehlenden Beobachtungen, die in der Auswertung ersetzt wurden, beträgt mehr als 30 % (101/321 beziehungsweise 111/321).</p> <p>f: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>g: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>h: Trotz Ersetzungsverfahren unterschied sich der Anteil in der Auswertung des SGRQ nicht berücksichtigter Patienten relevant (&gt; 5 Prozentpunkte) zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>i: Patienten der EBV-Gruppe, die Ventile aushusteten beziehungsweise bei denen ein Pneumothorax auftrat, wurden entblindet. 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe husteten Ventile aus und bei 2 Patienten trat ein Pneumothorax auf. Somit wurden mindestens 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>j: Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse des SGRQ. Die berichteten Ergebnisse des SF-36 waren nicht verwertbar, da ein bedeutsamer Unterschied (&gt; 15 Prozentpunkte) der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen auftrat.</p> <p>k: Hinsichtlich des SGRQ fehlen Angaben zu fehlenden Werten und deren Ersetzung. Es erscheint plausibel, dass der Anteil fehlender Werte im Bereich der beiden anderen Fragebögen lag (mMRC und SF-36) und daher geringfügig war.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form Health Survey</p>
---

### A3.6.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

#### Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 133: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> EBV, unilateral (MW (SD); N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>			
Herth 2012			
zu Studienbeginn	59 (13); 111	56 (18); 60	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	–5 <sup>c</sup> (14) <sup>c</sup> ; k. A.	0,3 <sup>c</sup> (13) <sup>c</sup> ; k. A.	k. A. [k. A.]; 0,047
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	51,5 (13,9); 203	50,1 (12,3); 89	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	–2,8 <sup>c</sup> [–4,7; –1,0] <sup>c, d</sup> ; 220 <sup>e</sup>	0,6 <sup>c</sup> [–1,8; 3,0] <sup>c, d</sup> ; 101 <sup>f</sup>	–3,4 [–6,6; –0,3]; 0,04
nach 12 Monaten	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
TRANSFORM <sup>g</sup>			
zu Studienbeginn	68,4 (12,9); 13	58,7 (8,4); 10	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–13,2 <sup>c</sup> (12,5) <sup>c</sup> ; 13	–6,7 <sup>c</sup> (21,8) <sup>c</sup> ; 10	k. A. [k. A.]; 0,178
Valipour 2016 (IMPACT)			
zu Studienbeginn	63,2 (13,7); 41	59,3 (15,6); 49	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–8,63 <sup>c</sup> (11,2) <sup>c</sup> ; 37	1,01 <sup>c</sup> (9,4) <sup>c</sup> ; 48	–9,64 [–14,1; –5,2]; p-Wert < 0,001 <sup>h</sup>
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	67,8 (13,2); 25	70,7 (12,5); 25	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–4,4 <sup>c, i</sup> (–16,9; 6,8) <sup>c, j</sup> ; 23	–3,6 <sup>c, i</sup> (–7,7; 2,6) <sup>c, j</sup> ; 24	k. A. [k. A.]; 0,345
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  d: 95 %-KI  e: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation).  f: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.  g: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.  h: t-Test, zweiseitig  i: Median  j: Interquartilsabstand  <i>Kursiv</i>: Angaben aus dem Studienbericht  EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz;  MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

Tabelle 134: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte beziehungsweise um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Valipour 2016 (IMPACT), nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
nach 3 Monaten	37	21 (57)	48	12 (25)	k. A. [k. A.]	0,003 <sup>a</sup>
Valipour 2016 (IMPACT), nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
nach 3 Monaten	37	17 (46)	48	4 (8)	9,35 [2,79; 31,38] <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>
Sciurba 2010, nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
vollständig beobachtet <sup>d</sup>	158	49 (31)	62	7 (11)	3,53 [1,50; 8,31]	0,001 <sup>e</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>f</sup>	220	-	101	-	3,85 [1,35; 10,99]	0,012
Ersetzungsstrategie 2 <sup>g</sup>	220	-	101	-	2,68 [1,13; 6,37]	0,025
Sciurba 2010, nach 12 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
vollständig beobachtet <sup>d</sup>	149	49 (32)	61	6 (10)	4,49 [1,81; 11,15]	< 0,001 <sup>e</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>f</sup>	220	-	101	-	4,54 [1,47; 14,04]	0,009
Ersetzungsstrategie 2 <sup>g</sup>	220	-	101	-	3,13 [1,25; 7,85]	0,015
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015, nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
vollständig beobachtet <sup>d</sup>	23	11 (48)	24	11 (46)	1,08 [0,34; 3,41] <sup>b</sup>	0,946 <sup>c</sup>
<p>a: Chi-Quadrat-Test  b: eigene Berechnung, asymptotisch  c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  d: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.  e: Fisher's exakter Test, einseitig  f: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.  g: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht oder aus dem Statistical Analysis Report  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

**Vergleich IBV, bilateral versus Sham**

Tabelle 135: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD); n/N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied IBV, bilateral–Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>IBV-Ventile, bilateral versus Sham</b>			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	61 (11); 37/37	60 (13); 36/36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–4,3 <sup>c</sup> (16,2) <sup>c</sup> ; k. A./37	–3,6 <sup>c</sup> (10,7) <sup>c</sup> ; k. A./36	–0,70 [–7,13; 5,73]; 0,829 <sup>d</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	54,8 (15,5); k. A./142	57,1 (15,2); k. A./135	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	2,2 <sup>c</sup> (16,4) <sup>c</sup> ; 121/142	–1,4 <sup>c</sup> (11,3) <sup>c</sup> ; 133/135	3,6 <sup>c</sup> [0,04; 7,07] <sup>c</sup> ; p-Wert ≤ 0,05
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen e: eigene Berechnung f: 95 %-Kreditintervall (Bayessche Berechnung) IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 136: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	IBV, bilateral		Sham		IBV, bilateral versus Sham	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Wood 2014, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a, b</sup>	121	39 (32)	133	53 (40)	0,72 [0,43; 1,20]	0,208
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	142	-	135	-	0,76 [0,45; 1,26]	0,284
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	142	-	135	-	1,13 [0,70; 1,83]	0,612
a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten, die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvsitere erschienen. b: eigene Berechnung, asymptotisch c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Wert asymptotisch. d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Interventionsgruppe als Responder berücksichtigt, in der Kontrollgruppe als Nonresponder. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Wert asymptotisch. IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

Tabelle 137: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SF-36-Scores IBV, bilateral (MW (SD)); n/N	SF-36-Scores Sham (MW (SD)); n/N	Gruppenunterschied IBV, bilateral-Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>PCS<sup>a</sup></b>			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	33 (7); 37/37	34 (7); 36/36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	33 (8); 35/37	34 (8); 35/36	–1,00 [–4,82; 2,82]; 0,603 <sup>c</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	33,0 (7,8); k. A./142	31,3 (7,8); k. A./135	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
<b>MCS<sup>a</sup></b>			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	41 (12); 37/37	41 (10); 36/36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	41 (13); 35/37	42 (11); 35/36	–1,00 [–6,74; 4,74]; 0,729 <sup>c</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung.                      b: nicht relevant                      c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen                      d: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.                      IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form Health Survey</p>			

### Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Tabelle 138: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Median-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> IBV, unilateral (MW (SD)); n/N	SGRQ-Scores <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD)); n/N	Gruppenunterschied IBV, unilateral-IBV, bilateral (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Eberhardt 2012			
zu Studienbeginn	59,0 (16,3); 11/11	58,8 (14,2); 11/11	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–11,8 <sup>c</sup> (10,6) <sup>c</sup> ; k. A./11	2,1 <sup>c</sup> (8,5) <sup>c</sup> ; k. A./11	–15,6 [–22,6; –6,3]; 0,010
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.                      b: nicht relevant                      c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn                      IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			



Tabelle 139: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	9 (82) <sup>a</sup>	11	2 (18) <sup>a</sup>	20,25 [2,32; 176,79] <sup>b</sup>	0,004 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) <u>Unterstrichen</u> : Ergebnis einer Autorenanfrage CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

### Meta-Analysen und Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie konnten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt 3 Meta-Analysen durchgeführt werden: für den SGRQ jeweils eine Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen nach 3 und 6 Monaten nach Randomisierung sowie der Responderanalysen nach 3 Monaten nach Randomisierung. Für andere Zeitpunkte dieses Vergleichs waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie (Sciurba 2010) vorlag.

Für andere Vergleiche bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür pro Auswertungszeitpunkt jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag.

#### *EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie*

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
SGRQ, Mittelwerts- bzw. Mediantdifferenzen nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

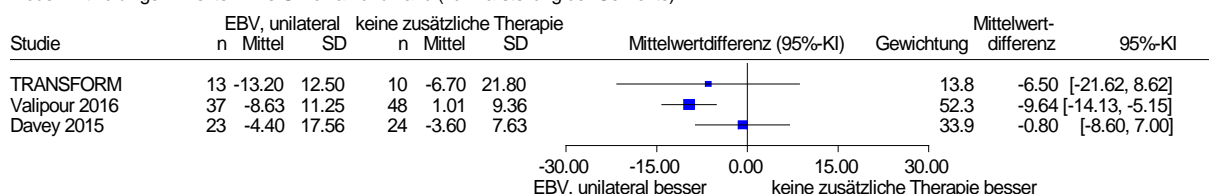


Abbildung 29: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
Patienten mit einer SGRQ-Verbesserung um mind. 4 Punkte nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

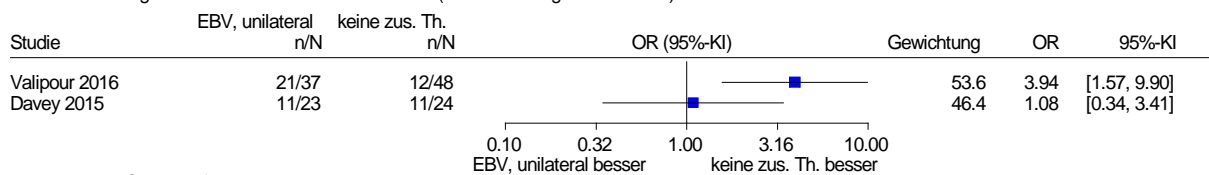


Abbildung 30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Responderanalysen des SGRQ nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Für die Meta-Analyse der Mittelwert- und Mediandifferenzen nach 3 Monaten wurde die Standardabweichung für Davey 2015 gemäß der Methodik des Cochrane Handbook [34] aus dem Interquartilsabstand geschätzt. In dieser Meta-Analyse der Mittelwert- und Median-differenzen (siehe Abbildung 29) trat genau wie in der Meta-Analyse der Responderanalysen (siehe Abbildung 30) mit einem Responsekriterium Verbesserung um die MID (SGRQ: 4 Punkte) eine bedeutende Heterogenität ( $p = 0,155$  beziehungsweise  $p = 0,086$ ) auf, sodass jeweils kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wurde. Zudem lagen keine gleichgerichteten Effekte vor. Daher ergibt sich für diesen Auswertungszeitpunkt bei heterogener Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen.

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie  
SGRQ nach 6 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

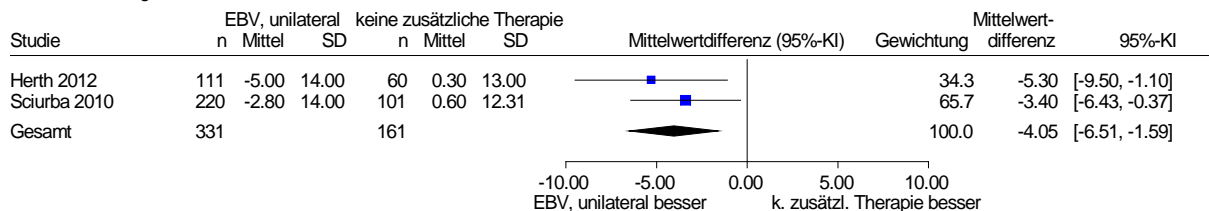


Abbildung 31: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 6 Monaten (2 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 31). Die Berechnung von Hedges' g des gemeinsamen Effektschätzers ergab einen Wert von  $-0,30$  (95 %-KI  $[-0,49; -0,11]$ ) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls nicht oberhalb von  $-0,2$  lag. Daher wird dieser Effekt als nicht relevant bewertet. Dagegen zeigten die Ergebnisse der Responderanalysen von Sciurba 2010 nach 6 und 12 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um das Doppelte der MID (8 Punkte) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Jedoch wurden in den Analysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 30 %, aber weniger als 50 % der Patienten nicht berücksichtigt. Zur Ersetzung dieser nichtberücksichtigten Patienten wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten

mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte waren jeweils ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe. Somit wird der statistisch signifikante Effekt der Responderanalysen von Sciruba 2010 (mit ungefähr 2 Dritteln der Patienten der beiden VENT-Studien) nach 6 und 12 Monaten jeweils als robust eingestuft. Bezüglich des Zeitpunkts nach 6 Monaten weist zudem die Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 einen größeren statistisch signifikanten Effekt auf als die Analyse der Mittelwertdifferenzen von Sciruba 2010 und dies sowohl hinsichtlich der Lage des Effektschätzers als auch der Lage des 95 %-Konfidenzintervalls. Somit lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 6 Monaten ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ableiten, während sich nach 12 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergibt.

In der Gesamtschau aller 3 Auswertungszeitpunkte lässt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen versus keine zusätzliche Therapie ableiten.

### ***IBV, bilateral versus Sham***

Hinsichtlich der SGRQ-Mittelwertdifferenzen zeigte sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich nach 6 Monaten (Wood 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der IBV-Gruppe zeigte. Das Ergebnis der Responderanalyse von Wood 2014 nach 6 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (4 Punkte) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch wurden in der Analyse ungefähr 15 % der Patienten der IBV-Gruppe nicht berücksichtigt, während aus der Kontrollgruppe nur 2 % der Patienten fehlten. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob dieses Ergebnis verlässlich ist. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten der Interventionsgruppe als Responder berücksichtigt, in der Kontrollgruppe als Nonresponder<sup>4</sup>. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Auch die Responderanalysen der beiden Ersetzungsstrategien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit zeigte sich in keiner Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

---

<sup>4</sup> Angesichts des Unterschieds hinsichtlich des Anteils nicht berücksichtigter Patienten in den Behandlungsgruppen sowie des numerischen Unterschieds zugunsten der Kontrollgruppe in der berichteten Analyse erschien es nicht sinnvoll, Patienten beider Gruppen mit fehlenden Werten als Nonresponder zu berücksichtigen, da das Ergebnis in diesem Fall ebenfalls mindestens numerisch zugunsten der Kontrollgruppe ausfallen würde.

Hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen der SF-36-Domänen PCS und MCS zeigten sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) keine statistisch signifikanten Unterschiede, während in Wood 2014 keine (verwertbaren) Ergebnisse zum SF-36 berichtet wurden.

Daher lassen sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 und 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableiten.

### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der SGRQ-Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um das Doppelte der MID (8 Punkte) nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Effekt 3 Monate nach Randomisierung und ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung im Vergleich zu einer bilateralen Ventilbehandlung.

### **A3.6.3.11 Subgruppenanalysen**

Zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht und spezielle Patientengruppen konnten für keinen der Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen Subgruppenanalysen (SGA) durchgeführt werden, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden beziehungsweise innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen.

Für das Subgruppenmerkmal Emphysemtyp lagen aus den beiden VENT-Studien (Herth 2012 und Scirba 2010) sowie aus Klooster 2015 (STELVIO) separate Ergebnisse für Patienten mit homogenen und heterogenen Lungenemphysemen vor. Während jedoch in VENT eine Vielzahl an nicht präspezifizierten SGA durchgeführt wurde und von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden muss (siehe Diskussion der Subgruppenbetrachtungen in Kapitel 5), blieben in Klooster 2015 bedeutsam mehr Patienten der Interventionsgruppe (26 %) als von der Kontrollgruppe (3 %) in der ebenfalls nicht präspezifizierten SGA unberücksichtigt. Daher blieben diese Ergebnisse für den vorliegenden Abschlussbericht unberücksichtigt.

Einzig für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie waren für das Merkmal Fissurenintegrität Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtmortalität (nach 3 und 6 Monaten), Exazerbationen (schwerwiegende und alle nach 3 Monaten), körperliche Belastbarkeit (nach 6 Monaten), Atemversagen (nach 3 Monaten), Hämoptysen (schwerwiegende und alle nach 6 Monaten) sowie Pneumothoraxe (schwerwiegende und alle nach 3 Monaten) möglich. Dabei wurden die Ergebnisse der Studien, in denen weniger als 50 % der Patienten mit vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden (Herth 2010 und Scirba 2012), und die Ergebnisse der Studien, in die ausschließlich Patienten mit vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden (Davey 2015, Klooster 2015, TRANSFORM, Valipour

2016), als Subgruppen untersucht. Es zeigte sich lediglich für eine Operationalisierung der körperlichen Belastbarkeit (MD des 6-MWT nach 6 Monaten) ein Beleg für Effektmodifikation ( $p < 0,001$ ), für alle anderen Analysen zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Daher wurde insgesamt kein Hinweis auf Effektmodifikation für die Fissurenintegrität abgeleitet. Für die anderen Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen waren keine SGA für das Subgruppenmerkmal Fissurenintegrität möglich, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden beziehungsweise innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen.

### **A3.7 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen**

#### **A3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Es wurden 3 verschiedene Studien identifiziert, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen untersuchten.

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 140: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Deslee 2016 (REVOLENS)	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate	03/2013 bis 10/2013	100	Frankreich	Französisches Gesundheitsministerium (Direction Générale de l'Offre de Soins)	primär: körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Atemnot, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Sciurba 2016 (RENEW)	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate	12/2012 bis 11/2015 <sup>b</sup>	315	Europa, Kanada, USA	PneumRx Inc.	primär: körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamt mortalität, Atemnot, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Shah 2013 (RESET)	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: keine Follow-up: 12 Monate <sup>c</sup>	12/2009 bis 12/2011 <sup>d</sup>	47	Großbritannien	PneumRx Inc.	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: Gesamt mortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse

a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.  
b: Ende der Nachbeobachtung aller randomisierten Patienten  
c: 3 Monate nach der letzten (meist der 2.) Behandlung konnten die Patienten der Kontrollgruppe in die Prüfinterventionsgruppe (bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mit Spiralen) wechseln, daher sind nur die Ergebnisse bis zu diesem Zeitpunkt (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) relevant.  
d: laut Publikation 01/2010 bis 10/2011  
*Kursiv:* nach Angaben des Studienberichts

Tabelle 141: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Deslee 2016 (REVOLENS)	<p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ konservative Therapie nach Entscheidung des behandelnden Arztes in Übereinstimmung mit den internationalen Leitlinien (pulmonale Rehabilitation vor Studienbeginn, inhalative Bronchodilatoren, Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung, abhängig vom Schweregrad und von der Exzerbationsrate auch inhalative Kortikosteroide und / oder Sauerstoff)</li> </ul> <p>Studienvisiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1, 3, 6 und 12 Monate nach initialer Studienvisite</li> </ul>	<p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bronchoskopie mit Durchleuchtung unter Vollnarkose</li> <li>▪ unilaterale BLVR mit Spiralen (spätestens 15 Tage nach Randomisierung)</li> <li>▪ prophylaktische Gabe von Antibiotika (unmittelbar vor Spiraleinlage: 2 g Amoxicillin/Clavulansäure (bei Amoxicillin-Allergie: 600 mg Clindamycin und 5 mg/kg Körpergewicht Gentamicin)</li> <li>▪ Röntgen-Thorax-Aufnahme innerhalb von 2 und nach 24 Stunden nach dem Eingriff</li> </ul> <p>Nach 1 bis 3 Monaten erfolgte die zweite Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen im kontralateralen Lungenflügel (47 von 50)<sup>a</sup>.</p> <p>Studienvisiten: keine weitere</p>	Therapie: keine weitere Studienvisiten: keine weitere	BLVR mit Spiralen vs. keine zusätzliche Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 141: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Sciurba 2016 (RENEW)	Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ konservative Therapie wie in den GOLD-Leitlinien beschrieben (inklusive der Empfehlung der Inhalation von lang wirksamen Bronchodilatoren (mit und ohne Kortikosteroide) sowie der aktuellen Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung)</li> <li>▪ medikamentöse Behandlung von auftretenden Exazerbationen</li> </ul> Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ im Studienzentrum: 1, 4, 5, 9 und 12 Monate nach initialer Studienvisite beziehungsweise erster Spiraleinlage</li> <li>▪ telefonisch: 1 Woche (<math>\pm 3</math> Tage) und 10,5 Monate nach initialer Studienvisite beziehungsweise erster Spiraleinlage</li> </ul>	Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bronchoskopie mit Durchleuchtung unter moderater Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▪ unilaterale BLVR mit Spiralen</li> <li>▪ prophylaktische Gabe von Antibiotika (Empfehlung von täglich 250 mg Azithromycin ab einem Tag vor und bis zu 30 Tage nach Spiraleinlage) sowie von Prednisolon (20 mg am Tag vor Spiraleinlage und täglich 10 mg bis 5 Tage nach Spiraleinlage beziehungsweise bis Entlassung aus Krankenhaus, sofern dies später erfolgte)</li> </ul> Nach 4 Monaten ( $-2$ bis $+4$ Wochen) erfolgte die zweite Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen im kontralateralen Lungenflügel (144 von 158 Patienten) <sup>b</sup> .  weitere Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ im Studienzentrum: Tag der ersten Spiraleinlage sowie 24, 36, 48 und 60 Monate nach der ersten Spiraleinlage</li> <li>▪ telefonisch: 1 (<math>\pm 3</math> Tage) Woche nach zweiter Spiraleinlage</li> </ul>	weitere Studienvisiten <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weiteren Visiten im Studienzentrum</li> <li>▪ telefonisch: initiale Studienvisite und 1 Woche (<math>\pm 3</math> Tage) nach 4-Monatsvisite</li> </ul>	BLVR mit Spiralen vs. keine zusätzliche Therapie

(Fortsetzung)



Tabelle 141: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Shah 2013 (RESET)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beste medizinische Therapie (keine weiteren Angaben)</li> <li>▪ Follow-up-Telefonate 1 Woche nach BLVR mit Spiralen beziehungsweise nach den Studienvisiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▪ unilaterale BLVR mit Spiralen unter radiologischer Kontrolle bei stabilen Patienten 1 Monat nach BLVR (21 von 23 Patienten)<sup>c</sup>:</li> <li>▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▪ BLVR des kontralateralen Lungenflügels mit Spiralen unter radiologischer Kontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienvisiten zeitgleich mit gleichem zeitlichen Abstand (1 Monat) zu den BLVR-Terminen der Prüfinterventionsgruppe</li> </ul>	BLVR mit Spiralen vs. keine zusätzliche Therapie
<p>a: Von den 3 Patienten, die nur eine Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen durchliefen, verstarb ein Patient vor der zweiten Therapie und ein weiterer Patient erlitt in der Narkoseeinleitung zur zweiten OP einen penizillinbedingten anaphylaktischen Schock. Der dritte Patient lehnte eine zweite Behandlung aufgrund einer Pneumonie nach der ersten Spiraleinlage ab.</p> <p>b: Von den 158 der Interventionsgruppe zugeteilten Patienten brachen 3 die Studienteilnahme ohne Behandlung vorzeitig ab. Von den 11 Patienten, die nur eine Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen durchliefen, verstarben 3 vorzeitig und 8 Patienten erhielten aufgrund einer Verschlechterung ihres klinischen Zustands keine zweite Behandlung mit kontralateraler Spiraleinlage.</p> <p>c: Bei einem Patienten entschieden sich die behandelnden Ärzte gegen die Behandlung des kontralateralen Lungenflügels mit Spiralen. Ein weiterer Patient brach die Studie ab.</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; vs.: versus</p>				

Tabelle 142: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Deslee 2016 (REVOLENS)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 8 Wochen vor dem Studieneinschluss Abstinenz vom Tabakrauchen</li> <li>▪ abgeschlossenes pulmonales Rehabilitationsprogramm innerhalb von 12 Monaten vor erster Behandlung</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beidseitiges Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 <math>\geq</math> 15 % und <math>&lt;</math> 50 % Soll (nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums)</li> <li>▪ TLC <math>&gt;</math> 100 % Soll</li> <li>▪ RV <math>&gt;</math> 220 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO k. A.</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homogen und heterogen</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot mit mMRC <math>\geq</math> 2 und <math>\leq</math> 4 Punkten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veränderung des FEV1 nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums um <math>&gt;</math> 20 %</li> <li>▪ <math>&gt;</math> 2 schwerwiegende Atemwegsinfekte in den 12 Monaten vor Studieneinschluss</li> <li>▪ schwerwiegende Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung in den 3 Monaten vor Behandlungsbeginn</li> <li>▪ pulmonale Hypertension mit rechtsventrikulärem systolischen Druck von <math>&gt;</math> 50 mmHg</li> <li>▪ schweres bullöses Emphysem (<math>&gt;</math> 1/3 des Lungenvolumens im CT)</li> <li>▪ schweres homogenes Lungenemphysem im CT</li> <li>▪ klinisch relevante Bronchiektasen</li> <li>▪ frühere Lobektomie, LVRS oder Lungentransplantation</li> <li>▪ orale Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 142: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Scirba 2016 (RENEW)	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mehr als 8 Wochen vor dem Studieneinschluss Abstinenz vom Tabakrauchen</li> <li>▪ abgeschlossenes pulmonales Rehabilitationsprogramm innerhalb von 6 Monaten vor erster Behandlung und / oder regelmäßige Teilnahme an einer erhaltenden Atmungsrehabilitation</li> <li>▪ abgeschlossene Pneumokokken- und Influenza-Schutzimpfung</li> </ul> <p>keine Run-in-Phase</p>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beidseitiges Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 <math>\leq</math> 45 % Soll (nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums)</li> <li>▪ TLC &gt; 100 % Soll</li> <li>▪ RV <math>\geq</math> 225 % Soll (bis 02.07.2014) beziehungsweise <math>\geq</math> 175 % Soll</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO <math>\geq</math> 20 % Soll</li> </ul>	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homogen und heterogen</li> </ul> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 35 Jahre</li> <li>▪ Atemnot mit mMRC <math>\geq</math> 2 Punkte</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT &gt; 140 m</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres homogenes Lungenemphysem</li> <li>▪ Veränderung des FEV1 nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums um &gt; 20 %</li> <li>▪ schwere Gasaustauschstörungen (PaCO<sub>2</sub> &gt; 55 mmHg oder PaO<sub>2</sub> &lt; 45 mmHg Raumluft)</li> <li>▪ <math>\geq</math> 3 Atemwegsinfekte in den 12 Monaten vor Studieneinschluss</li> <li>▪ pulmonale Hypertension mit rechtsventrikulärem systolischen Druck von &gt; 50 mmHg</li> <li>▪ klinisch relevante Bronchiektasen oder schwere Bronchitis</li> <li>▪ schweres bullöses Emphysem (&gt; 1/3 des Hemithorax)</li> <li>▪ frühere LVRS, Lungentransplantation, Lobektomie, LVR-, andere Geräte zur Behandlung der COPD in einem der Lungenflügel</li> <li>▪ &gt; 20 mg Prednisolon / Tag (oder Äquivalent)</li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 142: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Shah 2013 (RESET)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A. zur Therapie</li> <li>▪ mindestens 8 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ein- oder beidseitiges Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 <math>\leq</math> 45 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO <math>\geq</math> 20 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Einschränkung</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: mMRC-Score <math>\geq</math> 2</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT &gt; 140 m</li> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 35 Jahre</li> </ul>	keine
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; (HR-)CT: (hochauflösende) Computertomografie; k. A.: keine Angaben; LVR(S): (chirurgische) Lungenvolumenreduktion; mMRC: Modified Medical Research Council; PaCO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaO<sub>2</sub>: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 143: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Deslee 2016 (REVOLENS)							
Spiralen	50	62 (8)	22 <sup>a</sup>	k. A.	33 (66) <sup>a</sup>	k. A.	2 (4) <sup>b</sup>
Kontrolle	50	62 (7)	36 <sup>a</sup>		34 (68) <sup>a</sup>		0 (0) <sup>b</sup>
Sciurba 2016 (RENEW)							
Spiralen	158	63 (8)	54	> 76 (> 48) <sup>c</sup>	122 (77)	0 <sup>d</sup>	7 (4) <sup>b</sup>
Kontrolle	157	64 (8)	50	> 66 (> 42) <sup>c</sup>	121 (77)	0 <sup>d</sup>	6 (4) <sup>b</sup>
Shah 2013 (RESET)							
BLVR mit Spiralen	23	62 (7)	48	k. A.	11 (48)	k. A.	1 <sup>e</sup> (4)
Kontrolle	24	65 (9)	29 <sup>a</sup>		20 (87)		1 <sup>f</sup> (4)
<p>a: eigene Berechnung  b: bezogen auf die Auswertung nach 12 Monaten  c: Es wird lediglich die Anzahl der Patienten je Begleiterkrankung beschrieben, nicht aber die krankheitsübergreifende Anzahl an Patienten mit Begleiterkrankungen. Die genannten Begleiterkrankungen umfassen unter anderem Hypertonie, Hyperlipidämie, gastroösophageale Refluxkrankheit und Depressionen.  d: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen  e: Dieser Patient brach die Studie nach dem 30 Tage-Follow-up nach der 1. BLVR ab.  f: Dieser Patient brach die Studie vor Behandlungsbeginn ab und blieb daher in der ITT-Analyse unberücksichtigt.  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>							

**A3.7.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 144: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Deslee 2016 (REVOLENS)	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	ja	ja	nein	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angabe							

### A3.7.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossenen Studien, die die bronchoskopische LVR mit Spiralen untersuchten, berichteten Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte: 4 Monate nach Randomisierung (3 Monate nach der letzten Behandlung) sowie 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Zur Berechnung eines Gesamtschätzers und zur Ableitung der Beleglage wurden die 4- und 6-Monats-Daten gemeinsam ausgewertet.

#### A3.7.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

##### A3.7.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 145: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: explizit offenes Studiendesign  
b: keine Angaben  
ITT: Intention to treat

### A3.7.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

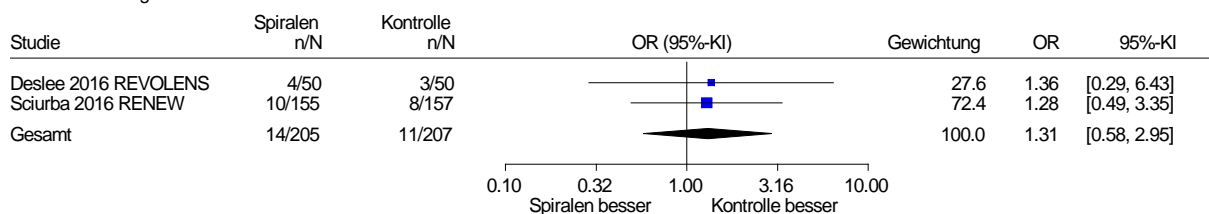
Tabelle 146: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	N	Anzahl Todesfälle (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten<sup>a</sup></b>		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)
<b>Nach 12 Monaten</b>		
Deslee 2016 (REVOLENS)		
Spiralen	50	4 (8)
Kontrolle	50	3 (6)
		k. A. [k. A.]; 0,99
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 <sup>b</sup>	10 (7)
Kontrolle	157	8 (5)
		k. A. [k. A.]; 0,636

a: 3 Monate nach der letzten Behandlung, ca. 4 Monate nach Randomisierung  
b: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben hierbei unberücksichtigt  
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

### A3.7.3.1.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zur Gesamtmortalität

Spiralen vs. Kontrolle  
Gesamtmortalität nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=0.950$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.64,  $p=0.521$ ,  $\tau=0$

Abbildung 32: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

In Shah 2013 traten während des Studienzeitraums (ungefähr 4 Monate) in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle auf (siehe Tabelle 146). Die Meta-Analyse der Ergebnisse nach 12 Monaten (2 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 32). Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität in beiden Auswertungszeitpunkten (4 bis 6 Monate und 12 Monate nach Randomisierung) kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Zudem ist die Datenlage nach 4 bis 6 Monaten unzureichend. Insgesamt ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableitbar.



### A3.7.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Mortalität wurden keine Daten berichtet. Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität nach 12 Monaten fanden sich ausschließlich in Deslee 2016 (REVOLENS) und Valipour 2016 (RENEW).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.7.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Tabelle 147: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	Endpunkt nicht berichtet					
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angabe ITT: Intention to treat						

### A3.7.3.2.2 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Tabelle 148: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nach 12 Monaten</b>		
Deslee 2016 (REVOLENS) <sup>a</sup>		
Spiralen	50	1 (2)
Kontrolle	50	3 (6)
		k. A. [k. A.]; 0,62
Sciurba 2016 (RENEW) <sup>b</sup>		
Spiralen	155	14 (9)
Kontrolle	157	11 (7)
		k. A. [k. A.]; 0,538
<p>a: Sämtliche Ereignisse zur kardiovaskulären Morbidität wurden ohne weitere Spezifizierung als Patienten mit SUE berichtet.</p> <p>b: Die Ergebnisse wurden als Anzahl an Patienten mit UE berichtet. Davon wurden 8 Patienten (5 %) der Interventionsgruppe und 4 Patienten (3 %) Ereignisse der Kontrollgruppe als SUE klassifiziert.</p> <p>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

### A3.7.3.2.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

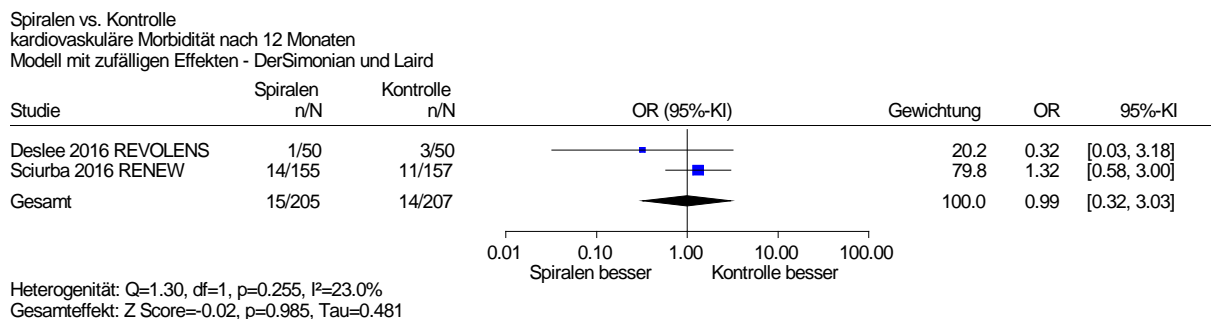


Abbildung 33: Kardiovaskuläre Morbidität nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 6 Monate werden keine Daten berichtet. In der Meta-Analyse (2 Studien) der Ergebnisse nach 12 Monaten (siehe Abbildung 33) zeigte sich weder in den beiden Studien noch im Gesamtschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem überdeckt das 95 %-KI des Gesamtschätzers sowohl die 0,5 als auch die 2. Somit ergibt sich bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsgruppen nach 12 Monaten. Hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ist (bei unzureichender Datenlage) kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableitbar.

### A3.7.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC und in einer Studie (Deslee 2016) auch mit dem Transition Dyspnea Index (TDI) erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125]. Für den TDI hingegen werden anhand von 3 Kategorien die jeweils durch eine Behandlung erzielten Veränderungen (-3 bis +3) in den atemnotbedingten Einschränkungen summiert und ein Gesamtscore von -9 bis +9 wird berechnet [133]. Da der mMRC zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten in allen 3 Studien, der TDI nur in einer Studie erhoben wurde, werden die Ergebnisse des TDI nicht verwertet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Atemnot dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

#### A3.7.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 149: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja / nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch

a: explizit offenes Studiendesign  
b: Nach 6 / 12 Monaten. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten und es trat ein relevanter Unterschied im Anteil an nicht in die Auswertung nach 12 Monaten eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) auf.  
c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.  
d: keine Angaben  
e: Für den Endpunkt Atemnot ging ein relevant hoher Anteil (> 10 %) an Patienten nicht in die Auswertung nach 12 Monaten ein und wurde nicht ersetzt.  
ITT: Intention to treat

#### A3.7.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen der Änderungen des mMRC (nach 4 bis 6 und nach 12 Monaten) im Vergleich zu Studienbeginn fanden sich in insgesamt 3 Studien (siehe Tabelle 150), wohingegen Ergebnisse zu Responderanalysen nur in einer Studie nach 12 Monaten berichtet wurden (siehe Tabelle 151).

Tabelle 150: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores <sup>a</sup> Spiralen (MW (SD); N)	mMRC-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Deslee 2016 (REVOLENS)			
zu Studienbeginn	k. A. <sup>b</sup> ; 50	k. A. <sup>c</sup> ; 50	- <sup>d</sup>
nach 6 Monaten	-0,5 <sup>e</sup> [-0,8; -0,2] <sup>e, f</sup> ; 50	-0,1 <sup>e</sup> [-0,3; 0,1] <sup>e, f</sup> ; 50	-0,45 [-0,17; -∞]; 0,01 <sup>g</sup>
nach 12 Monaten	-0,5 <sup>e</sup> [-0,8; -0,1] <sup>e, f</sup> ; 50	-0,1 <sup>e</sup> [-0,3; -0,1] <sup>e, f</sup> ; 50	-0,4 [-0,05; -∞]; 0,02 <sup>g</sup>
Sciurba 2016 (RENEW)			
zu Studienbeginn	2,88 (0,74) <sup>h</sup> ; 158	2,84 (0,73) <sup>i</sup> ; 157	- <sup>d</sup>
nach 12 Monaten	2,23 (1,03) <sup>j</sup> ; 138	2,64 (0,93) <sup>k</sup> ; 140	k. A.
Shah 2013 (RESET)			
zu Studienbeginn	k. A. <sup>l</sup> ; 23	k. A. <sup>m</sup> ; 23	- <sup>d</sup>
zu Studienende <sup>n</sup>	-0,33 <sup>e</sup> [-0,70; 0,05] <sup>e, f</sup> ; 23	0,15 <sup>e</sup> [-0,22; 0,52] <sup>e, f</sup> ; 23	-0,48 [-0,95; 0,00]; 0,049 <sup>o</sup>
zu Studienende <sup>n</sup>	-0,24 <sup>e</sup> [-0,57; 0,09] <sup>e, f</sup> ; 23	-0,09 <sup>e</sup> [-0,44; 0,26] <sup>e, f</sup> ; 23	-0,15 [-0,60; 0,30]; 0,502 <sup>p</sup>
<p>a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: Zu Studienbeginn wiesen 11, 28 beziehungsweise 11 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  c: Zu Studienbeginn wiesen 1, 13, 25 beziehungsweise 11 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 1, 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  d: nicht relevant  e: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  f: 95 %-KI  g: einseitiges KI und p-Wert.  h: Zu Studienbeginn wiesen 54, 69 beziehungsweise 35 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  i: Zu Studienbeginn wiesen 56, 70 beziehungsweise 31 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  j: Zum Studienende nach 12 Monaten wiesen 6, 27, 49, 41 beziehungsweise 15 der 138 nachbeobachteten Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 0, 1, 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  k: Zum Studienende nach 12 Monaten wiesen 2, 9, 55, 45 beziehungsweise 29 der 140 nachbeobachteten Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 0, 1, 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  l: Zu Studienbeginn wiesen 9, 12 beziehungsweise 2 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  m: Zu Studienbeginn wiesen 17 beziehungsweise 6 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2 beziehungsweise 3 auf.  n: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  o: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum  p: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn  <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

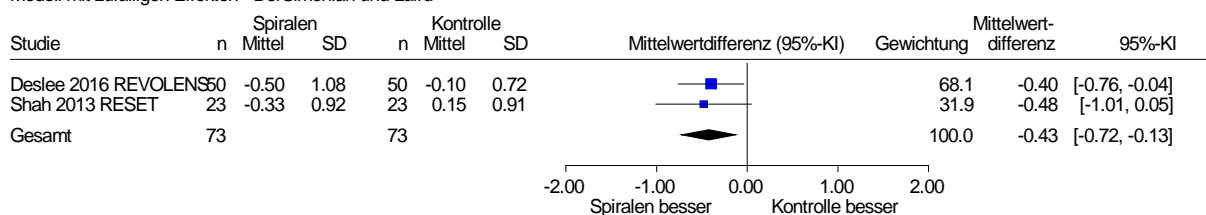
Tabelle 151: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungszeitpunkt	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	Gruppenunterschied [95 %-KI]; OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad</b>						
Sciurba 2016 (RENEW) nach 12 Monaten	138/158	73 <sup>a</sup> (53) <sup>a</sup>	140/157	43 <sup>a</sup> (31) <sup>a</sup>	2,53 <sup>b</sup> [1,55; 4,14] <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>c</sup>

a: eigene Berechnung  
b: eigene Berechnung, asymptotisch  
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall;  
mMRC: Modified Medical Research Council; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio

### A3.7.3.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zu COPD-Symptomen

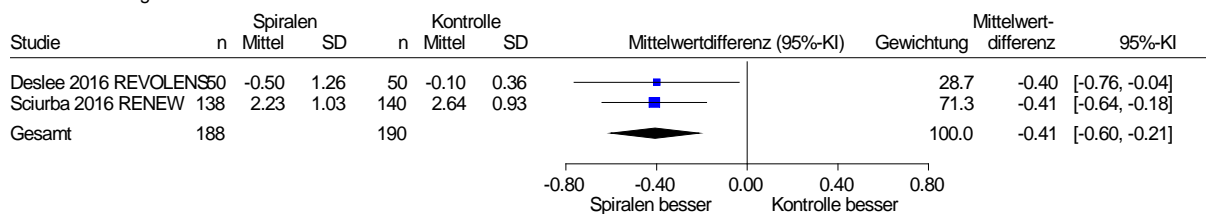
Spiralen vs. Kontrolle  
Atemnot - mMRC, Mittelwertdifferenzen nach 4-6 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.06$ ,  $df=1$ ,  $p=0.806$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-2.80$ ,  $p=0.005$ ,  $\tau=0$

Abbildung 34: COPD-Symptome – Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 4 bis 6 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Spiralen vs. Kontrolle  
Atemnot - mMRC, Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=0.964$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-4.09$ ,  $p<0.001$ ,  $\tau=0$

Abbildung 35: COPD-Symptome – Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich zu Studienende (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) mit der primär geplanten Analyse ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied

zugunsten der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde. Allerdings bestand zu Studienbeginn ein großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: In der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde, wiesen deutlich mehr Patienten eine starke Atemnot auf als in der Kontrollgruppe. In der Analyse der Mittelwertdifferenzen zu Studienende, in der nach den Werten zu Studienbeginn adjustiert wurde, ergab sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Somit ergaben die beiden verschiedenen Analysen kein einheitliches Bild.

Für Shah 2013 wurden in der Meta-Analyse (2 Studien) der Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 4 bis 6 Monaten die Ergebnisse der primär geplanten Kovarianzanalyse (ANCOVA, mit Adjustierung nach Studienzentrum) verwendet. Dabei zeigte sich im gemeinsamen Schätzer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 34), der jedoch nicht als klinisch relevant bewertet wurde (Hedges'  $g$   $-0,46$ , 95 %-KI  $[-0,79; -0,13]$ ). In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der ANCOVA adjustiert nach Werten zu Studienbeginn (siehe Tabelle 150) verwendet, dabei ergab sich ein vergleichbares Ergebnis.

In der Responderanalyse zum mMRC-Score nach 12 Monaten verbesserten sich in Scirba 2016 (RENEW) statistisch signifikant mehr Patienten der bronchoskopischen LVR-Gruppe mit Spiralen im Vergleich zur Kontrollgruppe um mindestens 1 Schweregrad. In der Meta-Analyse (2 Studien) der Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 12 Monaten (siehe Abbildung 35) zeigte sich im Gesamtschätzer ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Effekt wurde als klinisch relevant bewertet (Hedges'  $g$   $-0,42$ , 95 %-KI  $[-0,62; -0,22]$ ). Da beide Operationalisierungen zu konsistenten Ergebnissen führen, lässt sich ein Hinweis auf einen Effekt ableiten.

Daraus ergibt sich hinsichtlich der Atemnot für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 6 Monate nach Randomisierung kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung lässt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Spiralen ableiten. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Atemnot ein Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich mit keiner zusätzlichen Therapie.

#### **A3.7.3.4 Exazerbationen**

In allen 3 Studien wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

### A3.7.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 152: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angaben ITT: Intention to treat						

### A3.7.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Nur Sciurba 2016 (RENEW) berichtet Ergebnisse zu sämtlichen Exazerbationen unabhängig von der Schwere des Ereignisses (siehe Tabelle 153). Die Anzahl der Exazerbationen bei Deslee 2016 (REVOLENS) bleibt unklar, da ausschließlich die Anzahl an aufgetretenen UEs, nicht aber die Anzahl an Patienten mit einem aufgetretenen UE berichtet werden. Daher waren diese Ergebnisse nicht verwertbar. Schwerwiegende Exazerbationen hingegen wurden in allen 3 Studien berichtet (siehe Tabelle 154).

Tabelle 153: Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Exazerbation <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nach 12 Monaten</b>		
Sciurba 2016 (RENEW) Spiralen	155 <sup>b</sup>	108 (70)
Kontrolle	157	91 (58)
		1,67 [1,05; 2,66] <sup>c</sup> ; 0,033 <sup>d</sup>
a: Exazerbationen, die als UE berichtet wurden b: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis		

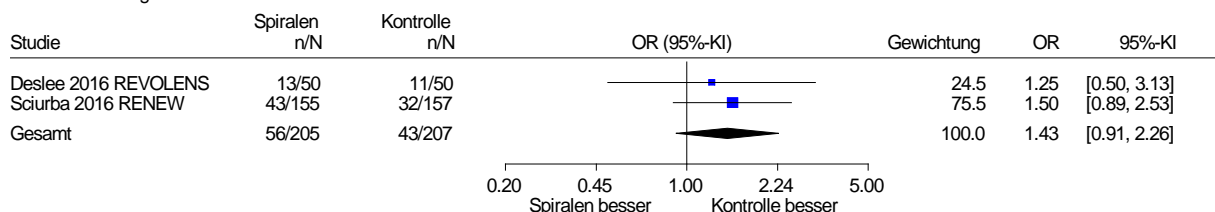
Tabelle 154: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Anzahl auswerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Exazerbation <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung) <sup>e</sup> :
Spiralen	23	2 (9) <sup>b</sup>	2 (9) <sup>b</sup>
Kontrolle	23	1 (4) <sup>b</sup>	2 (9) <sup>b</sup>
		2,10 [0,18; 24,87] <sup>c</sup> ; 0,679 <sup>d</sup> 1,00 [0,13; 7,78] <sup>c</sup> ; > 0,999 <sup>d</sup>	
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	13 (26)	
Kontrolle	50	11 (22)	
		k. A. [k. A.]; 0,64	
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 <sup>f</sup>	43 (28)	
Kontrolle	157	32 (20)	
		k. A. [k. A.]; 0,146	

a: Exazerbationen, die als SUE berichtet wurden  
b: eigene Berechnung  
c: eigene Berechnung, asymptotisch  
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  
e: Zeitraum ungefähr 2 Monate; Zeitpunkt ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  
f: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### A3.7.3.4.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zu Exazerbationen

Spiralen vs. Kontrolle  
Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.12, df=1, p=0.731, I<sup>2</sup>=0%  
Gesamteffekt: Z Score=1.55, p=0.121, Tau=0

Abbildung 36: Schwerwiegende Exazerbationen nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie



Ergebnisse zu Exazerbationen fanden sich ausschließlich in Scirba 2016 (RENEW) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung (siehe Tabelle 153). Dabei erlitten statistisch signifikant mehr Patienten mit Spiralen als Patienten der Kontrollgruppe mindestens 1 Exazerbation, sodass für diesen Auswertungszeitpunkt ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableitbar ist. Für die schwerwiegenden Exazerbationen zeigte sich weder in den Ergebnissen nach 4 Monaten (siehe Tabelle 154) noch in der Meta-Analyse (2 Studien) der Ergebnisse nach 12 Monaten (siehe Abbildung 36) ein statistisch signifikanter Unterschied, sodass für beide Auswertungszeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist.

Insgesamt lässt sich für die Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Schaden der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

#### **A3.7.3.5 Körperliche Belastbarkeit**

In allen 3 Studien wurde die körperliche Belastbarkeit mithilfe des 6-Minuten-Gehtests untersucht.

In der Studie Scirba 2016 (RENEW) wurden neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen berichtet. Hierbei ergab sich für das Subgruppenmerkmal pulmonales Restvolumen ( $RV \geq 225\%$  vs.  $RV < 225\%$  Soll) im Interaktionstest ein Hinweis auf (Mittelwertdifferenzen) beziehungsweise ein Beleg für (Responderanalysen) Effektmodifikation (siehe A3.7.3.5.3).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Aufgrund des Hinweises beziehungsweise des Belegs für Effektmodifikation werden ausschließlich die Ergebnisse der genannten Subgruppen ( $RV \geq 225\%$  vs.  $RV < 225\%$  Soll) soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst und zur Ableitung der Beleglage herangezogen.

### A3.7.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 155: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup> / ja <sup>c</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup> / niedrig <sup>c</sup>
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: explizit offenes Studiendesign  
b: In der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten bestand ein relevanter Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil an nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen. In die Responderanalysen nach 6 und 12 Monaten ging ein relevanter Anteil (> 10 %) der Patienten nicht in die Auswertungen ein.  
c: Einschätzung gilt für die Auswertung der Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten.  
ITT: Intention to treat

### A3.7.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest fanden sich als Mittelwertdifferenzen der Veränderungen seit Studienbeginn für 4 beziehungsweise 6 Monate sowie 12 Monate nach Randomisierung (siehe Tabelle 156). Auch die Anteile an Patienten, die sich im Studienverlauf um mindestens die MID (25 Meter) verbesserten, wurden für diese 3 Auswertungszeitpunkte berichtet (siehe Tabelle 157).

Tabelle 156: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Studienbeginn	300 (112) <sup>b</sup> ; 50	326 (121) <sup>b</sup> ; 50	– <sup>c</sup>
nach 6 Mon.	18 <sup>d</sup> [–6; 43] <sup>d</sup> ; 50	–3 <sup>d</sup> [–22; 16] <sup>d</sup> ; 50	21 [–4; ∞]; 0,06 <sup>e</sup>
nach 12 Mon.	–2 <sup>d</sup> [–29; 25] <sup>d</sup> ; 50	–23 <sup>d</sup> [–42; –4] <sup>d</sup> ; 50	21 [–5; ∞]; 0,12 <sup>e</sup>
Sciurba 2016 (RENEW)			
Studienbeginn	312 (79) <sup>b</sup> ; 158	302,7 (79) <sup>b</sup> ; 157	– <sup>c</sup>
nach 12 Mon.	–0,6 <sup>d</sup> (6,30) <sup>d,f</sup> ; 158	–10,7 <sup>d</sup> (6,22) <sup>d,f</sup> ; 157	10,2 [–5,2; 25,5]; 0,193 <sup>g</sup>
Shah 2013 (RESET)			
Studienbeginn	293,74 (75,46) <sup>b</sup> ; 23	346,22 (110,91) <sup>b</sup> ; 23	– <sup>c</sup>
Studienende <sup>h</sup>	52,98 <sup>d</sup> [29,18; 76,78] <sup>d</sup> ; 23	–17,41 <sup>d</sup> [–41,21; 6,39] <sup>d</sup> ; 23	70,39 [40,10; 100,68]; < 0,001 <sup>i</sup>
Studienende <sup>h</sup>	51,15 <sup>d</sup> [27,65; 74,66] <sup>d</sup> ; 23	–12,39 <sup>d</sup> [–36,61; 11,83] <sup>d</sup> ; 23	63,55 [32,57; 94,53]; < 0,001 <sup>j</sup>
<p>a: alle Angaben in Metern  b: Standardabweichung  c: nicht relevant  d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  e: einseitiger Test und p-Wert  f: Standardfehler  g: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn  h: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  i: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum  j: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate;  MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p>			

Tabelle 157: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 beziehungsweise 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	Gruppenunterschied [95 %-KI]; OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Verbesserung um mindestens 25 m</b>						
Deslee 2016 (REVOLENS)						
nach 6 Monaten <sup>a</sup>	44/50	19 (43) <sup>b</sup>	44/50	14 (32) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
nach 12 Monaten <sup>a</sup>	43/50	13 (30) <sup>b</sup>	44/50	11 (25) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
Sciurba 2016 (RENEW)						
nach 12 Monaten (mit Imputation)	158/158	60 <sup>b</sup> (38)	157/157	41 <sup>b</sup> (26)	2,06 [1,17; 3,64] <sup>c</sup>	0,012 <sup>d</sup>
nach 12 Monaten (mit Imputation)	158/158	63 (40)	157/157	42 (27)	1,81 [1,08; 3,03] <sup>e</sup>	0,023 <sup>d</sup>
Shah 2013 (RESET)						
zu Studienende <sup>f</sup>	23/23	17 (74)	23/23	4 (17)	k. A.	< 0,0003
<b>Verbesserung um mindestens 54 m</b>						
Deslee 2016 (REVOLENS)						
nach 6 Monaten	44/50	16 (36) <sup>b</sup>	44/50	8 (18) <sup>b</sup>	2,57 [0,96; 6,86] <sup>g</sup>	0,069 <sup>h</sup>
nach 6 Monaten (mit Imputation)	50/50	18 (36)	50/50	9 (18)	2,56 [1,02; 6,46] <sup>g</sup>	0,045 <sup>h</sup>
nach 12 Monaten <sup>a</sup>	43/50	8 (19) <sup>b</sup>	44/50	5 (11) <sup>b</sup>	1,78 [0,53; 5,96] <sup>g</sup>	0,528 <sup>h</sup>
<p>a: Der Anteil an Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 beziehungsweise 54 m verbesserten, wurde näherungsweise aus den Abbildungen eFigure 4A beziehungsweise 4B des Supplements der Ergebnispublikation [102] abgelesen.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: logistische Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn</p> <p>d: eigene Berechnung aus einseitigem p-Wert</p> <p>e: logistische Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus und Wert zu Studienbeginn</p> <p>f: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung; Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten.</p> <p>g: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

### A3.7.3.5.3 Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit

In Sciurba 2016 (RENEW) wurden zusätzlich Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Emphysemtyp (homogen vs. heterogen) und pulmonalem

Restvolumen (RV  $\geq$  225 % vs. RV  $<$  225 % Soll) berichtet (siehe Tabelle 158 und Tabelle 159). Der Interaktionstest ergab für die Analyse der Mittelwertdifferenzen ( $p = 0,069$ ) einen Hinweis, für die Responderanalysen ( $p = 0,047$ ) einen Beleg für Effektmodifikation durch das Restvolumen. Für die Subgruppenmerkmale Geschlecht ( $p = 0,483$  beziehungsweise  $p = 0,766$ ) und Emphysemtyp ( $p = 0,750$  beziehungsweise  $p = 0,348$ ) fand sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Da in Deslee 2016 (REVOLENS) mit einem RV  $\geq$  220 % Soll ein nahezu identischer Schwellenwert als Einschlusskriterium gewählt worden war, wurden die Ergebnisse dieser Studie zusammen mit den Subgruppendaten der RENEW-Studie herangezogen, um die jeweiligen Effekte und Nutzensaussagen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit abzuleiten. In Shah 2013 (RESET) hingegen erfolgte in den Einschlusskriterien keinerlei Einschränkung hinsichtlich des RV. Aus den berichteten Baselinecharakteristika geht hervor, dass unter der Annahme einer Normalverteilung der Restvolumina in der Interventionsgruppe 36 % der Patienten und in der Kontrollgruppe 32 % der Patienten ein Restvolumen  $<$  225 % Soll aufwiesen. Zudem wurden die Ergebnisse nicht getrennt nach unterschiedlichen Restvolumina berichtet, sodass die Ergebnisse aus dieser Studie zu keiner der beiden Subgruppen sinnvoll zugeordnet werden konnten.

Die Ergebnisse 6 Monate nach Randomisierung von Deslee 2016 (REVOLENS) finden sich in Tabelle 156 und Tabelle 157. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen 12 Monate nach Randomisierung werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Tabelle 158: Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Subgruppe	Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Sciurba 2016 (RENEW)</b>				
RV $\geq$ 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	315 (8) <sup>b</sup> ; 115 6,4 <sup>d</sup> (7) <sup>b, d</sup> ; 115	308 (8) <sup>b</sup> ; 120 -13,4 <sup>d</sup> (7) <sup>b, d</sup> ; 120	- <sup>c</sup> 19,8 <sup>e</sup> [1,8; 37,8] <sup>e</sup> ; k. A.
RV $<$ 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	305 (11) <sup>f</sup> ; 43 -16,6 <sup>d</sup> (11) <sup>d, f</sup> ; 43	286 (10) <sup>f</sup> ; 37 -0,4 <sup>d</sup> (13) <sup>d, f</sup> ; 37	- <sup>c</sup> -16,2 <sup>e</sup> [-44,2; 11,8] <sup>e</sup> ; k. A.
a: alle Angaben in Metern b: Standardfehler c: nicht relevant d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn e: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Werten zu Studienbeginn und Emphysemtyp f: Standardfehler <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RV: Restvolumen				

Tabelle 159: Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Subgruppe	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	Gruppenunterschied <sup>a</sup> OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Verbesserung um mindestens 25 m nach 12 Monaten</b>						
Sciurba 2016 (RENEW)						
RV ≥ 225 %	115/115	52 <sup>b</sup> (45)	120/120	30 <sup>b</sup> (25)	2,5 [1,36; 4,58]	k. A.
RV < 225 %	43/43	11 <sup>b</sup> (25)	37/37	11 <sup>b</sup> (31)	0,76 [0,28; 2,08]	k. A.

a: logistische Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Werten zu Studienbeginn  
b: eigene Berechnung  
*Kursiv:* nach Angaben des Studienberichts  
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; RV: Restvolumen

### A3.7.3.5.3.1 Meta-Analysen und Effektaussagen der Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit

#### Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll

Bei gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse der Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll aus Sciurba 2016 (RENEW) und Deslee 2016 (REVOLENS) zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation sowohl für die Analyse der Mittelwertdifferenzen (p = 0,057) als auch für die Responderanalysen (p = 0,108).

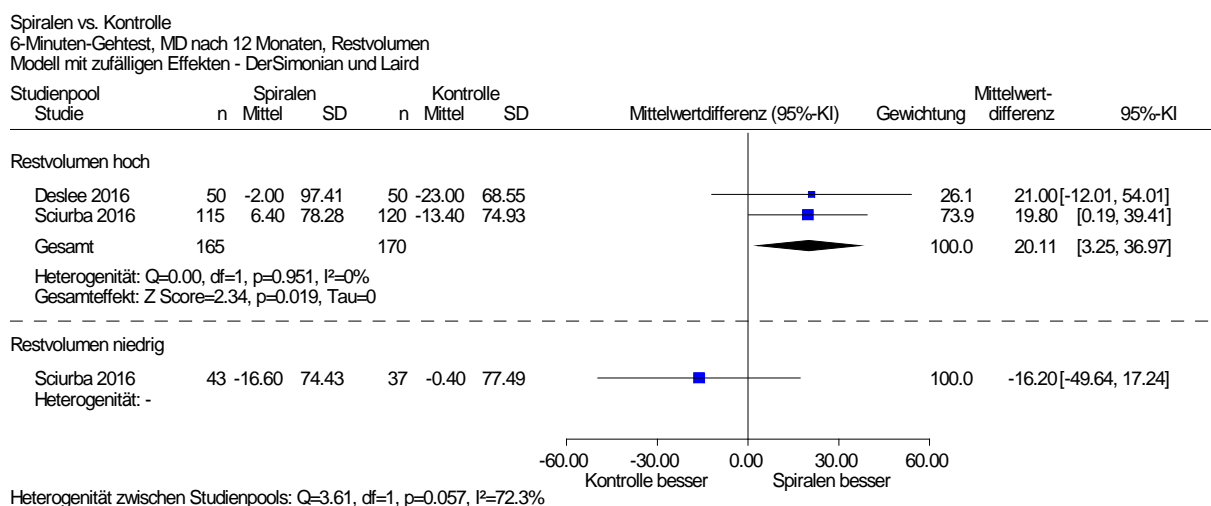


Abbildung 37: Körperliche Belastbarkeit – Subgruppenergebnisse (RV < oder ≥ 225 % Soll) der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Spiralen vs. Kontrolle  
6-Minuten-Gehtest, Reponderanalyse nach 12 Monaten, Restvolumen  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

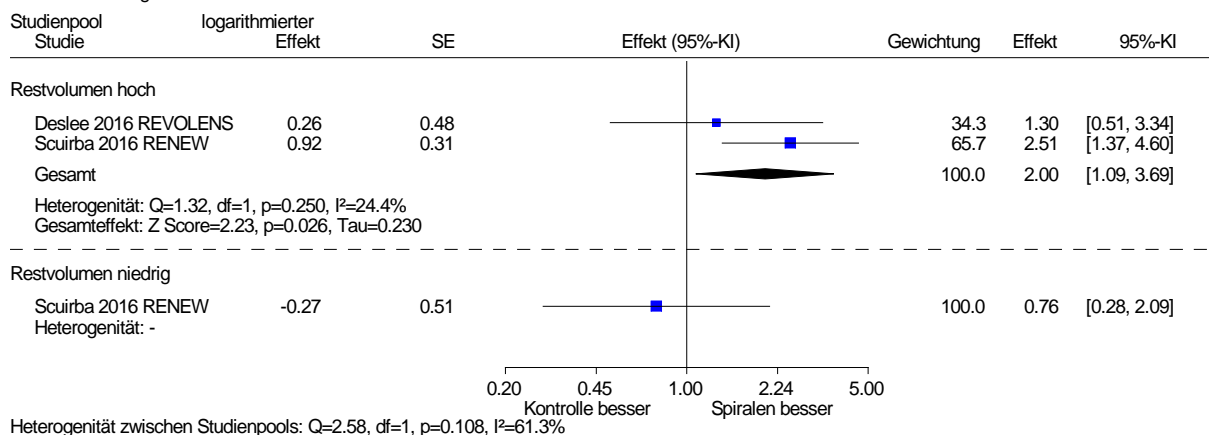


Abbildung 38: Körperliche Belastbarkeit – Subgruppenergebnisse (RV < oder  $\geq 225$  % Soll) der Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Für die Subgruppe der Patienten mit einem RV  $\geq 225$  % Soll lagen für den Auswertungszeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung ausschließlich Daten aus Deslee 2016 (REVOLENS) vor (siehe Tabelle 156 und Tabelle 157). Dabei zeigte sich weder in der Analyse der Mittelwertdifferenzen noch in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit nach 4 bis 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Die in dieser Subgruppenanalyse unberücksichtigten Daten aus Shah 2013 (RESET) ergaben in der Analyse der (restvolumenübergreifenden) Gesamtpopulation gemeinsam mit Deslee 2016 (REVOLENS) eine heterogene Datenlage und ebenso keinen Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer der Behandlungsoptionen.

Nach 12 Monaten war der jeweilige Gesamtschätzer in den Meta-Analysen (jeweils 2 Studien) der Veränderung der Mittelwertdifferenzen (siehe Abbildung 37) und der Responderanalysen (siehe Abbildung 38) statistisch signifikant, sodass für diese Subgruppe ein Beleg für einen Effekt ableitbar ist.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einem RV  $\geq 225$  % Soll hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Beleg für einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

### Patienten mit einem RV < 225 % Soll

Für die Patienten der RENEW-Studie mit einem RV < 225 % Soll lagen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit keine Daten nach 6 Monaten vor. 12 Monate nach Randomisierung zeigte sich weder in der Veränderung der Mittelwertdifferenzen (siehe Abbildung 37) noch in der Responderanalyse (siehe Abbildung 38) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem überdeckte das 95 %-KI des Effektschätzers sowohl die

0,5 als auch die 2, sodass für diese Subgruppe hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableitbar ist. Insgesamt ergibt sich für die Patienten mit einem RV < 225 % Soll bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen.

### A3.7.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

In den Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Hämoptysen, Lungenentzündungen, Pneumothoraxe sowie ein kombinierter Endpunkt aus 6 SUE. In keiner der 3 Studien wurden Ergebnisse berichtet zum Auftreten von Atemversagen, Empyemen sowie zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten beziehungsweise zum Abbruch der Studie führten.

Für Deslee 2016 (REVOLENS) waren nur die Angaben zu den beobachteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verwertbar. Bei den Angaben zu sämtlichen UEs fand sich lediglich die Anzahl an aufgetretenen Ereignissen, nicht aber die Anzahl an Patienten mit einem aufgetretenen UE.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

#### A3.7.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 160: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angaben ITT: Intention to treat						



### A3.7.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 161: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE (%) zu Studienende OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	8 <sup>a</sup> (35)
Kontrolle	23	3 (13)
		3,56 [0,80; 15,72] <sup>b</sup> ; 0,110 <sup>c</sup>
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>		
Deslee 2016 (REVOLENS)		
Spiralen	50	26 (52)
Kontrolle	50	19 (38)
		k. A. [k. A.]; 0,16
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 <sup>d</sup>	95 (61)
Kontrolle	157	54 (34)
<p>a: Bei 7 dieser Patienten traten SUE innerhalb der ersten 7 Tage auf.  b: eigene Berechnung, asymptotisch  c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  d: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.  <i>Kursiv:</i> Ergebnis einer Herstelleranfrage  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

#### Atemversagen

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zum Atemversagen berichtet.

#### Empyeme

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zu Empyemen berichtet.

## Hämoptysen

Tabelle 162: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	1 (4) <sup>b</sup>
Kontrolle	23	0 (0)
		3,13 [0,12; 81,00] <sup>c</sup> ; 0,398 <sup>d</sup>
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>		
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 <sup>f</sup>	91 (59)
Kontrolle	157	0 (0)
		0,59 <sup>e</sup> [0,51; 0,66] <sup>d, e</sup> ; < 0,001 <sup>d</sup>
a: Hämoptysen, die als UE berichtet wurden b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) e: Risikodifferenz, da OR nicht sinnvoll interpretierbar f: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. g: Fisher's exakter Test CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 163: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>		
Deslee 2016 (REVOLENS)		
Spiralen	50	1 (2)
Kontrolle	50	0 (0)
		k. A. [k. A.]; 0,99
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 <sup>b</sup>	4 (3)
Kontrolle	157	0 (0)
a: Hämoptysen, die als SUE berichtet wurden b: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

**Lungenentzündungen**

Tabelle 164: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung):
Spiralen	23	1 (4) <sup>b</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	1 (4) <sup>b</sup>
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>			
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 <sup>c</sup>	36 (23)	
Kontrolle	157	11 (7)	
		4,02 [1,96; 8,23] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>e</sup>	
<p>a: Lungenentzündungen, die als UE berichtet wurden  b: eigene Berechnung  c: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.  d: eigene Berechnung, asymptotisch  e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  <i>Kursiv</i>: nach Angaben des Studienberichts  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;  UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 165: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung):
Spiralen	23	1 (4) <sup>b</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	1 (4) <sup>b</sup>
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	9 (18)	
Kontrolle	50	2 (4)	k. A. [k. A.]; 0,03
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 <sup>c</sup>	20 (31)	
Kontrolle	157	5 (7)	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
<p>a: Lungenentzündungen, die als SUE berichtet wurden  b: eigene Berechnung  c: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.  <i>Kursiv</i>: nach Angaben des Studienberichts  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>			

## Pneumothoraxe

Tabelle 166: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach letzter Behandlung):
Spiralen	23	4 (17) <sup>b</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	0 (0)
		10,85 [0,55; 214,13] <sup>c,d</sup> ; 0,042 <sup>e</sup>	
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>			
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 <sup>f</sup>	18 (12)	
Kontrolle	157	1 (1)	
		20,50 [2,70; 155,55] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>e</sup>	
<p>a: Pneumothoraxe, die als UE berichtet werden  b: eigene Berechnung  c: eigene Berechnung, asymptotisch  d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  f: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;  UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 167: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach letzter Behandlung):
Spiralen	23	2 (9) <sup>b</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	0 (0)
		5,47 [0,25; 120,37] <sup>c, d</sup> ; 0,204 <sup>e</sup>	
<b>Nach 12 Monaten nach Randomisierung</b>			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	3 (6)	
Kontrolle	50	1 (2)	
		k. A. [k. A.]; 0,62	
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 <sup>f</sup>	15 (10)	
Kontrolle	157	1 (1)	
		k. A. [k. A.] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>g</sup>	
<p>a: Pneumothoraxe, die als SUE berichtet werden  b: eigene Berechnung  c: eigene Berechnung, asymptotisch  d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  f: 3 Studienabbrucher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.  g: Fisher's exakter Test  <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>			

### Krankenhausaufenthalte

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zu zusätzlichen Krankenhausaufenthalten jeglicher Ursache berichtet.

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zu UEs berichtet, die zu einem Abbruch der Studie führten.

### Kombinierter Endpunkt aus 6 SUE

Zusätzlich wurde in der Studie Deslee 2016 (REVOLENS) ein kombinierter Endpunkt berichtet, in den die folgenden 6 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 12 Monate nach Behandlungsende eingingen: (1) Tod, (2) schwerwiegender Pneumothorax, welcher eine

Thoraxdrainage für mehr als 7 Tage erforderte, (3) massive Hämoptyse (> 150 ml geschätzter Blutverlust), (4) notwendige invasive mechanische Beatmung über mehr als 24 Stunden, (5) Pneumonie mit notwendiger Hospitalisierung sowie (6) eine Lungentransplantation. Da sich die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt nicht relevant von den Ergebnissen zu schwerwiegenden Pneumonien unterschieden, wurde auf eine Darstellung und Bewertung dieses kombinierten Endpunkts verzichtet.

### A3.7.3.6.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

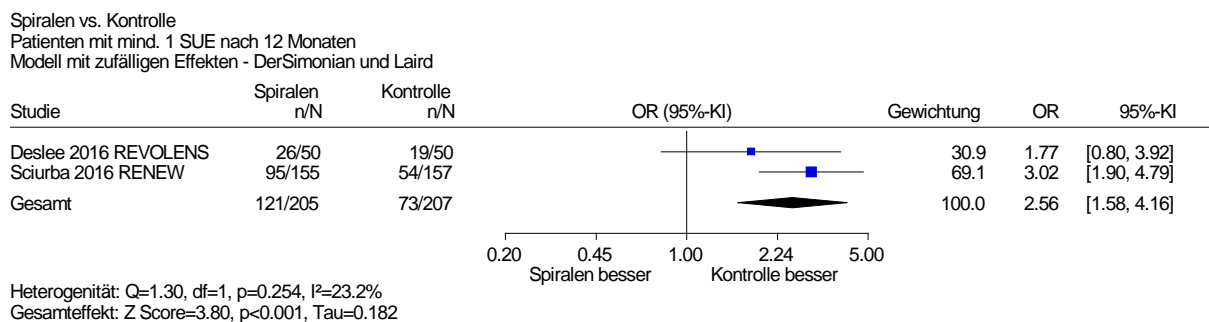


Abbildung 39: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE); Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Nach 4 Monaten zeigte sich in Shah 2013 hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 161), sodass kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Nach 12 Monaten zeigte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse (2 Studien) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 39). Somit ergibt sich hinsichtlich der SUE für diesen Auswertungszeitpunkt ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen.

#### Hämoptysen und schwerwiegende Hämoptysen

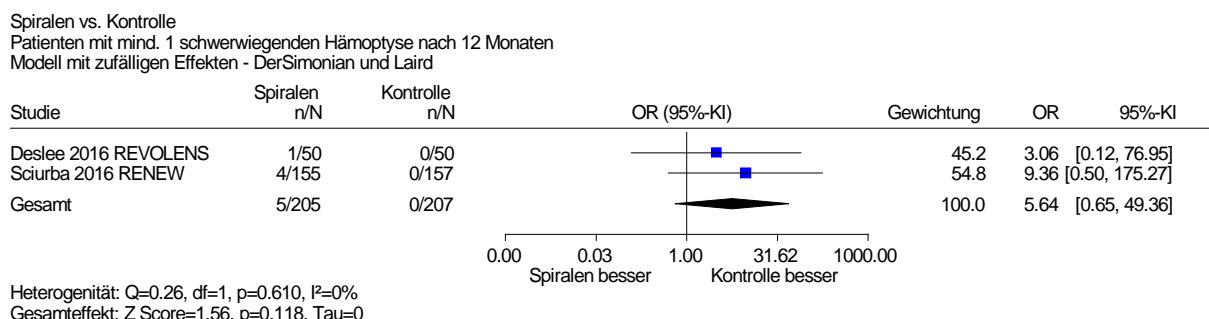


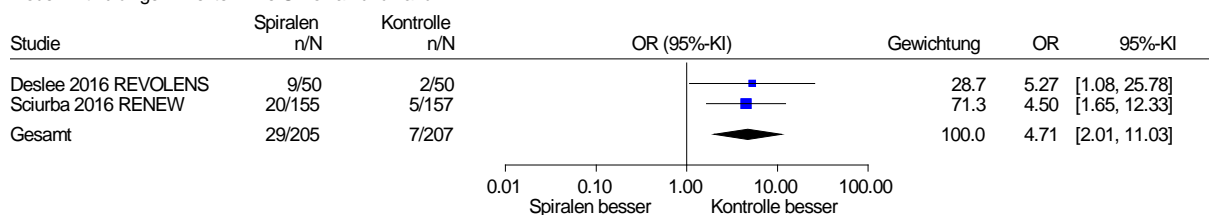
Abbildung 40: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Nach 4 Monaten zeigte sich in Shah 2013 hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 162). Für die schwerwiegenden Hämoptysen nach 4 Monaten wurde in der Studie berichtet, dass keine Ereignisse auftraten (siehe Tabelle 163), sodass für diesen Auswertungszeitpunkt hinsichtlich der Hämoptysen (alle und schwerwiegende) kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Für die schwerwiegenden Hämoptysen wird zudem eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Nach 12 Monaten trat in Scirba 2016 (RENEW) hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse ein statistisch signifikanter Unterschied auf (siehe Tabelle 162), woraus sich ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der mit Spiralen behandelten Patienten ergibt. Hinsichtlich der schwerwiegenden Hämoptysen zeigte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse (2 Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 40), sodass hierfür kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist.

### Lungenentzündungen und schwerwiegende Lungenentzündungen

Spiralen vs. Kontrolle  
Patienten mit mind. 1 schwerwiegenden Lungenentzündung nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.03$ ,  $df=1$ ,  $p=0.870$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-3.57$ ,  $p<0.001$ ,  $Tau=0$

Abbildung 41: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

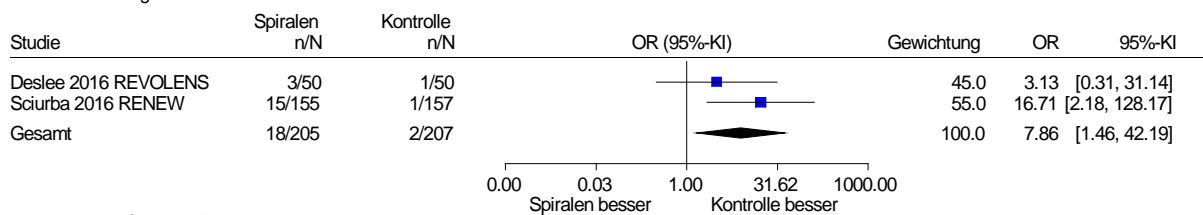
Nach 4 Monaten zeigte sich in Shah 2013 hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung (alle und schwerwiegende) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 164 beziehungsweise Tabelle 165), sodass sich für diesen Auswertungszeitpunkt weder für die Lungenentzündungen noch für die schwerwiegenden Lungenentzündungen ein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ergibt.

Nach 12 Monaten wurden in Scirba 2016 (RENEW) statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung in der Interventionsgruppe beobachtet, sodass sich hierfür ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ergibt. Hinsichtlich der schwerwiegenden Lungenentzündungen zeigte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse (2 Studien) ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 41). Daraus ist ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der Spiralen ableitbar.



## Pneumothoraxe und schwerwiegende Pneumothoraxe

Spiralen vs. Kontrolle  
Patienten mit mind. 1 schwerwiegendem Pneumothorax nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=1.21$ ,  $df=1$ ,  $p=0.271$ ,  $I^2=17.4\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.40,  $p=0.016$ , Tau=0.508

Abbildung 42: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax;  
Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Die Anzahl an Patienten mit mindestens 1 erlittenen Pneumothorax war sowohl in der Auswertung nach 4 Monaten (Shah 2013) als auch nach 12 Monaten (Sciruba 2016) in der mit Spiralen behandelten Gruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 166). Daraus ergibt sich für beide Auswertungszeitpunkte ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen.

Hinsichtlich der schwerwiegenden Pneumothoraxe war der Unterschied in Shah 2013 nach 4 Monaten nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 167), wohingegen die Meta-Analyse nach 12 Monaten (2 Studien) einen statistisch signifikanten Gesamtschätzer ergab (siehe Abbildung 42). Somit ist für den Auswertungszeitpunkt 4 Monate nach Randomisierung kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen und für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ableitbar.

### Übergreifende Effektaussagen zu den weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 168: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen untersuchten

SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise -infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten	Gesamtaussage zu weiteren unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie
<b>BLVR mit Spiralen versus keine zusätzliche Therapie</b>								
Auswertungszeitpunkt 4 bis 6 Monate								
↔	-	-	↔ / (↔)	↔ / ↔	↓ / ↔	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 12 Monate								
↓↓	-	-	↓ / ↔	↓ / ↓↓	↓ / ↓↓	-	-	↓↓
-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar. √: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie ↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie ↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage unzureichend BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sw: schwerwiegend; UE: unerwünschtes Ereignis								

Über alle berichteten weiteren unerwünschten Wirkungen hinweg ist 4 Monate nach Randomisierung kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar. Nach 12 Monaten ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Spiralen. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Schaden der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

#### A3.7.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in keiner der 3 Studien Daten berichtet.

#### A3.7.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in keiner der 3 Studien Daten berichtet.

### A3.7.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in keiner der 3 Studien Daten berichtet.

### A3.7.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In allen 3 Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121] erfasst. Hierzu lagen sowohl Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen als auch der Responderanalysen nach 4 bis 6 und 12 Monaten vor.

In der Studie Scirba 2016 (RENEW) wurden neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen berichtet. Hierbei ergab sich für das Subgruppenmerkmal pulmonales Restvolumen ( $RV \geq 225\%$  vs.  $RV < 225\%$  Soll) im Interaktionstest ein Hinweis auf Effektmodifikation (siehe Abschnitt A3.7.3.10.3).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Aufgrund des Hinweises auf Effektmodifikation werden ausschließlich die Ergebnisse der genannten Subgruppen ( $RV \geq 225\%$  vs.  $RV < 225\%$  Soll) soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst und zur Ableitung der Beleglage herangezogen.

#### A3.7.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 169: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja / nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Scirba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch

a: explizit offenes Studiendesign  
b: Nach 6 / 12 Monaten. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten und es trat ein relevanter Unterschied im Anteil an nicht in die Auswertung nach 12 Monaten eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) auf.  
c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.  
d: widersprüchliche Angaben  
ITT: Intention to treat

### A3.7.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 170: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Studienbeginn	60,8 (12,8) <sup>b</sup> ; 50	57,1 (14,1) <sup>b</sup> ; 50	– <sup>c</sup>
nach 6 Mon.	–11,1 [–15,9; –6,2]; 50	2,3 [–1,3; 5,9]; 50	–13,4 [–8; –∞]; < 0,001 <sup>d</sup>
nach 12 Mon.	–9,1 [–14,1; –4,2]; 50	1,5 [–1,8; 4,7]; 50	–10,6 [–5,8; –∞]; < 0,001 <sup>d</sup>
Scuirba 2016 (RENEW)			
Studienbeginn	60,0 (1,01) <sup>e</sup> ; 158	57,4 (1,18) <sup>e</sup> ; 157	– <sup>c</sup>
nach 12 Mon. (mit Imputation)	–8,1 <sup>f</sup> (1,08) <sup>e, f</sup> ; 158	0,8 <sup>f</sup> (1,05) <sup>e, f</sup> ; 157	–8,9 [–11,6; –6,3]; < 0,001 <sup>g</sup>
Shah 2013 (RESET)			
Studienbeginn	65,17 (8,68) <sup>b, h</sup> ; 23	53,12 (13,81) <sup>b, i</sup> ; 23	– <sup>c</sup>
Studienende <sup>j</sup>	–9,1 <sup>f</sup> [–14,59; –3,62] <sup>f</sup> ; 23	1,43 <sup>f</sup> [–4,05; 6,92] <sup>f</sup> ; 23	–10,54 [–17,52; –3,56]; 0,004 <sup>k</sup>
Studienende <sup>j</sup>	–8,11 <sup>f</sup> [–13,83; –2,39] <sup>f</sup> ; 23	0,25 <sup>f</sup> [–5,58; 6,07] <sup>f</sup> ; 23	–8,36 [–16,24; –0,47]; 0,038 <sup>l</sup>
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: Standardabweichung  c: nicht relevant  d: einseitiges Konfidenzintervall und p-Wert  e: Standardfehler  f: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  g: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn, einseitiger p-Wert  h: laut Studienbericht 64,26 (8,74)  i: laut Studienbericht 52,46 (13,98)  j: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  k: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum  l: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn  <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate;  MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

Tabelle 171: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte beziehungsweise 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Verbesserung um mindestens 4 Punkte</b>						
Sciurba 2016 (RENEW) nach 12 Monaten (mit Imputation)	158/158	97 (61)	157/157	43 (27)	4,22 [2,62; 6,78] <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>
Shah 2013 (RESET) zu Studienende <sup>c</sup>	23/23	15 (65)	23/23	5 (22)	6,75 [1,82; 25,03] <sup>a</sup>	0,003 <sup>b, d</sup>
<b>Verbesserung um mindestens 8 Punkte</b>						
Shah 2013 (RESET) zu Studienende <sup>c</sup>	23/23	13 (57)	23/23	3 (13)	8,67 [2,00; 37,58] <sup>a</sup>	0,002 <sup>b, d</sup>
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) c: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung d: in der Publikation wurde ein p-Wert von 0,01 berichtet. CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

### A3.7.3.10.3 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie Sciurba 2016 (RENEW) wurden zudem Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Emphysemtyp (homogen vs. heterogen) und pulmonalem Restvolumen ( $RV \geq 225\%$  vs.  $RV < 225\%$  Soll) berichtet (siehe Tabelle 172). Ergebnisse zu Responderanalysen finden sich für die Auswertung nach 12 Monaten nicht. Der Interaktionstest gab einen Hinweis auf Effektmodifikation ( $p = 0,113$ ) durch das Restvolumen ( $<$  oder  $\geq 225\%$  Soll). Für die Subgruppenmerkmale Geschlecht ( $p = 0,891$ ) und Emphysemtyp ( $p = 0,606$ ) fand sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Da in Deslee 2016 (REVOLENS) mit einem  $RV \geq 220\%$  Soll ein nahezu identischer Schwellenwert als Einschlusskriterium gewählt worden war, wurden die Ergebnisse dieser Studie zusammen mit den Subgruppendaten der RENEW-Studie herangezogen, um die jeweiligen Effekte und Nutzensaussagen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzuleiten. In Shah 2013 hingegen erfolgte in den Einschlusskriterien keinerlei Einschränkung hinsichtlich des RV. Aus den berichteten Baselinecharakteristika geht hervor, dass unter der Annahme einer Normalverteilung der Restvolumina in der Interventionsgruppe 36 % der Patienten und in der Kontrollgruppe 32 % der Patienten ein Restvolumen  $< 225\%$  Soll aufwiesen. Zudem wurden die Ergebnisse nicht getrennt nach unterschiedlichen

Restvolumina berichtet, sodass die Ergebnisse aus dieser Studie zu keiner der beiden Subgruppen sinnvoll zugeordnet werden konnten.

Die Ergebnisse 6 Monate nach Randomisierung von Deslee 2016 (REVOLENS) finden sich in Tabelle 170 und Tabelle 171. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen 12 Monate nach Randomisierung werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Tabelle 172: Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen

Subgruppe	Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Sciurba 2016 (RENEW)</b>				
RV ≥ 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	60,4 (1,2) <sup>e</sup> ; 115 -8,3 <sup>d</sup> (1,2) <sup>d, e</sup> ; 115	57,7 (1,4) <sup>e</sup> ; 120 1,7 <sup>d</sup> (1,1) <sup>d, e</sup> ; 120	- <sup>c</sup> -10,0 <sup>f</sup> [-12,9; -7,0] <sup>f</sup> ; k. A.
RV < 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	59,2 (1,9) <sup>e</sup> ; 43 -6,5 <sup>d</sup> (2,2) <sup>d, e</sup> ; 43	56,6 (2,4) <sup>e</sup> ; 37 -2,3 <sup>d</sup> (2,5) <sup>d, e</sup> ; 37	- <sup>c</sup> -4,2 <sup>f</sup> [-9,7; 1,2] <sup>f</sup> ; k. A.
a: alle Angaben in Metern b: Standardabweichung c: nicht relevant d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn e: Standardfehler f: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Werten zu Studienbeginn und Emphysemtyp <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RV: Restvolumen				

**Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll**

Spiralen vs. Kontrolle  
SGRQ, MD nach 12 Monaten, Restvolumen  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

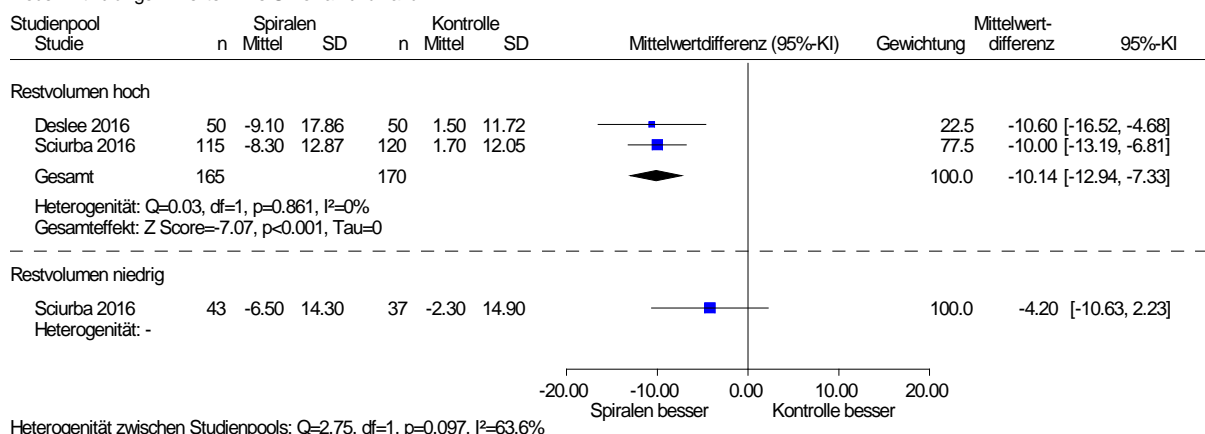


Abbildung 43: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenergebnisse (RV < oder ≥ 225 % Soll) der Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Für die Subgruppe der Patienten mit einem  $RV \geq 225\%$  Soll lagen für den Auswertungszeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung ausschließlich Daten aus Deslee 2016 (REVOLENS) vor (siehe Tabelle 170). Dabei zeigte sich in der Analyse der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe, sodass hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ableitbar ist. Die in dieser Subgruppenanalyse unberücksichtigten Daten aus Shah 2013 (RESET) ergaben in der Analyse der (restvolumenübergreifenden) Gesamtpopulation gemeinsam mit Deslee 2016 (REVOLENS) einen Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Prüfindervention. Auf die auswertungszeitpunktübergreifende Nutzensaussage der Subgruppenanalyse hatte diese Nichtberücksichtigung der Daten aus Shah 2013 jedoch keinen Einfluss.

Nach 12 Monaten zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse der Patienten mit einem  $RV \geq 225\%$  Soll aus Scirba 2016 (RENEW) und Deslee 2016 (REVOLENS) ein Hinweis auf Effektmodifikation ( $p = 0,097$ ). Zudem war der gemeinsame Schätzer der Subgruppe mit einem  $RV \geq 225\%$  Soll in der Meta-Analyse der Veränderung der Mittelwertdifferenzen seit Studienbeginn (siehe Abbildung 43) ebenfalls statistisch signifikant. Dieser Effekt wurde als klinisch relevant (Hedges'  $g -0,77$ , 95 %-KI  $[-0,99; -0,55]$ ) bewertet, sodass für diese Subgruppe ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ableitbar ist.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einem  $RV \geq 225\%$  Soll hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

#### ***Patienten mit einem $RV < 225\%$ Soll***

Für die Patienten der RENEW-Studie mit einem  $RV < 225\%$  Soll lagen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Daten nach 6 Monaten vor. 12 Monate nach Randomisierung zeigte sich in der Veränderung der Mittelwertdifferenzen (siehe Abbildung 43) ein numerischer Unterschied zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen. In der Meta-Analyse der Gesamtpopulationen der beiden Studien ist das Ergebnis statistisch signifikant. Da für das Subgruppenmerkmal Restvolumen im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ist der Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen bei Patienten mit einer  $RV < 225\%$  Soll nicht grundsätzlich infrage zu stellen, jedoch mit größerer Unsicherheit behaftet. Deswegen wird die Aussagesicherheit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Prüfindervention herabgestuft.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einem  $RV < 225\%$  Soll hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen.

### **A3.8 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum**

#### **A3.8.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Come 2015 [ASPIRE]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.



Tabelle 173: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Come 2015 (ASPIRE)	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 8–10 Wochen Follow-up: 12 Monate <sup>b</sup>	09/2012 bis 11/2013	95	weltweit	Aeris Therapeutics	primär: FEV1 weitere: Gesamt mortalität, Atemnot, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE, SUE
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: Die Studie wurde jedoch aus finanziellen Gründen vorzeitig abgebrochen, sodass die Patienten unterschiedlich lange nachbeobachtet wurden. Der Publikation konnten keine ausreichenden Angaben zur Beobachtungsdauer entnommen werden: weder Angaben zur Beobachtungsdauer pro Patient noch die mediane Beobachtungsdauer.</p> <p>FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 174: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Come 2015 (ASPIRE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medizinische Therapie entsprechend der GOLD-Leitlinie 2013 [134]:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Raucherentwöhnung</li> <li>▫ Bronchodilatoren</li> <li>▫ Prednisolon bei Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko</li> <li>▫ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall)</li> <li>▫ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul> </li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▪ bilaterale BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum<sup>a</sup></li> <li>▪ kurz vor BLVR: Beginn einer 7-tägigen Behandlung mit ausschleichendem Corticosteroidstoß und systemischer Antibiotika-Prophylaxe</li> <li>▪ nach BLVR: 3 Tage nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum + konservative Therapie vs. konservative Therapie
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; vs.: versus				

Tabelle 175: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Come 2015 (ASPIRE)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 1 Monat optimierte medizinische Therapie (Bronchodilatoren, systemische Kortikosteroide<sup>b</sup>, Sauerstofftherapie, Impfung [Grippeviren, Pneumokokken])</li> <li>▪ mindestens 16 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (8 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation, mindestens 12 Sitzungen (körperliches Training [kardiopulmonales, Kräftigung], Schulung [Medikamente inklusive Anwendung, Tabakentwöhnung, Erkennen der Symptome von Exazerbationen, COPD-bezogene Ernährung])</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fortgeschrittenes Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 50 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ FEV1/FVC &lt; 70 %</li> <li>▪ TLC &gt; 100 %</li> <li>▪ RV &gt; 150 %</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO ≥ 20 % und ≤ 60 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oberlappenbetont</li> <li>▪ 2 behandelbare Lungenabschnitte im Oberlappen beider Lungenflügel</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: mMRC-Score ≥ 2 nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>▪ Alter ≥ 40 Jahre</li> <li>▪ BMI: 15 bis 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ früheres Rauchen: ≥ 20 Packjahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 3 Exazerbationen im Jahr vor dem Screening, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten</li> <li>▪ 1 Exazerbation innerhalb 8 Wochen vor dem Screening, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte</li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>
a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden b: < 20 mg Prednison (oder vergleichbar) mit Ausnahme einer akuten Exazerbation 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; mMRC: Modified Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität				

Tabelle 176: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (Median [IQR])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit-erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit ober-lappenbetontem Lungenemphysem <sup>a</sup> / unter-lappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Come 2015 (ASPIRE) BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum Kontrolle	61 34	65 (58; 69) 64 (58; 69)	43 <sup>a</sup> 38 <sup>a</sup>	k. A.	0 (0) <sup>b</sup>	61 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup> 34 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup> 0 (0) <sup>c</sup>	1 <sup>d</sup> (2) 1 (3)
<p>a: eigene Berechnung  b: Dies wurde geschlossen aus der Angabe, dass ausschließlich Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem eingeschlossen wurden, und unter der Annahme, dass oberlappenbetonte Emphyseme eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme darstellen.  c: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen  d: Dieser Patient brach die Studie vor der BLVR ab.  BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben</p>								

### A3.8.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 177: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Come 2015 (ASPIRE)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

### **A3.8.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit Polymerschaum untersuchte, berichtete Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte: 3 und 6 Monate nach Randomisierung sowie zum vorzeitigen Studienabbruch.

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wurden zum Zeitpunkt der Auswertung nicht alle randomisierten Patienten 3 beziehungsweise 6 Monate nachbeobachtet, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu den beiden Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass die Randomisierung auf die Behandlungen adäquat erfolgte sowie dass die ausgewerteten Patienten zu bestimmten Beobachtungszeitpunkten jeweils vollständig berichtet sind, das heißt Abweichungen zur Gesamtzahl sich allein aufgrund der in allen Gruppen gleichermaßen variablen Nachbeobachtungszeiträume ergeben (nicht durch selektives Berichten beziehungsweise Studienabbrucher) und angenommen, dass alle randomisierten Patienten, die für den jeweiligen Auswertungszeitpunkt ausreichend lange nachbeobachtet wurden, in die Auswertung eingingen. Laut Studienprotokoll sollte für die Schadenendpunkte die As-treated-Population (Patienten der Interventionsgruppe, die für die Behandlung vorbereitet wurden, sowie alle randomisierten Patienten der Kontrollgruppe) verwendet werden. (vergleiche Abschnitte A3.8.3.3, A3.8.3.5 und A3.8.3.10 mit Abschnitt A3.8.3.6). Für die Endpunkte COPD-Symptome, körperliche Belastbarkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht die Anzahl ausgewerteter Patienten des Auswertungszeitpunkts nach 6 Monaten der eben dieser Anzahl ausgewerteter Patienten in der As-treated-Population. Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts nach 3 Monaten ist die Anzahl verfügbarer Patienten unklar. Jedoch erscheint es unter Annahme eines gleichmäßigen Rekrutierungsverlaufs plausibel, dass weniger als 30 % der verfügbaren Patienten fehlen.

#### **A3.8.3.1 Gesamtmortalität**

In Come 2015 wurde die Gesamtmortalität ausschließlich für den Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie berichtet. Dieses Ergebnis ist nicht verwertbar, da es sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen bezieht. Daher liegen keine verwertbaren Daten vor.

#### **A3.8.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Come 2015 keine verwertbaren Daten berichtet.

#### **A3.8.3.3 COPD-Symptome**

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der

belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Hierzu lagen nicht nur die Ergebnisse der Mediandifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium ist die Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad anzusehen.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.8.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 178: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
<p>a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung                      b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, nicht angegeben.                      c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt.                      d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.                      ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.8.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 179: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores <sup>a</sup> Polymerschaum (Median (IQR); N)	mMRC-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Polymerschaum – Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	3,0 (2,0; 3,0); 61	2,0 (2,0; 3,0); 34	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–1,0 <sup>c</sup> (–2,0; 0) <sup>c</sup> ; 34	0 <sup>c</sup> (–0,8; 0,8) <sup>c</sup> ; 23	k. A. [k. A.]; 0,005
nach 6 Monaten	–1,0 <sup>c</sup> (–1,0; 0) <sup>c</sup> ; 21	0 <sup>c</sup> (–1,0; 0) <sup>c</sup> ; 13	k. A. [k. A.]; 0,57
<p>a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.                      b: nicht relevant                      c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn                      IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p>			

Tabelle 180: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungs-zeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
nach 3 Monaten	34	19 <sup>a</sup> (55,9)	23	6 <sup>a</sup> (26,1)	3,59 [1,14; 11,34] <sup>b</sup>	0,027 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	21	11 <sup>a</sup> (52,4)	13	5 <sup>a</sup> (38,5)	1,76 [0,43; 7,19] <sup>b</sup>	0,568 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich des mMRC zeigten sich nach 3 Monaten, jedoch nicht nach 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe – dies sowohl mit der Analyse der Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad.

Somit ergibt sich hinsichtlich des mMRC nach 3 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum, während sich nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ergibt. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Atemnot als berichtetes COPD-Symptom kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie.

#### A3.8.3.4 Exazerbationen

In Come 2015 wurde nicht berichtet, bei wie vielen Patienten pro Behandlungsgruppe Exazerbationen auftraten. Hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen wurde zwar die Anzahl betroffener Patienten pro Behandlungsgruppe für aufeinanderfolgende Monate berichtet, jedoch fehlt die Angabe, wie viele Patienten jeweils ausgewertet wurden. Daher liegen keine verwertbaren Daten vor.

#### A3.8.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Come 2015 wurde die körperliche Belastbarkeit mithilfe des 6-Minuten-Gehtests untersucht.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.8.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 181: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	hoch
a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, nicht angegeben. c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt. ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat						

### A3.8.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 182: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> Polymerschaum (Median (IQR); N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Polymerschaum– Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	313 (236; 363); 61	293 (247; 420); 34	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	31,0 <sup>c</sup> (0; 41,3) <sup>c</sup> ; 21	–22,0 <sup>c</sup> (–41,3; 9,3) <sup>c</sup> ; 13	k. A. [k. A.]; 0,019
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten			

Tabelle 183: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
nach 6 Monaten	21	11 <sup>a</sup> (52)	13	0 (0)	29,57 [1,56; 561,63] <sup>b</sup>	0,002 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich nach 6 Monaten sowohl in der Responderanalyse als auch im Vergleich der medianen Änderungen seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Polymerschaumgruppe. Somit ergibt sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests nach 6 Monaten ein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt zugunsten der Polymerschaumgruppe. Daher lässt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie ableiten.

#### **A3.8.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie**

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe, Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

In Come 2015 wurde die Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE pro Behandlungsgruppe sowie die Anzahl Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Abbruch der Studie führte, nicht berichtet. Zu Empyemen, Hämoptysen, schwerwiegenden Hämoptysen, Pneumothoraxe und Lungenentzündungen wurden keine verwertbaren Ergebnisse berichtet. Zwar wurde die Anzahl betroffener Patienten pro Behandlungsgruppe separat für aufeinanderfolgende Monate berichtet, jedoch fehlt die Angabe, wie viele Patienten jeweils ausgewertet wurden. Daher liegen für diese UEs jeweils keine verwertbaren Daten vor. Weiterhin wurden Ergebnisse für Atemversagen und UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, für den Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie berichtet. Diese Ergebnisse sind nicht verwertbar, da sie sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen beziehen. Für Atemversagen liegen keine Ergebnisse zu anderen Auswertungszeitpunkten vor, sodass für dieses UE keine verwertbaren Daten vorliegen.

Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich berichtet für UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung. Die Auswertung der UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, erfolgte in der As-treated-Population, die laut Studienprotokoll alle Patienten der Kontrollgruppe beinhalteten sollte sowie alle Patienten der Polymerschaumgruppe, die mit Polymerschaum behandelt wurden. In den Auswertungen dieses UEs sind somit nahezu alle randomisierten Patienten enthalten. Es fehlt maximal ein Patient aus der Polymerschaumgruppe (der eine Patient der Polymerschaumgruppe, der seine Einverständniserklärung zurückzog).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie mit verwertbaren Ergebnissen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.



### A3.8.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 184: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie – unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist problematisch, da die Entscheidung für einen Krankenhausaufenthalt nicht nach prospektiv festgelegten (objektiven), sondern subjektiven Kriterien erfolgte. ITT: Intention to treat						

### A3.8.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 185: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten

Studie / Auswertungszeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
6 Monate	21	13 <sup>b</sup> (62) <sup>b</sup>	13	3 <sup>b</sup> (23) <sup>b</sup>	5,42 [1,14; 25,83] <sup>c</sup>	0,030 <sup>d</sup>
a: Unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten der Polymerschaumgruppe nach 6 Monaten. Somit ergibt sich hinsichtlich der UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten.

Daher ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen

Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten sowie zum Zeitpunkt des Studienabbruchs. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Schaden der BLVR mit Polymerschaum im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

### A3.8.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

### A3.8.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

### A3.8.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

### A3.8.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Come 2015 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire [121] erfasst.

Hierzu lagen nicht nur die Ergebnisse der Mediandifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte verwendet. Dies entspricht der MID [123].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.8.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 186: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
<p>a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung                      b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, wurde nicht angegeben.                      c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt.                      d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.                      ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.8.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 187: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Median-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Polymerschaum (Median (IQR); N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Poly- merschaum – Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	54 (46; 65); 61	58 (45; 74); 34	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–11 <sup>c</sup> (–18; –1) <sup>c</sup> ; 34	–4 <sup>c</sup> (–6; 3) <sup>c</sup> ; 23	k. A. [k. A.]; 0,026
nach 6 Monaten	–12 <sup>c</sup> (–22; –5) <sup>c</sup> ; 21	–3 <sup>c</sup> (–5; 1) <sup>c</sup> ; 13	k. A. [k. A.]; 0,007
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 188: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungs- zeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Come 2015						
nach 3 Monaten	34	20 <sup>a</sup> (58,8)	23	11 <sup>a</sup> (47,8)	1,56 [0,54; 4,52]	0,569
nach 6 Monaten	21	16 <sup>a</sup> (76,2)	13	6 <sup>a</sup> (46,2)	3,73 [0,85; 16,44]	0,079
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

Hinsichtlich des SGRQ zeigten sich in den Analysen der Mediandifferenzen nach 3 und 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe. Dagegen zeigten sich in den Responderanalysen (Responsekriterium: Verbesserung um mindestens die MID, also 4 Punkte) keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Daher wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

### **A3.9 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents**

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Shah 2011 [EASE]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

### A3.9.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 189: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Shah 2011 (EASE)	parallel, doppelt verblindet	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 12 Monate	10/2006 bis 04/2009	315	weltweit	Broncus Technologies <sup>b</sup>	primär: kombinierter Endpunkt aus FVC und mMRC, kombinierter Endpunkt aus 5 schweren Komplikationen <sup>c</sup> weitere: Gesamt mortalität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: Broncus Medical seit 2012 nach Zusammenschluss mit anderen Firmen</p> <p>c: schwere Hämoptyse, Atemversagen mit der Notwendigkeit von Beatmung für mehr als 24h, Lungeninfektion oder COPD-Exazerbation mit mehr als 7 Tagen Krankenhausaufenthalt, Pneumothorax über mehr als 7 Tage, Drainage erforderlich, Tod innerhalb von 30 Tagen nach LVR beziehungsweise innerhalb der Erstaufnahme und Tod aufgrund einer Atemwegserkrankung</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; FVC: forcierte Vitalkapazität; LVR: Lungenvolumenreduktion; mMRC: Modified Medical Research Council</p>							

Tabelle 190: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung	Betrachteter Vergleich
Shah 2011 (EASE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach dem Eingriff pneumologische Rehabilitation über mindestens 8 Wochen mit mindestens 10 Sitzungen (keine weiteren Angaben zur Begleittherapie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Vollnarkose</li> <li>▫ bilaterale BLVR mit maximal 6 Exhale-Airway-Stents<sup>a</sup> unter radiologischer Kontrolle<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sham-Bronchoskopie unter Vollnarkose</li> </ul> </li> </ul>	BLVR mit Exhale-Airway-Stents + konservative Therapie vs. Sham-Bronchoskopie + konservative Therapie
<p>a: Die Exhale-Airway-Stents bestehen aus Edelstahl umhüllt von einem Silikonmantel, der mit Paclitaxel beschichtet ist, um das Einwachsen von fibrotischem oder anderem Gewebe in das Stentlumen zu verhindern. Die Stents werden in künstliche Öffnungen eingesetzt, die mit einer transbronchialen Dilatationsnadel erzeugt werden.</p> <p>b: Stents konnten in den oberen oder unteren Lungenlappen beider Lungenflügel, nicht aber den mittleren Lungenlappen des rechten Lungenflügels eingesetzt werden. Pro Lungenlappen wurden maximal 2 Stents eingesetzt.</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; vs.: versus</p>				

Tabelle 191: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Shah 2011 (EASE)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 8 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (6 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation, 16 bis 20 Sitzungen mit 2 bis 3 Sitzungen/Woche</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 ≤ 50 % Soll oder FEV1 &lt; 1 L<sup>b</sup></li> <li>▪ FEV1/FVC &lt; 70 %<sup>b</sup></li> <li>▪ RV &gt; 180 %<sup>b</sup></li> <li>▪ RV/TLC ≥ 0,65<sup>b</sup></li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO ≥ 15 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homogen<sup>c</sup></li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: mMRC-Score ≥ 2 nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>▪ Alter ≥ 35 Jahre</li> <li>▪ BMI &lt; 31,1 (Männer) oder &lt; 32,3 (Frauen)</li> <li>▪ früheres Rauchen: ≥ 20 Packjahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 3 Lungeninfektionen im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten</li> <li>▪ 1 Lungeninfektion innerhalb 30 Tagen vor der Randomisierung, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte</li> </ul>
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: nach Gabe von Bronchodilatoren</p> <p>c: Ein Unterschied von weniger als 2 bezüglich des Grades der emphysematischen Zerstörung der Lunge zwischen den Lungenlappen mit einem Gesamtscore von ≥ 8. Dabei wurden die oberen und unteren Lungenlappen eingeteilt nach dem Grad der emphysematischen Zerstörung der Lunge in Grad 0, 1 (1 bis 25 %), 2 (26 bis 50 %), 3 (51 bis 75 %) oder 4 (76 bis 100 %).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; mMRC: Modified Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 192: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Rando- misierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit- erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Anti- trypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studien- abbrecher (Anzahl [%])
Shah 2011 (EASE)							
BLVR mit Exhale-Airway-Stents	208	64 (7)	50 <sup>a</sup>	k. A.	208 (100) <sup>b</sup>	k. A.	3 (1) <sup>a</sup>
Sham-Bronchoskopie	107	65 (7)	48 <sup>a</sup>		107 (100) <sup>b</sup>		5 (5) <sup>a</sup>
a: eigene Berechnung b: aus den Einschlusskriterien geschlossen BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							

### A3.9.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 193: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungs- sequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungs- verdeckung	Verblindung		Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Shah 2011 (EASE)	ja	ja	ja	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Die Rekrutierung wurde anhand einer geplanten Interimsanalyse abgebrochen, deren Methodik unklar ist. Die Auswertungen waren nicht für die erfolgten Interimsanalysen adjustiert. EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema							

### A3.9.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit Airway-Bypass-Stents untersuchte, berichtete Ergebnisse für 4 Auswertungszeitpunkte: 1, 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde die Ableitung der Effektaussagen auf die folgenden 3 Zeitpunkte beschränkt: 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Die Auswahl der Auswertungszeitpunkte hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich eines der patientenrelevanten Endpunkte.

#### A3.9.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

##### A3.9.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 194: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	unklar <sup>a, b</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben oder wegen der Entscheidung für eine Lungentransplantation Lost to Follow-up waren: Stent-Gruppe: 4 (1,9 %), Kontrollgruppe: 8 (7,5 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

##### A3.9.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 195: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	N	Anzahl Todesfälle (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
<b>Exhale-Airway-Stent versus Sham</b>				
Shah 2011				
Airway-bypass	208	1 <sup>a</sup> (0,5)	6 (2,9)	14 <sup>a</sup> (6,7)
Sham	107	2 <sup>a</sup> (1,9)	4 (3,7)	7 <sup>a</sup> (6,5)
		0,25 [0,02; 2,83] <sup>b</sup> ; 0,310 <sup>c</sup>	0,76 [0,21; 2,77] <sup>b</sup> ; 0,736 <sup>c</sup>	1,03 [0,40; 2,64] <sup>b</sup> ; 0,977 <sup>c</sup>
<p>a: eigene Berechnung                      b: eigene Berechnung, asymptotisch                      c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])                      CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				



Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Zu allen 3 Zeitpunkten überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. In der Gesamtschau lässt sich bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

### A3.9.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Shah 2011 keine verwertbaren Daten berichtet.

### A3.9.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.9.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 196: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>c: 24 (11,5 %) Patienten wurden im Verlauf der ersten 6 Monate durch Aushusten von Stents entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

### A3.9.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 197: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores <sup>a</sup> Airway-Bypass-Stents (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores <sup>a</sup> Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	2,64 (0,62); 208/208	2,65 (0,57); 107/107	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–0,53 <sup>c</sup> (0,9) <sup>c</sup> ; k. A./208	–0,42 <sup>c</sup> (0,9) <sup>c</sup> ; k. A./107	–0,11 [–0,32; 0,10]; 0,305 <sup>d</sup>
nach 6 Monaten	–0,47 <sup>c</sup> (1,0) <sup>c</sup> ; 195/208	–0,22 <sup>c</sup> (0,9) <sup>c</sup> ; 90/107	–0,25 [–0,49; –0,01]; 0,044 <sup>d</sup>
nach 12 Monaten	–0,41 <sup>c</sup> (1,0) <sup>c</sup> ; k. A./208	–0,25 <sup>c</sup> (1,0) <sup>c</sup> ; k. A./107	–0,16 [–0,39; 0,07]; 0,180 <sup>d</sup>
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ausschließlich nach 6 Monaten, nicht aber nach 3 und 12 Monaten. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von –0,26 (95 %-KI [–0,51; –0,01]) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb von –0,2 lag. Daher wird dieser Effekt nicht als klinisch relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot für keinen der 3 Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

### A3.9.3.4 Exazerbationen

In Shah 2011 wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.9.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 198: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch

a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).  
b: Bezüglich der Ergebnisse nach 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.  
ITT: Intention to treat

### A3.9.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 199: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 6 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
Shah 2011				
Airway-bypass	208	22 (10)	33 (16)	52 (25)
Sham	107	9 (8)	9 (8)	18 (17)
		1,29 [0,57; 2,90] <sup>a</sup> ; 0,616 <sup>b</sup>	2,05 [0,94; 4,47] <sup>a</sup> ; 0,070 <sup>b</sup>	1,65 [0,91; 2,99] <sup>a</sup> ; 0,104 <sup>b</sup>

a: eigene Berechnung, asymptotisch  
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Weder hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten, noch hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die keinen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten, zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

Somit ergibt sich hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

### A3.9.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Shah 2011 wurde die körperliche Belastbarkeit mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.9.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 200: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	nein	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

#### A3.9.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 201: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> Airway-Bypass-Stents (MW (SD); n/N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	302 (88); 208/208	297 (85); 107/107	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	310 (105); k. A./208	307 (85); k. A./107	3,00 [–20,10; 26,10]; 0,799 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	295 (105); 195/208	296 (90); 90/107	–1,00 [–26,22; 24,22]; 0,938 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	281 (109); k. A./208	297 (94); k. A./107	–16,00 [–40,38; 8,38]; 0,198 <sup>c</sup>
<p>a: alle Angaben in Metern  b: nicht relevant  c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen  k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, die mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt wurde, zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der

Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

#### **A3.9.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie**

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe, Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

In Shah 2011 wurde die Anzahl an Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden unerwünschten Ereignissen berichtet: schwerwiegende Fälle von Atemversagen, schwerwiegende Hämoptysen sowie schwerwiegende Pneumothoraxe.

Darüber hinaus wurden Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt berichtet, in den die folgenden 5 SUE eingingen: (1) Atemversagen, welches eine mechanische Beatmung für mehr als 24 Stunden erforderte, (2) schwerwiegender Pneumothorax, welcher eine Thoraxdrainage für mehr als 7 Tage erforderte, (3) massive Hämoptyse ( $\geq 200$  ml geschätzter Blutverlust oder Bluttransfusion erfordern, arterielle Embolisierung erfordern oder chirurgische oder endoskopische Behandlung erfordern), (4) Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt für mehr als 7 Tage erforderten sowie (5) Tod innerhalb der ersten 30 Tage und Tod nach den ersten 30 Tagen aus respiratorischer Ursache. Da sich die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt nicht relevant von den Ergebnissen zu schwerwiegendem Atemversagen nach 6 Monaten unterschieden, wurde auf eine Darstellung und Bewertung dieses kombinierten Endpunkts verzichtet.

In Shah 2011 wurde die Anzahl Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden unerwünschten Ereignissen nicht berichtet: SUE, Empyeme, Lungenentzündungen sowie unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten beziehungsweise zum Abbruch der Studie führten.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.9.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 202: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %). ITT: Intention to treat</p>						

### A3.9.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 203: Ergebnisse zu schwerwiegenden Fällen von Atemversagen nach 6 Monaten

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Fall von Atemversagen <sup>a</sup> (%) nach 6 Monaten OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Exhale-<i>Airway</i>-Stent versus Sham</b>		
Shah 2011		
Airway-bypass	208	4 (2)
Sham	107	0 (0)
		4,73 [0,25; 88,70] <sup>b</sup> ; 0,163 <sup>c</sup>
<p>a: welches eine mechanische Beatmung für mehr als 24 Stunden erforderte b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>		

Tabelle 204: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten

Definition	Airway-bypass		Sham		Airway-bypass versus Sham	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Shah 2011						
massive Hämoptyse <sup>a</sup>	208	1 (1)	107	0 (0)	k. A.	k. A.
schwerwiegende Hämoptyse <sup>b</sup>		1 (1)		0 (0)	k. A.	k. A.
a: $\geq 200$ ml geschätzter Blutverlust oder Bluttransfusion erforderlich, arterielle Embolisierung erforderlich oder chirurgische oder endoskopische Behandlung erforderlich b: ohne massive Hämoptysen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Tabelle 205: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxe nach 6 Monaten

Definition	Airway-bypass		Sham		Airway-bypass versus Sham	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Shah 2011						
schwerwiegender Pneumothorax, Drainage erforderlich <sup>a</sup>	208	2 (1)	107	0 (0)	k. A.	k. A.
schwerwiegender Pneumothorax, keine Drainage erforderlich		3 (1)		1 (1)	1,55 [0,16; 15,09] <sup>b</sup>	0,791 <sup>c</sup>
a: für mehr als 7 Tage b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Für keines der unerwünschten Ereignisse mit verwertbaren Ergebnissen (kombinierter Endpunkt aus 5 SUE, schwerwiegende Fälle von Atemversagen, schwerwiegende Hämoptysen sowie schwerwiegende Pneumothoraxe) zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Hinsichtlich schwerwiegender Fälle von Atemversagen, schwerwiegender Hämoptysen sowie schwerwiegender Pneumothoraxe wurde zusätzlich eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Zusammengefasst ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungs-

optionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

### A3.9.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

### A3.9.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

### A3.9.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

### A3.9.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Shah 2011 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire [121] erfasst.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.9.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 206: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>c: 24 (11,5 %) Patienten wurden im Verlauf der ersten 6 Monate durch Aushusten von Stents entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						



### A3.9.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 207: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Airway-Bypass-Stents (MW (SD); n/N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	56,6 (12,9); 208/208	58,04 (13,25); 107/107	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	54 (16); k. A./208	56 (17); k. A./107	–2,00 [–5,83; 1,83]; 0,305 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	55 (17); 195/208	57 (14); 90/107	–2,00 [–6,04; 2,04]; 0,331 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	56 (16); k. A./208	58 (15); k. A./107	–2,00 [–5,67; 1,67]; 0,284 <sup>c</sup>
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

### A3.10 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Herth 2016 [STEP-UP]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

**A3.10.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 208: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien- design	Studiendauer	Rekru- tierungs- zeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durch- führung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Herth 2016 (STEP-UP)	Parallel, unverblindet, multi- zentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate	06/2013 bis 10/2014	70	Australien, Deutschland, Irland, Österreich, UK	Uptake Medical Corp.	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: Gesamtmortalität, Atemnot, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. k. A.: keine Angaben</p>							

Tabelle 209: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Herth 2016 (STEP-UP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ konservative Therapie wie in den GOLD-Leitlinien beschrieben (inklusive der Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen, einer medikamentösen Therapie mit einem oder mehreren Bronchodilatoren, einer pulmonalen Rehabilitation und des Einsatzes von inhalativen Kortikosteroiden)</li> </ul> </li> <li>▪ Studienvisiten:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ im Studienzentrum: nach 8, 12, 21, 26, 39 und 52 Wochen nach erster BLVR (Interventionsgruppe) beziehungsweise nach Randomisierung (Kontrollgruppe)</li> <li>▫ telefonisch: nach 4, 17, 32 und 45 Wochen nach erster BLVR (Interventionsgruppe) beziehungsweise nach Randomisierung (Kontrollgruppe)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie mit Einbringung eines Ballonkatheters unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▫ BLVR des (am stärksten betroffenen) Segments eines oberen Lungenlappens mit thermischer Dampfablation</li> <li>▫ Nach 13 Wochen (±7 Tage) erfolgte die zweite BLVR von 1 bis 2 ipsilateralen (am stärksten betroffenen) Segmenten eines oberen Lungenlappens mit thermischer Dampfablation.</li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ thermische Okklusion des Ziellungenlappensegments</li> </ul> </li> <li>▪ weitere Studienvisiten:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ im Studienzentrum: nach 2 und 15 Wochen nach erster BLVR</li> <li>▫ telefonisch: nach einer und 14 Wochen nach erster BLVR</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> <li>▪ weitere Studienvisiten:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ telefonisch: nach 2 Wochen nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	BLVR mit thermischer Dampf-ablation vs. keine zusätzliche Therapie
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; vs.: versus				

Tabelle 210: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Herth 2016 (STEP-UP)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimierte medizinische Behandlung (gemäß den GOLD-Leitlinien)</li> <li>▪ 6 Monate vor dem Studieneinschluss Abstinenz vom Tabakrauchen</li> <li>▪ Nachweis eines abgeschlossenen pulmonalen Rehabilitationsprogramms über mindestens 6 (ambulant) beziehungsweise 3 (stationär) Wochen innerhalb von 6 Monaten vor erster Behandlung; alternativ regelmäßige (über die Alltagsbewegungen hinausgehende) körperliche Aktivitäten (zum Beispiel Laufkurse) über mindestens 6 Wochen unter der Anleitung einer Gesundheitsfachkraft</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogenes Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20 % &lt; FEV1 &lt; 45 % Soll</li> <li>▪ TLC ≥ 100 % Soll</li> <li>▪ RV &gt; 150 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO ≥ 20 % Soll</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen mit Oberlappen-Prädominanz</li> </ul> weitere Emphysemmerkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unvollständige Fissuren oder kollaterale Ventilation stehen einem Studieneinschluss nicht entgegen.</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 40 ≤ Alter ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT &gt; 140 m</li> <li>▪ Atemnot: mMRC &gt; 2 Punkte</li> <li>▪ BMI ≥ 18 und ≤ 32 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere Gasaustauschstörungen (PaCO<sub>2</sub> &gt; 50 mmHg oder PaO<sub>2</sub> ≤ 50 mmHg Raumluft)</li> <li>▪ pulmonale Hypertonie (sPAP &gt; 45 mmHg, mittlerer pulmonal arterieller Druck &gt; 35 mmHg)</li> <li>▪ schwerwiegender Befund der unteren Lungenlappen (Dichte: Verhältnis von Lungengewebe zu Luft &lt; 11 %)</li> <li>▪ klinisch relevante Bronchiektasen</li> <li>▪ Pneumothorax oder Pleuraerguss innerhalb der vorangegangenen 6 Monate</li> <li>▪ frühere Lungenerkrankung, Lungentransplantation, LVR, Lungenresektion oder Bullektomie</li> <li>▪ COPD-Exazerbation in den vorangegangenen 6 Wochen oder ≥ 3 COPD-veranlasste Krankenhauseinweisungen mit Antibiotikaindikation innerhalb der vorangegangenen 12 Monate</li> <li>▪ tägliche Einnahme systemischer Steroide oder von &gt; 5 mg Prednisolon</li> <li>▪ einzelne schwere bullöse Emphyseme (&gt; 1/3 des Lungenlappenvolumens) in einem der oberen Lungenlappen</li> </ul>
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; mMRC: Modified Medical Research Council; paCO<sub>2</sub>: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; paO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck; RV: Restvolumen; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 211: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Herth 2016 (STEP-UP) BLVR mit thermischer Dampfablation Kontrolle	46 <sup>a</sup> 24	64 <sup>b</sup> [46; 74] <sup>c</sup> 63 <sup>b</sup> [46; 73] <sup>c</sup>	49 46	k. A.	0 <sup>d</sup> 0 <sup>d</sup>	k. A.	1 (2) <sup>e</sup> 1 (4) <sup>e</sup>
a: inklusive eines Patienten, der nach Entscheidung des Investigators keine Behandlung erhalten hat b: Median c: Interquartilsabstand d: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen e: eigene Berechnung BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							

### A3.10.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 212: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Herth 2016 (STEP-UP)	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign							

### A3.10.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit thermischer Dampfablation untersuchte, berichtete Ergebnisse für die Auswertungszeitpunkte nach 3, 6 und nach 12 Monaten nach Randomisierung.

#### A3.10.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

##### A3.10.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 213: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign ITT: Intention to treat						

##### A3.10.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 214: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (nach 6 und 12 Monaten)

Studie	N	Anzahl Todesfälle (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Thermische Dampfablation versus Kontrolle</b>		
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 und nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	1 (2)
Kontrolle	24	0 (0)
		1,62 [0,06; 41,17] <sup>a</sup> ; 0,569 <sup>b</sup>
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio		

In der Anzahl der beobachteten Todesfälle zeigte sich nach 6 und 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 214). Zudem überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers in beiden Zeitpunkten sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Für den Auswertungszeitpunkt nach 3 Monaten lagen

keine Daten vor. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Therapieoptionen. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ist bei unzureichender Datenlage nicht ableitbar.

### A3.10.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

### A3.10.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

#### A3.10.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 215: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	hoch
a: explizit offenes Studiendesign b: Die Ergebnisse nach 12 Monaten werden nicht berichtet. c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. ITT: Intention to treat						

### A3.10.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 216: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores <sup>a</sup> Dampfablation (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Dampfablation – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Herth 2016 (STEP-UP)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	- <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	-0,34 <sup>c</sup> (0,7) <sup>c</sup> ; 44/46	-0,45 <sup>c</sup> (0,7) <sup>c</sup> ; 22/24	0,11 <sup>d</sup> [-0,24; 0,46] <sup>d</sup> ; 0,536 <sup>d,e</sup>
nach 6 Monaten	-0,5 <sup>c</sup> (1,0) <sup>c</sup> ; 42/46	-0,35 <sup>c</sup> (0,8) <sup>c</sup> ; 23/24	-0,15 <sup>d</sup> [-0,64; 0,34] <sup>d</sup> ; 0,542 <sup>d,e</sup>
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung e: t-Test, zweiseitig k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich nach 3 oder 6 Monaten kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 216). Für den Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten lagen keine Daten vor. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot für keinen der berichteten Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

### A3.10.3.4 Exazerbationen

In Herth 2016 wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.



### A3.10.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Tabelle 217: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	hoch
a: explizit offenes Studiendesign b: Die Ergebnisse nach 12 Monaten werden nicht berichtet. ITT: Intention to treat						

### A3.10.3.4.2 Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Tabelle 218: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Thermische Dampfablation versus Kontrolle</b>			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	11 (24)	k. A.
Kontrolle	24	1 (4)	k. A.
		7,23 [0,87; 59,84] <sup>a</sup> ; 0,042 <sup>b</sup>	
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Nach 6 Monaten traten in der BLVR-Gruppe mit thermischer Dampfablation deutlich mehr Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Exazerbation auf als in der Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Für die Auswertungszeitpunkte nach 3 und nach 12 Monaten wurden keine Daten berichtet. Somit ergibt sich hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen nach 6 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation. Insgesamt lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

### A3.10.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Herth 2016 wurde die körperliche Belastbarkeit mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.10.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 219: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup> / nein <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch
<p>a: explizit offenes Studiendesign                      b: bezüglich der Daten nach 6 und 12 Monaten                      c: Die Bewertung bezieht sich auf die Auswertung nach 3 Monaten, in die ein relevant hoher Anteil (&gt; 10 %) der randomisierten Patienten nicht eingegangen ist. Zudem unterschied sich dieser Anteil relevant (&gt; 5 Prozentpunkte) zwischen den Gruppen.                      d: In der Designpublikation wurde eine MID von 30 Metern, in der Ergebnispublikation hingegen eine MID von 26 Metern berichtet. Zudem wurden keine Ergebnisse der Responderanalyse nach 12 Monaten berichtet.                      ITT: Intention to treat; MID: Minimal important Difference</p>						

### A3.10.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 220: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> Dampfablation (MW (SD); n/N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied <sup>a</sup> Dampfablation – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Herth 2016 (STEP-UP)			
zu Studienbeginn	356 (92); 45/46	370 (112); 24/24	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	k. A. (k. A.); k. A./46	k. A. (k. A.); k. A./24	29,4 [–3,1; 61,8]; 0,075 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	k. A. (k. A.); k. A./46	k. A. (k. A.); k. A./24	30,5 [–1,5; 62,4]; 0,061 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	8,8 <sup>d</sup> (67) <sup>d</sup> ; 45/46	5,1 <sup>d</sup> (73) <sup>d</sup> ; 24/24	3,6 [–33,3; 40,6] <sup>e</sup> ; 0,844 <sup>c</sup>
<p>a: alle Angaben in Metern                      b: nicht relevant                      c: t-Test, zweiseitig                      d: Änderung im Vergleich zum Studienbeginn                      e: basierend auf den Änderungen im Vergleich zum Studienbeginn                      k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 221: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	Dampfablation		Kontrolle		Dampfablation vs. Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Herth 2016 (STEP-UP)</b>						
Verbesserung um mindestens 26 m						
nach 3 Monaten	42/46	15 <sup>a</sup> (35)	20/24	4 <sup>a</sup> (20)	2,22 <sup>b</sup> [0,63; 7,87] <sup>b</sup>	0,240
nach 6 Monaten	42/46	18 <sup>a</sup> (42)	22/24	5 <sup>a</sup> (23)	2,55 <sup>b</sup> [0,79; 8,21] <sup>b</sup>	0,118
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.
a: eigene Berechnung anhand der Angaben aus dem Flussdiagramm (Abbildung 1 in Herth 2016 [108]) b: eigene Berechnung, asymptotisch k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; vs. versus						

Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, die anhand der Änderungen der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests seit Studienbeginn ermittelt wurde, zeigten sich zu keinem der 3 Auswertungszeitpunkte statistisch signifikante Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 220). Auch in den Responderanalysen nach 3 und 6 Monaten waren die Gruppenunterschiede nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 221).

Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit auf Basis des 6-Minuten-Gehtests kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Insgesamt kann kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie abgeleitet werden.

### A3.10.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

In Herth 2016 wurde die Anzahl an Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet: schwerwiegende Lungenentzündungen, schwerwiegende Pneumothoraxe, schwerwiegende Hämoptysen sowie jegliche schwerwiegende respiratorische unerwünschte Ereignisse.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

### A3.10.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 222: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign ITT: Intention to treat						

### A3.10.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 223: Ergebnisse zu schwerwiegenden Lungenentzündungen

Studie	N	Anzahl Lungenentzündungen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Thermische Dampfablation versus Kontrolle</b>			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	8 (17) <sup>a</sup>	k. A.
Kontrolle	24	2 (8)	k. A.
		2,32 [0,45; 11,89] <sup>b</sup> ; 0,402 <sup>c</sup>	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Tabelle 224: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxen

Studie	N	Anzahl Pneumothoraxe (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Thermische Dampfablation versus Kontrolle</b>			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	1 (2) <sup>a</sup>	k. A.
Kontrolle	24	0 (0)	k. A.
		1,62 [0,06; 41,17] <sup>b</sup> ; 0,569 <sup>c</sup>	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Tabelle 225: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen

Studie	N	Anzahl Hämoptysen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Thermische Dampfablation versus Kontrolle</b>			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	1 (2) <sup>a</sup>	k. A.
Kontrolle	24	0 (0)	k. A.
		1,62 [0,06; 41,17] <sup>b</sup> ; 0,569 <sup>c</sup>	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Tabelle 226: Ergebnisse zu jeglichen schwerwiegenden respiratorischen Komplikationen

Studie	N	Anzahl jeglicher schwerwiegender respiratorischer Komplikationen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Thermische Dampfablation versus Kontrolle</b>			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	16 (35) <sup>a</sup>	k. A. <sup>d</sup>
Kontrolle	24	3 (13)	k. A. <sup>d</sup>
		3,73 [0,96; 14,45] <sup>b</sup> ; 0,053 <sup>c</sup>	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) d: Daten nach 12 Monaten nicht verwertbar CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Es lagen keine verwertbaren Daten für die Auswertungszeitpunkte 3 oder 12 Monate nach Randomisierung vor. Nach 6 Monaten zeigte sich für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Lungenentzündungen, Pneumothoraxe, Hämoptysen sowie jegliche schwerwiegende respiratorische unerwünschte Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall der meisten Effektschätzer sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie nach 6 Monaten bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Insgesamt kann bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie abgeleitet werden.

### A3.10.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

### A3.10.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

### A3.10.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

### A3.10.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Herth 2016 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen SGRQ [121] sowie dem CAT [129] erfasst. In der Ergebnispublikation wurden jedoch lediglich die Ergebnisse des SGRQ berichtet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse des SGRQ.

#### A3.10.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 227: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein <sup>a</sup>	ja	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	hoch
a: explizit offenes Studiendesign b: Geplante Responderanalysen des SQRQ nach 12 Monaten sowie Ergebnisse zum vorab geplanten CAT werden nicht berichtet. c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. CAT: Chronic obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; ITT: Intention to treat; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

### A3.10.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 228: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Dampfablation (MW (SD); n/N)	SGRQ-Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Dampfablation – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Herth 2016 (STEP-UP)			
zu Studienbeginn	57,7 (15); 45/46	57,3 (20); 24/24	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–7,2 (12) <sup>c</sup> ; 44/46	–0,6 (11) <sup>c</sup> ; 22/24	–6,6 [–12,4; –0,9]; 0,024 <sup>d</sup>
nach 6 Monaten	–9,7 (14) <sup>c</sup> ; 42/46	–0 (10) <sup>c</sup> ; 23/24	–9,7 [–15,7; –3,7]; 0,002 <sup>d</sup>
nach 12 Monaten	k. A.; 45/46	k. A.; 24/24	–12,1 [k. A.]; 0,002 <sup>d</sup>
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: t-Test, zweiseitig k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 229: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 beziehungsweise um mindestens 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	Dampfablation		Kontrolle		Dampfablation versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>BLVR mit thermischer Dampfablation versus keine zusätzliche Therapie</b>						
Herth 2016 (STEP-UP), nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
nach 3 Monaten	44/46	29 <sup>a</sup> (67)	22/24	6 <sup>a</sup> (27)	5,16 [1,67; 15,90] <sup>b</sup>	0,003 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	42/46	29 <sup>a</sup> (70)	23/24	9 <sup>a</sup> (39)	3,47 [1,20; 10,04] <sup>b</sup>	0,021 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Herth 2016 (STEP-UP), nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
nach 3 Monaten	44/46	22 <sup>a</sup> (49)	22/24	4 <sup>a</sup> (18)	4,50 [1,31; 15,46] <sup>b</sup>	0,013 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	42/46	22 <sup>a</sup> (53)	23/24	4 <sup>a</sup> (17)	5,23 [1,52; 17,99] <sup>b</sup>	0,006 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio						

Bei Herth 2016 zeigte sich zu allen 3 Zeitpunkten hinsichtlich der Änderungen der Mittelwertdifferenzen des SGRQ im Vergleich zum Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der BLVR-Gruppe mit thermischer Dampfablation.

Die Responderanalysen nach 3 und 6 Monaten zeigten sowohl für eine Verbesserung um eine MID von 4 als auch von 8 Punkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation. Für die Ergebnisse nach 12 Monaten lagen keine Daten vor. Daher erfolgte eine Berechnung von Hedges'  $g$  ( $-0,80$  [95 %KI:  $-1,31$ ;  $-0,43$ ]) aus den Mittelwertdifferenzen und die Ergebnisse nach 12 Monaten wurden als klinisch relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu allen 3 Auswertungszeitpunkten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Dampfablation. Insgesamt lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.



## A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt A4.4. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden.

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 20 systematische Übersichten identifiziert (siehe Abschnitt A6.2). Die nachfolgende Betrachtung der Ergebnisse dieser systematischen Übersichten beschränkt sich auf die qualitativ hochwertigsten und/oder aktuellsten systematischen Übersichten (siehe Übersicht in Tabelle 230). Insbesondere den systematischen Übersichten zu Vergleichen der bronchoskopischen Verfahren ist jedoch gemein, dass sie anders als die vorliegende Nutzenbewertung die in 2015 und 2016 publizierten Studienergebnisse nicht berücksichtigen konnten.

Tabelle 230: Auswahl betrachteter systematischer Übersichten pro LVR-Verfahren

Systematische Übersicht	chirurgische LVR	Varianten der chirurgischen LVR	Bronchoskopische LVR mit Ventilen	Bronchoskopische LVR mit Spiralen	Bronchoskopische LVR mit Polymerschäum	Bronchoskopische LVR mit Airway-Bypass-Stents	Bronchoskopische LVR mit thermischer Dampfablation
Huang 2011 [135]	x	x					
Van Agteren 2016 [136]	x	x					
Tiong [137]	x	x					
Breuer 2014 [138]			x				
NICE 2014 [35]				x			
Pertl 2014 [36]			x	x	x	x	x
Riise 2013 [139]			x				

LVR: Lungenvolumenreduktion; NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Beide systematischen Übersichten zu Vergleichen mit chirurgischen LVR-Verfahren – der Cochrane-Review van Agteren 2016 [136] (und seine vorherige Version Tiong 2006 [137]) sowie die systematische Übersicht Huang 2011 [135] – untersuchten sowohl den Vergleich LVRS versus konservative Therapie als auch Vergleiche von LVRS-Varianten.

Sowohl van Agteren 2016 als auch Huang 2011 stimmen im Wesentlichen mit dem Fazit des vorliegenden Berichts überein. Zusätzlich zu den endpunktbezogenen Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung kamen die beiden systematischen Übersichten zu dem

übergreifenden Ergebnis, dass die LVRS im Vergleich zur konservativen Therapie trotz der erhöhten Kurzzeitmortalität von Vorteil ist, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und / oder der körperlichen Belastbarkeit. Auch bezüglich der betrachteten Vergleiche von LVRS-Varianten – LVRS mit Laser versus LVRS mit Stapler sowie VATS versus MS – wurden wie im vorliegenden Bericht keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen festgestellt.

In beiden systematischen Übersichten wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie aufgegriffen. Während van Agteren 2016 in Übereinstimmung mit der Sichtweise im vorliegenden Bericht erklärte, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie vorsichtig interpretiert werden sollten und die Validität dieser Subgruppenmerkmale noch bestätigt werden müsse, griff Huang 2011 diese ohne explizite Kritik auf. Eine kritische Auseinandersetzung mit den Subgruppenanalysen der NETT-Studie erfolgt in Kapitel 5.

Alle 3 systematischen Übersichten zu Vergleichen mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen – der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 [36], der österreichische HTA-Bericht Breuer 2014 [138] sowie der schwedische HTA-Bericht Riise 2013 [139] – kamen anders als der vorliegende Bericht zu dem Ergebnis, dass die bronchoskopische LVR mit Ventilen im Großen und Ganzen den Patienten keine klinisch relevanten Verbesserungen bringt bei häufigerem Auftreten unerwünschter Ereignisse [36,138,139]. Insbesondere der in dem vorliegenden Bericht hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit abgeleitete Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit unilateral eingesetzten endobronchialen Ventilen basierte im Wesentlichen auf den erst kürzlich publizierten Studienergebnissen von Klooster 2015 (STELVIO), TRANSFORM und Valipour 2016 (IMPACT). Diese aktuelle Datenbasis stand den 3 genannten systematischen Übersichten nicht zur Verfügung.

Zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen liegen 2 höherwertige systematische Übersichten vor: In der systematischen Übersicht des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2014 [35] wurde darauf hingewiesen, dass die aktuelle Datenlage sowohl quantitativ als auch qualitativ limitiert sei und daher die bronchoskopische LVR mit Spiralen nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte. Der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 kam zu dem Schluss, dass eine Bewertung der bronchoskopischen LVR mit Spiralen nicht möglich sei, da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten [36]. Während nur der NICE-Bericht die Ergebnisse aus Shah 2013 eingeschlossen hatte, sind seit dem Recherchezeitraum der beiden Übersichtsarbeiten für den Vergleich der bronchoskopischen LVR mit Spiralen versus keine zusätzliche Therapie mit Deslee 2016 (REVOLENS) und Sciarba 2016 (RENEW) 2 weitere relevante Studien erschienen. Ähnlich der Einschätzung der endobronchialen Ventile änderte sich hierdurch die Beleglage für die BLVR mit Spiralen grundlegend insbesondere hinsichtlich der Atemnot, der körperlichen Belastbarkeit, der unerwünschten Wirkungen und Komplikationen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 6 und 12 Monaten.

Auch zu den beiden bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Polymerschaum und mit thermischer Dampfablation konnte der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 keine geeigneten Studien identifizieren, sodass eine Bewertung dieser Methoden nicht möglich war [36]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die jeweils einzigen relevanten Studien zu diesen LVR-Verfahren – Come 2015 (BLVR mit Polymerschaum) beziehungsweise Herth 2016 (BLVR mit thermischer Dampfablation) – erst nach dem Screeningzeitraum dieser systematischen Übersicht publiziert wurden.

Das Ergebnis des DIMDI-HTA-Berichts Pertl 2014 zur bronchoskopischen LVR mit Airway-Bypass-Stents stimmt mit dem Fazit des vorliegenden Berichts überein, dass sich für dieses bronchoskopische LVR-Verfahren im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie kein Nutzen zeigte [36].

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Laut der aktuellen GOLD-Leitlinie 2017 ist die LVRS im Vergleich zur konservativen Therapie in der Subgruppe der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem sowie geringer körperlicher Belastbarkeit am effektivsten insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität (Evidenzgrad A), wohingegen die LVRS in der Subgruppe der Patienten mit einem FEV1-Wert  $\leq 20\%$  Soll und entweder einem homogenen Lungenemphysem oder einer DLCO  $\leq 20\%$  Soll in einer höheren Mortalität resultiere [1]. Laut einer Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sollte die LVRS Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem sowie geringer körperlicher Belastbarkeit angeboten werden [2]. Beide Leitlinien beziehen sich dabei auf die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie, die im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt wurden und in Kapitel 5 kritisch diskutiert werden.

In der Einschätzung der bronchoskopischen LVR-Verfahren stimmt GOLD 2017 weitestgehend mit dem Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung überein. Die Leitlinie empfiehlt im Hinblick auf die körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 6 bis 12 Monaten für ausgewählte COPD-Patienten explizit sowohl die Implantation von endobronchialen Ventilen als auch die von Spiralen (beide Evidenzgrad B), auch wenn beide Verfahren mit häufigeren unerwünschten Ereignissen einhergingen als die konservative Vergleichstherapie. Anders als der vorliegende Bericht empfiehlt die Leitlinie jedoch, den Einsatz der endobronchialen Ventile auf Patienten mit intakten Fissuren zu beschränken. Hinsichtlich der bronchoskopischen Dampfablation sieht die Leitlinie ebenfalls einen Vorteil zugunsten der bronchoskopischen LVR im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, jedoch auch einen Schaden der Dampfablation durch das häufigere Auftreten von Exazerbationen. Für die Behandlung mit Airway-Bypass-Stents kann die Leitlinie ebenfalls keinen Vorteil im Vergleich zur Standardbehandlung erkennen, wohingegen sie anders als der vorliegende Abschlussbericht die Mortalitätsdaten aus Come 2015 berücksichtigte (siehe Abschnitt A3.8.3.1) und daraus für die BLVR mit Polymerschaum einen deutlichen Schaden hinsichtlich der Mortalität feststellte.

Da die letztverfügbare Version der deutschen COPD-Leitlinie aus dem Jahr 2007 stammt [2], erübrigt sich eine Diskussion deren Leitlinienaussagen zur bronchoskopischen LVR. Die Neuerstellung dieser S2-Leitlinie durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin soll laut Website der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in 2017 abgeschlossen werden [140].

### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

#### **Publication Bias**

Die Sichtung der systematischen Übersichten, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, ergab Hinweise auf 3 potenziell relevante Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie: Goodnight 2001 [37], Lomas 1999 [38] sowie Vaughan 2004 [39]. Die Studienregisterrecherche ergab eine weitere potenziell relevante Studie zu diesem Vergleich: NCT00018525 [141]. Zu keiner dieser 4 Studien wurden mit der bibliografischen Recherche Vollpublikationen identifiziert.

Es ist anzunehmen, dass es sich bei Vaughan 2004 und Lomas 1999 um die gleiche Studie handelt, da beide Studienregistereinträge in wesentlichen Punkten übereinstimmen: Bei beiden handelt es sich um einen multizentrischen RCT zum Vergleich LVRS versus keine LVRS, der in Großbritannien geplant und im National Research Register registriert wurde (siehe Tabelle 16). Da das britische National Research Register zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr aktiv ist, konnten Inhalt und Status dieses Studienregistereintrags nicht geprüft werden. Somit ist unklar, ob diese Studie abgeschlossen wurde. Weiterhin ist unklar, ob und wenn ja, wie viele Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden. Allerdings erscheint es vor dem Hintergrund, dass diese Studie nicht als eine internationale, sondern eine mit 6 britischen Zentren geplant war [142], wahrscheinlich, dass die Zahl eingeschlossener Patienten ungefähr in der Größenordnung der 5 kleineren Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie lag, also zwischen 30 und 106 Patienten.

Der Studienregistereintrag NCT00018525 (siehe Tabelle 18) stimmt hinsichtlich Ort und Zeitraum der Studiendurchführung mit Goodnight 2001 (siehe Tabelle 16) überein, sodass trotz unbeantworteter Autorenanfrage (siehe Kapitel A7) zu vermuten ist, dass sich beide Quellen auf dieselbe Studie beziehen. Angesichts des Alters des Abstracts von Goodnight 2001 ist davon auszugehen, dass diese Studie zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossen ist. Die Sichtung des Abstracts ergab, dass 60 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

Angesichts der Gesamtzahl der im Bericht eingeschlossenen Patienten zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie ( $n = 1554$ ) wird insgesamt davon ausgegangen, dass die Ergebnisse des vorliegenden Berichts zu diesem Vergleich durch die fehlenden Publikationen zu diesen 2 bis 4 potenziell relevanten Studien nicht nennenswert verzerrt wurden.

Für die bronchoskopischen LVR-Verfahren fanden sich ebenfalls 3 Studienregistereinträge ohne zugehörige Vollpublikation, die bereits abgeschlossen sind beziehungsweise einen unklaren Status aufweisen oder zurückgezogen wurden. Die beiden Vergleiche „BLVR durch

Injektion von Eigenblut versus Kochsalzlösung“ (NCT01528267) [143] und „biologische LVR versus Sham-Kontrolle“ (NCT00716053) [144] untersuchen völlig andere Behandlungsansätze, als im vorliegenden Abschlussbericht dargestellt werden. Daher könnten die Ergebnisse dieser beiden Studien die systematische Übersicht über die LVR-Verfahren möglicherweise ergänzen, nicht aber die Ergebnisse beziehungsweise deren Interpretationen der bereits dargestellten Resultate verändern.

Die Studie „BLVR mittels EBV versus IBV“ (NCT01457833) [145] hingegen stellt den bisher einzigen Vergleich zweier bronchoskopischer Verfahren untereinander dar und könnte zu einer differenzierten Einschätzung der beiden Ventilsysteme beitragen.

### **Arten der Einteilung der Emphysemverteilung in den eingeschlossenen Studien und Subgruppenanalysen nach Emphysemverteilung**

Über die in Kapitel 5 dargelegten nicht verwertbaren SGA der NETT- und der VENT-Studie hinaus war eine SGA abhängig von der Emphysemverteilung denkbar. Diese Emphysemverteilung wurde in den eingeschlossenen Studien, sofern angegeben, im Wesentlichen danach unterschieden, ob das Emphysem homogen oder heterogen in der Lunge verteilt war (Goldstein 2003, Fishman 2003 [NETT], Davey 2015 [BeLieVeR-HiFi], Herth 2012 [VENT], Sciruba 2010 [VENT], TRANSFORM, Valipour 2016 [IMPACT], Deslee 2016 [REVOLENS], Shah 2011 [EASE] und Herth 2016 [STEP-UP]) beziehungsweise danach, ob das Emphysem vornehmlich in einem der Lungenlappen vorlag (Prädominanz) oder nicht (Geddes 2000, Fishman 2003 [NETT], OBEST, Ninane 2012, Wood 2014, Eberhardt 2012, Herth 2016 [STEP-UP] und Come 2015). Einzig in der NETT-Studie wurden Emphyseme sowohl in homogene versus heterogene als auch in oberlappenbetonte versus nicht oberlappenbetonte Emphyseme eingeteilt. In keiner dieser Studien (einschließlich der NETT-Studie) wurde jedoch angegeben, wie zwischen dem Vorliegen einer Prädominanz und dem Fehlen derselben unterschieden wurde. Die Begriffe „Prädominanz“ und „oberlappenbetont“ legen nahe, dass Emphyseme mit einer Prädominanz in einem der Lungenlappen (zum Beispiel oberlappenbetonte Emphyseme) als eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme zu verstehen sind und somit oberlappenbetonte Emphyseme keine homogenen Emphyseme sind. Diese Interpretation gilt jedoch nicht für die NETT-Studie. So wiesen nach den Angaben von Fishman 2003 innerhalb der Nichthochrisikogruppe nahezu 30 % der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem ein homogenes Lungenemphysem auf und umgekehrt wurde bei ungefähr 45 % der Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem dieses gleichzeitig als oberlappenbetont eingestuft.

Mehreren Definitionen (siehe Tabelle 231) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem ist gemein, dass hinsichtlich der Schwere des Emphysems nicht der absolute Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen bestimmt wurde, sondern die Schwere des Emphysems der betrachteten Lungenbereiche kategorisiert und anschließend der Abstand zwischen den Kategorien bestimmt wurde. Dieses Vorgehen führte dazu, dass einige Emphyseme als heterogen eingestuft wurden, die tatsächlich eine homogene Verteilung aufwiesen, und dass umgekehrt einige Emphyseme als

homogen eingestuft wurden, die tatsächlich eine heterogene Verteilung aufwiesen. Einzig bei den meisten aktuellen Studien (Klooster 2015 [STELVIO], TRANSFORM, Valipour 2016 [IMPACT] und Herth 2016 [STEP-UP]) wurde der absolute Unterschied der zerstörten Lungenlappenanteile als Kriterium zur Einteilung des Emphysemtyps herangezogen. Jedoch variierten auch hier die Schwellenwerte zwischen 10 und 15 Prozentpunkten und bezogen sich teils auf die Differenz zwischen den ipsilateralen Ober- und Unterlappen, teils auf die direkt aneinander angrenzenden Lungenlappen. Aufgrund dieser variierenden und nicht trennscharfen Definition von homogenen und heterogenen Emphysemen wurde auf eine eigene Berechnung von Subgruppenergebnissen anhand der Emphysemverteilung verzichtet.

**Einteilung der Emphysemverteilung in homogene versus heterogene Emphyseme**

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme <sup>a</sup>
Goldstein 2003	LVRS	die obere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (es ist unklar, ob diese deckungsgleich mit den oberen und unteren Lungenlappen waren)	Der Emphysemgrad der wurde visuell eingestuft auf einer 6-stufigen Skala: kein Emphysem, leicht, leicht bis mittel, mittel, mittelschwer und schwer.	Ein Lungenemphysem wurde dann als heterogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen der oberen und der unteren Lungenzone beider Lungenflügel mindestens 2 Punkte betrug.	21 Prozentpunkte (zum Beispiel: 20 % = Stufe 1 versus 41 % = Stufe 3) <sup>b</sup> .	39 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 40 % = Stufe 2) <sup>b</sup>	heterogen
Fishman 2003 (NETT)	LVRS	die obere, mittlere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (diese waren nicht deckungsgleich mit den Lungenlappen)	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem dann als heterogen eingestuft, wenn der visuell geschätzte Unterschied zwischen den 3 Zonen in beiden Lungenflügeln mindestens 2 Punkte betrug.	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)	heterogen

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme <sup>a</sup>
Herth 2012 und Scirba 2010 (VENT)	BLVR mit EBV, unilateral	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt. Der auf diese Weise ermittelte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem wurde dann als heterogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen dem oberen und dem unteren Lungenlappen beider Lungenflügel mindestens 1 Punkt betrug.	1 Prozentpunkt (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 26 % = Stufe 2)	24 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 25 % = Stufe 1)	heterogen
Klooster 2015 (STELVIO)	BLVR mit EBV, unilateral	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die Emphysemanteile zwischen dem oberen und unteren Lungenlappen um mindestens 15 % unterschieden. Lag die Differenz unter 15 %, so wurde es als homogenes Emphysem eingestuft.	15 Prozentpunkte	< 15 Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)



Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Untersuchtes LVR-Verfahren</b>	<b>Betrachtete Lungenbereiche</b>	<b>Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen</b>	<b>Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems</b>	<b>Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen</b>	<b>Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen</b>	<b>Einstufung hybrider Emphyseme<sup>a</sup></b>
TRANS-FORM	BLVR mit EBV, unilateral	k. A.	Keine explizite Angabe. Es ist wahrscheinlich, dass der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes per CT bestimmt wurde.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die durch das Emphysem zerstörten Lungenlappenanteile zwischen dem Ziel- und dem daran angrenzenden Lungenlappen um $\geq 10\%$ unterschieden. Lag die Differenz bei $< 10\%$ , so wurde es als homogenes Emphysem eingestuft und der Patient aus der Studie ausgeschlossen.	10 Prozentpunkte	$< 10$ Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Untersuchtes LVR-Verfahren</b>	<b>Betrachtete Lungenbereiche</b>	<b>Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen</b>	<b>Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems</b>	<b>Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen</b>	<b>Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen</b>	<b>Einstufung hybrider Emphyseme<sup>a</sup></b>
Valipour 2016 (IMPACT)	BLVR mit EBV, unilateral	ipsilaterale Lungenlappen im Vergleich zueinander	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die durch das Emphysem zerstörten Lungenlappenanteile zwischen dem Ziel- und dem daran angrenzenden Lungenlappen um > 15 % unterschieden. Lag die Differenz bei ≤ 15 %, so wurde es als homogenes Emphysem eingestuft.	> 15 Prozentpunkte	15 Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme <sup>a</sup>
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	BLVR mit EBV, unilateral	die obere, mittlere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (es ist unklar, ob diese deckungsgleich mit den Lungenlappen waren)	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem dann als homogen eingestuft, wenn der visuell geschätzte Unterschied zwischen den 3 Zonen in beiden Lungenflügeln weniger als 1 Punkt betrug.	1 Prozentpunkt (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 26 % = Stufe 2)	24 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 25 % = Stufe 1)	heterogen
Deslee 2016 (REVO-LENS)	BLVR mit Spiralen	alle Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich ipsilaterale Lungenlappen um mehr als 1 Punkt unterschieden.	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme <sup>a</sup>
Shah 2011 (EASE)	BLVR mit Airway-Bypass-Stents	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt. Der auf diese Weise ermittelte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem wurde dann als homogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen dem oberen und dem unteren Lungenlappen mindestens eines der beiden Lungenflügel weniger als 2 Punkte betrug.	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)	homogen
Herth 2016 (STEP-UP)	BLVR mit thermischer Dampf-ablation	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die Lungendichte zwischen dem oberen und dem ipsilateralen unteren Lungenlappen um > 15 % unterschied und zudem eine Lungenblähung vorlag.	> 15 Prozentpunkte	15 Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

a: homogen auf der einen und heterogen auf der kontralateralen Seite der Lunge

b: unter der Annahme, dass die Stufen 1 bis 5 hinsichtlich des Emphysemgrads äquidistant sind (jeweils den gleichen Abstand zueinander aufweisen)

BeLieVeR-HIFi: Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial Valves for Patients with heterogeneous Emphysema and intact interlobar Fissures;

BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; EBV: endobronchiale Ventile; HR-CT: hochauflösende

Computertomografie; HU: Hounsfield Units; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; VENT: Endobronchial

Valve for Emphysema Palliation Trial

#### **A4.4 Würdigung der Stellungnahmen**

Insgesamt wurden 12 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan N14-04) [146]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.6 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 beziehungsweise A2.2 dargestellt.

##### **A4.4.1 Begrenzung auf klinisch relevante LVR-Verfahren und Spezifizierung der zugehörigen Indikationen**

*In mehreren Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass in der aktuellen klinischen Praxis die Ventilimplantation (als Konsequenz aus den Ergebnissen der Studie Eberhardt 2012) ausschließlich unilateral mit vollständiger Okklusion eingesetzt werde und die bilaterale Implantation mit partieller Okklusion als obsolet gelte. Darüber hinaus hätten die Subgruppenergebnisse der beiden VENT-Studien Sciurba 2010 und Herth 2012 gezeigt, dass die unilaterale Ventilimplantation ausschließlich bei Patienten mit vollständigen interlobären Fissuren und somit ohne kollaterale Ventilation indiziert sei. In anderen LVR-Verfahren sei die Indikation hingegen auf heterogene und/oder oberlappenbetonte Lungenemphyseme begrenzt. Daher seien für die vorliegende Nutzenbewertung nur solche Studienergebnisse heranzuziehen, die klinisch relevante LVR-Verfahren bei der entsprechenden Zielpopulation betrachten.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden gemäß der G-BA-Bauftragung sämtliche Verfahren zur LVR bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem betrachtet und getrennt voneinander bewertet. Eine Präselektion auf mögliche relevante Subgruppen oder Verfahren war daher nicht vorgesehen. Zudem fanden sich weder in den Stellungnahmen noch in der wissenschaftlichen Erörterung weiterführende Argumente oder geeignete Studiendaten für einen Korrekturbedarf der Studieneinschlusskriterien oder den Ausschluss einzelner Verfahren.

Wie im Vorbericht dargelegt konnten weder die Subgruppenergebnisse aus den beiden VENT-Studien noch aus der NETT-Studie herangezogen werden, um daraus spezifische

Zielpopulationen für die LVRS beziehungsweise BLVR mit unilateraler Ventilimplantation abzuleiten. Hinsichtlich der spezifischen Bewertung heterogener Emphyseme bestätigten die Stellungnehmenden das Fehlen einer definitorisch einheitlichen Abgrenzung von homogenen zu heterogenen Emphysemtypen, sodass auch hier keine spezifizierte Indikation abgeleitet werden konnte.

Für den vorliegenden Abschlussbericht konnten 3 weitere Studien zum Vergleich von *EBV versus keine zusätzliche Therapie* eingeschlossen werden, die (im Gegensatz zu den VENT-Studien) allesamt ausschließlich Patienten mit vollständigen interlobären Fissuren eingeschlossen hatten. Daher erfolgte ein Interaktionstest hinsichtlich des möglichen Effektmodifikators Fissurenintegrität (siehe Abschnitt A3.6.3.11) getrennt nach Studien mit einem Anteil von Patienten mit intakten Fissuren von < 50 % (beide VENT-Studien Sciruba 2010 und Herth 2012) beziehungsweise von 100 % (Klooster 2015 [STELVIO], TRANSFORM und Valipour 2016 [IMPACT]).

#### **A4.4.2 Interventionsübergreifender Vergleich von Studien mit und ohne Sham-Bronchoskopie als Kontrollintervention**

*In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass eine interventionsübergreifende Interpretation der Ergebnisse des Endpunktes Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie nicht möglich sei, da manche Studien (im Gegensatz zu den meisten Studien ohne zusätzliche Therapie) eine Sham-Bronchoskopie als Kontrollintervention gewählt hatten, die mit bronchoskopiebedingten unerwünschten Ereignissen (zum Beispiel Exazerbationen) einhergingen. Zudem sei in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen, dass beispielsweise in der BLVR mit Spiralen die beobachteten unerwünschten Ereignisse nicht allein auf das Implantat, sondern teils auch auf die hierfür notwendige Bronchoskopie zurückzuführen seien.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die jeweiligen LVR-Verfahren als Behandlungsmethode unter Einschluss aller jeweils erforderlichen Einzelschritte betrachtet. Eine getrennte Bewertung der Effekte, die durch das Implantat beziehungsweise durch die damit zwangsläufig einhergehenden Maßnahmen verursacht werden, ist nicht möglich. Ebenso wenig werden interventionsübergreifende Vergleiche für einzelne Endpunkte angestellt, sondern für jedes Verfahren wird eine separate Nutzen- beziehungsweise Schadensaussage getroffen. Die zusammengelegten Vergleiche EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham werden nur dann getrennt voneinander dargestellt, wenn sich für kurzfristig auftretende unerwünschte Ereignisse (inklusive Exazerbationen) mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Kontrollintervention (mit und ohne Sham-Kontrolle) ergibt und mögliche Unterschiede in den Ergebnissen der UEs aus klinischer Sicht mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die zusätzliche Sham-Bronchoskopie zurückzuführen sind.

#### **A4.4.3 Wahl der relevanten MID für Responderanalysen des 6-Minuten-Geh-Tests und Fehler in der Datenextraktion bei Davey 2015**

*In 5 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass in den bisherigen Publikationen zur LVR für Responderanalysen zum 6-MWT eine MID von 25 beziehungsweise 26 Meter genutzt werde. Daher sei die MID für den 6-MWT im Abschlussbericht entsprechend anzupassen. Darüber hinaus wurde in einer Stellungnahme auf einen Fehler in der Datenextraktion der Ergebnisse des 6-MWT bei Davey 2015 hingewiesen.*

Im Hinblick auf die im Vorbericht zitierte systematische Übersicht der American Thoracic Society [117] und die darin genannte Spanne der MID des 6-MWT von 25 bis 33 Meter wurde die MID des 6-MWT für den Abschlussbericht von 30 auf 25 Meter angepasst und die zugehörigen Ergebnisse wurden berücksichtigt. In der dafür notwendigen Nachextraktion wurde auch der in einer weiteren Stellungnahme genannte Fehler der Datenextraktion bei Davey 2015 korrigiert.

#### **A4.4.4 Durchführbarkeit einer Verblindung der Patienten sowie der behandelnden und auswertenden Personen**

*In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass eine Verblindung der Patienten sowie der behandelnden und auswertenden Personen bei bronchoskopischer LVR nicht möglich sei und daher die Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprechend angepasst werden müsse.*

Selbst in Situationen, wo eine Verblindung unmöglich ist, bedeutet dies nicht, dass die Bewertung des Verzerrungspotenzials angepasst werden muss. Das Verzerrungspotenzial durch mangelnde Verblindung existiert unabhängig davon, um welche Patienten oder um welche Therapie es sich handelt.

#### **A4.4.5 Ableitung der Beleglage zur Mortalität nach LVRS**

*In einer Stellungnahme wurde vorgeschlagen, die beiden separaten Aussagen zur Beleglage zur kurz- (1 Jahr) und mittelfristigen Mortalität (5 Jahre) nach LVRS in einer Aussage zusammenzufassen.*

Die wechselläufigen Effekte nach 1 beziehungsweise nach 5 Jahren stellen aufgrund der hohen Krankheitslast des schweren Lungenemphysems aus Sicht der Betroffenen und der behandelnden Personen ein wichtiges Entscheidungskriterium dar. Daher wird die getrennte Nutzensaussage aus dem Vorbericht für den Abschlussbericht beibehalten.

#### **A4.4.6 Weitere einzuschließende Literatur**

*In mehreren Stellungnahmen wurden diverse Studien genannt, die für den Abschlussbericht einzuschließen sind.*

Alle in den Stellungnahmen aufgeführten Studien mit Einschlussforderung wurden mit den bibliografischen Recherchen abgeglichen und, sofern nicht in diesen enthalten, hinsichtlich



ihrer Relevanz gemäß den definierten Einschlusskriterien im Projekt überprüft. Es fanden sich keine weiteren Publikationen, die nicht bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

## A5 Literatur

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease [online]. 2017 [Zugriff: 28.11.2016]. URL: <http://goldcopd.org/download/326>.
2. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61(5): e1-40.
3. Corris PA. Quality of life and predictions of survival in patients with advanced emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5(4): 659-671.
4. Biedermann A, Köhnlein T. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: eine versteckte Ursache der COPD; Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(26): A1828-A1832.
5. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-1575.
6. Lingemann J. Lungenemphysem COPD: Definition, Diagnostik und Therapien [online]. 05.2015 [Zugriff: 23.02.2015]. (Patienten schreiben für Patienten; Band 2). URL: <https://www.lungenemphysem-copd.de/pages/public/informationen/literatur/broschueren--flyer/index.php>.
7. Artmann F, Hader C, Rühle KH, Rasche K. Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2009; 35(1): 10-17.
8. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoskopische Volumenreduktion bei COPD: eine kritische Bestandsaufnahme. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(49): 827-833.
9. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 1.
10. Falkenstern-Ge RF, Ingerl H, Kohlhäufel M. Severe emphysema treated by endoscopic bronchial volume reduction with lung sealant (AeriSeal). *Case Rep Pulmonol* 2013; 2013: 361391.
11. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. CELEB: lung volume reduction in COPD; surgery vs endobronchial valves [online]. In: ISRCTN Registry. 01.08.2016 [Zugriff: 07.12.2016]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN19684749>.
12. Chinese PLA General Hospital. Endobronchial valve in patients with heterogeneous emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.06.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823223>.

13. PulmonX. To improve lung function and symptoms for emphysema patients using Zephyr EBV (TRANSFORM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022683>.
14. Pulmonx. Pulmonx endobronchial valves used in treatment of emphysema (LIBERATE study) (LIBERATE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.09.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796392>.
15. Spiration. The spiration valve system for the treatment of severe emphysema (SVS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT01989182). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989182>.
16. Spiration. Evaluation of the Spiration valve system for emphysema to improve lung function (EMPROVE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.10.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812447>.
17. Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. Clinical study to evaluate the exercise capacity in patients with severe emphysema treated with coils (CYCLONE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879331>.
18. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-1083.
19. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-2073.
20. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-443.
21. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2007.
22. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1233-1244.
23. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciurba FC, Decamp MM et al. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 937-946.
24. Lee SM, Wise R, Sternberg AL, Tonascia J, Piantadosi S. Methodologic issues in terminating enrollment of a subgroup of patients in a multicenter randomized trial. *Clin Trials* 2004; 1(3): 326-338.

25. Ware JH. The National Emphysema Treatment Trial: how strong is the evidence? *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2055-2056.
26. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL:  
<http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
32. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
34. Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 24.11.2016]. URL:  
[http://handbook.cochrane.org/chapter\\_7/7\\_selecting\\_studies\\_and\\_collecting\\_data.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_7/7_selecting_studies_and_collecting_data.htm).
35. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema: interventional procedures programme [online]. 04.2014 [Zugriff: 30.01.2015]. URL:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>.
36. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT. Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem [online]. 2014 [Zugriff: 02.02.2016]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 131). URL:  
[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta349\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf).

37. Goodnight White S, Jones JW, Baaklini WA, Soltero E, Smithwick P, Sharafkhaneh A et al. Lung volume reduction surgery (LVRS) in patients with severe emphysema: 1 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A486.
38. Lomas DA. A multi-centre randomised controlled trial of lung volume reduction surgery in patients with extensive emphysema. London: National Research Register; 1999.
39. Vaughan R. A multi-centre randomised controlled trial comparing lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation with pulmonary rehabilitation alone, in patients with extensive emphysema. London: National Research Register; 2004.
40. University of Zurich. Mechanisms of vascular damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.10.2014 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020344>.
41. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Emphysema Treatment Trial (NETT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606>.
42. Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.11.2013 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292>.
43. Imperial College London. Bronchoscopic lung volume reduction for patients with emphysema [online]. In: *ISRCTN Registry*. 21.10.2015 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN04761234>.
44. CHU de Reims. Lung volume reduction coil treatment in emphysema: (STICREVOLENS); full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.04.2014 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822795>.
45. Heidelberg University. Unilateral versus bilateral endoscopic lung volume reduction a comparative case study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.04.2011 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852>.
46. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.08.2009 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584>.
47. Uptake Medical. Sequential Segmental Treatment of Emphysema With Upper Lobe Predominance (STEP-UP) Study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.10.2015 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719263>.
48. University Medical Center Groningen. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves using best responder criteria in patients with severe COPD: the STELVIO trial [online]. In: *Nederlands Trial Register*. 03.02.2015 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2876>.

49. Spiration. European multi-center post market study of the IBV Valve System: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2009 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880724>.
50. PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608490>.
51. Broncus Technologies. EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2011 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612>.
52. PneumRx. Randomized comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to standard of care for the treatment of emphysema (RESET Study): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2014 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334307>.
53. Pulmonx. Improving patient outcomes by selective implantation of the Zephyr EBV-study (IMPACT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025205>.
54. Pulmonx International. Multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Einfach-Crossover-Untersuchung zur Evaluierung der Therapie mit Endobronchialventilen (Endobronchial Valve - EBV) vs. Therapiestandard (Standard of Care - SoC) bei homogenem Lungenemphysem (IMPACT) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 18.03.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: [http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00006980](http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00006980).
55. Spiration. Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the IBV Valve system for the treatment of severe emphysema (IBV Valve): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007>.
56. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39(6): 1334-1342.
57. Spiration. A prospective, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the performance of the IBV Valve System for the treatment of severe emphysema: final european study clinical report; revision AA [unveröffentlicht]. 2011.
58. PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: CLN0009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
59. PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: study CLN0008-01; final report [unveröffentlicht]. 2014.

60. PulmonX. A multi-center, prospective, randomized, controlled trial of endobronchial valve therapy vs. Standard of care in heterogeneous emphysema: TRANSFORM study 630-0015; preliminary clinical report [unveröffentlicht]. 2016.
61. PulmonX. A multicenter, prospective, randomized, controlled, one-way crossover investigation of endobronchial valve (EBV) therapy vs. Standard of care (SoC) in homogeneous emphysema: IMPACT study 630-0014; preliminary clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2016.
62. Emphasys Medical. Vent pivotal trial: endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial; study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
63. Emphasys Medical. VENT: study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2008.
64. Emphasys Medical. International endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (Zephyr EBV Europe): study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
65. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (VENT): Zephyr-EBV Europe; study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2007.
66. Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for hyperInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): clinical protocol [online]. 15.01.2013 [Zugriff: 24.09.2015]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/46/3/651.long>.
67. Hopkinson N. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HiFi trial): Version 2 [online]. 03.06.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf).
68. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) investigational plan / study protocol [online]. 22.10.2004 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4405b1-04-Clinical%20Study%20Protocol.pdf>.
69. PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: CLN0008-01.p.D; clinical trial protocol; version 2 [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3\\_RESET\\_STUDY\\_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf](http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3_RESET_STUDY_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf).
70. Strange C, Herth FJF, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. BMC Pulm Med 2007; 7: 10.

71. Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, Schneiter D, Weder W, Kohler M. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(3): 307-314.
72. Sievi NA, Clarenbach CF, Kohler M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Respiration* 2016; 91(4): 288-295.
73. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 239-245.
74. Lim E, Ali A, Cartwright N, Sousa I, Chetwynd A, Polkey M et al. Effect and duration of lung volume reduction surgery: mid-term results of the Brompton trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(3): 188-192.
75. Goldstein RS, Todd TRJ, Guyatt G, Keshavjee S, Dolmage TE, Van Rooy S et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(5): 405-410.
76. Dolmage TE, Waddell TK, Maltais F, Guyatt GH, Todd TRJ, Keshavjee S et al. The influence of lung volume reduction surgery on exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 269-274.
77. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116(6): 1750-1761.
78. Kozora E, Emery CF, Ellison MC, Wamboldt FS, Diaz PT, Make B. Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest* 2005; 128(4): 2653-2663.
79. Kozora E, Emery CF, Zhang L, Hoth KF, Murphy J, Make B. Sequential cognitive skills in emphysema patients following lung volume reduction surgery: a 2-year longitudinal study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(6): 386-391.
80. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 241-251.
81. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-169.
82. Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE, Jorfeldt L, Nilsson F et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128(5): 3489-3499.



83. Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Goeree R, Higgins D, Cox PG et al. A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1): 314-320.
84. Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.
85. Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(4): 1217-1222.
86. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2018-2027.
87. Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 948-953.
88. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P et al. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 275-280.
89. McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, Mullin M, Singh N, Peters H et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 317-321.
90. Brenner M, McKenna R Jr, Gelb A, Osann K, Schein MJ, Panzera J et al. Objective predictors of response for staple versus laser emphysematous lung reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1295-1301.
91. McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M, Deschamps C, Kaiser L, Lee SM et al. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350-1360.
92. Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D. Comparing clinical outcomes in upper versus lower lobe endobronchial valve treatment in severe emphysema. *Respiration* 2015; 90(4): 314-320.
93. Hartman JE, Klooster K, Slebos DJ, Ten Hacken NH. Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in emphysema patients. *Respir Med* 2016; 117: 116-121.
94. Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-2335.

95. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema: results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016.
96. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD 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): 1066-1073.
97. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70(3): 288-290.
98. Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. A randomised controlled study of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures: the BeLieVeR-HiFi study. *Efficacy Mech Eval* 2015; 2(5): V-XIX, 1-34.
99. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1319-1325.
100. Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014; 21(4): 288-297.
101. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJF. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142(4): 900-908.
102. Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(2): 175-184.
103. Deslee G, Barbe C, Bourdin A, Durand-Zaleski I, Dutau H, Jolly D et al. Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in emphysema: STIC REVOLENS [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2012; 29(9): 1157-1164.
104. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(20): 2178-2189.
105. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 233-240.

106. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-662.
107. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti E, Voelker K, Levine B et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.
108. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(3): 185-193.
109. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): e44-e45.
110. Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJ et al. Lung volume reduction with vapor ablation in the presence of incomplete fissures: 12-month results from the STEP-UP randomized controlled study. *Respiration* 2016; 92(6): 397-403.
111. Valipour A, Herth FJ, Eberhardt R, Shah PL, Gupta A, Barry R et al. Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 190.
112. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 2): S77-S121.
113. Canadian Thoracic Society Workshop Group. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1992; 147(4): 420-428.
114. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *Chest* 1998; 113(3): 619-624.
115. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD* 2005; 2(1): 105-110.
116. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
117. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1447-1478.
118. Sutherland ER, Make BJ. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *COPD* 2005; 2(1): 137-141.

119. Beck AT, Steer RA. Beck depression inventory manual. San Antonio: Psychological Corporation; 1987.
120. Ramanaiah NV, Franzen M, Schill T. A psychometric study of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Pers Assess* 1983; 47(5): 531-535.
121. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-887.
122. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
123. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
124. Schunemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, Guyatt GH. Measurement properties and interpretability of the chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *COPD* 2005; 2(1): 81-89.
125. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-586.
126. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34(4): 281-286.
127. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
128. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2): 416-469.
129. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-654.
130. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. SF-12v2: how to score version 2 of the SF-12 health survey (with a supplement documenting version 1). Lincoln: QualityMetric; 2002.
131. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: [http://www.euroqol.org/fileadmin/user\\_upload/Documenten/PDF/Folders\\_Flyers/EQ-5D-5L\\_UserGuide\\_2015.pdf](http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf).
132. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 195-203.
133. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005; 2(1): 99-103.

134. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 347-365.
135. Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 148.
136. Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (10): CD001001.
137. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
138. Breuer J, Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem: systematischer Review [online]. 03.2014 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD\\_20\\_Update2014.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD_20_Update2014.pdf).
139. Riise GC, Bergh C, Dellborg C, Liljegren A, Svanberg T, Thylén A et al. Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [online]. 04.2013 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Endobronchial%20lung%20volume%20reduction%20in%20patients%20with%20severe%20chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease%202013-04-18.pdf>.
140. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/020-006.html>.
141. VA Office of Research and Development. Lung Volume Reductions Surgery (LVRS) Study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.01.2009 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT00018525). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018525>.
142. Sharples L, Lomas D, Caine N, Wells F. Lung-volume reduction. *Lancet* 2001; 357(9268): 1621.
143. Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust. Bronchoscopic lung volume reduction using blood: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.12.2013 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT01528267). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528267>.
144. Aeris Therapeutics. Phase 3 study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) system in advanced Upper Lobe Predominant (ULP) emphysema: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2010 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT00716053). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716053>.

145. University of Heidelberg. Implantation of endobronchial valves versus intrabronchial valves in patients with severe heterogeneous emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.10.2011 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT01457833). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457833>.

146. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan; Auftrag N14-04 [online]. 09.10.2015 [Zugriff: 15.09.2016]. URL: [https://www.iqwig.de/download/N14-04\\_DWA-vBP\\_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf](https://www.iqwig.de/download/N14-04_DWA-vBP_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf).

147. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

148. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### Clarenbach 2015

Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, Schneiter D, Weder W, Kohler M. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(3): 307-314.

Sievi NA, Clarenbach CF, Kohler M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Respiration* 2016; 91(4): 288-295.

University of Zurich. Mechanisms of vascular damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.10.2014 [Zugriff: 28.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020344>.

#### Come 2015 (ASPIRE)

Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for hyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): clinical protocol [online]. 15.01.2013 [Zugriff: 24.09.2015]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/46/3/651.long>.

Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.11.2013 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292>.

Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-662.

#### Criner 1999

Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2018-2027.

#### Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)

Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70(3): 288-290.

Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD 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): 1066-1073.

Hopkinson N. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HIFi trial): Version 2 [online]. 03.06.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf\\_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf).

Imperial College London. Bronchoscopic lung volume reduction for patients with emphysema [online]. In: ISRCTN Registry. 21.10.2015 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN04761234>.

Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. A randomised controlled study of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures: the BeLieVeR-HIFi study. *Efficacy Mech Eval* 2015; 2(5): V-XIX, 1-34.

### **Deslee 2016 (REVOLENS)**

CHU de Reims. Lung volume reduction coil treatment in emphysema: (STICREVOLENS); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.04.2014 [Zugriff: 28.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822795>.

Deslee G, Barbe C, Bourdin A, Durand-Zaleski I, Dutau H, Jolly D et al. Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in emphysema: STIC REVOLENS [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2012; 29(9): 1157-1164.

Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(2): 175-184.

### **Eberhardt 2012**

Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJF. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142(4): 900-908.

Heidelberg University. Unilateral versus bilateral endoscopic lung volume reduction a comparative case study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.04.2011 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852>.

### **Fishman 2003 (NETT)**

Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116(6): 1750-1761.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-2073.

Kozora E, Emery CF, Ellison MC, Wamboldt FS, Diaz PT, Make B. Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest* 2005; 128(4): 2653-2663.



Kozora E, Emery CF, Zhang L, Hoth KF, Murphy J, Make B. Sequential cognitive skills in emphysema patients following lung volume reduction surgery: a 2-year longitudinal study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(6): 386-391.

Lee SM, Wise R, Sternberg AL, Tonascia J, Piantadosi S. Methodologic issues in terminating enrollment of a subgroup of patients in a multicenter randomized trial. *Clin Trials* 2004; 1(3): 326-338.

National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-1083.

National Heart, Lung, and Blood Institute. National Emphysema Treatment Trial (NETT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.04.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606>.

Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-443.

Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 241-251.

Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-169.

### **Geddes 2000**

Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 239-245.

Lim E, Ali A, Cartwright N, Sousa I, Chetwynd A, Polkey M et al. Effect and duration of lung volume reduction surgery: mid-term results of the Brompton trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(3): 188-192.

### **Goldstein 2003**

Dolmage TE, Waddell TK, Maltais F, Guyatt GH, Todd TRJ, Keshavjee S et al. The influence of lung volume reduction surgery on exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 269-274.

Goldstein RS, Todd TRJ, Guyatt G, Keshavjee S, Dolmage TE, Van Rooy S et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(5): 405-410.

### **Herth 2016 (STEP-UP)**

Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJ et al. Lung volume reduction with vapor ablation in the presence of incomplete fissures: 12-month results from the STEP-UP randomized controlled study. *Respiration* 2016; 92(6): 397-403.

Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(3): 185-193.

Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): e44-e45.

Uptake Medical. Sequential Segmental Treatment of Emphysema With Upper Lobe Predominance (STEP-UP) Study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.10.2015 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719263>.

Valipour A, Herth FJ, Eberhardt R, Shah PL, Gupta A, Barry R et al. Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 190.

### **Hillerdal 2005**

Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE, Jorfeldt L, Nilsson F et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128(5): 3489-3499.

### **Klooster 2015 (STELVIO)**

Hartman JE, Klooster K, Slebos DJ, Ten Hacken NH. Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in emphysema patients. *Respir Med* 2016; 117: 116-121.

Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-2335.

University Medical Center Groningen. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves using best responder criteria in patients with severe COPD: the STELVIO trial [online]. In: *Nederlands Trial Register*. 03.02.2015 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2876>.

### **McKenna 1996**

Brenner M, McKenna R Jr, Gelb A, Osann K, Schein MJ, Panzera J et al. Objective predictors of response for staple versus laser emphysematous lung reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1295-1301.

McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, Mullin M, Singh N, Peters H et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 317-321.

#### **McKenna 2004**

McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M, Deschamps C, Kaiser L, Lee SM et al. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350-1360.

#### **Miller 2006 (CLVR)**

Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(4): 1217-1222.

Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.

Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Goeree R, Higgins D, Cox PG et al. A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1): 314-320.

#### **Ninane 2012**

Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1319-1325.

Spiration. European multi-center post market study of the IBV Valve System: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.06.2009 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880724>.

Spiration. A prospective, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the performance of the IBV Valve System for the treatment of severe emphysema: final european study clinical report; revision AA [unveröffentlicht]. 2011.

#### **OBEST**

Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.

#### **Pompeo 2000**

Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P et al. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 275-280.

Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 948-953.

### **Sciurba 2016 (RENEW)**

PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.04.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608490>.

PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: CLN0009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(20): 2178-2189.

### **Shah 2011 (EASE)**

Broncus Technologies. EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2011 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612>.

Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti E, Voelker K, Levine B et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378(9795): 997-1005.

Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. BMC Pulm Med 2011; 11: 1.

### **Shah 2013 (RESET)**

PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: CLN0008-01.p.D; clinical trial protocol; version 2 [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3\\_RESET\\_STUDY\\_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf](http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3_RESET_STUDY_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf).

PneumRx. Randomized comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to standard of care for the treatment of emphysema (RESET Study): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2014 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334307>.

PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: study CLN0008-01; final report [unveröffentlicht]. 2014.

Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1(3): 233-240.

## **TRANSFORM**

PulmonX. To improve lung function and symptoms for emphysema patients using Zephyr EBV (TRANSFORM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022683>.

PulmonX. A multi-center, prospective, randomized, controlled trial of endobronchial valve therapy vs. Standard of care in heterogeneous emphysema: TRANSFORM study 630-0015; preliminary clinical report [unveröffentlicht]. 2016.

## **Valipour 2016 (IMPACT)**

PulmonX. A multicenter, prospective, randomized, controlled, one-way crossover investigation of endobronchial valve (EBV) therapy vs. Standard of care (SoC) in homogeneous emphysema: IMPACT study 630-0014; preliminary clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2016.

PulmonX. Improving patient outcomes by selective implantation of the Zephyr EBV-Study (IMPACT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025205>.

Pulmonx International. Multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Einfach-Crossover-Untersuchung zur Evaluierung der Therapie mit Endobronchialventilen (Endobronchial Valve - EBV) vs. Therapiestandard (Standard of Care - SoC) bei homogenem Lungenemphysem (IMPACT) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 18.03.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: [http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00006980](http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00006980).

Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema: results from the IMPACT Study. Am J Respir Crit Care Med 2016.

## **VENT: Herth 2012 und Sciruba 2010**

Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D. Comparing clinical outcomes in upper versus lower lobe endobronchial valve treatment in severe emphysema. Respiration 2015; 90(4): 314-320.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) investigational plan / study protocol [online]. 22.10.2004 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4405b1-04-Clinical%20Study%20Protocol.pdf>.

Emphasys Medical. International endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (Zephyr EBV Europe): study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (VENT): Zephyr-EVB Europe; study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Vent pivotal trial: endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial; study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Emphasys Medical. VENT: study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2008.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.08.2009 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584>.

Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39(6): 1334-1342.

Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010; 363(13): 1233-1244.

Strange C, Herth FJF, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. BMC Pulm Med 2007; 7: 10.

#### **Wood 2014**

Spiration. Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the IBV Valve system for the treatment of severe emphysema (IBV Valve): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007>.

Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. J Bronchology Interv Pulmonol 2014; 21(4): 288-297.

#### **A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Banerjee S, Babidge W, Cuncins Hearn A, Miller J, Noorani HZ, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema [online]. 11.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Overviews; Band 17). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/410\\_LVRS\\_to\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/410_LVRS_to_e.pdf).

2. Banerjee S, Babidge W, Miller J, Smith J, Noorani HZ, Cuncins Hearn A et al. Comparison of lung volume reduction surgery with medical management for emphysema. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004. (Technology Reports; Band 48). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176\\_lvrs\\_tr\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176_lvrs_tr_e.pdf).

3. Banerjee S, Babidge W, Noorani HZ, Cuncins Hearn A, Miller J, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema: systematic review of studies comparing different procedures [online]. 08.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Reports; Band 57). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176a\\_lvrs\\_tr\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176a_lvrs_tr_e.pdf).
4. Berger RL, Wood KA, Cabral HJ, Goodnight-White S, Ingenito EP, Gray A et al. Lung volume reduction surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Treat Respir Med* 2005; 4(3): 201-209.
5. Brabandt H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid health technology assessment [online]. 16.07.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. (KCE Reports; Band 114C). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20091027339.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027339.pdf).
6. Breuer J, Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem: systematischer Review [online]. 03.2014 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD\\_20\\_Update2014.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD_20_Update2014.pdf).
7. Choi M, Lee WS, Lee M, Jeon K, Sheen S, Jheon S et al. Effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction using unilateral endobronchial valve: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 703-710.
8. Herranz M, Atienza G. Endobronchial valves in the treatment of diffuse heterogeneous-type pulmonary emphysema [Spanisch] [online]. 04.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: [http://www.sergas.es/docs/avalia-t/ct2009\\_04\\_valvulas\\_eb.pdf](http://www.sergas.es/docs/avalia-t/ct2009_04_valvulas_eb.pdf).
9. Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 148.
10. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 481-491.
11. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2014; 11(4): 237-245.
12. Licker M, Spiliopoulos A, Gressier M, Clergue F. Surgery for lung volume reduction [Französisch]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18(2): 196-210.
13. Liu H, Xu M, Xie Y, Gao J, Ni S. Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: a meta analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7(3): 320-328.
14. Mark D. Lung volume reduction surgery for severe emphysema. *TEC Assessment Program* 2003; 18(17): 1-21.

15. Medical Services Advisory Committee. Lung volume reduction surgery: assessment report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2001. (MSAC Applications; Band 1011). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/\\$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf).
16. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema: interventional procedures programme [online]. 04.2014 [Zugriff: 30.01.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>.
17. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT. Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem [online]. 2014 [Zugriff: 02.02.2016]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 131). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta349\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf).
18. Riise GC, Bergh C, Dellborg C, Liljegren A, Svanberg T, Thylén A et al. Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [online]. 04.2013 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Endobronchial%20lung%20volume%20reduction%20in%20patients%20with%20severe%20chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease%202013-04-18.pdf>.
19. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ, Smith JA, Matar KS, Snell GI et al. Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 641-648.
20. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
21. Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (10): CD001001.
22. Young J, Hyde C, Fry Smith A, Gold L. Lung volume reduction surgery for chronic obstructive pulmonary disease with underlying severe emphysema: a west midlands development and evaluation committee report. Birmingham: University of Birmingham; 1999. URL: <http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/1999/lungvolreport.pdf>.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**

#### **E1**

1. Saritas A, Saritas PU, Kurnaz MM, Beyaz SG, Ergonenc T. The role of fiberoptic bronchoscopy monitoring during percutaneous dilatational tracheostomy and its routine use into tracheotomy practice. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(1): 83-89.



## E2

1. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V et al. Modifying post-operative medical care after EBV implant may reduce pneumothorax incidence. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128097.
2. Kent MS, Ridge C, O'Dell D, Lo P, Whyte R, Gangadharan SP. The accuracy of computed tomography to predict completeness of pulmonary fissures: a prospective study. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(5): 696-700.
3. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU et al. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012; 81(12): 4161-4166.
4. Lim HJ, Weinheimer O, Wielputz MO, Dinkel J, Hielscher T, Gompelmann D et al. Fully automated pulmonary lobar segmentation: influence of different prototype software programs onto quantitative evaluation of chronic obstructive lung disease. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151498.
5. Ostridge K, Williams N, Kim V, Bennett M, Harden S, Welch L et al. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD. *Thorax* 2016; 71(2): 126-132.
6. Segal LN, Clemente JC, Wu BG, Wikoff WR, Gao Z, Li Y et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax* 02.08.2016 [Epub ahead of print].
7. Zhong HJ, Wang W, Zhao B, Yang TD. Permissive hypercapnia combined with low-level PEEP in bullous emphysema patient undergoing cardiac surgery: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(2): 4680-4684.

## E3

1. Emirgil C, Sobol BJ, Norman J, Moskowitz E, Goyal P, Wadhvani B. A study of the long-term effect of therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1969; 47(3): 367-377.
2. Hazelrigg SR, Boley TM, Naunheim KS, Magee MJ, Lawyer C, Henkle JQ et al. Effect of bovine pericardial strips on air leak after stapled pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(6): 1573-1575.
3. Pompeo E, Rogliani P, Tacconi F, Dauri M, Saltini C, Novelli G et al. Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(1): 47-54.e1.
4. Rathinam S, Naidu BV, Nanjaiah P, Loubani M, Kalkat MS, Rajesh PB. BioGlue and Peri-strips in lung volume reduction surgery: pilot randomised controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 37.

5. Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, Bellaviti N, Pavoni G, Rosso L. Buttressing staple lines with bovine pericardium in lung resection for bullous emphysema. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32(5): 297-299.
6. Stammberger U, Klepetko W, Stamatis G, Hamacher J, Schmid RA, Wissner W et al. Buttressing the staple line in lung volume reduction surgery: a randomized three-center study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(6): 1820-1825.
7. Vanni G, Tacconi F, Sellitri F, Ambrogi V, Mineo TC, Pompeo E. Impact of awake videothoroscopic surgery on postoperative lymphocyte responses. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(3): 973-978.

#### **E4**

1. Come CE, Divo MJ, San Jose Estepar R, Sciurba FC, Criner GJ, Marchetti N et al. Lung deflation and oxygen pulse in COPD: results from the NETT randomized trial. *Respir Med* 2012; 106(1): 109-119.
2. Criner GJ, Belt P, Sternberg AL, Mosenifar Z, Make BJ, Utz JP et al. Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise. *Chest* 2009; 135(5): 1268-1279.
3. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Minimum clinically important difference in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide among patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2015; 12(1): 31-37.
4. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J et al. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. *Chest* 2005; 128(5): 3221-3228.
5. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R, Murray S, Curtis JL et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(5): 491-499.
6. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2092-2102.
7. Ramsey SD, Blough DK, Sullivan SD. A forensic evaluation of the National Emphysema Treatment Trial using the expected value of information approach. *Med Care* 2008; 46(5): 542-548.
8. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007; 131(3): 823-832.
9. Ramsey SD, Sullivan SD, Kaplan RM. Cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 406-411.

10. Ramsey SD, Sullivan SD, Kaplan RM, Wood DE, Chiang YP, Wagner JL. Economic analysis of lung volume reduction surgery as part of the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3): 995-1002.

11. Snyder ML, Goss CH, Neradilek B, Polissar NL, Mosenifar Z, Wise RA et al. Changes in arterial oxygenation and self-reported oxygen use after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 339-345.

## E5

1. Abdul Aziz KA, Oey IF, Waller DA, Morgan MD, Steiner MC, Singh SJ. Lung volume reduction surgery: the first 200 operations in a UK centre; the benefits of a multidisciplinary strategy and minimally invasive approach. *Thorax* 2010; 65(Suppl 4): A137-A138.

2. Abumossalam AM, El Halaby HA, Abd El khalek AM. Poor man medical pneumoplasty: bronchoscopic lung volume reduction with hot saline versus dissolved doxycycline as a neoteric remedy of pulmonary emphysema. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2016; 65(1): 71-79.

3. André S, Correia JM, Cruz J, De Abreu MC. Emphysema and lung volume reduction surgery: a case report [Portugiesisch]. *Rev Port Pneumol* 2004; 10(2): 155-164.

4. Andrychiewicz A, Gorka K, Reid M, Soja J, Sladek K, Szczeklik W. Modern methods for endoscopic treatment of obstructive pulmonary diseases. *J Asthma* 2015; 52(9): 920-925.

5. Appleton S, Adams R, Porter S, Peacock M, Ruffin R. Sustained improvements in dyspnea and pulmonary function 3 to 5 years after lung volume reduction surgery. *Chest* 2003; 123(6): 1838-1846.

6. Ariyaratnam P, Tcherveniakov P, Milton R, Chaudhuri N. Is preoperative hypercapnia a justified exclusion criterion for lung volume reduction surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 26.10.2016 [Epub ahead of print].

7. Armstrong HF, Dussault NE, Thirapatarapong W, Lemieux RS, Thomashow BM, Bartels MN. Ventilatory efficiency before and after lung volume reduction surgery. *Respir Care* 2015; 60(1): 63-71.

8. Ashino Y, Chida M, Suzuki S, Nasu G, Isogami K, Kubo H et al. Lung function after lobectomy in chronic pulmonary emphysema [Japanisch]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 39(9): 1752-1757.

9. Ayed AK, Al-Shawaf E. A survey of 150 video-assisted thoracoscopic procedures in Kuwait. *Med Princ Pract* 2004; 13(3): 159-163.

10. Bagley PH, Davis SM, O'Shea M, Coleman AM. Lung volume reduction surgery at a community hospital: program development and outcomes. *Chest* 1997; 111(6): 1552-1559.

11. Bakeer M, Abdelgawad TT, El-Metwaly R, El-Morsi A, El-Badrawy MK, El-Sharawy S. Low cost biological lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11(1): 1793-1800.

12. Baldi S, Coni F, Limerutti G, Baccega M, Ruffini E, Solidoro P. Delayed functional improvement after near-fatal bleeding complication following endobronchial valve therapy for emphysema. *Monaldi Arch Chest Dis* 2016; 81(1-2): 748.
13. Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am* 2011; 95(6): 1125-1141.
14. Baysungur V, Tezel C, Ergene G, Sevilgen G, Okur E, Uskul B et al. The autologous pleural buttressing of staple lines in surgery for bullous lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38(6): 679-682.
15. Beckers F, Lange N, Koryllos A, Picchioni F, Windisch W, Stoelben E. Unilateral lobe resection by video-assisted thoracoscopy leads to the most optimal functional improvement in severe emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64(4): 336-342.
16. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J, Lafontaine E, Leblanc P, Passerini L. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest* 2002; 121(6): 1898-1910.
17. Bellemare F, Couture J, Cordeau MP, Leblanc P, Lafontaine E. Anatomic landmarks to estimate the length of the diaphragm from chest radiographs: effects of emphysema and lung volume reduction surgery. *Chest* 2001; 120(2): 444-452.
18. Boley TM, Reid A, Manning B, Markwell S, Vassileva C, Hazelrigg S. Sternotomy or thoracoscopy: pain and postoperative complications after lung volume reduction surgery. *Chest* 2010; 138(4): 827A.
19. Boley TM, Reid AJ, Manning BT, Markwell SJ, Vassileva CM, Hazelrigg SR. Sternotomy or bilateral thoracoscopy: pain and postoperative complications after lung-volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(1): 14-18.
20. Boutou AK, Zoumot Z, Nair A, Davey C, Hansell DM, Jamurtas A et al. The impact of homogeneous versus heterogeneous emphysema on dynamic hyperinflation in patients with severe COPD assessed for lung volume reduction. *COPD* 2015; 12(6): 598-605.
21. Brenner M, McKenna RJ Jr, Chen JC, Osann K, Powell L, Gelb AF et al. Survival following bilateral staple lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 115(2): 390-396.
22. Brochard L, Piquet J, Baldeyrou P, Lecocguic Y, Murciano D, Grenier P et al. Evaluation of the efficacy of the surgical treatment of panlobular emphysema [Französisch]. *Rev Mal Respir* 1986; 3(4): 187-194.
23. Burt BM, Shrager JB. The prevention and management of air leaks following pulmonary resection. *Thorac Surg Clin* 2015; 25(4): 411-419.
24. Cassart M, Hamacher J, Verbandt Y, Wildermuth S, Ritscher D, Russi EW et al. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1171-1175.

25. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1028-1032.
26. Caviezel C, Franzen D, Inci I, Weder W. Emphysemchirurgie: State of the Art 2016. *Zentralbl Chir* 2016; 141(Suppl 1): S26-S34.
27. Champion JK, McKernan JB. Bilateral thoracoscopic stapled volume reduction for bullous vs diffuse emphysema. *Surg Endosc* 1998; 12(4): 338-341.
28. Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Davis GE, Patterson GA et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1323-1331.
29. Chung SCS, Peters MJ, Chen S, Emmett L, Ing AJ. Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: a pilot study. *Respirology* 2010; 15(7): 1079-1083.
30. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(9): 791-798.
31. Dahan M, Salerin F, Berjaud J, Renella Coll J, Gaillard J. Value of hemodynamics in the surgical indications of emphysema [Französisch]. *Ann Chir* 1989; 43(8): 669-672.
32. Date H, Goto K, Souda R, Endou S, Aoe M, Yamashita M et al. Predictors of improvement in FEV1 (forced expiratory volume in 1s) after lung volume reduction surgery. *Surg Today* 2000; 30(4): 328-332.
33. Dauriat G, Mal H, Jebrak G, Brugière O, Castier Y, Camuset J et al. Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficient patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(2): 201-206.
34. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Moretti M, Mercadante E, Mohsen I et al. Bullectomy is comparable to lung volume reduction in patients with end-stage emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(3): 357-362.
35. Decker MR, Leverson GE, Jaoude WA, Maloney JD. Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6): 2651-2658.e1.
36. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014; 69(11): 980-986.
37. Dube BP, Guerder A, Morelot-Panzini C, Laveneziana P. The clinical relevance of the emphysema-hyperinflated phenotype in COPD. *COPD Research and Practice* 2016; 2: 1.

38. Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ, Schuhmann M. Endoscopic bronchial valve treatment: patient selection and special considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10(1): 2147-2157.
39. Falk JA, Martin UJ, Scharf S, Criner GJ. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest* 2007; 132(5): 1476-1484.
40. Falkenstern-Ge RF, Ingerl H, Kohlhaeufel M. Treatment of severe advanced emphysema with volume reduction using lung sealant: a case report of 2 patients. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013; 20(1): 58-62.
41. Fiorelli A, D'Andrilli A, Anile M, Diso D, Poggi C, Polverino M et al. Sequential bilateral bronchoscopic lung volume reduction with one-way valves for heterogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(1): 287-294.
42. Fischel RJ, McKenna RJ Jr, Gelb A, Singh N, Brenner M. Insight on emphysema: the first 300 cases of surgical treatment. *West J Med* 1998; 169(2): 74-77.
43. Friscia ME, Zhu J, Kolff JW, Chen Z, Kaiser LR, Deutschman CS et al. Cytokine response is lower after lung volume reduction through bilateral thoracoscopy versus sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 252-256.
44. Gaissert HA, Trulock EP, Cooper JD, Sundaresan RS, Patterson GA. Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 296-306.
45. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, Jellen PA, Whippo BA, Chiuzaan C et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(3): 717-724.e711.
46. Ginsburg ME, Thomashow BM, Yip CK, DiMango AM, Maxfield RA, Bartels MN et al. Lung volume reduction surgery using the NETT selection criteria. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(5): 1556-1560.
47. Gompelmann D, Eberhardt R, Ernst A, Hopkins P, Egan J, Stanzel F et al. The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013; 86(4): 324-331.
48. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJF. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010; 80(5): 419-425.
49. Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, Snell G, Hopkins P, Baker K et al. Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012; 83(5): 400-406.
50. Goto Y, Kohzuki M, Meguro M, Kurosawa H. Long-term beneficial effects of lung volume reduction surgery on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(2): 157-166.

51. Grosse U, Hetzel J, Gundel L, Gatidis S, Syha R, Schabel C et al. Impact of endobronchial coiling for lung volume reduction on pulmonary volume and attenuation: preinterventional and postinterventional computed tomography-quantification using separate lobe measurements. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38(5): 779-785.
52. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Maturu VN, Dhooria S, Prasad KT et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India* 2013; 30(3): 228-267.
53. Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, Schmid RA, Laube I, Russi EW et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(5): 1792-1798.
54. Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, Ten Hacken NH, Slebos DJ. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* 2015; 20(2): 319-326.
55. Hazelrigg SR, Boley TM, Magee MJ, Lawyer CH, Henkle JQ. Comparison of staged thoracoscopy and median sternotomy for lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(4): 1134-1139.
56. Hernández-Gutiérrez JM, Nodal-Ortega J, Martínez-Alfonso MA, Torres-Peña R, Sarduy-Paneque M. Video-assisted thoracic surgery: applications and perspectives [Spanisch]. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2012; 71(3): 212-218.
57. Herth F, Nitschmann S. Lungenvolumenreduktion mittels Stent bei Lungenemphysem: Exhale-Airway-Stents-for-Emphysema-Studie (EASE). *Internist (Berl)* 2013; 54(3): 373-375.
58. Herth FJ, Nitschmann S. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion bei Lungenemphysem ohne Kollateralventilation: STELVIO-Studie. *Internist (Berl)* 2016; 57(7): 735-736.
59. Herth FJF, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Thorax* 2010; 4(4): 225-231.
60. Hida W, Kurosawa H, Ogawa H, Mizusawa A, Oikawa M, Ebihara S et al. Relief of dyspnea after lung volume reduction in patients with pulmonary emphysema [Japanisch]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1996; 34(Suppl): 169-171.
61. Hilbert P, Litwinenko KP, Niemann B, zur Nieden K. Narkose bei einem Patienten mit Zustand nach endoskopischer Lungenvolumenreduktion: erste anästhesiologische Erfahrungen mit implantierten „Lungenventilen“. *Anaesthesist* 2014; 63(8-9): 656-661.
62. Hogg JC, Chu FSF, Tan WC, Sin DD, Patel SA, Pare PD et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5): 454-459.

63. Hooten WM, Karanikolas M, Swarm R, Huntoon MA. Postoperative pain management following bilateral lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33(5): 591-596.
64. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1346-1351.
65. Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T et al. Small, moderate, and large changes, and the minimum clinically important difference in the University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire. *COPD* 2014; 11(1): 26-32.
66. Iaitskii NA, Varlamov VV, Gorbunkov SD, Akopov AL, Chernyi SM, Lukina OV et al. Results of surgical treatment of generalized emphysema of the lungs [Russisch]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2014; 173(2): 9-13.
67. Ingenito EP, Loring SH, Moy ML, Mentzer SJ, Swanson SJ, Reilly JJ. Physiological characterization of variability in response to lung volume reduction surgery. *J Appl Physiol* 2003; 94(1): 20-30.
68. Iwasaki A, Shirakusa T. Long-term outcomes and possibility of LVRS [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 2003; 61(12): 2200-2204.
69. Iwasaki A, Yosinaga Y, Kawahara K, Shirakusa T. Evaluation of lung volume reduction surgery (LVRS) based on long-term survival rate analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51(5): 277-282.
70. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, Nilsson F, Schersten H, Ricksten SE. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124(5): 1863-1870.
71. Juan Samper G, Ramon Capilla M, Canto Armengod A, Lloret Perez T, Rubio Gomis E, Fontana Sanchis I et al. Body mass, dyspnea, and quality of life as success predictors in emphysema surgery for reduction of pulmonary volume [Spanisch]. *Rev Clin Esp* 2004; 204(12): 626-631.
72. Kaczka DW, Ingenito EP, Body SC, Duffy SE, Mentzer SJ, DeCamp MM et al. Inspiratory lung impedance in COPD: effects of PEEP and immediate impact of lung volume reduction surgery. *J Appl Physiol* 2001; 90(5): 1833-1841.
73. Kaiwa Y, Kurokawa Y. Lung volume reduction surgery for chronic pulmonary emphysema in elderly patients [Japanisch]. *Kyobu Geka* 2005; 58(8 Suppl): 709-713.
74. Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J, Krucylak PE, Baudendistel L, McBride L et al. Hemodynamics and gas exchange after single lung transplantation and unilateral thoracoscopic lung reduction. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(2): 199-208.
75. Kemp SV, Shah PL. An update on bronchoscopic treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22(3): 265-270.



76. Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014; 88(2): 116-125.
77. Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions in severe COPD: improvement of pulmonary function, exercise capacity and quality of life [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A8497.
78. Ko CY, Waters PF. Lung volume reduction surgery: a cost and outcomes comparison of sternotomy versus thoracoscopy. *Am Surg* 1998; 64(10): 1010-1013.
79. Kotloff RM, Tino G, Bavaria JE, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM et al. Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema: a comparison of median sternotomy and thoracoscopic approaches. *Chest* 1996; 110(6): 1399-1406.
80. Kotloff RM, Tino G, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM, Kaiser LR et al. Comparison of short-term functional outcomes following unilateral and bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113(4): 890-895.
81. Kushibe K, Kawaguchi T, Kimura M, Takahama M, Tojo T, Taniguchi S. Exercise capacity after lobectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(3): 398-401.
82. Lammi MR, Marchetti N, Barnett S, Criner GJ. Heterogeneity of lung volume reduction surgery outcomes in patients selected by use of evidence-based criteria. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(6): 1905-1911.
83. Lederer DJ, Thomashow BM, Ginsburg ME, Austin JHM, Bartels MN, Yip CK et al. Lung-volume reduction surgery for pulmonary emphysema: improvement in body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after 1 year. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(6): 1434-1438.
84. Liberator C, Shenoy K, Marchetti N, Criner G. The role of lobe selection on FEV1 response in endobronchial valve therapy. *COPD* 2016; 13(4): 477-482.
85. Magnussen H, Kramer MR, Kirsten AM, Marquette C, Valipour A, Stanzel F et al. Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012; 67(4): 302-308.
86. Malthaner RA, Miller JD. Lung volume reduction surgery: results of a Canadian pilot study. *Can J Surg* 2000; 43(5): 377-383.
87. Mattioli G, Buffa P, Granata C, Fratino G, Rossi G, Ivani G et al. Lung resection in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 1998; 13(1): 10-13.
88. McKenna RJ Jr, Brenner M, Fischel RJ, Gelb AF. Should lung volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1331-1338.

89. McKeough ZJ, Alison JA, Bayfield MS, Bye PTP. Supported and unsupported arm exercise capacity following lung volume reduction surgery: a pilot study. *Chron Respir Dis* 2005; 2(2): 59-65.
90. Mercer K, Follette D, Breslin E, Allen R, Hosono A, Volz B et al. Comparison of functional state between bilateral lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation: a six-month followup study. *Int J Surg Investig* 1999; 1(2): 139-147.
91. Meyers BF, Yusen RD, Guthrie TJ, Patterson GA, Lefrak SS, Davis GE et al. Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(3): 829-835.
92. Miao JB, Hou SC, Li H, Hu B, Wang TY. Clinical study of inflammatory factors in sputum induced early after lung volume reduction surgery. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(18): 1796-1799.
93. Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Cox G, Higgins D, Stubbing D et al. Lung volume reduction for emphysema and the Canadian Lung Volume Reduction Surgery (CLVR) Project. *Can Respir J* 1999; 6(1): 26-32.
94. Mineo D, Ambrogi V, Frasca L, Cufari ME, Pompeo E, Mineo TC. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on glycolipidic hormones. *Chest* 2008; 134(1): 30-37.
95. Mineo D, Ambrogi V, Lauriola V, Pompeo E, Mineo TC. Recovery of body composition improves long-term outcomes after lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2010; 36(2): 408-416.
96. Mineo TC, Pompeo E. Long-term results of tailored lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Clin Ter* 2007; 158(2): 127-133.
97. Mineo TC, Pompeo E, Rogliani P, Villaschi S, Pistolese C, Simonetti G. Thoracoscopic reduction pneumoplasty for severe emphysema: do pleural adhesions affect outcome? *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47(5): 288-292.
98. Montresor E, Fichera M, Bertrand C, Abrescia F, Modena S, Briani F et al. Bullous emphysema of the lung (our experience) [Italienisch]. *Chir Ital* 1989; 41(4-6): 180-191.
99. Munro PE, Bailey MJ, Smith JA, Snell GI. Lung volume reduction surgery in Australia and New Zealand: six years on; registry report. *Chest* 2003; 124(4): 1443-1450.
100. Narsingam S, Bozarth AL, Abdeljalil A. Updates in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med* 2015; 127(7): 758-770.
101. Nathan SD, Edwards LB, Barnett SD, Ahmad S, Burton NA. Outcomes of COPD lung transplant recipients after lung volume reduction surgery. *Chest* 2004; 126(5): 1569-1574.
102. Naunheim KS, Hazelrigg SR, Kaiser LR, Keenan RJ, Bavaria JE, Landreneau RJ et al. Risk analysis for thoracoscopic lung volume reduction: a multi-institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(6): 673-679.

103. Naunheim KS, Kaiser LR, Bavaria JE, Hazelrigg SR, Magee MJ, Landreneau RJ et al. Long-term survival after thoracoscopic lung volume reduction: a multiinstitutional review. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2026-2031.
104. Nielsen K, Gottlieb M, Colella S, Saghir Z, Larsen KR, Clementsen PF. Bronchoscopy as a supplement to computed tomography in patients with haemoptysis may be unnecessary. *Eur Clin Respir J* 2016; 3: 31802.
105. O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Criner GJ. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115(1): 75-84.
106. Oey IF, Lau K, Waller D. An initial experience with a synthetic self-adhesive patch (tissuepatch3) in video-assisted thoracoscopic lung volume reduction surgery (VAT LVRS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(Suppl 1): S12.
107. Oey IF, Morgan MDL, Spyt TJ, Waller DA. Staged bilateral lung volume reduction surgery: the benefits of a patient-led strategy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 846-852.
108. Oey IF, Waller DA, Bal S, Singh SJ, Spyt TJ, Morgan MDL. Lung volume reduction surgery: a comparison of the long term outcome of unilateral vs. bilateral approaches. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(4): 610-614.
109. Ono M, Shindo G, Yagyuu K, Furuse A, Teramoto N, Fukuchi Y. Successful surgical repair of emphysematous giant bullae of the elderly with severely depressed pulmonary function [Japanisch]. *Kyobu Geka* 1993; 46(13): 1166-1169.
110. Orre L, Ivert T. Lung volume reduction surgery must be performed on strict indications, Swedish experiences confirm report on negative results in some patients [Schwedisch]. *Lakartidningen* 2002; 99(43): 4271-4273.
111. Palla A, Desideri M, Rossi G, Bardi G, Mazzantini D, Mussi A et al. Elective surgery for giant bullous emphysema: a 5-year clinical and functional follow-up. *Chest* 2005; 128(4): 2043-2050.
112. Park TS, Hong Y, Lee JS, Oh SY, Lee SM, Kim N et al. Bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valve in advanced emphysema: the first Asian report. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10(1): 1501-1511.
113. Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88(5): 389-398.
114. Pompeo E, Mineo TC. Long-term outcome of staged versus one-stage bilateral thoracoscopic reduction pneumoplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(4): 627-633.
115. Pompeo E, Mineo TC. Two-year improvement in multidimensional body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after nonresectional lung volume reduction surgery in awake patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(6): 1862-1869.

116. Pompeo E, Mineo TC. Awake thoracoscopic bullaplasty. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(Suppl 1): S26.
117. Pompeo E, Mineo TC. Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anaesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(Suppl 2): S73.
118. Pompeo E, Tacconi F, Frasca L, Mineo TC. Awake thoracoscopic bullaplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(6): 1012-1017.
119. Pompeo E, Tacconi F, Mineo TC. Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(4): e51-e58.
120. Porter SH, Ruffin RE, Pfitzner J, Peacock M, Southcott AM, Homan S. Videoscopic lung volume reduction surgery in an Australian public teaching hospital. *Aust N Z J Med* 2000; 30(2): 202-208.
121. Provencher S, Deslauriers J. Late complication of bovine pericardium patches used for lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(6): 1059-1061.
122. Puc MM, Sonnad SS, Shrager JB. Early outcomes after bilateral thoracoscopy versus median sternotomy for lung volume reduction. *Innovations (Phila)* 2010; 5(2): 97-102.
123. Refaely Y, Dransfield M, Kramer MR, Gotfried M, Leeds W, McLennan G et al. Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 20-27.
124. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest* 2007; 131(4): 1108-1113.
125. Roviario GC, Varoli F, Vergani C, Maciocco M. State of the art in thoracoscopic surgery: a personal experience of 2000 videothoracoscopic procedures and an overview of the literature. *Surg Endosc* 2002; 16(6): 881-892.
126. Sciruba FC, Chandra D, Bon J. Bronchoscopic lung volume reduction in COPD lessons in implementing clinically based precision medicine. *JAMA* 2016; 315(2): 139-141.
127. Senbaklavaci O, Wisser W, Jandrasits O, Ozpeker C, Wolner E, Klepetko W. Ergebnisse der lungenvolumenreduzierenden Operation bei diffusem Lungenemphysem. *Chirurg* 1999; 70(8): 909-914.
128. Serna DL, Brenner M, Osann KE, McKenna RJ Jr, Chen JC, Fischel RJ et al. Survival after unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(6): 1101-1109.
129. Sexton P, Garrett JE, Rankin N, Anderson G. Endoscopic lung volume reduction effectively treats acute respiratory failure secondary to bullous emphysema. *Respirology* 2010; 15(7): 1141-1145.

130. Shah PL, Herth FJ, Van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med* 29.09.2016 [Epub ahead of print].
131. Sharafkhaneh A, Goodnight-White S, Officer TM, Rodarte JR, Boriek AM. Altered thoracic gas compression contributes to improvement in spirometry with lung volume reduction surgery. *Thorax* 2005; 60(4): 288-292.
132. Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schäfer H, Hellmann A, Herth FJ. A long-term follow-up investigation of endobronchial valves in emphysema (the LIVE Study): study protocol and six-month interim analysis results of a prospective five-year observational study. *Respiration* 2016; 92(2): 118-126.
133. Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, Blaas S, Deslee G, Gesierich W et al. Bronchoscopic coil treatment for patients with severe emphysema: a meta-analysis. *Respiration* 2015; 90(2): 136-145.
134. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJF, Kerstjens HAM. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142(3): 574-582.
135. Soon SY, Saidi G, Ong MLH, Syed A, Codispoti M, Walker WS. Sequential VATS lung volume reduction surgery: prolongation of benefits derived after the initial operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(1): 149-153.
136. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009; 19(2): 247-253.
137. Sugi K, Kaneda Y, Murakami T, Esato K. The outcome of volume reduction surgery according to the underlying type of emphysema. *Surg Today* 2001; 31(7): 580-585.
138. Tacconi F, Pompeo E, Mineo TC. Duration of air leak is reduced after awake nonresectional lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(5): 822-828.
139. Tee A. Re-emergence of chronic obstructive pulmonary disease: it is time to think COPD differently. *Singapore Med J* 2013; 54(12): 673-677.
140. Teschler H, Stamatis G. NETT bestätigt klare Überlebensvorteile durch Lungenvolumenreduktion beim apikal betonten Emphysem mit eingeschränkter Belastungskapazität. *Pneumologie* 2003; 57(7): 361-362.
141. Thomas P, Massard G, Porte H, Doddoli C, Ducrocq X, Conti M. A new bioabsorbable sleeve for lung staple-line reinforcement (FOREseal): report of a three-center phase II clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(6): 880-885.
142. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N et al. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11(1): 1245-1259.

143. Travaline JM, Furukawa S, Kuzma AM, O'Brien GM, Criner GJ. Bilateral apical vs nonapical stapling resection during lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 114(4): 981-987.
144. Tutic M, Ullrich E, Kestenholz P, Opitz I, Russi EW, Weder W. Risk of lung volume reduction surgery in an established program. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(Suppl 1): S57.
145. Valipour A, Slebos DJ, De Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ et al. Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema; potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014; 87(6): 513-521.
146. Van Agteren JEM, Hnin K, Carson KV, Grosser D, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (4): CD012158.
147. Vaughan P, Oey IF, Steiner MC, Morgan MDL, Waller DA. A prospective analysis of the inter-relationship between lung volume reduction surgery and body mass index. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(6): 839-842.
148. Vejlsted H, Halkier E. Surgical improvement of patients with pulmonary insufficiency due to localized bullous emphysema or giant cysts. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33(6): 335-336.
149. Wakabayashi A. Unilateral thoracoscopic laser pneumoplasty of diffuse bullous emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5(4): 833-850.
150. Weder W, Tutic M, Lardinois D, Jungraithmayr W, Hillinger S, Russi EW et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1): 229-236.
151. Weinstein MS, Martin UJ, Crookshank AD, Chatila W, Vance GB, Gaughan JP et al. Mortality and functional performance in severe emphysema after lung volume reduction or transplant. *COPD* 2007; 4(1): 15-22.
152. Wesseling G. Bronchoscopic lung volume reduction for COPD: not a real solution after all [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016; 160(37): D650.
153. Wilkens H, Demertzis S, König J, Leitnaker CK, Schäfers HJ, Sybrecht GW. Lung volume reduction surgery versus conservative treatment in severe emphysema. *Eur Respir J* 2000; 16(6): 1043-1049.
154. Wisser W, Senbaklavaci O, Ozpeker C, Ploner M, Wanke T, Tschernko E et al. Is long-term functional outcome after lung volume reduction surgery predictable? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(6): 666-672.
155. Wisser W, Tschernko E, Senbaklavaci O, Kontrus M, Wanke T, Wolner E et al. Functional improvement after volume reduction: sternotomy versus videoendoscopic approach. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(3): 822-827.

156. Young J, Fry-Smith A, Hyde C. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. *Thorax* 1999; 54(9): 779-789.

157. Yu H, Wang L, Wu Z, Yang Z. Status of and prospects for bronchoscopic lung volume reduction for patients with severe emphysema. *Biosci Trends* 2016; 10(5): 344-356.

158. Zoumot Z, LoMauro A, Aliverti A, Nelson C, Ward S, Jordan S et al. Lung volume reduction in emphysema improves chest wall asynchrony. *Chest* 2015; 148(1): 185-195.

## **E6**

1. Amin S, Abrazado M, Storer T, Cooper CB. Changes in dynamic hyperinflation and dead space ventilation after bronchial valve placement. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): A3579.

2. Armstrong HF, Dussault NE, Thirapatarapong W, Bartels MN. Does lung volume reduction surgery improve ventilatory efficiency? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1): A4321.

3. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical. A systematic review of lung volume reduction surgery. Stepney: ASERNIP -S; 1999.

4. Babidge W. A systematic review of lung volume reduction surgery (update and re-appraisal). Stepney: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical; 2000.

5. Bartels MN, Gerardo RE, Layton AM, Downey JA, Demeersman RE. Effects on ventilation of lung volume reduction surgery in emphysema. *FASEB J* 2009; 23(Suppl): 955.10.

6. Benzo R, Heinzer R, Kaplan R, Martinez F, Wise R, Make B et al. Effect of lung volume reduction surgery (LVRS) on the decline of health related quality of life (HRQL). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 2(Abstract Issue): A812.

7. Coxson HO, Springmeyer S, Nader DA, Elstad MR, Chan A, Gonzalez X. Bronchial valve treatment of emphysema: lung volume reduction in a double-blind randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(1): A2903.

8. Daies MG, Koyama H, Hensel DM, Pastorino U, Pepper J, Goldstraw P et al. Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema: results of a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A585.

9. Dolmage TE, Goldstein RS, Todd TR, Guyatt G, Rooy S, Krip B et al. The influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on exercise in patients with COPD [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.

10. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heußel CP, Herth FJF. Unilateral vs. bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema: a comparative randomised case study [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
11. Elstad MR, Nader D, Ninane V, Gonzalez X, Springmeyer SC. Bronchial valve treatment of emphysema-reducing pneumothorax by allowing collateral ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5856.
12. Ernst A, Herth FJ, McLennaan G, Kovitz KL, Marquette C, Goldin J. Contribution of technical success of valve placement to functional outcome in endobronchial lung volume reduction [Poster]. American Thoracic Society International Conference; 16.-21.05.2008; Toronto, Kanada.
13. Ferrer NB, Marmay AJ, Gaughan JP, DeCamp M, Krasna M, Mosenifar Z. Changes in respiratory muscle strength after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5422.
14. Goldstein RS, Todd TRJ, Keshavjee S, Dolmage TE, Rooy S, Guyatt GH et al. The influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
15. Goldstraw P, Davies MG, Koyama H, Hansell DM, Bott J, Argent P et al. Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema: results of a randomised, controlled trial. *Thorax* 1999; 54(Suppl 3): A4.
16. Goodnight White S, Jones JW, Baaklini WA, Soltero E, Smithwick P, Sharafkhaneh A et al. Lung volume reduction surgery (LVRS) in patients with severe emphysema: 1 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A486.
17. Herth FJ, Marquette C, Ernst A, Gasparini S, Valipour A, Criner GJ et al. Endobronchial valves for emphysema palliation trial: the Euro vent trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): A1566.
18. Hopkins P, Chambers D, Carle A, Holsworth L, Westall G, Snell G. Vapor trial: 12 months efficacy and safety following endoscopic thermal vapor ablation (intervaportm) for heterogeneous emphysema. *Respirology* 2012; 17(Suppl 1): 15.
19. Hopkins P, Lowe N, Chambers D, Williams T, Westall G, Carle A. The vapor dose effect of bronchoscopic thermal vapor ablation in patients with upper lobe predominant emphysema. *Respirology* 2011; 16(Suppl s1): 14.
20. Institute for Clinical Systems Improvement. Lung volume reduction surgery for emphysema. Bloomington: ICSI; 2003.



21. Kim V, Criner G, Chatila W, Martin U, Krachman S. Effects of lung volume reduction surgery (LVRS) on the correlation between awake gas exchange and nocturnal oxygenation in patients with severe emphysema [Poster]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
22. Kretschman D, Kim V, DeCamp M, Gaughan J, Criner GJ. Improved ventilatory efficiency (VE/VCO<sub>2</sub>) after LVRS is associated with weight gain. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5176.
23. Lopez-Porrás M, Congregado M, Moreno-Merino S, Trivino A, Cozar F, Gallardo G et al. Comparative study of staple-line buttress in preventing air leaks. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(Suppl 1): S30.
24. Martínez FJ, Andrel A, Benditt J, Naunheim K, Criner G, Make B et al. Six month change in modified BODE (mBODE) predicts mortality after lung volume reduction surgery (LVRS). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(Abtract Issue): A118.
25. Martínez FJ, Andrel A, Benditt J, Naunheim K, Make B, Criner G et al. Change in modified BODE (mBODE) in severe emphysema patients treated medically or with lung volume reduction surgery (LVRS). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(Abtract Issue): A119.
26. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT, Bayfield MS. The effect of lung volume reduction surgery (LVRS) on arm exercise capacity and resting energy expenditure [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
27. Mysore S, Tiong LU, Carson KV, Hensley MJ, Smith BJ, Davies H. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema: a Cochrane meta-analysis. *Respirology* 2013; 18(Suppl s2): 19.
28. Ninane V. European multicenter blinded and randomized study design to evaluate the effectiveness of bronchoscopic airway valve placement for the treatment of advanced emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30(Suppl 51): 106s.
29. Ninane V, Bezzi M, Geltner C, Gottlieb J, Seijo L, Munavvar M et al. The European multicenter, single blinded and randomized study of bronchial valves for the treatment of advanced emphysema: procedural results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5164.
30. Ninane V, Bezzi M, Geltner C, Gottlieb J, Seijo L, Munavvar M et al. Initial safety evaluation of a European multicenter, single blinded and randomized study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A1498.
31. Ninane V, Geltner C, Gottlieb J, Welte T, Rosell A, Seijo L et al. Update on the European multicenter, blinded and randomized study of bronchoscopic placement of valves for the treatment of severe emphysema [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 04.-08.10.2008; Berlin, Deutschland.

32. Ramsey SD, Kaplan RM, Schwartz JS. Economic analysis of lung volume reduction surgery as part of the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A786.
33. Robbins HY, Bulman WA, Jellen PA, Brogan FL, Ginsburg ME, Sonett J. Improved outcomes after lung volume reduction after NETT. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5417.
34. Slebos DJ, Shah PL, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K, Russell ME et al. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: proof of initial bronchoscopic lung volume reduction [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
35. Slebos DJ, Shah PL, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K, Russell ME et al. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: CT analysis shows stent-based regional changes mediate early benefit & later loss [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
36. Stanzel F, Gesierich W, Hetzel M, Deslee G, Kessler R, Witt C et al. 12-month effectiveness data in 85 patients treated bilaterally with LVRC. *Chest* 2012; 142(4 Suppl 1): 743A.
37. Stein K. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. London: Bazian; 2002.
38. Sybrecht GW, Shah P, Slebos DJ, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K. First release of EASE (Exhale Airway Stents for Emphysema) randomized trial of airway bypass in homogeneous emphysema [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
39. Sybrecht GW, Shah P, Slebos DJ, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: safety and procedural outcomes for airway bypass [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
40. Voelker KG, Horiuchi TK, Ferreira GJ, Morgan KJ, Olajide A. Airway bypass for severe homogenous emphysema: initial experience in one U.S. center. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(Meeting Abstracts): A4390.
41. Washko GR, Abu Hijleh MA, Berkowitz D, Bezzi M, Bhatt SP, Cases E. Results of the ASPIRE endoscopic lung volume reduction trial at study termination. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(1): A6562.
42. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Reilly JJ. The effect of lung volume reduction surgery on acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Poster]. American Thoracic Society 103rd International Conference; 18.-23.05.2007; San Francisco, USA.
43. Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Caudhuri R, Singh S, Bicknell S. 6 and 12 month outcomes following RePneu bronchoscopic lung volume reduction coil treatment. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 464s.

44. Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Chaudhuri R, Bicknell S, Hopkinson N et al. Randomized controlled trial of RePneu endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET). *Chest* 2012; 142(4 Suppl 1): 1024A.

45. Zoumot Z, Kemp S, Chaudhuri R, Caneja C, Bicknell S, Hopkinson N et al. Outcomes of the RePneu endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (reset) trial. *Thorax* 2012; 67(Suppl 2): A27-A28.

46. Zoumot Z, Kemp SV, Caneja C, Hopkinson NS, Singh S, Shah PL. Preliminary medium-term follow-up data from a single centre experience of a randomised controlled crossover study of the lung volume reduction coils. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1): A3583.

## **E7**

1. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(3): 518-528.

2. Benzo R, Farrell MH, Chang CCH, Martinez FJ, Kaplan R, Reilly J et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(3): 239-246.

3. Blough DK, Ramsey S, Sullivan SD, Yusen R. The impact of using different imputation methods for missing quality of life scores on the estimation of the cost-effectiveness of lung-volume-reduction surgery. *Health Econ* 2009; 18(1): 91-101.

4. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciruba FC, Decamp MM et al. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 937-946.

5. Chandra D, Wise RA, Kulkarni HS, Benzo RP, Criner G, Make B et al. Optimizing the 6-min walk test as a measure of exercise capacity in COPD. *Chest* 2012; 142(6): 1545-1552.

6. Criner GJ, Scharf SM, Falk JA, Gaughan JP, Sternberg AL, Patel NB et al. Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 253-260.

7. Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 393-405.

8. De Wolf J, Bonnette P, Sage E, Hamid A. What place for lung volume reduction surgery for emphysema? [Französisch]. *Rev Mal Respir* 18.07.2016 [Epub ahead of print].

9. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, Krasna MJ, Wood DE, Meli YM et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 197-206.

10. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, Make BJ, Scirba FC, McCormack MC et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2008; 134(3): 497-506.
11. Edwards MA, Hazelrigg S, Naunheim KS. The National Emphysema Treatment Trial: summary and update. *Thorac Surg Clin* 2009; 19(2): 169-185.
12. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT et al. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2345-2353.
13. Hensley M, Coughlan JL, Gibson P. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001001.
14. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Erratum: "Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis" (*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 481-491). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 685.
15. Kaplan RM, Ries AL, Reilly J, Mohsenifar Z. Measurement of health-related quality of life in the national emphysema treatment trial. *Chest* 2004; 126(3): 781-789.
16. Kaplan RM, Sun Q, Naunheim KS, Ries AL. Long-term follow-up of high-risk patients in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(5): 1782-1789.
17. Kaplan RM, Sun Q, Ries AL. Quality of well-being outcomes in the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2015; 147(2): 377-387.
18. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM Jr, Criner GJ. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(11): 1109-1116.
19. Leroy S, Marquette CH. VENT: international study of bronchoscopic lung volume reduction as a palliative treatment for emphysema [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2004; 21(6 Pt 1): 1144-1152.
20. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Bollero P, Mineo D, Nofroni I. Body weight and nutritional changes after reduction pneumoplasty for severe emphysema: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(4): 660-667.
21. Mohsenifar Z, Lee SM, Diaz P, Criner G, Scirba F, Ginsburg M et al. Single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a predictor of PaO<sub>2</sub>, maximum work rate, and walking distance in patients with emphysema. *Chest* 2003; 123(5): 1394-1400.
22. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the national emphysema treatment trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Cardpulm Rehabil* 2000; 20(1): 24-36.

23. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, DeCamp MM Jr, Ginsburg ME, McKenna RJ Jr et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(1): 43-53.
24. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(4): 784-790.
25. Sanchez PG, Kucharczuk JC, Su S, Kaiser LR, Cooper JD. National Emphysema Treatment Trial redux: accentuating the positive. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(3): 564-572.
26. Sutherland ER, Make BJ. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *COPD* 2005; 2(1): 137-141.
27. Valipour A, Herth FJF, Burghuber OC, Criner G, Vergnon JM, Goldin J et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 387-396.
28. Washko GR, Martinez FJ, Hoffman EA, Loring SH, Estepar RSJ, Diaz AA et al. Physiological and computed tomographic predictors of outcome from lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(5): 494-500.
29. Zoumot Z, Kemp SV, Singh S, Bicknell SR, McNulty WH, Hopkinson NS et al. Endobronchial coils for severe emphysema are effective up to 12 months following treatment: medium term and cross-over results from a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122656.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen**

##### **E5**

1. Bloch KE, Georgescu CL, Russi EW, Weder W. Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(5): 845-854.
2. Brantigan OC. The surgical treatment of pulmonary emphysema. *W V Med J* 1954; (5): 283-285.
3. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, Polkey MI, Dusmet M, Lim E et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med* 2014; 14(2): 122-127.
4. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1319-1329.
5. Fiorelli A, Petrillo M, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Frongillo E, De Felice A et al. Quantitative assessment of emphysematous parenchyma using multidetector-row computed tomography in patients scheduled for endobronchial treatment with one-way valvesdagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(2): 246-255.

6. Gelb AF, Zamel N, McKenna RJ Jr, Brenner M. Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 945-951.
7. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19(4): 524-530.
8. Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, Valipour A, Ernst A, Criner GJ et al. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014; 87(6): 485-491.
9. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1259-1266.
10. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 302-308.
11. Herth FJ, Ernst A, Baker KM, Egan JJ, Gotfried MH, Hopkins P et al. Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 397-405.
12. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal). *Respiration* 2011; 82(1): 36-45.
13. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ et al. Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration* 2014; 88(1): 52-60.
14. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012; 142(5): 1111-1117.
15. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema. *Chest* 2013; 144(5): 1677-1680.
16. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1984-1990.
17. Mineo TC, Pompeo E, Mineo D, Ambrogi V, Ciarapica D, Polito A. Resting energy expenditure and metabolic changes after lung volume reduction surgery for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(4): 1205-1211.

18. National Institute for Clinical Excellence. Lung volume reduction surgery for advanced emphysema: understanding NICE guidance; information for people considering the procedure, and for the public; information from Interventional Procedure Guidance 114. London: NICE; 2005. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg114/resources/lung-reduction-volume-surgery-for-advanced-emphysema-304015645>.
19. Park TS, Hong Y, Lee JS, Lee SM, Seo JB, Oh YM et al. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valves in patients with heterogeneous emphysema: report on the first Asian cases. *J Korean Med Sci* 2014; 29(10): 1404-1410.
20. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT, Valipour A. Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *GMS Health Technol Assess* 2014; 10: Doc01.
21. Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J III, Ferson PF et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1095-1099.
22. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1326-1333.
23. Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, Thomson KR, Kalff V, Smith JA et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003; 124(3): 1073-1080.
24. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 1993-1998.
25. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna RJ Jr, Ost DE et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79(3): 222-233.
26. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361(9361): 931-933.
27. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De GT, D'Andrilli A et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39(5): 1084-1089.
28. Venuta F, De GT, Rendina EA, Ciccone AM, Diso D, Perrone A et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 411-416.
29. Votruba J, Collins J, Herth FJ. Successful treatment of ventilator dependent emphysema with Chartis treatment planning and endobronchial valves. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2(8): 285-287.

## E6

1. Davey C, Zoumot Z, McNulty W, Jordan S, Carr DH, Rubens M et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (BeLieVeR- HIFi). *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): Abstract 1773.
2. Deslee G, Blaas S, Gesierich W, Herth F, Hetzel J, Marquette CH et al. Lung volume reduction coil (LVRC) treatment is safe and effective in heterogeneous and homogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 2289.
3. Gesierich W, Kraft M, Behr J. Pneumothorax in treatment of severe emphysema with endobronchial valves. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P3703.
4. Gompelmann D, Eberhardt R, Goldin J, Slebos DJ, Gesierich W, Pfeifer M et al. Endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Coil-Implantation bei Patienten mit schwerem heterogenem Lungenemphysem und inkompletten Fissuren: eine retrospektive Analyse. *Pneumologie* 2012; 66(Suppl 1): 428.
5. Gompelmann D, Herth FJ, Heussel CP, Hoffman H, Dienemann H, Eberhard R. Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie. *Pneumologie* 2014; 68(Suppl 1): V454.
6. Herth F, Raffy P, Schuhmann M, Oguz I, Gompelmann D, Eberhardt R. CT predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment: comparison with chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(Meeting Abstracts): A2432.
7. Herth FJ, Eberhard R, Ernst A, Snell G, Ficker JH, Wagner M et al. The efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) in patients with upper lobe emphysema: the impact of heterogeneity of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(Meeting Abstracts): A5167.
8. Hetzel M, Bartscher E, Merk T, Muradov A, Willems P, Veitshans S et al. Reversibilität der Implantation von RePneu Coils. *Pneumologie* 2013; 67(Suppl 1): 314.
9. Hopkins P, Herth F, Snell G, Baker K, Witt C, Gotfried M et al. Associations among one-year efficacy outcomes following endoscopic thermal vapor ablation (InterVaporT) for heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 40(Suppl 56): 4725.
10. Hornemann K, Gompelmann D, Herth F, Heussel CP, Hoffman H, Eberhardt R. Lung volume reduction surgery (LVRS) after endoscopic lung volume reduction (ELVR) in severe emphysema: a case series. *Eur Respir J* 2012; 40(Suppl 56): 2945.
11. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Kaukel P, Heussel CP et al. Severe heterogeneous emphysema treated unilaterally with endobronchial coils in patients with bilaterally incomplete fissures: aiming for long lasting endoscopic lung volume reduction (ELVR); is effectiveness sustained at one year follow-up? *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P3706.
12. Marchetti N, Krahnke J, Kaufman T, Chandra D, Herth F, Shah PL et al. Treatment of advanced homogenous emphysema with endobronchial coils compared to NETT subjects who received LVRS or medical therapy. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): 4638.



13. McNulty W, Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Shah PL. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation (BIABI) for the treatment of severe bullous emphysema. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): 1776.

**E7**

1. Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88(5): 389-398.

## A7 Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen

Tabelle 232: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie / systematische Übersicht	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Eberhardt 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie viele Patienten in der Gruppe mit bilateraler BLVR mit Ventilen verbesserten sich um &gt; 1 Punkt beim mMRC beziehungsweise &gt; 8 Punkte beim SGRQ?</li> </ul>	ja	Zusendung der Daten
Fishman 2003 (NETT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte um Studienprotokoll und vollständigen Studienbericht</li> </ul>	nein	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie wurde gewährleistet, dass die Behandlungszuteilung verdeckt war?</li> </ul>	ja	Die Behandlungszuteilung war in einer Software verschlüsselt und wurde erst nach Feststellung der Eignung des jeweiligen Patienten offengelegt.
Herth 2016 (STEP-UP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie wurde gewährleistet, dass die Behandlungszuteilung verdeckt war?</li> </ul>	ja	Das Unternehmen, seine Vertreter und die untersuchenden und behandelnden Personen waren hinsichtlich des Randomisierungsschemas verblindet.
Miller 2006 (CLVR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie wurden die qualitätsadjustierten Werte berechnet?</li> </ul>	nein	-
NTR2876 (STELVIO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden?</li> </ul>	ja	Zusendung eines Abstracts mit Ergebnissen und der Information, dass das Manuskript mit den Ergebnissen der Studie zur Veröffentlichung eingereicht wurde
NCT01457833	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden?</li> </ul>	ja	Das Follow-up ist noch nicht erreicht, weshalb noch keine Daten vorliegen.
Goodnight 2001/ NCT00018525	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Vollpublikation der Studie Goodnight 2001 gerechnet werden?</li> <li>Handelt es sich bei Goodnight 2001 und NCT00018525 um die gleiche Studie?</li> </ul>	nein	-
Tiong 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aus welcher NETT-Publikation wurde geschlossen, dass die Behandlungszuteilung der NETT adäquat war?</li> </ul>	nein	-
NCT01528267	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden?</li> </ul>	nein	-
<p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; NETT: National Emphysema Treatment Trial; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2016 November 11

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [147] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Wong [147] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Lung Emphysema/
2	Emphysema/
3	emphysema*.ti,ab.
4	or/1-3
5	Lung Resection/
6	Bronchoscopy/
7	Thorax Surgery/
8	Lung Emphysema/su, th
9	Emphysema/su, th
10	Drug Eluting Stent/
11	(lung* adj3 reduction*).ti,ab.
12	bronchoscop*.ti,ab.
13	or/5-12
14	"lung volume reduction*".ti.
15	(random* or double-blind*).tw.
16	placebo*.mp.
17	or/15-16
18	meta analysis*.mp.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	(4 and 13) or 14
23	22 and (17 or 21)
24	23 not MEDLINE*.cr.
25	24 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.

## 2. MEDLINE

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 9, 2016,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 1 2016,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 09, 2016,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 11, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [147] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [148] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pulmonary Emphysema/
2	*Emphysema/
3	emphysema*.ti,ab.
4	or/1-3
5	Pneumonectomy/
6	Bronchoscopy/
7	Thoracic Surgery, Video-Assisted/
8	*Pulmonary Emphysema/su, th
9	*Emphysema/su, th
10	*Drug-Eluting Stents/
11	*"Prostheses and Implants"/
12	(lung* adj3 reduction*).ti,ab.
13	bronchoscop*.ti,ab.
14	or/5-13
15	lung volume reduction*.ti.
16	randomized controlled trial.pt.
17	controlled clinical trial.pt.
18	randomized.ab.
19	placebo.ab.
20	drug therapy.fs.
21	randomly.ab.
22	trial.ab.

#	Searches
23	groups.ab.
24	or/16-23
25	exp animals/ not humans.sh.
26	24 not 25
27	meta analysis.mp.pt.
28	search*.tw.
29	review.pt.
30	or/27-29
31	or/26,30
32	(4 and 14) or 15
33	and/31-32

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search emphysema*[tiab]
#2	Search (lung*[tiab] AND reduction*[tiab])
#3	Search bronchoscop*[tiab]
#4	Search lung volume reduction*[ti]
#5	Search (#1 AND (#2 OR #3)) OR #4
#6	Search #5 not medline[sb]
#7	Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti]
#8	Search search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab]
#9	Search #6 AND (#7 OR #8)

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 11 of 12, June 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, June 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, April 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] this term only
#2	MeSH descriptor: [Emphysema] this term only
#3	emphysema*:ti,ab
#4	emphysema*
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	MeSH descriptor: [Pneumonectomy] this term only
#8	MeSH descriptor: [Bronchoscopy] this term only
#9	MeSH descriptor: [Thoracic Surgery, Video-Assisted] this term only
#10	MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
#11	MeSH descriptor: [Emphysema] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
#12	MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] this term only
#13	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] this term only
#14	(lung* near/3 reduction*):ti,ab
#15	bronchoscop*:ti,ab
#16	(lung* near/3 reduction*)
#17	bronchoscop*
#18	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #16 or #17
#20	lung volume reduction:ti
#21	(#5 and #18) or #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#22	(#5 and #18) or #20 Publication Year from 2015 to 2016, in Trials
#23	(#6 and #19) or #20 Publication Year from 2015 to 2016, in Other Reviews and Technology Assessments

## A8.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
emphysema AND ("lung volume reduction" OR valve OR "Drug-Eluting Stent" OR aeriseal)

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
emphysema AND lung volume reduction
emphysema AND valve
emphysema AND Drug Eluting Stent
emphysema AND aeriseal

## A9 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

### A9.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Mathes, Tim <sup>5</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Pieper, Dawid <sup>5</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Stoelben, Erich <sup>5</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	nein

---

<sup>5</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>6</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>6</sup>, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>6</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

# Fragenkatalog



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## im Rahmen des Verfahrens gemäß § 137c SGB V zur Bewertung von Verfahren der Lungenvolumenreduktion (LVR) bei schwerem Lungenemphysem –

hier Vorbereitung des Sachverständigengesprächs der Arbeitsgruppe LVR des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am **15. Dezember 2017** zu den beratungsgegenständlichen Verfahren der bronchoskopischen LVR bei schwerem Lungenemphysem

Sowohl die chirurgische als auch die bronchoskopische LVR hat nach Einschätzung des G-BA einen Stellenwert bei der Behandlung des fortgeschrittenen Lungenemphysems. Trotz systematischer Recherchen zur LVR im Hinblick auf Indikationsstellung und Durchführung in Deutschland sind für den G-BA mit Blick auf Detailspekte des Einsatzes der bronchoskopischen LVR (BLVR) beratungsrelevante Fragen offengeblieben, deren möglichst konkrete Beantwortung im Rahmen des Sachverständigengesprächs erbeten wird. Zwecks Vorbereitung des Gesprächs erhalten Sie folgende Fragen der Arbeitsgruppe, die im Rahmen des Gesprächs aufgegriffen werden sollen.

Sofern Sie bereits vorab Hinweise an die Arbeitsgruppe übermitteln möchten, können Sie dies gerne unter Verwendung des vorliegenden Formulars tun. Bitte senden Sie Ihre Eingaben an folgende Adresse: [lvr@g-ba.de](mailto:lvr@g-ba.de)

Name des/der Sachverständigen bzw. Autor/in:

<bitte eintragen>

Fragen	Antworten
1. Wie und durch welche Fachgruppen wird die Indikation zur Lungenvolumenreduktion gestellt?	
2. Anhand welcher Kriterien entscheiden Sie, ob ein Patient ein chirurgisches oder ein bronchoskopisches Verfahren der Lungenvolumenreduktion erhält?	
3. Anhand welcher Kriterien entscheiden Sie, welches der einzelnen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion zur Anwendung kommt?	
4. Welche Methode(n) wenden Sie an, um den Ziellappen zu ermitteln und um die Homo-/Heterogenität des Lungenemphysems zu ermitteln?	

# Fragenkatalog



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

5. Für wie relevant halten Sie die Berücksichtigung des Verteilungsmusters bei der Auswahl des bronchoskopischen Verfahrens?	
6. Welche Methode(n) wenden Sie an, um eine kollaterale Ventilation auszu-schließen?	
7. Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit von früheren Studien (ohne Ausschluss einer Kollateralventilation) zu neueren Studiendesigns ein?	
8. Für die LVRS wurden auf die Nett-Studie gestützte Kriterien genannt. Wo weichen diese Kriterien für die Indikationsstellung bei der Anwendung von BLVR ab?	
9. Welche Unterschiede bestehen zwischen den Ventiltypen IBV (Spiration®) und EBV (Zephyr®) und für wie relevant schätzen Sie diese ein?	
10. Was ist der ausschlaggebender Faktor, welches Ventil zur Anwendung kommt?	

# Expertenanhörung



im Rahmen des Verfahrens gemäß § 137c SGB V

## **hier: Bewertung von Verfahren der Lungenvolumen- reduktion (LVR) bei schwerem Lungenemphysem**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 15. Dezember 2017  
von 11.00 Uhr bis 14.23 Uhr

Moderation: Herr Daniel Reuter, Geschäftsstelle des G-BA, Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

– Wortprotokoll –

Angemeldeter Sachverständiger für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH)**:

Herr Prof. Dr. Tobias Welte

Angemeldeter Sachverständiger für die **Kooperierenden Emphysemzentren Berlins / Charité Virchow (KEB/CVK)**:

Herr Dr. Ralf-Harto Hübner

Angemeldeter Sachverständiger für die **Kooperierenden Emphysemzentren Berlins / Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (KEB/GKH)**:

Herr Dr. Christian Grah

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Sachverständigen betreten den Raum)

**Herr Reuter:** Ich begrüße Sie ganz herzlich zum Expertengespräch mit der themenbezogenen Arbeitsgruppe des G-BA zur Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem. Zunächst einmal möchte ich ganz herzlich Herrn Prof. Welte von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herrn Dr. Hübner von der Charité und Herrn Dr. Grah vom Krankenhaus Havelhöhe willkommen heißen. Herr Dr. Hübner und Herr Dr. Grah sind für die Kooperierenden Emphysemzentren Berlin anwesend. Wir hatten die Zentren zumindest bisher so tituliert, haben dann aber gesehen, dass es bald einen Verein geben wird, den Lungenemphysem-Register e. V. i. Gr. Das haben wir so aufgenommen und dementsprechend können Sie hier unter beiden Flaggen segeln.

Noch einmal herzlich willkommen und auch herzlichen Dank dafür, dass Sie sich die Zeit nehmen, die zahlreichen Fragen der Arbeitsgruppe zu beantworten. Sie haben auch schon zuvor etwas schriftlich eingereicht.

Wenn das für Sie in Ordnung ist, würden wir zumindest für diesen Zeitraum gerne auf die Nennung Ihrer Titel verzichten. Umgekehrt können Sie das natürlich genauso machen. Später gehören die Titel Ihnen natürlich wieder.

Damit Sie wissen, mit wem Sie es zu tun haben – Sie haben sich gerade schon persönlich begrüßen können –, möchte ich Ihnen vorstellen, wem Sie bänkebezogen gegenüber sitzen: Der GKV-Spitzenverband sitzt zu Ihrer Rechten; vorne links sitzt die Deutsche Krankenhausgesellschaft und direkt daneben der Patientenvertreter; Frau Kusche ist auch hier in der Geschäftsstelle tätig. Sie wird heute das Ganze protokollieren, damit wir für die weiteren Beratungen das Gespräch auch dokumentieren können und natürlich die entsprechenden Erkenntnisse daraus gewinnen. Frau Jugel und ich sind auch hier aus der Geschäftsstelle und betreuen das Thema und die Arbeitsgruppe operativ für die zuständige Fachabteilung.

Ich würde dann gerne mit Ihnen den Fragenkatalog durchgehen und auch versuchen, dass wir das strukturiert abarbeiten können.

**DKG:** Würden Sie kurz etwas zur Veröffentlichung des Protokolls sagen?

**Herr Reuter:** Wir hatten in der Arbeitsgruppe noch nicht darüber gesprochen, aber es ist prinzipiell denkbar, dass dieses Protokoll im Rahmen der Zusammenfassenden Dokumentation, die zu jedem Beratungsverfahren erstellt wird, veröffentlicht wird.

Ich würde jetzt die erste Frage aufrufen, und wir könnten dann die insgesamt zehn Fragen durchgehen. Es kann gut sein, dass noch die eine oder andere Frage ergänzt wird. Das können wir dann je nach Gesprächsverlauf entscheiden.

Ich habe vergessen zu erwähnen, dass die Mikrofone benutzt werden müssen, damit wir hier alles ordnungsgemäß aufnehmen können. – Danke.

Die erste Frage, die die Arbeitsgruppe an Sie gestellt hat, betraf die Fachgruppen, die die Indikation zur Lungenvolumenreduktion stellen. Sie hatten dazu auch schon etwas schriftlich geantwortet. Würden Sie das noch einmal kurz wiedergeben und eventuell noch betonen, was Ihnen besonders wichtig ist? Wer möchte beginnen?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ich möchte damit beginnen, wie die Historie der Gründung des Lungenemphysem-Registers gewesen ist. Wir sind Interventionsendoskopiker und sind seit langen Jahren mit

dieser Thematik beschäftigt. Das Problem ist, dass es bisher keine gemeinsamen Qualitätsindikatoren gegeben hat. Wir hatten festgestellt, dass jede Klinik die Verfahren unterschiedlich anwendet, so, dass wir uns zusammengesetzt haben, um ein gemeinsames Register zu gründen. Wir sind inzwischen zehn Zentren im Raum Berlin-Brandenburg. Wir wollten uns erst einmal regional konzentrieren und haben gemeinsam Qualitätsindikatoren erstellt. In gemeinsamen Diskussionen haben wir erkannt, dass wir davon abgehen müssen, dass ein Einzelner die Indikation stellt, ob der Patient einer Operation oder einem endoskopischen Verfahren zugeführt wird, sondern dass das im Team entschieden werden soll. Wir haben als Qualitätskriterium definiert – das hatten wir auch im Anhang zugeschickt –, dass jeder Patient durch eine Expertenkonferenz gehen muss. Das heißt, der Patient wird dort besprochen; man schaut sich dort die Befunde an und entscheidet gemeinsam im Konsens – ähnlich wie es auch schon seit langen Jahren in der Tumorkonferenz praktiziert wird –, für welches Verfahren der Patient geeignet ist.

Wir haben in unserem Lungenemphysem-Register Vorgaben. Die Vorgaben sind, dass mindestens ein Thoraxchirurg und ein Pneumologe mit Interventionsexpertise anwesend sein muss und optional – das hängt ein bisschen von den Strukturen ab, die in den Emphysemzentren vorhanden sind –, können auch Radiologen, weitere Pneumologen, Internisten, die endoskopisch tätig sind, Rehabilitationsmediziner, Kardiologen und Psychologen, die zu den Fällen etwas beizusteuern haben, anwesend sein.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Ich ergänze noch um einen Aspekt: Die Idee ist eigentlich, Qualitätsstandards zu entwickeln wie so ein Qualitätsmanagement funktioniert. Mit dem Vorbild des Berliner Herzinfarktregisters ist das für uns evident gewesen. Wir bemerkten auch an dem Outcome, den wir dort beobachten konnten, dass das Sinn macht, sich so zu vernetzen – auch bis in die konsequente Nachsorge. Diese besondere Methode steht am Ende einer langen Latte von Therapiebemühungen, die für eine kleine Subgruppe dieser Riesengruppe der COPD-Patienten steht. Und, dass das der richtige Filter wird und dann auch die richtige Nachbetreuung.

Uns ist es auch wichtig – wir sind alle auch wissenschaftlich tätig –, natürlich prospektiv randomisierte Studien als den höchsten Evidenzgrad in der Medizin einstufen. Andererseits ist uns aber auch klar, dass Head-to-Head-Vergleiche, dass wirkliche Real Life-Erfahrungen eine andere Qualität brauchen, als nur diese Fenster der prospektiv randomisierten Studien. Deswegen ist uns Versorgungsforschung an der Stelle systematisch mit einem hohen Level der Dokumentationsdichte einfach wichtig gewesen. Das ist die Idee des Registers, was wir jetzt aufbauen. Wir sind sehr froh über den Konsens von den zehn Zentren. Natürlich wollen wir es nicht darauf begrenzen, aber auf diesem Level ist es an den Start gegangen. Es ist ganz klar, dass wir neben der Qualitätssicherung auch einen Lernerfolg für die behandelten Patienten brauchen. Wir wissen, dass wir in der Medizin immer in einem lernenden System unterwegs sind.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich würde das gerne in einem breiteren Rahmen fassen. Man muss sich klarmachen, dass alle Verfahren über die wir heute reden, Nebenwirkungen haben. Das heißt, wir müssen die Indikationen sorgfältig stellen, damit der positive Effekt den Nebenwirkungseffekt übertrifft. Dazu braucht man bestimmte Grundbedingungen, die gehen auch ein bisschen weiter als Herr Hübner und Herr Grah es eben gesagt haben.

Es ist ein Verfahren am Ende einer Therapiekette. Das heißt, wir müssen sicherstellen, dass jegliche etablierte andere Therapie ausgenutzt ist und keinen ausreichenden Erfolg gebracht hat. In einem zweiten Schritt – das Verfahren ist bei Weitem nicht für jeden Patienten geeignet – müssen wir sicherstellen, dass die Indikationsstellung nach allem, was wir heute wissen, gilt. Im Dritten: Es gibt verschiedene Verfahren. Wir haben uns auf Grund der Datenlage auf die Ventilverfahren konzentriert. Aber es gibt

natürlich verschiedene Verfahren. Wir müssen uns klar darüber sein, dass neue Verfahren in den Markt drängen werden und die Indikationsstellung, welches Verfahren für welchen Patienten geeignet ist, ist alles andere als banal. Auch dort wird es ein Problem geben. Ich persönlich sehe gar keine andere Chance, als es über eine interdisziplinäre Konferenz zu lösen, in der ein interventioneller Pneumologe vertreten sein muss; der die Prüfung der sonst ausgereizten Therapie bestätigt. Das kann auch ein Pneumologe sein, muss nicht unbedingt ein interventioneller sein.

Ich sehe die Bedeutung der Radiologie höher als Sie es eben gesagt haben. Die Indikationsstellung wird in wesentlicher Weise in Zukunft – und das wird sich weiterentwickeln – radiologisch gestellt werden. Das sind schon sehr differenzierte, schwierig zu interpretierende radiologische Verfahren. Sie brauchen also einen in dieser Technik erfahrenen Radiologen.

**GKV-SV:** Ich glaube, verstanden zu haben, dass der Anspruch an den Radiologen entsprechend des Systems, das er verwendet und wie er es verwendet, relevant ist. Aber warum muss nicht der Pulmologe als der Dachherrscher in Kenntnis des Patienten immer noch der relevante Entscheidende sein?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich würde mich dahingehend korrigieren: Es gibt in der Pneumologie eine Weiterbildung für thorakale Radiologie. Das ist eine Zusatzweiterbildung, und diese Zusatzweiterbildung erlaubt die Interpretation differenzierter radiologischer Befunde. Wenn der Pneumologe eine Zusatzweiterbildung in thorakaler Radiologie hat, wäre das für mich die Gleichstellung mit der radiologischen Kompetenz. Ich könnte mich auf so eine Formulierung durchaus einigen, dass man sagt, die Zusatzbezeichnung thorakale Radiologie muss vorliegen, wenn nicht, dann muss ein in diesem Verfahren spezialisierter Radiologe anwesend sein. Also, man muss es an irgendein Kompetenzmerkmal knüpfen.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ich stimme Herrn Professor Welte in allen Punkten hundertprozentig zu, insbesondere, dass die CT-Diagnostik in der Evaluation des Patienten die wesentliche Untersuchung ist und auch in der Entscheidung, welche Therapie letztendlich ausgeführt wird. Ich habe das Glück in der Charité, dass ich seit langen Jahren mit einem Radiologen zusammenarbeiten kann, der sich sehr interessiert und mit dem es sehr viel Spaß macht, die Fälle zu besprechen. Wir haben aber in den Gesprächen bei uns im Lungenemphysem-Register bemerkt, dass dieses Glück des Lungen erfahrenen Radiologen in den einzelnen Zentren nicht durchgängig zu beobachten ist.

Wir hatten deswegen bei uns in dem Lungenemphysem-Register – darüber gab es lange Diskussionen –, den Radiologen als optional für die Konferenzen eingestuft. Inzwischen gibt es auch sehr gute Software gestützte Quantifizierungsprogramme von CTs, so dass nicht nur visuell das Lungenemphysem beurteilt werden braucht, sondern anhand der Software gestützten Analyse Ziellappen besser identifiziert werden können. Es wird analysiert, wie hoch der Emphysemgrad im Ziellappen oder auch im Nachbarlappen ist. Dadurch können Analysen des Heterogenitätsindex erstellt werden. Inzwischen gibt es auch Software gestützte Analysen, um die Fissurenintegrität beurteilen zu können. Dies wird bei uns im Register als Standard oder als ein Muss vorausgesetzt, falls ein Radiologe nicht anwesend sein kann und dann auf die Software gestützte Analyse zurückgegriffen werden muss.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich würde sagen, dass man um eine Visualisierung noch immer nicht herumkommt. Die Software wird besser, aber die Software gibt keine hundertprozentige Sicherheit. Man braucht einfach jemanden, der eine Qualifikation hat, das vernünftig visuell beurteilen zu können. Auch wenn die Technik immer besser wird, wird der Mensch nicht entbehrlich.



**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Ich kann mich den Vorrednern nur anschließen mit dem Aspekt, dass wir im Alltagsstandard inzwischen beides haben. Wir merken eben, dass die formale Qualifikation, die wir natürlich fordern sollten, um ein gutes Level weiterzuentwickeln, noch ergänzt werden muss durch die klinische Erfahrung des Pneumologen. Also man sollte nicht denken, dass der Radiologe die Therapie festlegen kann – das wird nicht möglich sein. Die klinische Einschätzung des Machbaren ist auch nicht nur von den Lungenfunktionsparametern ableitbar, sondern man braucht noch viel mehr Implikationen, die auch Risikostratifizierungen ermöglichen, Patienten abzulehnen, die zu krank sind zum Beispiel aus anderen Komorbiditäten heraus. Das ist wirklich ein Synergieschritt, deswegen diese multivisionäre Konferenz.

**GKV-SV:** Der Hintergrund der Frage war eben genau diese Varianz, die Sie angesprochen haben. Denn ein Sinn des Gesprächs ist hier, dass sozusagen der Auftrag nach Formalisierung mit einer relativ offenen Grenzziehung zusammenstößt. Das ist einer der Gründe, weswegen wir hier zusammensitzen.

Ich bin jetzt bei der ersten Frage. Wenn man sagt: Ich möchte, dass da ein Thoraxchirurg, ein Pneumologe – einfach auf Grund der zwei Pole, die vielleicht auch in der Grenzziehung relevant sind – zusammen sind und auch ein Radiologe mit einer entsprechenden Expertise, dessen Urteil relevant ist, wie kann man definieren, dass dem der Fall ist? Und da hatten sie eben diesen Fall angesprochen, wenn sie - jetzt so aus der Erinnerung - bevor es möglich war gab es da noch für ein paar Jahre Mittel, als Herr Rogalla gegangen ist. Und dann waren plötzlich alle weg und keiner wusste, was man machen soll. Und die Frage ist, wie kann man es ein bisschen formalisieren, bevor man sagt, da müssen sich zwei zusammensetzen, die die entsprechende Expertise haben. Deswegen hatte ich mich auch gewundert, warum der Radiologe nicht einfach mit dabei ist. Muss man den Patienten sehen oder kann man die Bilder an ein Zentrum schicken, wo jemand mit der Expertise sich das anschaut und Ihnen seine Einschätzung mitteilt.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich würde sagen, ja das kann man. Das ist ein Bereich, der absolut moderner Technologie, also WebEx-Konferenzen, zugänglich ist. Der Radiologe muss nicht nach Havelhöhe fahren, das kann man anders regeln.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Ich wollte das anders spezifizieren: Also Q-CT-Analyse sehen wir eigentlich als zwingend an, auch wenn da immer noch eine Diskrepanz ist zu der Visualisierung des Befundes. Es muss der Radiologe eine Befundung abgeben. Wir haben einen Katalog von Fragen, die wir beantwortet haben wollen. Herr Hübner hat es schon genannt: Fibrosierende Veränderungen, Raumforderungen, kleine Herde, die berücksichtigt werden müssen. Wichtig sind Bronchiektasen, die häufig eine Rolle spielen, was eine infektiologische Komponente hat, Risiken birgt; da brauchen wir eine gute Stellungnahme, entweder von dem, der vor Ort das kann oder von einem externen Radiologen.

**GKV-SV:** Sie haben sehr hohe Anforderungen daran wie sie sich zusammensetzen und wer dabei sein soll. Wir haben unsere Recherche für diese Verfahren aber nicht nur an der Charité durchgeführt, sondern in ganz Deutschland, durchaus auch an vielen kleineren Zentren. Wie können Sie sich vorstellen das umzusetzen, wenn man diese hohen Anforderungen stellt, dass die auch deutschlandweit eingehalten werden können?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das muss man in Regionalstrukturen machen. Aus meiner Sicht ist das regional gesehen, je nachdem wie man Region definiert, durchaus möglich. Aber die Begründung für alles – was Herr Grah und Herr Hübner auch gesagt haben – ist, wenn Sie sich die wichtigste Publikation zu den Ventilen – das ist die Publikation von Frau Kaiser und Herr Slebos aus Groningen im New England Journal of Medicine – anschauen und Sie sehen wie viele Patienten die gescreent haben und

wie wenig Patienten in dieses Verfahren eingeschlossen wurden, dann brauchen Sie einfach eine extrem gute Patientenselektion, und das geht leider nur mit Expertise. Das können Sie, vielleicht etwas übertrieben, der Selektion zur Transplantation vergleichbar darstellen. Wenn Sie das frei öffnen, dann öffnen Sie das Verfahren unkritisch. – Und ich habe es schon gesagt, dass das ein nebenwirkungsreiches Verfahren ist.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Ich wollte nur noch einmal folgendes unterstreichen: Man braucht regionale Strukturen. Man braucht auch einen gewissen Dialog sowohl intern in der Klinik als auch – und das ist die Idee des Registers –, mit Netzwerken und das geht teilweise elektronisch. Wie stark regionalisiert man das machen muss, wird man sicher sehen, wo die Grenze ist. Wir haben jetzt hier Brandenburg und Berlin zusammengefasst, und da sind natürlich auch gewisse Wege mit dabei, aber die Verpflichtung, einen Standard einzuhalten, so wie man das in der Onkologie kennt, das scheint uns ein guter Weg zu sein. Eine Qualitätsentwicklung ist ja immer ein zirkulärer Prozess. Das ist nicht einmal festgelegt und dann ist das fertig, sondern wir müssen redundant immer schauen, wo stehen wir. Wir haben deswegen in unseren Strukturen eine jährliche Reevaluation vorgenommen, natürlich auch ein Reporting. Es ist, glaube ich, wichtig, wer diese seltene Gruppe behandeln will, der braucht eine Expertise und der braucht den Willen, das auch zu beobachten, was er tut, zu reflektieren und dafür braucht man eine entsprechende Struktur.

**DKG:** Das Register ist ja neu, aber Ihre Kooperation gibt es schon länger. Wie hoch ist die Akzeptanz dafür? Sind die Kliniken, die Sie aufgelistet haben, auch die wesentlichen Kliniken, die den Eingriff in Berlin und Brandenburg durchführen? Gab es Kliniken, die sich geweigert haben, daran teilzunehmen? Wie viele Patienten haben Sie pro Jahr, die Sie in den Zentren behandeln und wie viele von denen erhalten eine Lungenvolumenreduktion?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ich kenne Christian Grah schon seit vielen Jahren. Wir treffen uns auf Konferenzen. Wir wenden die Verfahren seit langen Jahren an. Wir hatten immer das Problem gehabt, dass es keine gemeinsamen Behandlungsstrukturen und keine Qualitätsindikatoren gibt. Daraufhin hatten wir – im letzten Jahr fing es an – uns regelmäßig in Abständen von ein bis zwei Monaten abends getroffen und überlegt, wie man Qualitätsindikatoren entwickeln kann und was die Standards sind? Als wir dann das Gerüst hatten – das war im Dezember vor einem Jahr –, haben wir die Einladung an die Emphysem-Zentren in Berlin Brandenburg verschickt, mit der Absicht, uns alle sechs bis acht Wochen zu treffen. Wir hatten sechs Termine geplant und waren am Anfang sehr gespannt, ob sich überhaupt jemand meldet. Das erste Treffen war dann im März gewesen. Wir waren überrascht, dass der Konferenzraum von Christian Grah, wo wir uns erstmals getroffen haben, bis auf dem letzten Platz gefüllt war. Wir haben also gesehen, dass das Interesse sehr groß ist, sich gemeinsam nach Qualitätskriterien zu richten und diese zu definieren. Wir haben dann unsere Vorschläge in weiteren Treffen sehr intensiv diskutiert, sodass wir dann eben im Konsensus diese Qualitätskriterien verabschiedet haben, die immer jährlich wieder neu evaluiert und entsprechend geändert werden.

Unter diesen zehn Zentren sind Zentren dabei, die das sehr häufig in unterschiedlicher Ausprägung machen. Es gibt manche Zentren, die vom Gefühl her ein bisschen mehr operieren und es gibt Zentren, die alle Verfahren anwenden. Es gibt aber auch Zentren, die das noch nicht so häufig angewendet haben und sich freuen, ihre Fragen in den Meetings an alle richten zu können.

Es ist auch so, dass Patientenfälle vorgestellt werden, die gemeinsam diskutiert werden und man dann außerhalb des Emphysemzentrums zusammen die Therapieentscheidung trifft.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich möchte zwei Dinge ergänzen: Man muss jetzt Register und Emphysemkonferenz wirklich trennen. Register ist etwas Schönes; ich bin aus vielen Gründen ein Freund von Registern, aber für diese Frage ist die Registerfrage erst einmal irrelevant. Deshalb wollte ich das abtrennen. Es geht alleine darum, dass man sich trifft, um eine Formalisierung und Qualitätssicherung eines solchen Verfahrens zu leisten.

Die Frage ist, wie kann man das organisieren und gerade im Sinne kleiner Krankenhäuser, die aber eine Expertise vorhalten, wie kann man denen quasi die Möglichkeiten verschaffen, die fehlende Expertise – da sind wir nämlich bei der Radiologie – über solch eine Konferenz hinzuzugewinnen? Ich glaube, das schafft dieses Modell, in dem man regional für einen bestimmten Einzugsbereich – ich sage jetzt einmal aus dem Bauch heraus circa 50 Kilometer – eine Konferenz schafft unabhängig von einer Klinik- und Krankenhausgröße, für die, die Expertise haben, und da müssen wir darüber reden, wie die aussehen muss.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Zu dieser Frage noch eine Ergänzung: Wir haben deutlich weniger als zehn Prozent der Patienten in einem Zentrum, die überhaupt in die nähere Auswahl kommen. Das ist die Screeningaufgabe. Und die muss strukturiert laufen, denn wir müssen auf der anderen Seite sagen: Kein onkologischer Patient in einer palliativen Situation sollte heute in Deutschland eine entsprechend palliative Therapie vorenthalten bekommen. Das wäre sozusagen eine sehr schlechte Medizin in unserem Verständnis, wenn wir ihm eine sechs Monate Lebensverlängerung nicht ermöglichen würden. Das sehen wir eigentlich bei der COPD in diesen schwierigen Stadien bei dieser spezifischen Gruppe als äquipotent an, dass wir diese Gruppe finden.

Zu dem zweiten Teil der Frage: Gibt es Zentren, die nicht mit dabei sind? Klar, es gibt überall schwarze Schafe, die sagen, ich gehe meinen eigenen Weg, ich bin meine eigene Qualität. Das ist sicher etwas, dem wir entgegentreten wollen. Ganz klar! Ich glaube auch, von der Fachgesellschaft aus, ist das ein Ziel und nicht nur von uns hier. Ich will jetzt da keine Namen nennen; ich glaube, das ist jetzt nicht die Aufgabe hier. Im Hinblick auf die Arbeit, was auch Herr Hübner gesagt hat, sind wir erfreut über die Bereitschaft, sich dort mit hineinzubegeben, wo Leute sind, die intensive Strukturen intern in ihren Zentren haben. Sie sagen: Wir egalisieren das in so eine neue Struktur hinein über Fachinteressen, über Herstellerinteressen, über entsprechende Krankenhausträgerinteressen hinaus. Das zeigt, dass da doch eine große Gruppe ist, die bereit ist, diese Wege mitzugehen.

**PatV:** Ich finde das sehr begrüßenswert, dass Sie sich so zusammengeschlossen und zusammengefunden haben. Denn aus der Fläche, jetzt nicht Berlin-Brandenburg, hört man immer wieder von Patienten, dass es eine deletäre Gruppe ist, ausgebrannte COPD-Patienten, die natürlich ähnlich wie bei Tumorkonferenzen einen hohen Beratungsbedarf haben, die natürlich in einer sehr schlechten Lage sind, die aber auch auf interessierte Anbieter treffen, die auch teilweise getriggert werden durch Industrie und die Hersteller – das muss man auch ganz deutlich sagen – und die dann eben nicht das Glück haben, derartig qualifiziert bewertet und befundet zu werden wie es hier dargestellt wird, was wir ja von Tumorkonferenzen beispielhaft kennen.

Es gibt auch keine zeitnahen Befunde, keine verständliche Aufklärung, und die Ergebnisse sind teilweise sehr nebenwirkungsreich. Da halte ich es für sehr wichtig, dass diese Initiative auch in die Fläche kommt. Ich sage es mal polemisch, unter fünf Prozent der Deutschen leben in Berlin, der Rest ist die große Menge. Und dort bieten auch kleinere Häuser das vermehrt an durch verschiedene Anschlussfaktoren, die wir alle kennen. Da ist diese Kompetenz, die wir von Anfang an als sehr wichtig angesehen haben, dass nicht nur der Interventionsendoskopiker da ist, sondern auch der Thoraxchirurg, weil, wenn nur der eine da ist, dann ist klar, in welche Richtung es mit höherer Wahrscheinlichkeit geht. Ich glaube

auch, dass der sehr entscheidende wirklich thorakal erfahrene Radiologe dabei sein muss. Denn die Indikationsstellung muss sehr scharf gezogen werden, sonst haben Sie eine Häufung von Verschlimm-besserungen durch die Eingriffe.

Wie weit kommt unsere Fachgesellschaft dahin, dass man das ausbreitet vielleicht mit diesem tollen Beispiel? Wie weit können wir das in die Fläche tragen?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Vor 14 Tagen hatten wir das Jahrestreffen des Verbandes der Pneumologischen Kliniken und dort habe ich dieses Register auch vorgestellt. Es stößt dort auf offene Ohren. Wie wir das in welcher Geschwindigkeit weiterentwickeln, das müssen wir sehen. Wir wollen auch, was unsere Initiative betrifft, nicht zu großmundig auftreten. Aber wir sehen, dass es durchaus eine Vorbild-plattform sein könnte, eine Blaupause sozusagen, das weiterzuentwickeln. In jeden Fall braucht man regionale Strukturen, und man braucht möglicherweise innerhalb der Fachgesellschaften diese wissen-schaftliche Fragestellung, dass man sich in Bezug auf Versorgungsforschungsfragen weiter zusam-menschließt. Aber machbar ist es und Interesse dafür ist da.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich wollte gerne einen Aspekt aufgreifen, den die Patientenvertretung angesprochen hat und der für uns wichtig ist. Wir leben in einer Situation des offenen Internets, und leider wird im Internet völlig unkritisch das Verfahren beworben, von Patienten unfreiwillig, die positive Erfahrungen gemacht haben, aber natürlich wird das auch von der Industrie genutzt. Und das führt natürlich zu einem gewissen Druck auf die Behandler, ein solches Verfahren anzuwenden. In einer solchen Situation – wir können ja die Internetsituation nicht ändern – müssen wir eben dafür sorgen, dass wir ausreichend gute Qualitätskriterien haben, um nicht zu schaden.

Ich kann Ihnen einmal ein Beispiel für den Schaden geben: Bei uns in Hannover haben sich im letzten Jahr drei COPD-Patienten von der Transplantationsliste abgemeldet; haben sich Ventile einsetzen las-sen und sind gestorben. Das ist natürlich wirklich ein Beweis für einen klaren Schaden, weil die hätten alle eine mehr als gute Chance gehabt – die Wartezeit in Hannover ist kurz für die Transplantation – transplantiert zu werden. Durch die Verlockung der Werbung hat der Patient selber eine falsche Ent-scheidung getroffen.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wobei das natürlich auch ein Verfahren ist, was zum Bridging genutzt werden kann, wenn ein Organ nicht unmittelbar verfügbar ist. Da haben wir in Berlin auch schon gute Erfahrungen gemacht bis das Organ da war. Die Lunge wurde ohne Probleme transplantiert.

**GKV-SV:** Ich würde gerne noch einmal auf die Antwort zur ersten Frage zurückkommen. Das hat mich schon beeindruckt, als Sie sagten, dass ein Patient von 50 Patienten, die gescreent werden, tatsächlich nach kompetenter Beobachtung für das Verfahren geeignet erscheint.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das hängt immer ein bisschen davon ab wie gut die Vorselektierer sind. Wenn das sehr schlecht vorselektiert ist, ist es einer von 50 Patienten. Wenn da schon ein guter Vorfilter ist, ist es etwas mehr. Aber Herr Grah hat zu Recht gesagt, dass es sicherlich nicht mehr als fünf Prozent sind.

**GKV-SV:** Sie sagen, dass in Ihrem Netz manchmal Kliniker sind, die das häufiger anwenden, aber eher auch noch im Lernbereich sind. Unser Interesse ist die Nutzenbewertung. Wir möchten im Grunde genommen, dass das Verfahren bei den Menschen angewendet wird, bei denen es auch angewendet werden soll. Das müssen wir irgendwie formalisieren. Deswegen würde ich Sie fragen: Wie können wir die Kompetenz, das zu beurteilen, formalisieren? Können wir das überhaupt formalisieren oder wie kann man das formalisieren, unabhängig von dem Lernprozess, aber wir möchten den Lernprozess mit

einem gewissen Niveau anfangen. Das scheint ja anspruchsvoll zu sein. Sie selber haben sich auch für unterschiedliche Untersuchungsmethoden bestimmte Grenzwerte definiert, aber die Evidenz dafür ist sehr fluide. Das heißt, Sie mussten sich auch für irgendetwas entscheiden; und die Evidenz, die vorhanden ist, wurde auch irgendwann einmal mit einer gewissen Willkürlichkeit festgestellt. Und auf dieser willkürlichen Entscheidung, die natürlich irgendwie klinisch begründet ist, wurde dann Evidenz aufgebaut. Wie könnten wir formalisieren, um folgendes zu sagen: Hier ist jenseits kommerzieller Interessen ein Ort – Sie sagten, dass das sicher ein sehr dankbares Geschäftsmodell wird – wo diese Entscheidung nach der bisher vorhandenen Evidenz begründet wird und mit Aussicht auf ein das Verfahren versprechenden Erfolg auch angewendet?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Zu manchen Fragen kann ich Ihnen die Zahlen nicht sagen, die müsste ich tatsächlich über die Deutsche Gesellschaft nachprüfen lassen. Wir starten jetzt unsere Diskussion nicht mit einem Verfahren, was komplett neu ist und was noch nie einer gemacht hat, sondern wir haben ja schon zehn Jahre Felderfahrung. Deshalb würde ich aus dem Bauch heraus sagen, über ganz Deutschland verteilt, gibt es genügend interventionelle Bronchologen, die Erfahrung mit mehr als fünfzig Implantationen und mehr als zweihundert Beurteilungen für das Verfahren haben. Ich würde kein Problem sehen, dass man mit so einer regionalen Perspektive tatsächlich in ganz Deutschland laut Expertise zusammenbekommt.

Tatsächlich sehe ich die Limitierung eher, wenn man eine Thoraxchirurgen verpflichtend macht, denn Thoraxchirurgie ist ein schwach besetztes Feld in Deutschland; wenn man einen Radiologen verpflichtend machen würde, wird das glaube ich auch schwierig, weil Lungenradiologie ist jetzt auch nicht so vorhanden. Allerdings kann man natürlich, wenn man das einer externen Beurteilung und nicht einer persönlichen Anwesenheit unterordnet, das auch zum jetzigen Zeitpunkt für Deutschland schon darstellen können.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wenn ich das vielleicht noch ganz praktisch ergänzen kann. Ich finde die Frage ganz toll, weil wir uns dieselbe Frage gestellt haben. Welches Zentrum können wir bei uns im Register aufnehmen? Ab wann ist ein Zentrum würdig dazu? Wir haben uns dazu viele Gedanken gemacht und haben dann, was Christian Grah schon gesagt hat, das Berliner Herzinfarktregister als Vorbild genommen. Es können alle Zentren, die diese Verfahren anwenden, sich dem Register anschließen. Die Zentren im Register haben sich verpflichtet, die Qualitätskriterien einzuhalten, z. B. dass keine Raucher behandelt werden, dass die Lungenfunktionsparameter bestimmt werden, dass wirklich die COPD die Hauptursache der Atemnot ist, dass keine Komorbiditäten vorliegen usw. Das ist ein Katalog, der erfüllt werden muss. Jeder Patient, der in den Zentren behandelt wird, muss dem Register auch gemeldet werden, dann werden nach einem Jahr die einzelnen Kliniken von anderen Kliniken beurteilt und überprüft. Es werden die Akten herausgesucht und es muss gezeigt werden, ob z.B. ein Nachweis vorliegt, ob der Patient wirklich Nichtraucher ist. Dadurch erhoffen wir uns, die Qualität zu verbessern. So hat sich das Berliner Herzinfarktregister entwickelt und hat sehr gute Daten geliefert. Es konnte z.B. die Krankenhaussterblichkeit reduziert werden oder die Anfahrtszeiten im Rettungsdienst verbessert werden. Es ist beeindruckend, was die über die Jahre erreicht haben.

Die Zentren, die diese Qualitätsstandards nicht erfüllen, verlieren irgendwann einmal das Recht in diesem Register weiter Mitglied zu sein.

**DKG:** Wir reden jetzt hier über Indikationsqualität. Und dann heißt es immer, es gibt vielleicht Zentren, die diese Qualitätskriterien nicht einhalten können. Jetzt ist es in der Onkologie so, das Verabreichen eines Chemotherapeutikums kann jedes Zentrum, wichtig ist die Indikationsqualität und die wird sich anhand von Videokonferenzen ins Haus geholt.

Wenn wir die ganze Zeit von der Gefährlichkeit dieses Verfahrens sprechen, ging es immer um die Gefahr der Indikationsqualität. Wie ist der Eingriff selber zu bewerten? Gibt es Strukturen, wo Sie sagen, für diesen Eingriff braucht es die und die Strukturen, weil das so speziell und so besonders ist?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Das haben wir versucht, mit der Erfahrung des Interventionspneumologen abzubilden. Herr Welte hatte ja erläutert, dass man vielleicht eine bestimmte Zahl an Beurteilungen, aber vielleicht auch an Expertise aufweisen muss, so ähnlich wie das in der Onkologie üblich ist: Ich kann nur Onkologe werden, wenn ich eine bestimmte Anzahl von Chemotherapien nachgewiesener Maßen durchgeführt habe. Das ist aber auch in der Ausbildung zum Pneumologen schon so, dass wir die Thoraxonkologie mit abgebildet haben. In diesem Sinne ist die Ausbildung der Endoskopie so, dass wir sagen müssen: Da haben wir einen gesicherten Qualitätsstandard.

Ich würde den, glaube ich, nicht formalisieren für die Einschätzung. Es ist ähnlich wie wenn Sie in der Tumorkonferenz einen Beschluss haben, eine palliative Chemotherapie durchzuführen, die einzelne Entscheidung, ob der Patient Müller die bekommt, oder ob – obwohl ECOG 2 [...] formal zugelassen ist für eine Chemotherapie – wir sagen, der ist zu krank, den gebe ich das nicht; oder ich mache eine Dosisreduktion auf 60 Prozent. – Das ist klinische Erfahrung. Das werden Sie nicht formalisieren können. Man muss natürlich Erfahrung haben. Wir haben in der Fachgesellschaft der Pneumologen eine ganz gute Weiterbildungs- und Ausbildungsstruktur, auf die sollte man zurückgreifen, genauso beim Thoraxchirurgen.

Die dritte Komponente, haben Sie noch nicht erwähnt, über die muss man natürlich auch noch nachdenken: Die Komplikationsmanagementfrage. Gerade dort ist es wichtig, dass eine Struktur vorliegt.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich möchte versuchen, das in Ihrem Sinne zu beantworten. Primär gehört die interventionelle Bronchologie in die Zusatzbezeichnung Pneumologie, das ist damit schon abgedeckt. Das muss ein Pneumologe sein und mit dem Erwerb seiner Zusatzbezeichnung hat er das Grundverfahren, um das durchzuführen, erlernt. In diesem Fall ist das eine spezialisierte Bronchologie. Dafür wird man nie eine Zusatzqualifikation entwickeln. Deshalb wäre ich für eine Mindestzahl an durchgeführten Eingriffen, damit man nachweisen kann, dass man das schon einmal gemacht hat. Ich glaube nicht, dass man das mit anderen Zusatzqualifikationen belegen kann. Aber grundsätzlich gilt: Mit Erwerb der Zusatzbezeichnung hat man die Grundvoraussetzung erworben.

**GKV-SV:** Uns interessieren auch die Krankenhäuser, die Sie für nicht würdig erachteten und die gar nicht dabei sein wollen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Sollten sie das nicht in einer bestimmten Menge im Jahr machen, dann ist das Dabeisein nur noch ein Eitelkeitsfaktor und keiner, der in irgendeiner Weise dem Ganzen und dem System nutzt. Also jemand, der sich entschließt zu so einer Konferenz zu gehen, die Zeit zu investieren, der muss dann eben auch eine kritische Masse an Patienten, für die das infrage kommt, haben. Sonst ist das völlig sinnlos.

[...]

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Kann man denn die Firmen nicht mehr in die Pflicht nehmen? Denn aktuell ist es ja so, dass die Firmen die Kliniken schulen, wenn ein neues Verfahren angewendet wird. Die Firmen haben viel Expertise. Vielleicht müssten sie für eine bestimmte Anzahl von Prozeduren jemanden bereitstellen, solange bis die Expertise in den Zentren vorhanden ist und die Technik gut beherrscht wird.

Ich sage das nur aus dem Hintergrund, weil es schwierig werden würde, eine Zahl von Mindesteingriffen zu definieren. Sollen von 50 Patienten 40 mit Ventilen und zehn mit Coils behandelt werden, oder 25:25? Manchmal kann es länger dauern bis eine gewisse Anzahl erreicht wird. Wir möchten ja nicht unter Druck geraten, dass man eine bestimmte Anzahl von Patienten behandeln muss, um dann dieses Zertifikat zu bekommen, sondern wir möchten das individuell für den Patienten entscheiden.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Die Intervention selber ist technisch nicht das große Problem. Das Problem ist das Screening und die Nachüberwachung und die klinische Einschätzung, bis auf kleine Ausnahmen. Wir haben auch intensive Diskussionen über die Frage der Ventilwahl; da gibt es schon Details; auch diese Chartis-Messung kann man falsch machen; da gibt es eine hohe Fehlerquote. – Der Teufel steckt im Detail; aber das eigentliche Problem ist es nicht.

**GKV-SV:** Werden alle Patienten dokumentiert im Rahmen des Registers, bei denen der Eingriff gemacht wird aber in dem Zusammenhang wäre ja möglicherweise auch wichtig die zu dokumentieren, die gescreent werden? Erfolgt das vor diesem Hintergrund auch?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Danke der Nachfrage. Auch darüber reden wir intensiv. Wir haben für eine Grenze der Machbarkeit zunächst den Cut auf Intervention gesetzt. Ich sagte ja, wir sind bei unter zehn Prozent, fünf Prozent, ein Prozent. Das müssen Sie hochrechnen; dann kommt plötzlich eine Finanzierungsfrage mit ins Spiel; wie bekommt man das abgebildet. Unsere Idee ist sehr wohl: Eigentlich brauchen wir das Gesamtkollektiv im Screeningverfahren schon abgebildet.

**DKG:** Was ich vorhin über den Eingriff selber gehört habe, klingt für mich wie ein typisches bronchoskopisches Verfahren und das erfordert immer Expertise. Die muss der Facharzt eigentlich haben. Wenn Sie jetzt sagen, darüber hinaus gibt es bei der Lungenvolumenreduktion bestimmte Faktoren, die man besonders beachten muss, interessiert uns das natürlich. Sie haben gesagt bei der Indikationsqualität und in der Nachsorge sind bestimmte Dinge vorzuhalten. Das ist natürlich für uns das Wesentliche. Wir wollen hier ja nicht die Pneumologie oder die Bronchoskopieverfahren generell regeln. Aber wenn sie sagen, der Eingriff selber ist kein Hexenwerk, dann ist das für mich auch schon eine Antwort.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Der Schlüsselpunkt ist wirklich die Indikationsstellung und damit die Indikationsqualität. Die Nachsorgequalität würde ich wieder unter die generelle Aufgabe eines Pneumologen legen. Nachsorge, Betreuung von Patienten mit schwerer COPD gehört einfach zur Facharztbeschreibung. Natürlich gibt es für das Verfahren eine gewisse Spezifität, aber der Hauptgrund, 90 Prozent unseres Fokus, ist die Indikationsstellung.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Herr Welte, ich möchte Ihnen in diesem Punkt einmal widersprechen. Aus meiner Erfahrung sollten wir Endoskopiker, die die Eingriffe machen, die Patienten auch nachkontrollieren. Ich glaube, dass es ein Fehler in den letzten Jahren war, die Patienten den ambulanten Pneumologen zu überlassen, die mit dieser Situation völlig überfordert waren. Sie wussten nicht, wie sie mit Infekten, Exazerbationen, Hämoptysen umgehen sollten und waren dann völlig auf sich allein gestellt.

Wir haben die Frage der Nachkontrollen bei uns intensiv diskutiert. Es wird gefordert, dass die Patienten regelmäßig nachkontrolliert werden. Ich habe natürlich das Glück, in einer Universitätsklinik auf eine Hochschulambulanz zurückgreifen zu können. Das heißt, für mich ist es einfach und auch finanziell tragbar, die Patienten nachzukontrollieren. Aber das ist in der Tat ein Problem für Häuser, die diese

Strukturen nicht haben, die kein MVZ, keine Hochschulambulanz haben. – Das muss man natürlich berücksichtigen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich bin da ein bisschen zurückhaltender. Sie müssen ja das Volumen sehen. Ab einem bestimmten Volumen von Patienten wird es natürlich mit zentralisierter Nachbetreuung immer ausgesprochen schwierig. In der Hinsicht bin ich mehr für eine Netzwerkstruktur, in der man den niedergelassenen Bereich auch einbindet. Es gibt dann Rückfragemöglichkeiten bei spezifischen Problemen. Man kann sicherlich nicht alle Patienten regelmäßig in einem Zentrum nachbetreuen. Das kann man gar nicht schaffen.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Unsere Priorisierung wäre eindeutig die Vernetzung mit niedergelassenen Pneumologen. [...] In der Zentrumsanbindung muss die qualitative Struktur so hinterlegt sein, dass man bei Problemen auch sagen kann, dass der Patient doch mal dorthin muss. Dazu braucht man mehr. Ein weiterer Aspekt, den man vielleicht noch bedenken muss ist folgender: Wir haben ein Device, was wir bei den meisten Methoden implantieren. Da braucht man häufiger eine lokale Nachkontrolle, weil es einfach ein Komplikationsmanagement gibt. Frühzeitiges Erkennen von Problemen ist da wichtig.

Das Zweite in diesem Zusammenhang sind einfach Non-Responder. Jede Therapie, die wir durchführen, hat eine Number Needed to Treat – das wissen Sie aus der Kardiologie, da sind wir im dreistelligen Bereich und sind ganz stolz. Das sollte bei uns hier eindeutig im zweistelligen Bereich sein bzw. noch darunter. Wir streben eine 80-prozentige Effektivität des Verfahrens an. Das bedeutet, da braucht es eine Nachsorge, um das überhaupt beurteilen zu können und zu schauen, warum das Ventil nicht gut liegt, oder ob das Verfahren falsch gewesen ist. Diese Dinge brauchen schon eine Struktur, also einen richtigen Mix aus der Anbindung an niedergelassene Fachärzte und an stationäre Zentren.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Device war ein gutes Stichwort. Auch wenn das nicht in allen Einzelheiten stimmt, können Sie das schon mit der Schrittmacherimplantation oder ähnlichem vergleichen. Das ist sicherlich vom Grundprinzip so ähnlich.

**PatV:** Ich möchte das von Herrn Hübner unterstreichen. Uns sind etliche Fälle bekannt, die aus diesen Zentren zu den lokalen Pneumologen überwiesen wurden, die weder die Komplikation, die Infektion usw. rechtzeitig – das liegt vielleicht auch an der Terminvergabe – erkannt haben. Die haben regelhaft die Patienten wieder in die Zentren zurücküberwiesen.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Das ist uns eben deswegen ein Anliegen, dass wir in der Struktur unseres Modellversuches deswegen ganz vorne die Mitgliedschaft auch des Berufsverbandes der Pneumologen mit einbezogen haben. Wir haben jetzt auch die Zusage, dass sie Mitglied werden bei uns. Wir haben die Struktur extra so aufgebaut, dass eben die entsprechenden Fachgesellschaften in diesem Sinne aktiv mit teilnehmen können, dass es strukturell klar vernetzt ist.

**GKV-SV:** Was für eine Frequenz hat die Nachsorge ungefähr? Was für Wege legen Ihre Patienten aus Ihrer Erfahrung zurück, wo kommen die her? Das ist ja nicht ganz unwichtig in diesem Kontext. Es handelt sich ja nicht um einen einmaligen Eingriff, da könnte man vielleicht auch einen weiteren Weg in Kauf nehmen. Aber was muss man sich so ungefähr vorstellen, wie häufig Sie die Patienten für diese Nachsorge wiedersehen möchten?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wir haben bei unseren Qualitätskriterien ganz klar definiert, dass wir die Patienten nach vier Wochen einmal telefonisch kontaktieren und sie sich nach drei Monaten, sechs Monaten, zwölf Monaten und dann einmal jährlich vorstellen. Wir sind ein überregionales Zentrum oder



zumindest als großes Zentrum bekannt, weshalb teilweise Patienten auch von weiter her zu uns kommen. Bei diesen Patienten wird es wahrscheinlich ein Problem mit den Nachkontrollen geben. Das muss man dann sehen, wie wir uns vielleicht mit den Pneumologen oder mit Strukturen vor Ort telefonisch austauschen. Aber ich denke trotzdem aus meiner Erfahrung heraus, dass der Kontakt mit den Patienten aufrechterhalten werden muss. Ich sage auch immer zu meinen Patienten: Es geht dabei nur um die Intervention und nicht um die weitere medikamentöse Therapie, die natürlich weiter in der Hand des ambulanten Pneumologen bleibt.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Auch da können wir uns anlehnen an die Onkologie. Wir haben eine strukturierte Nachsorge in der Onkologie und ähnlich sollte das aufgebaut sein. Das muss einfach funktionieren, egal ob das jetzt ein niedergelassener Onkologe macht, ob es das Zentrum macht in den Lungenkrebszentren. Es muss eine Struktur geben, die machbar ist, erreichbar ist für den Patienten und wo die Verantwortlichkeit für den Fortschritt der Therapie geregelt ist. Das ist ja eine chronische Krankheit mit Progress, insofern ist das nicht einmal gemacht und dann ist es fertig, sondern da ist eine kontinuierliche Mitbetreuung erforderlich.

**Herr Reuter:** Vielen Dank für den regen Austausch. [...] Kommen wir zur zweiten Frage: Anhand welcher Kriterien entscheiden Sie, ob ein Patient ein chirurgisches oder ein bronchoskopisches Verfahren der Lungenvolumenreduktion erhält?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Die ganze Methode ist ja entstanden vor dem Hintergrund der NETT Studie, die 2003 publiziert wurde, in der wir eine Mortalität von knapp zehn Prozent hatten. Und das hat getriggert, dass wir nach minimalinvasiven Techniken gesucht haben, die leichtere Machbarkeit und geringere Mortalität haben. Insofern sind alle Methoden, die bisher entwickelt worden sind – das sind vornehmlich die beiden, mit einer jüngsten dritten noch, die sicher noch weniger angewendet wird, diese Dampfolumenreduktion – dem Hintergrund geringerer Mortalität entstanden. Deswegen ist auch der Dialog mit den Thoraxchirurgen natürlich einer, wo wir wissen, dass die Thoraxchirurgie jetzt ganz anders ist als vor zwanzig Jahren. Viele methodische Fragen, die in der NETT Studie bedacht werden müssen, die werden von den Thoraxchirurgen eher kritisch gesehen. Die Mortalität wäre heute so nicht wiederholt worden wäre. Auch da gibt es wieder eine Diskussion, die in den einzelnen Dialogen mit den Thoraxchirurgen und Pneumologen läuft. Ich arbeite mit einem sehr engagierten Thoraxchirurgen zusammen, der viel Erfahrung auch mit kritisch kranken Patienten hat, und auch ganz klar die minimalinvasive Methode als ersten Schritt richtiger einschätzt, bis auf einige Randfragestellungen wie große Bulla oder ein großbullöses Emphysem und das parapleurale Geschehen, wo wir mit den endoskopischen Methoden einfach schlechter sind und auch bisher keine Evidenz dafür haben. Ich würde sagen, dass es methodisch schon eine klare Trennung für die Verfahren gibt, aber es ist eine absolut noch nicht beendete Lernstrecke, die im Head-to-Head-Vergleich eigentlich erst herauskommen kann. Dafür haben wir keine Evidenz bisher.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Jetzt muss ich unsere Methodik hier noch einmal auf tun. Wir haben ja für die chirurgische Lungenvolumenreduktion schon eine Entscheidung getroffen. Wie jetzt ganz klar ist, lässt sich das nur unzureichend voneinander trennen. Deshalb sollten wir bei der Strukturgebung genau aufpassen, dass das kompatibel zu dem ist, was wir schon einmal beschlossen haben.

**Herr Reuter:** Das war jetzt ein direkter Hinweis für mich?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Wir haben ja Konferenzen als Empfehlung für die Lungenvolumenreduktion vorgesehen, und das muss jetzt passen in beiden Verfahren. Das muss aus meiner Sicht deckungsgleich sein. Das kann vielleicht um die radiologische Komponente ergänzt werden, aber ansonsten sollte das deckungsgleich sein; sonst widersprechen wir uns in zwei Verfahren, die direkt miteinander zu tun haben.

[...]

**DKG:** Sie hatten in der Stellungnahme geschrieben, dass Patienten mit einem paraseptalen Lungenemphysem primär einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion zugeführt werden sollen. Nun ist mir der Begriff des paraseptalen Lungenemphysems nicht so klar.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Radiologisch gibt es drei Emphysemtypen: ein zentrilobuläres, ein panlobuläres und ein paraseptales Emphysem. Ein paraseptales Emphysem liegt vor, wenn die Emphysemlasen in der Peripherie liegen und zentral die Lungenstruktur gut erhalten ist. Der Chirurg kann dann praktisch in einer Shaving-Methode die peripheren Emphysembullae herausschneiden und das zentral gut erhaltene Lungenparenchym wird erhalten. Wenn man stattdessen zum Beispiel Ventile einlegen würde, würde nach Ausbildung einer Atelektase gut erhaltendes Lungengewebe ausgeschaltet werden.

**GKV-SV:** Wie sind die verschiedenen Emphysemtypen, die Sie gerade genannt haben, prozentual verteilt?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das paraseptale Emphysem ist eher selten, fünf bis zehn Prozent. Das zentrilobuläre Emphysem ist das häufigste danach folgend das panlobuläre Emphysem.

**GKV-SV:** Was am häufigsten vorkommt, dort werden auch die Verfahren angewendet?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Man muss ganz klar sehen chirurgische Verfahren zu nicht-chirurgischen Verfahren stehen im Verhältnis von 1:10 oder 1:20. Also das chirurgische Volumen ist bei weitem kleiner als das nicht-chirurgische.

**GKV-SV:** Eine Frage zu Ihren Antworten zur zweiten Frage: Es geht um die Kriterien der Unterscheidung zwischen chirurgisch oder nicht chirurgisch und auch den Fall welches Verfahren der endoskopischen Lungenvolumenreduktion für Patienten entscheidend ist? Und dann erwähnten Sie die Expertise des Zentrums und das ist eine Denkweise, die natürlich zu unserer Denkweise schwer kompatibel ist. Unsere Denkweise ist: Was ist der Nutzen des einzelnen Verfahrens und für welche Patienten trifft es zu? Das heißt, da hat eigentlich die Expertise des Zentrum nichts mit zu tun, außer für den Fall, dass das auch ein Zentrum macht, das die Expertise für dieses Verfahren hat. Warum werden die Patienten nicht bei Ihnen, wenn die Indikation für ein bestimmtes Verfahren gestellt wird, in ein Zentrum verlegt, wo genau dieses Verfahren gemacht wird?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das ist eine gute Frage. Vielleicht ist Expertise der falsche Begriff und müsste durch Struktur geändert werden. Wenn zum Beispiel Schaum- oder Wasserdampf in einem Zentrum nicht angeboten werden, dann stellt sich die Frage nicht, ob der Patient mit Coils behandelt werden kann. Aktuell kann man die Ventiltherapie als okkludierendes Verfahren von den nicht-okkludierenden Verfahren abgrenzen. Zu den nicht-okkludierenden Verfahren zähle ich Coils, Wasserdampf und vielleicht später auch noch den AeriSeal Kleber. Es gibt keine vergleichenden Daten, so dass man

nicht sagen kann, ob das eine Verfahren dem anderen Verfahren überlegen ist. Von daher gesehen, haben wir das ein bisschen freier formuliert.

Wir wissen natürlich, dass der Vapor Wasserdampf in einem segmental sehr destruierten Lungenlappen wahrscheinlich bevorzugt angewendet werden kann, weil dadurch Nachbarsegmente, die besser erhalten sind, noch bewahrt werden können. Aber dafür ist es noch zu früh, um eine abschließende Aussage zu treffen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Herr Reuter, wir haben ja nun eine neue europäische Medizinprodukte-gesetzdirektive und damit hat sich natürlich die Zulassung von Medizinprodukten radikal verändert. Also irgendeine Firma bringt irgendetwas auf den Markt und es bekommt ein CE-Zertifikat, und dann kann es letztlich jeder nehmen, das wird der Vergangenheit angehören.

Jetzt sind alle diese Verfahren in einer Übergangsregelung. Wie sehen Sie das mit den Zulassungen für diese Verfahren?

**Herr Reuter:** Zulassungsfragen sehe ich hier an der Stelle erst einmal nicht, weil die im Vorfeld geklärt werden müssen. Ohne Zulassung gibt es auch nichts, was in irgendeiner Weise erbracht werden kann. Auch wenn ein Verfahren durch den G-BA zugelassen oder bestätigt worden ist, kann es natürlich nicht mehr erbracht werden, wenn das erforderliche Medizinprodukt nicht mehr marktfähig ist. Ich würde das jetzt erst einmal relativ vereinfacht sehen. Den Umgang mit neuen Entwicklungen müssten wir ohnehin vorab mit unseren Experten aus der Rechtsabteilung abstimmen. Wir wären natürlich auch für Hinweise aus der Praxis dankbar, wenn sich relevante neue Konstellationen ergeben. Für das gegenständliche Bewertungsverfahren und die Studienlage, auf der dieses Verfahren beruht, sind entscheidungserhebliche Zulassungsfragen derzeit nicht erkennbar.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich bin da nicht so firm. Müssen die bereits im Markt befindlichen Medizinprodukte dem MPG entsprechen?

**DKG:** Die MDR betrifft hauptsächlich mehr die Kontrollen der Notified Bodies, die das CE-Kennzeichen vergeben, dass dort neue Regularien eingeführt werden, mehr Kontrollen, mehr Qualitätssicherheit. Das grundsätzliche Prinzip, dass für Medizinprodukte, die Wirkung nachgewiesen werden muss und nicht die Wirksamkeit, besteht weiterhin. Für ein Gerät, welches etwas verschließen soll, braucht man nach wie vor nur den Nachweis, dass dieser Verschluss auch wirklich realisierbar ist und technische Spezifikation und Sicherheitsaspekte dabei berücksichtigt werden müssen. Nach wie vor ist die Gesetzgebung nicht so, dass man direkt die Wirksamkeit der Therapie darstellen muss. Nach meinem Empfinden hat die MDR hauptsächlich Auswirkungen auf die benannten Stellen, auf den Prozess des Erlangens des CE-Kennzeichens, aber keine großen Auswirkungen auf die bestehenden Produkte.

Der G-BA kann immer eine Entscheidung zu einer Methode, an dem ein maßgebliches Medizinprodukt beteiligt ist, treffen, welches dann möglicherweise seine Verkehrsfähigkeit verliert. Das sind Regelungsbereiche, die nebeneinanderstehen, sich aber nicht gegenseitig aushebeln. Wir treffen im G-BA leistungsrechtliche Entscheidungen, also was von der GKV bezahlt wird. Selbst, wenn wir eine Methode zulassen, muss der Arzt oder die Klinik immer ein verkehrsfähiges Medizinprodukt anwenden. Aus dieser Verpflichtung entbinden wir sie nicht. Sie müssen beides beachten.

**PatV:** Das ist der Unterschied zu den Arzneimitteln, wo Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen werden müssen. Hier muss nur die Wirkung nachgewiesen werden.

**GKV-SV:** Ich möchte noch einmal auf das homogene Lungenemphysem kommen. Wenn bei einem Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem keine kollaterale Ventilation vorhanden ist, welche Rolle spielt die Perfusionsszintigrafie bei der Indikationsstellung?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Wir haben das früher als ein ausgewiesenes Verfahren genommen, um einen näheren Eindruck zu bekommen nicht nur über die Morphologie, sondern auch über das vitale, durchblutete Gewebe. Durch die Q-CT-Analyse erlebe ich eine unterschiedliche Handhabung. Wir machen es noch parallel, um diesen Aspekt noch zu haben. Wir haben es für unser Qualitätsmanagement als Kann-Option gelassen, weil man daran nicht so viel ableitet wie die Morphologie und die Q-CT-Analyse.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das wird sich verlieren, sage ich Ihnen, weil im nächsten Schritt der CT-Diagnostik werden Sie Perfusionsventilations-Mismatch aus dem CT lesen können. Das kann man jetzt schon, aber das ist noch nicht in dem Antrag integriert.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Aber solange es diese Möglichkeit nicht gibt, ist das vor allem beim homogenen Lungenemphysem immer noch das entscheidende Mittel, um die Ziellappen zu identifizieren. Ich habe auch selber an einer Arbeit mitgearbeitet, in der wir zeigen konnten, dass die Perfusion des Nachbarlappens mit der Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests einhergeht, also die Perfusion die Belastbarkeit beeinflusst. Daher finde ich, dass die Perfusionsszintigrafie weiterhin ein wichtiges Instrument ist. Ich stimme mit Herrn Welte überein, gerade auch aufgrund den interessanten Arbeiten und Erfahrungen aus Heidelberg, dass irgendwann die Perfusion und Lungendestruktion in einer Quantifizierung erfasst werden können. Die Perfusion liefert neben der Destruktion des Lungengewebes eine weitere wichtige Information zur Identifikation des Ziellappens.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Wir sind noch nicht am Ende der Entwicklung. Die Frage der Expiration, Inspiration in der Differenz, welcher Lappen noch mobiler ist in der Überblähung, ob das eine Entscheidung für die Therapie wird, werden wir in ein paar Jahren besser wissen. Wir müssen auch dafür offen sein, welche Verfahren es in Zukunft sein werden. Wir sehen noch Limitationen in der Q-CT-Analyse. Dort gibt es auch Fehlinterpretationen, Störfaktoren usw.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das ist ein kritischer Punkt und deshalb gebe ich Ihnen Recht, weil die Verfügbarkeit von Nuklearmedizin, das wäre ja die Szintigrafie, ist eben schlechter als die Verfügbarkeit von Radiologie. In der Zukunft wird die Radiologie die Nuklearmedizin ablösen.

**DKG:** Wenn ich Sie richtig verstanden habe, spielt also die Fissur-Integrität die übergeordnete Rolle bei der Entscheidung, welcher Patient für welches Verfahren geeignet ist und das Emphysem-Verteilungsmuster wäre nachrangig zu sehen?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Unter den aktuellen endoskopischen Verfahren sehen wir auf Grund der wissenschaftlichen Datenlage die Ventiltherapie den anderen Verfahren als überlegen an. Das gilt sowohl für das heterogene als auch für das homogene Lungenemphysem.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Die Entscheidung ist algorithmisch: Wenn Sie Ventil machen und Sie haben keine Fissur-Integrität, müssen Sie nicht weiter nachdenken. Aber wenn Sie Fissur-Integrität haben, dann spielt natürlich die Frage homogen/heterogen doch wieder eine Rolle. Das ist eben ein Algorithmus, den Sie abarbeiten.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Trotzdem ist dieser Algorithmus noch immer nicht abgeschlossen. Es kristallisiert sich heraus, dass die Verminderung der Überblähung, die mechanische Verbesserung, für den Patienten den größten Gewinn bringt. Insofern geht es um die Volumenreduktion. Welches Verfahren dazu am besten beiträgt, ist immer noch die Frage und muss eben noch viel genauer beobachtet werden. Wir haben auch große überblähte Lappen, die sich sehr für eine komplette Atelektase eignen, die aber im Volumen so groß wären, dass dann ein Restvolumen übrigbleibt, wo wiederum wir zum Beispiel Patienten abgelehnt haben, mit Ventilen zu behandeln, weil das Risiko zu groß wäre, Ihnen Probleme zu verschaffen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das ist wie in so vielen Bereichen in der Medizin. Da ist ein Verfahren eingeführt worden, was wir eigentlich nicht verstanden haben und haben dann geglaubt, es zu verstehen. Aber jetzt mit zunehmender Beschäftigung verstehen wir immer mehr und immer besser, und immer neu. Wir sind in einem Prozess, damit muss man leben. Sie werden im Januarheft vom „The Lancet“ einen Artikel von uns sehen, wo wir zeigen, dass Entblähung ganz direkt den pulmonalen Blutfluss beeinflusst, dass es da eine massive Veränderung des pulmonalen Blutflusses gibt. Wir zeigen das zwar medikamentös, aber das wird für dieses Verfahren relative entscheidende Aussagen haben.

**GKV-SV:** Gibt es Patienten mit einer intakten Fissur mit einem homogenen Lungenemphysem, bei denen Sie jetzt schon sagen können, dass die sich nicht für Ventile eignen? Oder ist der individuelle Fall so komplex ist, dass man diese Aussage nicht treffen kann im Sinne des Patientenschutzes?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Der Emphysemgehalt spielt eine Rolle. Wir quantifizieren das Lungenemphysem mit -910 und -950 HE. Auch wenn wir Patienten mit einer hohen RV praktisch nur in die weitere Evaluation einschließen, sind wir manchmal überrascht, dass wir dann nur ein Emphysemgehalt von drei bis fünf Prozent vorfinden. Diese Patienten würde ich nicht mit Ventilen therapieren.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Die Grundbedingung ist folgende: Sie müssen ausreichend Emphysem und Überblähung haben, sonst kommt es überhaupt nicht infrage. Nur damit Sie mal eine Zahl haben: Für die Studie, die wir jetzt publiziert haben – und die hat noch wesentlich mildere Kriterien, als die für die Volumenreduktion –, haben wir 500 Patienten gescreent, um 60 einzuschließen. Das zeigt in etwa die Größenordnung.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Homogen heißt in der aktuellen Definition, dass die Differenz der Lappen, der Zerstörung <15 % ist. Das bedeutet aber nicht den Grad der Zerstörung. Wenn Sie nicht nur die geringe, sondern auch die überstarke Emphysembildung haben, dann gibt es durchaus Konstellationen beim homogenen Emphysem, wo wir einen Patienten für zu krank einstufen, um eine komplette Atelektase eines Lappens bei einem homogenen Emphysem vorzunehmen.

**GKV-SV:** [...] Ich war ein bisschen erstaunt, dass in diesem Algorithmus der Wasserdampf genannt wurde. Es gibt ja verschiedene Verfahren und die Evidenz zu diesen Verfahren ist sehr unterschiedlich. Die Ventile gibt es schon länger, da gibt es mehr Evidenz, mehr Studien dazu. Über die Coils ist auch sehr viel Negatives publiziert worden.

Sie haben in Ihrem Erklärungsalgorithmus den Wasserdampf noch mit drin, andere Verfahren wiederum nicht. Ich wäre davon ausgegangen, da es noch so ein experimentelles Verfahren ist, sollte das vielleicht nur bestimmten Zentren vorbehalten sein. Warum haben Sie den Wasserdampf mit hineingenommen und andere Verfahren nicht? Wie sehen Sie das, dass diese Verfahren mit wenig Evidenz vielleicht nur bestimmten Zentren vorbehalten werden sollten?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Wir behandeln nur in Zentren, außerhalb von Studien, wo eine randomisierte prospektive Studie mit einer Evidenz vorliegt. Das ist beim Wasserdampf auch der Fall. Das ist die geringste Evidenzstufe, die wir dort haben. Es gibt eine entsprechende Studie, auf deren Boden wir im Moment die Behandlung durchführen. Trotzdem gibt es Verfahrensvorteile, die wir noch nicht abschließend beurteilen können. Das wird zwei Jahre dauern, bis wir diese Daten haben. Wir brauchen in einem anwendbaren Verfahren, was technisch gut anwendbar ist, trotzdem einen Lernweg und dafür sind diese Versorgungsforschungsfragen wichtig.

Vorteil bei dem Wasserdampf, wie von Herrn Hübner schon beschrieben, haben wir eine intralobäre Behandlungsoption. Wir können Teilzerstörungen eines Lappens über den anatomischen Weg gut behandeln. Allerdings haben wir eine Methode, die eine klinische Stabilität erfordert, anders als bei einem Ventilpatienten. Da haben wir das Risiko einer kompletten Atelektase mit nachfolgendem Pneumothorax, der überstanden werden muss. Das ist auch ein vital bedrohliches Risiko bei diesen schwerkranken Patienten und die proinflammatorische Aktivität, dass beim Wasserdampf die Entzündung angestoßen wird, ist das andere Ende des Risikos, was einschätzend stratifiziert werden muss. Klar, das müssen diese Zentren alle eigentlich tun. Das würden wir von einem Zentrum erwarten, das alle Methoden kennen muss. In unserem Beispiel mit dieser regionalen Struktur haben wir nur zwei Zentren von zehn Mitgliedszentren, die mit Wasserdampf arbeiten. Und dieser kontinuierliche Dialog sollte helfen, dass man nicht nur abteilungsegoistisch behandelt, sondern indikationsbezogen.

Dabei ist für die intralobuläre Heterogenität die sequentielle und selektive Behandlung mit heißem Wasserdampf ohne ein Device verwenden zu müssen eine Methode die ein hohes Potential für die betroffene Patientengruppe hat. Aber die Evidenz dieser Methode ist noch am schwächsten und muss ausgebaut werden. Umso wichtiger ist es diese Methoden innerhalb der Versorgungsforschung gut dokumentiert und mit hoher Struktur-Qualität anzuwenden. Device-freie Methodologie hat einen großen Vorteil.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ich möchte das mit zwei Sätzen noch präzisieren, weil das für mich wichtig ist. Ich denke, dass alle Verfahren noch nicht genügend verstanden sind und alle Verfahren in Studienform nachuntersucht werden müssen. Das ist das Prinzip dieses Registers. Wir erfassen alle Patienten, definieren alle Patienten und übernehmen auch die Nachsorge. Das beinhaltet einmal den Wasserdampf, aber auch Coils, Ventile und sogar auch die chirurgische Lungenvolumenreduktionstherapie, die sich in den letzten Jahren auch modifiziert hat, wo es noch keine guten Daten gibt, zum Beispiel bei der uniportalen, minimal invasiven Zugangsweise. Das ist eine neue Operationstechnik, die in der NETT Studie noch gar nicht berücksichtigt worden ist. Alle Verfahren sollten in einem Register erfasst werden und haben deswegen irgendwo einen Studiencharakter.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Für uns entsteht eine schwierige Situation. Wir haben weltweit hundertmal mehr Patienten mit Ventilen behandelt wie mit allem anderen. Damit reden wir natürlich über völlig verschiedene Dinge. Wir haben ein „etabliertes“ Verfahren mit einem guten Überblick über Wirkung und Nebenwirkungen und alle anderen Verfahren, egal ob sie angewandt werden oder nicht, bleiben mehr im experimentellen Charakter. Wie wir mit dieser unterschiedlichen Situation umgehen, das ist für uns nicht so ganz einfach.

**Herr Reuter:** Der G-BA hat natürlich auch seine Möglichkeiten, bei ersten Ergebnissen möglicherweise Forschung anzuregen. Die Stichworte hier wären Potenzial und Erprobung.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ja. Die ersten großen Studien für den Schaum sind an Nebenwirkungsraten doch gescheitert. Dann ist der Schaum modifiziert worden, biochemisch modifiziert worden. Jetzt

fängt man eigentlich im Prinzip wieder von vorne an. Auch wenn das dieselbe Methode ist, haben wir jetzt einen anderen Schaum. Das macht die Beurteilung nicht einfach. Man kann auch den alten und den neuen Schaum nicht in einem Topf werfen – die sind nicht gleich.

**PatV:** Wie hoch sind Ihre Fallzahlen in dem Netzwerk bzw. in dem Register?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wir können das noch nicht abschließend beurteilen. Wir haben ein Ethikvotum seit dem 15. August 2017 und schließen seitdem die Patienten ein. Wir erwarten, dass wir mit den zehn Zentren im Jahr vielleicht auf zweihundert Patienten (*Zwischenruf: die behandelt werden*) kommen. Das können wir erst in einem halben Jahr sagen, ob wir das erfüllen. Das kann man jetzt noch nicht abschließend beurteilen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Frage an GKV-SV und an die DKG: Haben Sie Zahlen für Deutschland? Wissen Sie wie viele Interventionen gemacht werden? Kann man das aus Krankenhauszahlen bzw. ICD-10 Codes herausfiltern? Für die chirurgischen wissen wir das. Aber für die nicht-invasiven? Es gibt keine ICD-10 Codes für Ventilimplantation, die verstecken sich ja hinter bronchoskopischen.

DKG: doch OPS-Codes gibt es. Die Frage ist, ob die Diagnose richtig bedient ist. [...] Wir haben das für bestimmte Kombinationen mal eruiert. Das sind keine öffentlichen Zahlen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Wenn über 90 Prozent des Volumens über die Ventilimplantation gemacht wird, dann muss man natürlich fragen, ob die anderen Verfahren nicht in einem so niedrigen Bereich sind, dass sich die Erörterung hier gar nicht lohnt.

**DKG:** Unabhängig von den tatsächlichen Zahlen, die erbracht werden, wie würden Sie die Aufteilung sehen von den genannten zweihundert behandelten Patienten? Welchen Stellenwert haben derzeit die Chirurgie, die Ventile, die Coils und andere Verfahren? Nur um einen Eindruck aus der Praxis zu bekommen. Ihre Einschätzung? Nur bei den Patienten, bei denen die Indikation für eine Lungenvolumenreduktion gestellt wird. Wie verteilen sich diese 4 Kategorien auf die Patienten?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** 60 Prozent Ventile, 20 Prozent Chirurgie, 15 Prozent Coils und der Rest Wasserdampf. Aber das sind geschätzte Zahlen, die wir nicht validiert haben, einfach mal geschätzt.

**DKG:** Sind da auch Entwicklungen in den letzten zwei Jahren, große erdrutschartige Verschiebungen aufgetreten?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das können wir nicht als Emphysem-Register beantworten, weil wir erst Aufzeichnungen seit September dieses Jahres haben.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Wie viele Patienten haben Sie in Studien? Das muss man ja ausschließen.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Wir sind natürlich auch in Studienzentren, insofern ist beides drin. Genau das wollen wir zeigen. Fragen Sie uns das bitte in einem, in zwei Jahren. Die Zahlen werden alle veröffentlicht; wir wollen das ganz transparent haben; natürlich pseudonymisiert, aber in dem Sinne, dass es erkennbar ist, welchen Shift es auch geben wird. Wir haben unsere individuellen Überlegungen dazu. Ich glaube, dass sich das verändern wird. – So viel kann ich sagen.

**DKG:** Ich habe eine ganz andere Frage: Der IQWiG-Bericht hat die Ventiltypen EBV und IBV sehr streng getrennt und auch getrennte Bewertungen vorgenommen. Sie haben in Ihren Antworten für mich

überraschend geschrieben: Das macht eigentlich keinen Unterschied, man kann beides einsetzen. Kann es hinter der Unterscheidung eine Rationale geben? [...] Gibt es in der Handhabung Unterschiede, die man bedenken muss?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Es gibt keine vergleichenden Studien, deswegen können wir nicht sagen, ob das eine besser ist als das andere. Die Olympus-Ventile haben lange Jahre das Problem gehabt, dass sie eine andere Strategie verfolgt hatten, dass Emphysem nicht okkludierend zu behandeln, sondern beidseitig, bipulmonal nicht okkludierend. Wir wissen inzwischen, wenn Ventile nicht okkludierend eingesetzt werden, dann haben wir keinen Erfolg. Das ist inzwischen auch von Olympus erkannt worden. Dazu ist in diesem Jahr beim ERS eine gute, sehr interessante multizentrische Arbeit aus China vorgestellt worden. Dort wurde in einer randomisiert kontrollierten Studie gezeigt, dass Olympus-Ventile effektiv sind, ein ähnliches Komplikationsrisiko haben mit Pneumothoraxraten, Infekten und Exazerbationen wie in den Pulmonx -Studien und den Zephyr-Ventilen. Vor allem unter Berücksichtigung dieser Studie, die aus China kommt, habe ich ganz bewusst die Olympus-Ventile mit inkludiert und hineingenommen.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Ich möchte noch ergänzen, dass es dort eine Veränderung gibt. Sie haben ein größeres Ventil hergestellt, was uns ermöglicht dieses okkludierende Verfahren besser umzusetzen, also die EBV. Ich glaube, alle haben mit dem EBV-Verfahren mehr Erfahrung. Wir glauben, dass es letztendlich dann zwei verschiedene Methoden sind mit demselben Effekt.

**GKV-SV:** [...] Wie ist das Verhältnis von chirurgischer Lungenvolumenreduktion zu den bronchoskopischen Verfahren? Man hat den Eindruck, dadurch, dass es jetzt eine Möglichkeit gibt austherapierte COPD-Patienten zu behandeln, eine ganz andere Forschung, ein anderes Augenmerk drauf ist und dass darüber vielleicht auch die Chirurgie sich weiterentwickelt. [...]

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das glaube ich nicht. Ich glaube, das ist ein gesundheitspolitischer Aspekt. Thoraxchirurgie ist weiterhin in Deutschland schlecht vertreten. Das ist ein klares Mangelfach und da alle chirurgischen Fächer extreme Nachwuchsprobleme haben, wird das auch nicht besser werden. Der Schwerpunkt der Thoraxchirurgie, jetzt nur aus rein finanziellen Erwägungen, bleibt die Tumorchirurgie; da spielt die Lungenvolumenreduktion wirklich nur eine kleine Rolle.

Wenn Sie die Thoraxchirurgen in solche Konferenzen einbinden und wenn mehr interdisziplinäre Kommunikation erfolgt, dann schaffen Sie eine Awareness. Es wird sich kaum die Menge an Thoraxchirurgen in nächster Zeit vermehren, noch wird es einen wesentlichen Shift hin zur operativen Lungenvolumenreduktion geben. Das bleibt auf einem niedrigen Niveau.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Austherapiert sind sie für uns nicht. Es ist eine palliative Situation. Das ist ein Kollektiv von Patienten, bei dem wir bisher eigentlich keine wirksamen Angebote hatten. Wenn man das aus klinischer Erfahrung kennt, wie teilweise Patienten einem um den Hals fallen, weil sie sagen: Ich kann wieder leben. Die Responder unter diesen Patienten haben wirklich einen Zugewinn in der Therapie. Das große Problem ist, wie es jetzt viel beschrieben wurde, dass von den Leuten, die es gut können, die Gruppe der richtigen Patienten gefunden werden muss. Die Chirurgen sind da genauso im Boot, aber sie ist eher noch kleiner, weil es einfach ein Grenzkollektiv ist, was überhaupt für eine operative Intervention infrage kommt. Insofern wird diese Gruppe nicht dramatisch zunehmen, auch unabhängig von diesem Nachwuchsthema.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Diese Diskussion hatten wir schon, als wir über die Operativen geredet haben, was überhaupt das Patientenkollektiv ist, nicht vor Implantation, sondern die, die überhaupt für



ein Nachdenken infrage kommen. Wie viele COPD-Patienten sind end-stage? Wir gehen in Deutschland von einer COPD-Prävalenz von ungefähr zehn Prozent aus der über 40-Jährigen. Das heißt, wir gehen von vier Millionen COPD-Patienten aus. Und es ist nicht einmal ein Prozent, die auch nur über das Nachdenken für dieses Verfahren infrage kommen.

**GKV-SV:** [...] Es würde sich durch Konferenzen herausstellen, ob es für die Chirurgie doch mehr Patienten sind, die infrage kommen. Es wäre auch schön, wenn in der Versorgung sich ergeben würde, dass Sie herausfinden, wer für die Chirurgie infrage kommt, und der Patient dann auch chirurgisch behandelt wird.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Wenn Sie eine halbe Millionen Patienten haben – um mit einer Patientengröße zu arbeiten –, die überhaupt End-stage Lung Disease sind, wie viele dieser Patienten werden überhaupt für so eine Therapie vorgestellt? Das ist doch nur ein Bruchteil. Es ist leider so, dass die Dunkelziffer der Patienten, die einfach so weiterleben wie bisher, hoch ist und sie übertrifft die, die ein medizinisches Angebot bekommen bei weitem.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Das sehen wir auch so. Wir reden von 4.000 Patienten, die wir in Berlin haben, die eigentlich in diese Gruppe gehören und die, die für das Screening im Moment zur Verfügung stehen liegt im Ein-Prozent-Bereich.

**GKV-SV:** Wir waren jetzt bei der Frage 9 inzwischen, die Frage mit den Ventilen: Ja, es gibt keine vergleichenden Studien, die wird es wahrscheinlich auch nicht geben. Aber, wenn ich das richtig lese, hat sich NICE dazu geäußert und gesagt, dass im Wesentlichen die Studien, die mit den Zephyr-Ventilen gemacht werden, das Outcome besser erlebten, als mit den Olympus-Ventilen. Oder interpretiere ich das falsch?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Genau, das ist falsch interpretiert.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Man kann von den Studien her nicht sagen, ob das eine Verfahren besser geeignet ist als das andere.

**GKV-SV:** Das machen die aber. Die werten das richtig und sagen dann nachher als Konjunktiv, sie führen das für jeden Outcome aus: „Public evidence shows, there may have different efficacy profiles.“ Sie machen zumindest für jeden Outcome einen Unterschied. [...]

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Von den Daten, die jetzt beim ERS veröffentlicht worden sind, hat man einen Anstieg FEV1 nach zwölf Monaten um die 16,5 Prozent gesehen. Man muss auch sagen, dass das Lungenemphysem in China nicht mit dem Lungenemphysem in Europa zu vergleichen ist. Die Studie ist nach wie vor auch noch nicht veröffentlicht. Das sind aber sehr gute Zahlen gewesen, sodass ich als Gutachter nicht sagen würde, dass die einen Ventile den anderen Ventilen überlegen sind.

**GKV-SV:** Doch irgendwie müssen wir uns dazu verhalten.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Nun ist NICE ja in seiner Entscheidungsfindung ein bisschen anders als wir. NICE nimmt sich durchaus das Recht heraus zu sagen: Wir sind jetzt vielleicht unterschiedlich und wir bevorzugen die einen gegen die anderen, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz ausgesprochen dünn ist.

Ein direktes Head-to-Head werden wir nie bekommen. Wir sind immer auf Sekundärdaten angewiesen.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Man muss auch dazu sagen, dass es rein durch die Anatomie manchmal Gegebenheiten gibt, dass man das eine Ventil nicht einlegen kann, aber froh ist, dass man das andere Ventil hat. Das wurde auch sehr schön von Professor Herth und Professor Ralf Eberhardt beim letzten DGP in Stuttgart öffentlich gezeigt, als zum Beispiel im Unterlappen das Sechser Segment besser mit einem Olympus-Ventil versorgt werden konnte.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Nur zum Verständnis: Die einen schließen durch einen Druck nach außen an der Bronchialwand eigentlich die Stabilität, während die Olympus-Ventile so Füßchen haben, die sich in die Schleimhaut hineinbeißen und dadurch in manchen Konstellationen einfach besser halten. Studien dazu gibt es keine, es ist eine absolute „Eminenzenerfahrung“. Es gibt – wenn überhaupt – über Versorgungsforschung Erfahrungen und die sollte man sich anschauen, bevor man Methodenunterschiede macht.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wenn man es direkt auf den Punkt bringen möchte: Olympus-Ventile kann man besser einsetzen, wenn der Abstand zwischen Ostium und Subcarina kürzer ist. Pulmonx-Ventile kann man besser einsetzen, wenn das Ostium nicht ganz rund ist, also ein bisschen ovaler ist; da haben Olympus-Ventile ihre Nachteile. Es ist manchmal ganz gut, wenn man vor Ort einen Patienten mit zwei Ventiltypen versorgen kann.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das ist natürlich hier das Paradoxon zwischen Chirurgie und konservativer Medizin. Wenn Sie ein Medikament verschreiben, dann ist das vom Behandler unabhängig; wenn Sie operieren ist das immer vom Behandler abhängig. Sie haben immer diese Imponderabilität des Chirurgen. Und hier liegen Sie irgendwo dazwischen, hier haben Sie natürlich auch eine Behandlerabhängigkeit. Das macht es so schwer, chirurgische Verfahren zu beurteilen, weil Sie immer diese Unsicherheit haben.

**DKG:** Zu den beiden unterschiedlichen Ventilen sagten Sie, es seien zwei Methoden mit dem gleichen Ergebnis. Und bei Methoden werden wir in diesem Gremium immer sehr hellhörig und haben da eine ganz genaue Begriffsdefinition, die sich von der Praxis meist unterscheidet.

Es ist praktisch das gleiche Grundprinzip, welches durch beide Systeme zur Anwendung kommt. Es sind nur zwei unterschiedliche Medizinprodukte, die eingesetzt werden, um zum gleichen Ergebnis zu kommen?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Exakt!

**PatV:** Nachfrage zu Herrn Hübner: Inwieweit unterscheiden sich die chinesischen Emphyseme von den unseren? Oder die Auswahl oder die Kriterien?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ich kann Ihnen das gar nicht sagen. Ich bin einmal in China gewesen und habe mir dort mehrere CTs anschauen können. Man hat den Eindruck, dass die Schadstoffexposition durch die Umweltgifte zusätzlich eine Rolle spielt. Ich habe extrem destruirende Emphyseme gesehen in einer Form, wie ich sie in der Art sehr selten bei uns in Deutschland gesehen habe. Das muss man berücksichtigen. Ich denke, dass da sicherlich Unterschiede zu finden sind.

[...]

(Mittagspause)

**Herr Reuter:** Vielleicht schauen wir jetzt einfach, bei welchen Fragen Sie noch Bedarf sehen. Für uns wäre da beispielsweise die Frage vier: Welche Methoden wenden Sie an, um den Ziellappen zu ermitteln und um die Homo-/Heterogenität des Lungenemphysems zu ermitteln?

**GKV-SV:** [...] Wie umschreiben Sie diese Fragestellung? Die Evidenzmarke zu der Abgrenzung und zu den Grenzwerten, das beschreiben Sie selbst, ist sehr schwierig, weil es keine einheitlichen Grenzwerte gibt und auch keine Studien, die darauf abzielen, Grenzwerte zu schaffen. Grundlage für die Selektion der Patienten ist homogen und heterogen, und wie gehen Sie damit um?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das ist eine schwierige Frage. Zu Beginn hatten wir die CTs visuell beurteilt. Das erschien im Rückblick weniger genau als die Quantifizierung des Lungenemphysems, anhand denen Thresholds definiert wurden. Da es keine prospektiven Daten gibt, wurden nur retrospektiv die Grenzwerte definiert, die dann in den einzelnen Studien benutzt worden sind.

(GKV-SV: Aber die sind ja auch unterschiedlich.)

Zum Teil, genau. Bei der IMPACT-Studie waren es 12 Prozent, in der VENT-Studie waren es 15 Prozent. In diesem Bereich würde ich den Unterschied sehen. Wenn man mit den Grenzwerten arbeitet, muss auch berücksichtigt werden, mit welcher Hounsfield Einheit das CT quantifiziert wurde. Es macht einen Unterschied, ob ein CT mit -950 HE oder -910 HE evaluiert wurde. Der Grenzwert liegt irgendwo zwischen 10 und 15 Prozent.

**GKV-SV:** [...] Machen Sie es so, dass Sie sich auf einen Wert einigen?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** In unserem Alltag haben wir es auf 15 Prozent festgelegt. Das ist der Standard, mit dem wir jetzt leben. Deswegen wollen wir es auch in einer jährlichen Evaluation anschauen. Dazu kommt das die verschiedenen QCT-Analyse – Systeme die es gibt zum Teil nicht das gleiche Ergebnis zeigen, wenn man diese vom gleichen CT ausgehend vergleicht. Dies bewerten zu lernen bedeutet einen weiteren Qualitätsschritt zu erarbeiten. Auch hier wollen wir mit der Idee des Registers einen Beitrag leisten.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Bei uns in den Konferenzen, ist die Frage, ob ein homogenes oder heterogenes Lungenemphysem vorliegt, gar nicht so wichtig. Wir wissen inzwischen, dass die Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem auch auf Ventile ansprechen. Und wir wissen auch, dass Patienten, die eine sehr hohe Lungenüberblähung und ein sehr starkes Lungenemphysem haben, auch von Coils und auch von einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion profitieren. Was wichtig ist, dass man in der Aufklärung im Patientengespräch dem Patienten sagt, dass die Verbesserung deutlich geringer ist, als wenn ein heterogenes Lungenemphysem vorliegen würde.

**GKV-SV:** Heißt das, dass für die Indikationsstellung der Intervention mit Ventilen sowohl heterogene, als auch homogene Lungenemphyseme in Frage kommen unter Berücksichtigung, dass das Outcome unterschiedlich ist?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich würde davor warnen, zu detailverliebt zu werden. Wir müssen am Ende dazu kommen, dass wir einen Algorithmus für die Indikationen haben: Was braucht es? Es

braucht eine Konferenz. Wer gehört qualitätsmäßig dazu? Aber wir werden das nicht im Detail festlegen können, welche Patienten geeignet sind, weil das im Fluss ist. Wir beschließen hier etwas, was spätestens zum ATS im Mai schon wieder überholt ist. Davor müssen wir uns ein bisschen bewahren. Ich würde lieber auf die Qualität derer setzen, die die Indikation bestimmen, als dass ich mich zu eng und

zu detailliert mit der Indikationsstellung befasse, die sich über die nächsten Jahre permanent verändern wird. Und wir können nicht jedes Mal unsere Empfehlungen ändern.

**GKV-SV:** Aber genau das ist für uns eine wichtige Aussage.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Weil ich an sehr exponierter Position stehe als Präsident der Europäischen Gesellschaft sage ich Folgendes: Wir werden mit Positionspapieren kommen, aber selbst da werden wir sehr vorsichtig sein und werden sagen, dass wir keine über mehrere Jahre gültigen Guidelines machen. Stattdessen machen wir eher häufig wiederholende Positionspapiere, um den jeweiligen Veränderungen gerecht zu werden. Die werden kommen von der Europäischen Gesellschaft und von der Deutschen Gesellschaft. Die Deutsche Gesellschaft wird wahrscheinlich die europäischen Empfehlungen übernehmen und übersetzen. Aber sie werden auch ein bisschen vage gehalten auf Grund der Volatilität der Entwicklung.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** [...] Es kristallisiert sich heraus, dass es um die Volumenverminderung geht und damit um die Verbesserung der Atemmechanik. Auf welchem Weg diese zerstörtesten Anteile der Lunge erreicht werden, ist eine technische Entwicklung dieser Beurteilungsgrundlagen und Verfahren und natürlich auch des Know-hows. Das wird sich weiterentwickeln. Die unterschiedlichen Methoden werden unterschiedliche Entwicklungen nehmen. Die Device-freien vielleicht in eine ganz andere als die, die nur mit einer Komplettatelektase arbeiten können.

**Herr Reuter:** Frage 6: Welche Methoden wenden Sie an, um eine kollaterale Ventilation auszuschließen?

**GKV-SV:** Wenn ich in den Studien richtig lese, werden bei einem Patienten zwischen 10 und 15 Prozent die Chartis-Messung als nicht durchführbar oder als misslungen, oder als nicht verwertbar eingeschätzt. Unser Eindruck ist, dass es eine ziemlich fummelige Sache ist. Man schiebt diesen Ballon rein, man muss stillhalten und wartet, was passiert. [...]

Die Frage nach einer Fissurenintegrität aus der Kombination einer digital gestützten Dünnschicht-CT-Aufnahme und des Chartis: Die Ergebnisse beider Verfahren decken sich nicht, deswegen werden sie als komplementär empfohlen. [...]

Stimmt es, dass Chartis einen individuellen Spielraum lässt? Anders herum: Wenn es anspruchsvoll ist und man tatsächlich im gleichen Untersuchungsgang das Ventil setzt, um nicht zweimal zu bronchoskopieren, und sie sagen, dass es gar nicht so schwierig ist ein Ventil zu setzen. Sind es die gleichen Qualitätsansprüche an die Messung wie an die Ventile? Oder braucht man doch mehr Erfahrung, um die Messung zu machen, als um das Ventil zu setzen?

Zur digitalen Analyse: Es scheint so, dass es mehrere Anbieter gibt. Diese Anbieter müssen ihre Verfahren irgendwie validiert haben. Wir alle vermuten, dass es wahrscheinlich nicht Endpunkt-validiert ist, sondern in irgendwelcher Form validiert ist. Sie nennen jetzt mehrere Verfahren – Sie haben jetzt zwei genannt. Wie viel Willkürlichkeit ist eigentlich in der Anbietung eines solchen digitalen Systems? Wie sehr verlassen Sie sich auf die Ergebnisse dieses digitalen Systems? Haben Sie irgendein Read-out, dass Sie sagen, wir entscheiden uns mehr für das eine als für das andere?

Uns reicht es nicht aus zu sagen, das ist immer ein Lernprozess. Wir sagen: Wir haben Evidenz und wenn wir Evidenz haben, dann machen wir es –, wenn nicht, dann nicht. Wir wollen sehen, kann man das machen; kann man einen Patienten damit behandeln? [...] Nach welchen Kriterien wählen Sie das digitale System aus?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ich versuche die erste Frage zu beantworten, wie valide die Untersuchungsergebnisse einer Chartis-Untersuchung sind. Zehn bis fünfzehn Prozent der Untersuchungen sind nicht auswertbar, weil z.B. der Patient schlecht sediert ist oder der Ballon sich nicht gut platzieren lässt. Bei 85 Prozent waren bei uns in der Charité die Chartis-Untersuchungen gut auswertbar. Es gibt vier verschiedene Chartis-Befunde. CV negativ, CV positiv, dann gibt es zwei weitere Chartis-Befunde, die als Low Flow oder als Low Plateau bezeichnet werden, bei denen eine Aussage zur Fissurenintegrität durch Kollaps-Phänomene in der Lunge nicht möglich ist.

Wir haben diese vier Chartis-Typen von einhundert Studenten auswerten lassen, um zu schauen, ob Studenten, die mit der Methode überhaupt nichts zu tun haben, trotzdem in der Lage sind, die Chartis-Typen benennen zu können. Die Studenten haben mit einem Kappa-Index von über 90 Prozent an zwei verschiedenen Tagen in unterschiedlicher Reihenfolge die Chartis-Typen immer wieder eindeutig benennen können. Ich denke, das die Benennung der Chartistypen einfach und valide ist.

**GKV-SV:** Ist das Setzen des Ballons anspruchsvoll?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Es ist anspruchsvoll. Wir haben bei uns über die Jahre beobachtet, dass die Chartis-Ergebnisse besser werden. Am Anfang waren bei uns 20 bis 25 Prozent nicht auswertbar, das hat sich dann über die Jahre verbessert, sodass wir zuletzt bei 10 bis 15 Prozent angekommen sind.

Es ist nicht nur eine Frage des Platzierens des Chartis-Ballons, sondern es ist auch eine Frage der Sedierung, dass der Patient in der Untersuchung ruhig ist. Es spielt auch eine Rolle, ob die Bronchoskopie mit flexibler oder starrer Technik gemacht wird. Das sind alles noch Einflussgrößen, die abschließend auch noch nicht komplett verstanden sind, was die beste Methode ist.

**GKV-SV:** Das heißt, der Anspruch an die Qualität des Durchführenden bemisst sich nicht an der Komplexität des Setzens des Ventils, sondern an der Komplexität des Durchführens der Chartis-Messung, weil die muss ja so gut wie möglich sein.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Korrekt! Es gibt Fehler im Platzieren des Chartis-Ballons, die zu einem falschen Chartis-Ergebnis führen können, sodass wir an Ihrer dritten Frage angekommen sind, ob es einen Vorteil gibt, die Verfahren kombiniert anzuwenden? Ja, ganz klar. Wenn wir ein gleichwertiges Ergebnis haben, das heißt, wenn Chartis und die Computer gestützte Fissuren-Analyse ein gleiches Ergebnis aufweisen, handelt es sich um ein valides Ergebnis – das zeigen Studien vor allem aus Heidelberg und auch eigene Studien. Dadurch lässt sich verlässlich eine negative kollaterale Ventilation vorhersagen, sodass man in diesen Fällen den Patienten eine Ventilimplantation empfehlen kann.

Schwierig wird es, wenn wir diskordante Befunde haben. Da lässt sich nicht eindeutig sagen, ob das eine Verfahren besser oder das andere ist. Dazu braucht man sicher mehr Daten. Aber diskordante Ergebnisse liegen nur bei etwa 15 bis 20 Prozent der Messungen vor, in ca. 85 Prozent der Messungen stimmen die Ergebnisse überein. Es ist ein ganz großer Gewinn, dass wir inzwischen mit beiden Verfahren verlässliche Informationen bekommen. Es hilft uns z.B., wenn wir einen sicheren Ausschluss der kollateralen Ventilation haben und der Patient nach Ventil-Einlage keine Atelektase ausbildet. In diesem Fall liegt der Fehler in der Implantation oder es liegt eine Migration eines Ventils vor. Dann brauchen wir praktisch nur einen Schritt zurückgehen und die Ventile neu legen und nicht zwei Schritte, indem wir wieder die Fissur infrage stellen.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Ähnlich wie Herr Welte vorhin gesagt, besteht die Gefahr hier in klein-klein zu verharren. Auch da wird die Entwicklung weitergehen. Bisher sagen wir, die Chartis-Messung zur

Fissuren-Analyse ist ein additives bzw. ein komplementäres Verfahren. Ich nehme an, dass wir in absehbarer Zeit mehr noch auf die Computer-Analyse schauen können. Aber das wissen wir noch nicht. Im Moment nehmen wir es additiv mit dazu. Vor drei Jahren war die Computer-Analyse noch so zurück, dass wir das überhaupt noch nicht gewertet haben. Das Ziel muss sein, gut und schnell, und sicher, für den Patienten nicht aufwendig, herauszufinden, ob der von einem okkludierenden Verfahren mehr profitieren wird. Und dafür brauchen wir die Fissuren-Analyse. Das sollte gefordert werden, dass das sicher und klar dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Standard entsprechend durchgeführt wird.

Die anspruchsvollste Methode einer Fissuren-Analyse ist die Chartis-Messung, das Problem der Messung mit Ballon. Aber es gibt auch noch Sekret, dann Sie bekommen eine Pseudo-Negativität, wenn Sekret drin ist. Es gibt viele Fehler, die man hier jetzt nicht alle ausbreiten muss. Es gibt auch Fehler in der Q-CT-Analyse: Wenn die CTs verwackelt sind; wenn die von oben nach unten, statt von unten nach oben gefahren werden; in der Endstrecke der Patient mit seiner finalen Dyspnoe die Luft nicht mehr anhalten kann, verwackelt gerade die Fissur, die eigentlich zur Beurteilung und Berechnung wichtig ist, dann liegt der aber in seiner Analyse darüber und misst einen völligen Unsinn. Diese Dinge noch weiter zu diskriminieren, wird die Aufgabe der nächsten Jahre sein.

**DKG:** Wenn ich das richtig verstanden habe, wird Chartis-Analyse hauptsächlich eingesetzt bei unklaren Fällen. Wenn eine eindeutige Kollateration oder eine intakte Fissur vorliegen, würde man keine Chartis-Messung machen. So wie ich das verstanden habe, würde man in dem Bereich zwischen 80 und 95 Prozent überlegen, ob man ergänzend eine Chartis-Analyse hinzufügt.

Ich kann jetzt nicht einschätzen, wie häufig das sein wird. Hat das überhaupt eine Bedeutung? Oder ist das bei der Mehrzahl der Patienten schon klar, dass die schon über 95 bzw. unter 80 sind? Wie häufig wird diese Chartis-Analyse bei den Patienten, um die es hier geht, angewandt zur Indikationsstellung?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das ist ein sehr wichtiger Einwand. Sie zitieren das Paper von Koster, in dem ich auch Mitautor gewesen bin, wo man diese Grenzwerte mit 80 und 95 Prozent verwendet hat. Ich möchte dennoch trotzdem kritisch einwenden, dass das eine retrospektive Studie ist, die aus einem Datensatz der VENT-Studie zurückreicht, und die Grenzwerte zunächst prospektiv überprüft werden müssen.

Wir im Emphysem-Register haben noch nicht diesen Automatismus, dass wir bei Patienten unter 80 Prozent oder über 95 Prozent nicht mehr eine Chartis-Untersuchung durchführen. Dies ist jedoch inzwischen auch schon Praxis in anderen Emphysem-Zentren.

Bei uns bekommt jeder Patient vor Eingriff eine Bronchoskopie, um sich erstens mit der Anatomie vertraut zu machen, was die Auswahl der Ventile beeinflusst; zweitens die Mikroflora lokal im Bronchialsystem zu erfassen; sodass wir dann praktisch im gleichen Schritt noch die Chartis-Messung durchführen. Bei uns in den Zentren sieht man mehr diskordante Befunde bei Fissurenintegritäten über 95 Prozent; wenn die Fissurenintegrität bei unter 80 Prozent ist, ist meistens der Chartis auch CV positiv.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Ich würde das ganz pragmatisch halten, muss ich ehrlich sagen. CT brauchen wir, das ist ein Muss; Chartis wird im Zweifelsfall zur Verifizierung hinzugezogen. Ich glaube, damit ist man auf der realen Seite.

**DKG:** Wie häufig ist dieser zweite Teil? [...]

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** 30 Prozent mit rückläufiger Tendenz.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das sind wirklich zwei verschiedene Messungen. Das eine misst die Anatomie, das andere die Funktion, das ist eine Zusatzinformation, deswegen finde ich es eine wirklich wichtige Untersuchung.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Was beschrieben wurde mit dem Low-Flow-Phänomen ist die Frage: wie funktional ist der Lappen? Wenn uns das möglicherweise mal mit einem Inspirations-Expirations-CT gelingt, wer weiß es. Aber im Augenblick ist es eine Aussage und das ist eine Zusatzinformation.

**GKV-SV:** In den Studien wird es überwiegend noch doppelt gemacht. Chartis wird von den gleichen Herstellern gemacht wie die Ventile. [...] Dann haben sie noch ein digitales Analysesystem. Also die bieten uns eine Studie zum Dreierpack an.

Die Studien, die Chartis und die digitale Analyse vergleichen, hatten einen Bereich der Diskordanz, die zum Teil für die Untersucher überraschend waren. Ist das wirklich so? Oder ist es nicht bei einem solch selten anzuwendenden Verfahren bei Patienten, denen es nicht gut geht, wo wir wollen, dass der Eingriff funktioniert, zu fordern, dass die auch ein Chartis-Untersuchung bekommen, damit man noch eine Absicherung hat?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Unter der jetzigen Datenlage mache ich es und fordere es für mich ein, auch weil ich eine validere Aussage habe, wenn ich einstimmige Ergebnisse sehe.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Aber können wir das festlegen?

**DKG:** [...] Die Frage ist aber, ob das wirklich zwingend notwendig ist? Ist ein CT manchmal so klar aussagekräftig, dass man Chartis nicht braucht; dass man es als Arzt verifizierend nutzen möchte, kann ich komplett verstehen. Aber ist es wirklich so, dass man es in allen Fällen braucht? Bei 20 bis 30 Prozent, da braucht man es wahrscheinlich wirklich. Das ist doch etwas Anderes, als wenn man sagt: In 100 Prozent fordere ich das.

**GKV-SV:** Der Punkt ist auch: Können Sie diese Grenze ziehen? [...] Es gibt noch nicht viele Publikationen darüber. [...] Welches Vertrauen habe ich überhaupt in die Software? In der Regel weiß ein Anwender von der Software nicht, was in der Software passiert. Mir scheinen da viele Unsicherheiten zu sein. Es gibt null Evidenz, [...] wir wollen das das in Zentren gemacht wird, die das beurteilen können. Wenn ich das höre, braucht man dazu eine relevante Expertise und wenn ich das höre, dann würde ich sagen, dann macht bitte beides.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** [...] Wenn es sich nach jetziger Kenntnislage um eine überflüssige Untersuchung handelt, muss man sich die Frage stellen, ob das im Sinne des Patienten ist. Wenn ich eine eindeutige CV-Positivität habe, sieht auch ein Laie, dass die Fissuren kaputt sind. [...] Dazu haben wir keine Evidenz wie groß diese Zahl ist. Es gibt eine Gruppe, da brauchen wir mit großer Wahrscheinlichkeit auch diese Methode und da sollte auch genug Expertise dafür da sein. [...]

**GKV-SV:** Aber uns interessiert die Gruppe, bei der das CT sagt, die Fissur ist intakt.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Es gibt ja beide Randgruppen. Die wo kaputt sind, da brauchen wir nicht messen und die andere Gruppe ist schwierig, da sieht es dicht aus. [...] Wir nehmen heute in der Regel, weil wir es kostenfrei von den drei Anbietern zur Verfügung gestellt bekommen, häufig zwei Methoden, die alle Fissurenintegrität aufnehmen. Wir schauen immer mit hohem Interesse, wo eine Diskrepanz ist? Das gibt mir auch noch eine andere Sicherheit, wenn beide sagen über 95 Prozent, habe ich eine andere Aussage, als wenn es eine Methode sagt.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wobei es da tatsächlich unterschiedliche Grenzwerte zwischen den Methoden gibt. VIDA Diagnostic schlägt als Grenze eine Fissurenintegrität von 90 % vor. Dies haben Studien aus Heidelberg ergeben. StratX<sup>®</sup> von Thiorona hat einen Grenzwert von 95 % vorgeschlagen.

**GKV-SV:** Wie validieren die die Grenzwerte?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Von Koster wurde sie anhand einer Roque-Analyse erstellt. Da ist man auf die 95 % gekommen. Ich habe einen Abstract beim DGP veröffentlicht, indem ich sagen werde, dass die 95 % etwas zu niedrig sind, ich sehe sie höher, etwa bei 97 % bis 98 %. Es ist alles noch nicht gut definiert. Aber wir haben hier eine Methode, die gibt es auch erst seit einem halben bis einem Jahr. Wir brauchen mehr Wissen. Deswegen finde ich es gut, dass wir beide Verfahren haben. Ich glaube auch, dass Chartis in der Zukunft nicht immer notwendig sein wird. Aber jetzt zu diesem Zeitpunkt würde ich das als zu früh empfinden, um ein abschließendes Urteil zu fällen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Man validiert sie anhand des klinischen Erfolgs der Therapie, das ist die Validierung, das ist eine statistische Analyse. Man schaut, wo habe ich mit welchem Grenzwert am Ende die besten Werte für Sensitivität und Spezifität. Die akkurate Diagnosestellung im Hinblick auf den Erfolg war 90 Prozent in dieser retrospektiven Analyse von Koster.

Das ist im Fluss, aber ich würde trotzdem sagen: Wenn wir sagen, man braucht CT, würde ich nicht sagen, man braucht zwingend beides; für Studien natürlich, da braucht man das, weil man da viel genauer sein muss. Im Falle eines nicht zweifelfreien Ergebnisses des CT, dann Chartis.

**GKV:** Aber man braucht eine digitale Analyse?

**(Zustimmung)**

**DKG:** Eine Frage zur Versorgungsrealität: Ist Chartis überall verfügbar in Ihrem Emphysem-Netzwerk?

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Das ist das geringste Problem. Das Problem ist, dass es fehleranfällig ist. [...] Da haben wir auch schon große Überraschungen erlebt. Deswegen ist es so wichtig, die Q-CT-Analyse nach vorne zu stellen. Wenn die nicht vorliegt, dann ist die Fehleranfälligkeit viel höher bei fehlender Expertise

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Die Firmen, die die Ventile vertreiben, liefern das Chartis. Insofern ist es überall verfügbar.

[...]

**DKG:** Ich habe eine Frage zu den Coils. Jetzt haben wir viel über Ventile gesprochen. Sie haben in Ihrem Therapiealgorithmus dargestellt, dass auch Coils Anwendung finden können. Setzen Sie auch Coils ein und was ist für Sie der ausschlaggebende Faktor, dass es Coils sein müssen? Nach unserer Einschätzung ist die Datenlage für Coils dünner als für die Ventile. Das hat sicherlich auch etwas mit den Patientenzahlen zu tun. Gibt es bei diesem Eingriff besondere Risiken, die man bei den Ventilen nicht hätte?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ich finde die Datenlage der Coils auch sehr gut. Gerade wurde dies in RENEW-Studie bestätigt. Das war eine FDA-geprüfte randomisierte kontrollierte Studie. Sie hat zumindest gezeigt, dass für die drei wichtigsten Parameter ein signifikantes Ansprechen gab: in der Belastbarkeit, in der Lebensqualität und in der Lungenfunktion. Man muss natürlich sagen, dass die Verbesserung ein bisschen niedriger war, als wir Anwender erwartet hatten, was auch durch methodische Fehler zu erklären ist. In erster Linie wurde die RV während der Studie nach unten gesetzt, um schneller



mehr Studieneinschlüsse zu bekommen. Es war auch ein Fehler, dass Zentren in der Coil-Studie beteiligt waren, die bisher überhaupt keine Expertise in der Einlegetechnik hatten, wodurch auch zu erklären ist, dass die Daten schlechter waren als wir das persönlich empfinden. Was die RENEW-Studie gezeigt hatte, dass Patienten, insbesondere mit einer sehr starken Lungenüberblähung, sowohl beim heterogenem aber auch beim homogenem Lungenemphysem, übermäßig stark von dem Verfahren profitieren.

**Herr Dr. Grah (KEB/GKH):** Ich kann mich dem nur anschließen. Das ist bei dieser RENEW Studie ausgerechnet worden. Es steht auch jetzt eine Studie an, die nächstes Jahr starten wird. Wir hoffen, dass da noch einmal eine stärkere Aussage dazu gelingt.

Trotzdem muss man eines wissen: Wir haben in dieser palliativen Behandlungsmethode jedes Halbjahr, jeden Monat, jedes Jahr einen Zugewinn an Lebensqualität. Wir haben keine Überlebensdaten für alle Methoden. Das ist ein Manko. Wir denken, wir müssten perspektivisch Überlebensdaten bekommen. Wir sind eigentlich davon überzeugt, dass man sie generieren kann. Aber auch die Lebensqualitätsdaten, die es gibt, sind im Laufe von ein bis zwei Jahre rückläufig. Das ist ein Nachteil der Coils, dass wir eine Methode haben, die wir nicht explantieren können. Das sieht bei den Ventilen anders aus. Da sind wir handlungsfähiger. Man kann natürlich sagen, die Operation ist in Einzelfällen, dann trotzdem noch möglich. Das ist eine Limitation, die man immer berücksichtigt, auch in der nächsten Zeit. Im Moment ist es die beste Alternative, wo keine Ventile gehen, wo die beste Evidenz dafür vorhanden ist.

**DKG:** Aber auch in dieser Reihenfolge: Erst Ventile und wenn Ventile nicht gehen, kommen Coils ins Spiel?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Ja, bei uns ist es ein klares Ranking. Wir klären die Patienten auf, dass sie ein schlechteres Ansprechen haben als unter den Ventilen und diskutieren dann entsprechend die Indikation für die Coil-Anlage auch unter dieser besonderen Berücksichtigung

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Das Stichwort ist Reversibilität und man ist handlungsfähiger. [...]

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das ist ein weiterer wichtiger Punkt. Das Komplikationsmanagement ist für den Untersucher beruhigender, wenn man das Device wieder entfernen kann. Und dies ist bei den Coils viel schwieriger. Das ist für mich ein ganz entscheidender Punkt, an erster Stelle Ventile einzusetzen.

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Insofern kann es auch sein, dass es bestimmte Sequenzen geben muss, wenn man merkt - im Sinne der Evidenzlage - aber dann ein Non-Respons dies trotz bester Evidenz und bestem Screening im Vorfeld auch bei Ventilen gibt, dass es nicht zu einer Atelektase kommt und im zweiten Schritt es einem immer noch offen ist eines der anderen Verfahren zu nutzen, wenn entsprechend die Anatomie es zulässt.

**GKV-SV:** – Noch einmal zum reversiblen Verfahren der Ventile Das hat ja nicht nur Vorteile. Die Ventile werden zum Beispiel herausgehustet, verrutschen. Wie häufig kommt es vor, dass sie die Ventile wieder rausnehmen?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wir haben das zusammen veröffentlicht. Bei 30 bis 35 Prozent der Patienten haben wir in unserem Kollektiv die Ventile wieder herausgenommen.

**GKV-SV:** Einige oder alle?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Alle. Ein Ventil ist ein Fremdkörper und wenn wir keine Wirkung oder nicht beherrschbare Komplikationen haben, dann müssen wir den Fremdkörper wieder entfernen. Wir dulden diesen Fremdkörper in der Lunge nur, wenn wir eine Entblähung erreicht haben und dadurch eine Verbesserung der Atemmechanik und der Belastbarkeit. Wenn wir diese Verbesserung nicht mehr spüren, würde ich immer meinen Patienten empfehlen, die Ventile wieder entfernen zu lassen.

**GKV-SV:** Das würde heißen, dass sie bei über 30% nicht den Erfolg mit der Ventilimplantation haben, den sie wünschen und sie dann wieder entfernen?

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Es ist wichtig. Das muss man mechanisch sehen. Das passiert zwar, aber das ist nicht schlimm, das wird dann wieder reingebaut. Das ist kein Risiko für den Patienten. Viel schwieriger ist es, etwas so fest zu machen, dass es nie wieder rausgeht. Und man will es wieder raushaben. Lieber ein bisschen zu locker, als ein bisschen zu fest, um es mal etwas banal zu sagen. Und noch eins: es ist auch ein Verbrauchsmittel. Ventile können über eine längere Zeit bei High-Respondern, manchmal so sein, dass man sagt, das das funktioniert nicht mehr gut, es verliert dadurch seinen Effekt und dann gibt es einen Ventilwechsel.

**GKV-SV:** Der Mechanismus, dass das nicht geht, der funktioniert nicht mehr?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Wenn sich die Atelektase ausgebildet hat, haben wir eine Lungenvolumenminderung und damit unser Ziel erreicht. Manchmal kann sich ein Ventil verschieben, sodass über Mikroöffnungen wieder Luft in den behandelten Lappen hereinströmt. Und dann haben wir die Situation, dass der Patient in der Nachkontrolle wieder eine Entblähung, sich die Atelektase wieder zurückgebildet hat. Dann kann in der Tat ein Ventilwechsel helfen. Das machen wir auch und das machen auch andere Zentren. Interessant ist nur, dass es dazu keine Studienlage gibt. Das wird sicherlich auch bald folgen.

**GKV-SV:** Eine Atelektase ist tatsächlich reversibel? Unter Atelektase hatte ich mir eigentlich immer so ein mehr oder weniger fortschreitenden Prozess vorgestellt. Das heißt ein Areal, das man einmal entlüftet, dass da so schnell sich auch nicht mehr bewegt. Das heißt aber, dieser Prozess kann umkehrbar sein?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Auch dazu gibt es wenig Daten in der Literatur. Ich habe beides gesehen. Ich habe Lungenlappen gesehen, die sich nach drei Jahren wieder öffneten wie ein Ballon. [...] Ich habe auch gesehen, dass die Lunge fibrotisch einschrumpfte, dass nach Entfernung der Ventile die Lungenvolumenminderung auch ohne Ventile bestanden blieb.

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Das kann ich nur bestätigen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das ist rein molekular zu erklären. Wenn Sie praktisch nur ein Emphysem haben, dann haben Sie da keine Durchblutung mehr. Atelektase heißt, da entsteht eine Art von bindegewebiger Umbau, aber irgendwie müssen ja die Bindegewebezellen dahin kommen. Wenn Sie keine Durchblutung mehr haben, dann ist das nur ein luftgefüllter Sack, der noch ein bisschen über Bronchialarterien versorgt wird.

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Die Diskrepanz ist nicht bei jedem gleich, diese kompletten Verwachsungen. [...]

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Mit dem Schaum haben Sie viel mehr reversible Atelektasen.

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Alle biologischen Verfahren, die Atelektasen machen, Schaum, ... das ist dann eine Narbe, ja.

**PatV:** Besteht die Möglichkeit, wenn man Coils gesetzt hat und das nicht funktioniert, noch Ventile hereinzusetzen.

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Das wäre eine falsche Reihenfolge, weil wir immer zuerst Ventile setzen würden. Es kommen oft Patienten zu mir, zur Zweitmeinung, die bereits Ventile haben und über die Zeit eine fortschreitende Erkrankung, ein progressives Lungenemphysem haben, also wieder ihren alten schlechten Zustand erreicht haben und jetzt auf der anderen Seite Coils eigesetzt haben wollen. Das ist immer schwierig; darüber gibt es überhaupt keine Datenlage und ich würde es auch ohne Studienlage nicht empfehlen.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Also Coils ist noch in der Bringschuld, was Daten angeht. Da sollte man schon sehr zurückhaltend sein.

**GKV-SV:** Über welche Zeiträume reden wir, bis die Patienten wiederkommen? Monate oder Jahre?

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Wir reden von ein bis zwei Jahren bis der Majoreffekt sich zurückbildet. Das Fortschreiten der Krankheit sozusagen die Kurve kreuzt. Das muss man auch im Vorfeld kommunizieren.

**PatV:** Ja, es gibt falsche Vorstellungen, dass damit quasi eine Heilung erzielt wurde. [...]

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Aber man muss auch ehrlicherweise zugeben, die COPD ist eine sehr heterogene Erkrankung. Der Verlauf ist extrem schlecht planbar. Auf der Transplantationswarteliste bei uns kommen Patienten auf die Warteliste, und können noch zwei Jahre auf der Warteliste leben. Das gibt es bei keiner anderen Erkrankung, da sind Sie in sechs Monaten tot oder transplantiert. Aber mit COPD kann man auf schlechtem Niveau sehr lange überleben.

**Herr Reuter:** Wissen Sie noch von anderen Kooperation von Einrichtungen?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Die MHH hat ein Netzwerk mit allen Helios-Kliniken in Niedersachsen. Das sind zehn, die pneumologisch sind; [...] Heidelberg hat ein Emphysem-Zentrum bei Herrn Herth; die Essener werden das wahrscheinlich auch machen. Netzwerke?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Es gibt viele. Ich würde das nicht reduzieren auf vier oder fünf Helios-Kliniken.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das sind nur die, die wir kennen.

**GKV-SV:** Aber es gibt keine Liste.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das kann ich mal an die Gesellschaft weitergeben. Bis zur nächsten Sitzung kann ich das besprechen.

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Das wäre mein Vorschlag; sowohl herstellerunabhängig wie auch krankenhausträgerunabhängig, sondern klinisch orientiert. Das ist unserer Meinung nach ein wichtiger Fokus, den man setzen muss, um weiterzukommen in dieser Frage.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Da haben Sie etwas ganz Wichtiges gesagt. Man darf nicht den Herstellern die Organisation überlassen, das wäre ein Albtraum.

**Alle:** und auch nicht den Trägern...

**Herr Reuter:** Haben Sie bezogen auf die Register noch Informationen, ob es anderswo auch solche Bestrebungen gibt?

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das ist jetzt wieder ein generelles politisches Problem. Es gibt keine Finanzierung für Registerforschung. Im alten Koalitionsvertrag hat Registerforschung dringestanden. Ich hatte mehrere Gespräche im Amt 6 des BMBF. Das ist dann an die letzte Stelle des alten Koalitionsvertrages gerückt. Und wie das immer so ist, die letzte Stelle ist dann nicht umgesetzt worden. Im Moment haben wir im BMBF Stillstand; es gibt ja keine geschäftsführende Ministerin. Es läuft alles im Stillstand. Wir werden jetzt vonseiten der Deutschen Wissenschaftsförderung das Thema Registerforschung noch einmal auf den Tisch bringen, aber dafür gibt es momentan in Deutschland keine Finanzierung.

**PatV:** Gibt es nicht eine Möglichkeit über den Innovationsausschuss.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Das kann man probieren. Meiner Kenntnis nach hat es etwa zehn, zwölf Registeranträge gegeben im Rahmen des Innovationsfonds, die sind alle abgelehnt worden. Ich glaube – jetzt muss der Spitzenverband der Krankenkassen gut zuhören –, wir müssen mit den Krankenkassen in ein Gespräch einsteigen, weil am Ende ist die Registerforschung natürlich auch im Interesse der Kostenträger. Da haben die Engländer zum Beispiel bessere Systeme entwickelt. In Deutschland fehlt da jede Struktur für die Register.

**PatV:** Im Netzwerk sind zur COPD-Forschung Innovationsanträge genehmigt worden.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Aber nicht für Register.

**PatV:** Dann müssen wir das Netzwerk voranstellen.

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Ich wollte das auch unterstützen. Das wäre eine mögliche Zielsetzung, solche Registerfinanzierungen zu etablieren. So lange es nicht über einen Weg der krankenkassenfinanzierten Forschung möglich sein wird, haben wir das interne Ziel, dass wir es wie das Herzinfarktregister machen. Die versuchen für das Register die Träger mit einzubinden und in die Verantwortung zu nehmen von ihrer DRG etwas abzugeben für das Register. Das heißt, wer bei uns Mitglied werden will, muss auch mit seinem Träger reden. Die Träger dürfen auch Fördermitglieder werden, haben aber kein Stimmrecht. Damit kann eine Struktur geschaffen werden, in der eine Finanzierung möglich wird, weil ganz klar ist, sie bekommen eine Datenbank mit einem Register auf einer hohen Qualität nur, wenn sie Geld in die Hand nehmen dafür. Anders ist das nicht zu machen. Insofern ist das ein wichtiger und sensibler Punkt.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Die einzige Registerforschung, die wir in Deutschland haben, die finanziert ist, ist über die Qualitätssicherung, also über IQTiG.

**DKG:** Ich habe eine letzte fachliche Frage. [...] Ich habe das so verstanden, dass die Coils für eine bestimmte Gruppe infrage kommt, die für die Ventile nicht in Frage kommen. Jetzt haben wir wenig über Polymerschaum und Wasserdampf gesprochen. Meine Frage ist, damit ich die Patienten dahinter gut verstehe, sind das konkurrierende Verfahren für die Coils? Sind es die gleichen Patienten, die für Coils, Wasserdampf oder Polymerschaum in Frage kommen? Keines dieser Verfahren ist in der Versorgung begraben, also werden alle noch angewandt? Es gibt kein Verfahren, wo Sie sagen, weil es sowieso nicht mehr gemacht wird, können wir es vernachlässigen?

**Herr Dr. Hübner (KEB/CVK):** Gerade läuft die STAGE-Studie, in welcher der Schaum evaluiert wird. Es wird geforscht. Der Schaum ist nicht wie die Stents in einer Schublade verschwunden.

**Herr Prof. Dr. Welte (MHH):** Alter Schaum ist tot, weil zu toxisch. Neuer Schaum ... Schaum hat gegenüber Coils ganz bestimmte theoretische Vorteile, weil es eine viel höhere Sicherheit in der Atelektasenerzeugung bietet. Aber das muss man einfach abwarten,

**Herr Dr. Grah (KEB/CVK):** Der Dampf ist sozusagen nicht ganz im Sinne wie die Ventile. Perspektivisch besteht die Hoffnung, dass das sequenzielle „zur Narbe machen“ des kränksten Lungenanteils mit einem Device-freien System, wenn es gefahrlos und sicher durchführbar ist, behandeln kann. – Das wäre ideal. Ob das mit Schaum, mit Kleber oder Dampf passiert ist egal. Das biologische Verfahren wäre das Ideale, wenn es minimalinvasiv sicher durchzuführen und gut steuerbar ist. Das sind die Methoden, wo wir noch am Anfang sind.

**Herr Reuter:** Ganz herzlichen Dank für die Zeit, die Sie sich genommen haben, um uns die vielen Informationen bereitzustellen für dieses Verfahren. Wir haben kurz darüber gesprochen, wie es verfahrenstechnisch weitergehen wird. Es werden die Medizinproduktehersteller ermittelt. Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens liegt dann auch ein ausgefeilter Beschlussentwurf mit den jeweiligen Tragenden Gründen vor. Im Anschluss würde nach Würdigung der Stellungnahmen die abschließende Entscheidung kommen. – Noch einmal herzlichen Dank.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 14.23 Uhr

# **Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

## **Auswertung der TRANSFORM- und der LIBERATE-Studie**

Stand: 13.09.2018

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Sachverhalt.....	6
1 Studienbewertung.....	7
1.1 Auszuwertende Studien.....	7
1.2 Liste der verwendeten Quellen.....	7
1.3 Studiencharakteristika .....	7
1.3.1 TRANSFORM.....	7
1.3.2 LIBERATE .....	11
1.3.3 Statistische Methoden.....	14
1.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	16
1.5 Ergebnisse.....	17
1.5.1 Charakterisierung der Studienpopulationen .....	17
1.5.2 Mortalität.....	21
1.5.3 Morbidität.....	21
1.5.4 Lebensqualität.....	24
1.5.5 Sicherheit .....	25
2 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	27
2.1 Design und Methodik der Studien .....	27
2.1.1 TRANSFORM.....	27
2.1.2 LIBERATE .....	27
2.2 Wirksamkeit .....	28
2.2.1 TRANSFORM.....	28
2.2.2 LIBERATE .....	28
2.3 Lebensqualität .....	29
2.3.1 TRANSFORM.....	29
2.3.2 LIBERATE .....	29
2.4 Sicherheit.....	29
2.5 Fazit .....	29
3 Zusammenfassung der Bewertung .....	30
Referenzen .....	32

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM) .....	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema (LIBERATE).....	11
Tabelle 3: Verzerrungspotential der Studien TRANSFORM und LIBERATE .....	16
Tabelle 4: Verzerrungspotential der in der Auswertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte .....	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in der TRANSFORM-Studie.....	18
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in der LIBERATE-Studie .....	19
Tabelle 7: Ergebnisse für den primären Endpunkt in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population) 21	21
Tabelle 8: Ergebnisse für den primären Endpunkt (nach 12 Monaten) in der LIBERATE-Studie (ITT-Population) <sup>1)</sup> .....	22
Tabelle 9: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population) .....	23
Tabelle 10: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der LIBERATE-Studie (ITT-Population) .....	23
Tabelle 11: Ergebnisse für Lebensqualität in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population) 24	24
Tabelle 12: Ergebnisse für Lebensqualität in der LIBERATE-Studie (ITT-Population) .....	25
Tabelle 13: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der TRANSFORM-Studie nach 6 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population).....	25
Tabelle 14: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der LIBERATE-Studie nach 12 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population) <sup>1)</sup> .....	26
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien TRANSFORM und LIBERATE.....	30



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Studiendesign der TRANSFORM-Studie .....	8
---	---

## Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CV	Collateral ventilation
DI	Distraction Index
EBV	Endobronchial Valve
FBMed	Fachberatung Medizin
FDA	Food and Drug Administration
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in 1 second / Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HI	Heterogenitätsindex
HRCT	High resolution computed tomography hochauflösende Computertomografie
IDE	Investigational Device exemption
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MCID	Minimal clinically important difference
mMRC	modifiziertes Medical Research Council (Dyspnoe Score)
6MWT	6-Minuten-Gehtest
N	Anzahl
PICO	Patienten-Indikation-Komparator-Endpunkt
PP	Per protocol
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TLC	Totale Lungenkapazität
VAS	Visuelle Analogskala

## **Sachverhalt**

Die AG Lungenvolumenreduktion erteilt an die Abt. FBMed den Auftrag, die durch das IQWiG wegen seinerzeit noch nicht vorliegender Publikationen nicht in die Bewertung einbezogenen Studien TRANSFORM und LIBERATE einer detaillierteren Bewertung zu unterziehen.

Es wurde verabredet, dass die FBM ausführlichere Texte zu einer genaueren Auswertung erstellt, die in eine Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation aufgenommen werden.

Inhaltlich und darstellungsmäßig soll die Bewertung der Studie an das Vorgehen des IQWiG angelehnt sein (z. B. PICO-Tabelle, Aussagen zum Verzerrungspotenzial und detailliertere Nutzen-Schaden-Abwägung unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung). Es soll im Ergebnis für die Leser klarwerden, dass der G-BA die kritischen Aspekte herausgearbeitet und auf dieser Basis eine Bewertung vorgenommen hat.

# 1 Studienbewertung

## 1.1 Auszuwertende Studien

### TRANSFORM

- Kemp SV et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). Am J Respir Crit Care Med. 2017 Dec 15;196(12):1535-1543. [7]

### LIBERATE

- Criner GJ et al. A Multicenter RCT of Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med. 2018 May 22. [Epub ahead of print]. [4]

## 1.2 Liste der verwendeten Quellen

Neben den o.g. Publikationen wurden die folgenden Quellen zur Auswertung herangezogen:

- LIBERATE: Unterlagen der US Zulassungsbehörde FDA [11]:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180002>
- Studienregistereinträge für TRANSFORM (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02022683>) [10] (letzte Änderung: 07.04.2017) und LIBERATE (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796392>) [9] (letzte Änderung: 27.11.2017)

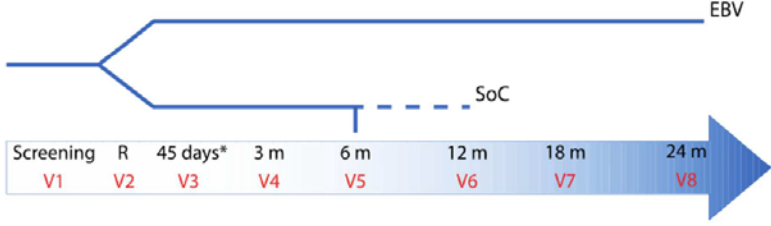
## 1.3 Studiencharakteristika

In den Tabellen 1 und 2 finden sich die Charakteristika der Studien TRANSFORM und LIBERATE auf der Basis der Publikationen sowie der verfügbaren Supplemente.

### 1.3.1 TRANSFORM

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studie Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM)*

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die TRANSFORM-Studie ist eine zweiarmige randomisierte kontrollierte multizentrische open-label Studie im Parallelgruppendesign mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Therapie mit endobronchialen Ventilen im Vergleich zur Standardbehandlung bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem zu untersuchen. Studienregistrierungsnummer NCT02022683. Sponsor der Studie ist die Firma Pulmonx Inc.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe unmittelbar im Anschluss an eine bronchoskopischen Untersuchung randomisiert. Die Bronchoskopie diente dazu, den Status der Kollateralventilation (CV) zu bestimmen. Nur Patienten mit negativem CV-Status wurden randomisiert. Die Bestimmung des CV-</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Status erfolgte mit dem Chartis®-System der Firma Pulmonx (die auch die hier untersuchten Zephyr-Ventile herstellt). Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, um die 2:1-Balance zu gewährleisten. Hierfür wurden jedem Studienzentrum versiegelte und konsekutiv nummerierte Briefumschläge zur Verfügung gestellt. Die Öffnung erfolgte nachdem ein negativer CV-Status festgestellt wurde. Die Ventilimplantation erfolgte im Rahmen der Bronchoskopie. Es war geplant, 78 Patienten zu randomisieren.</p> <div data-bbox="518 593 1292 817" style="text-align: center;">  </div> <p>V1: Screening  V2: Bronchoscopy to determine CV status and randomization is CV negative (CV-)  V3: 45 Day – HRCT for EBV group only  V4: 3-month assessment  V5: 6-month assessment; exit of SoC subjects if choosing to pursue EBV treatment  V6: 12-month assessment  V7: 18-month assessment – EBV only  V8: 24-month assessment – EBV only</p> <p><i>Abbildung 1: Studiendesign der TRANSFORM-Studie</i></p> <p><u>Screeningphase (V1):</u>  Potentielle geeignete Patienten erhielten eine hochauflösende Computertomographie (HRCT), aus der mittels einer Software (VIDA Diagnostics, USA) der Heterogenitätsindex (HI) sowie der <i>destruction index</i> (DS) quantitativ errechnet wurden. Patienten mit einem HI <math>\geq 10\%</math> sowie einem DS <math>\geq 50\%</math> im Ziellungenlappen wurden für den Studieneinschluss ausgewählt. Bei mehreren Ziellungenlappen wurde der Lungenlappen mit dem höchsten DS und der geringsten Perfusion mittels Szintigraphie zuerst bezüglich CV untersucht.</p> <p><u>Bronchoskopie (V2):</u>  In dieser Phase wurde bei allen potentiellen Studienpatienten mittels des Chartis®-Systems der CV-Status zwischen dem Ziellungenlappen und den angrenzenden Lungenlappen bestimmt. Bei mehreren möglichen Ziellungenlappen wurde bei vorhandener CV oder wenn die CV nicht ermittelbar war der zuvor mittels Szintigraphie untersuchte Lungenlappen mit dem nächst geringeren DS untersucht. Nur Patienten mit negativer CV und einem Exhalationsvolumen <math>&gt;100</math> ml wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten entsprechend einem zuvor festgelegten Algorithmus zur Auswahl des Ziellungenlappens ein oder mehrere Zephyr®-Ventile während der Bronchoskopieprozedur in Allgemeinanästhesie oder unter Sedierung und wurden im Anschluss für mindestens 24 Stunden im Krankenhaus beobachtet. Vor der Entlassung wurde noch ein Lungenröntgen durchgeführt. Patienten in der Kontrollgruppe wurden nach der Bronchoskopie entlassen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>HRCT nach 45 Tagen in der Interventionsgruppe (V3):</u>  Das HRCT wurde durchgeführt, um den technischen Erfolg der Ventilimplantation zu überprüfen oder um eine Korrektur zu veranlassen. Im Fall einer sekundären Prozedur wurde die Zeit bis zum Follow-up neu gestartet. Die Interpretation der HRCT-Scans erfolgte in einem zentralen Röntgenlabor. Pro Patient war nur eine Korrektur (Ersatz oder Lagekorrektur) vorgesehen. Dies war für die folgenden Fälle vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weniger als 50% Volumenreduktion im Ziellungenlappen</li> <li>• Anzeichen eines unvollständigen Verschlusses</li> </ul> <p>War eine Revision erfolgt, dann wurde das erste Follow-up 3 Monate nach der Revision durchgeführt.</p> <p><u>Follow-up (V4-V8):</u>  Die Patienten in beiden Studienarmen wurden nach 3 und nach 6 Monaten untersucht. Patienten in der Kontrollgruppe konnten nach 6 Monaten die Studie beenden und ebenfalls ein Ventil erhalten. Diese Möglichkeit nutzten 30 Patienten (93,8%). Die im Kontrollarm verbleibenden Patienten wurden nach 12 Monaten erneut untersucht. Die Patienten in der Interventionsgruppe werden nach 12, 18 und 24 Monaten nachuntersucht.</p>
<b>Population</b>	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</li> <li>2. Diagnose eines heterogenen Emphysems mit einem HI von <math>\geq 10\%</math> zwischen dem Ziellungenlappen und angrenzenden Lungenlappen.</li> <li>3. Frauen und Männer <math>\geq 40</math> Jahre.</li> <li>4. FEV<sub>1</sub> predicted nach Bronchodilatation von mindestens 15% und höchstens 45%.</li> <li>5. Totale Lungkapazität (TLC) <math>&gt; 100\%</math> und Residualvolumen (RV) <math>\geq 180\%</math> predicted.</li> <li>6. Mindestens 150 Meter, höchstens 450 Meter im 6-Minuten-Gehtest (6MWT).</li> <li>7. Nichtraucher seit <math>&gt; 8</math> Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</li> <li>8. Negativer CV-Status im Ziellungenlappen.</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jegliche Kontraindikation für eine Bronchoskopie.</li> <li>2. Anzeichen für eine aktive Lungeninfektion.</li> <li>3. Zwei oder mehr Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen in den letzten 12 Monaten.</li> <li>4. Bekannte pulmonale Hypertonie, die nach Einschätzung des Studienarztes eine Ventilimplantation ausschließt.</li> <li>5. Herzinfarkt oder anderes relevantes kardiovaskuläres Ereignis in den letzten 6 Monaten.</li> <li>6. Signifikante Bronchiektasen im CT-Scan.</li> <li>7. Mehr als zwei Teelöffel Sputumproduktion pro Tag.</li> <li>8. Frühere Lungenvolumenreduktion.</li> <li>9. Lungenknoten der einer Abklärung bedarf in jeglichem Lungenlappen.</li> <li>10. Schwangere oder stillende Frau.</li> <li>11. Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> <math>&gt; 7,33</math> kPa).</li> <li>12. Bestehende Asthmediagnose.</li> <li>13. Einnahme <math>&gt; 25</math>mg Prednisolon (oder äquivalent) pro Tag.</li> <li>14. Jeder andere Zustand, der nach Einschätzung des Studienarztes Follow-up-Untersuchungen ausschließt.</li> </ol>

Charakteristikum	Beschreibung
	15. Anzeichen für Pleuraadhäsionen oder frühere Lungenchirurgie. 16. Schwerwiegendes bullöses Emphysem (>1/3 Hemithorax). 17. Patienten, die gemäß der Deklaration von Helsinki für einen Studieneinschluss nicht geeignet sind.
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Die geplante Fallzahl wurde wie folgt berechnet: Basierend auf der vorhergehenden VENT-Studie wurde in der Interventionsgruppe eine Reduktion im FEV <sub>1</sub> von ≥12% bei 47% der Patienten erwartet, in der Kontrollgruppe bei 13%. Bei einer Randomisierung im Verhältnis 2:1, einem erwarteten Drop-out von 15%, 80% Power und einem Alphafehler von 5% und einem zweiseitigen Chi-Quadratstest ergab sich eine Anzahl von 78 zu randomisierenden Patienten.
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	Die Studie wurde an 17 europäischen Studienzentren in Belgien, Deutschland, England, Frankreich, den Niederlanden und Schweden im Zeitraum von Juni 2014-Juni 2016 durchgeführt. Erster Patient, erste Visite: k.A. Letzter Patient, letzte Visite: k.A.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u>            Primärer Endpunkt war der Prozentanteil von Patienten mit einer Verbesserung im FEV<sub>1</sub> predicted (in Litern) nach Bronchodilatation von ≥12% (definiert als MCID)<sup>1</sup> in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 Monaten.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten für FEV<sub>1</sub> predicted nach Bronchodilatation (d.h. Verbesserung ≥12%).</li> <li>• Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten für Residualvolumen (d.h. Reduktion um ≤-430 ml).</li> <li>• Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten im Score des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (d.h. Reduktion um ≤-4 Punkte).</li> <li>• Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten im 6MWT (d.h. Verbesserung um ≥26 Meter).</li> <li>• Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten im modifizierten Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Score (d.h. Reduktion ≤-1 Punkte).</li> <li>• Nur in der Interventionsgruppe: absolute und prozentuale Änderung des Volumens im Ziellungenlappen 45 Tage nach der Implantation und der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥350 ml im Vergleich zu Baseline.</li> </ul> <p><u>Sicherheit</u>            Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren wie folgt definiert: Ereignisse, die zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung der Gesundheit, einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung, einer dauerhaften Beeinträchtigung der Körperstruktur oder Körperfunktion, einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes führen oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Vermeidung einer dauerhaften Beeinträchtigung der Körperstruktur oder Körperfunktion erfordern.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	Keine Angaben

<sup>1)</sup> Für die Ableitung der MCID wird auf das Protokoll verwiesen. In den publizierten Protokollabschnitten finden sich dazu keine Informationen.

### 1.3.2 LIBERATE

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema (LIBERATE)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die LIBERATE-Studie ist eine zweiarmige randomisierte kontrollierte multizentrische open-label Studie im Parallelgruppendesign mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Therapie mit endobronchialen Ventilen im Vergleich zur Standardbehandlung bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem zu untersuchen. Studienregistrierungsnummer NCT01796392. Sponsor der Studie ist die Firma Pulmonx Inc. Diese Studie war die pivotale klinische Studie in einem Investigational Device Exemption (IDE)-Zulassungsverfahren der FDA, die das Produkt im Juni 2018 für den US-Markt zugelassen hat.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe unmittelbar im Anschluss an eine bronchoskopischen Untersuchung randomisiert. Die Bronchoskopie diente dazu, den Status der Kollateralventilation (CV) zu bestimmen. Nur Patienten mit negativem CV-Status wurden randomisiert. Die Bestimmung des CV-Status erfolgte mit dem Chartis®-System der Firma Pulmonx (die auch die hier untersuchten Zephyr-Ventile herstellt). Patienten in der Kontrollgruppe wurden entsprechend aktueller Leitlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) medikamentös behandelt.<sup>1)</sup></p> <p>Die Randomisierung erfolgte in stratifizierten permutierten Blöcken; die Blöcke in der Größe 3 oder 6 Patienten wurden für jedes Zentrum separat generiert. Die Stratifizierung bezog sich auf die Lungenseite (rechts oder links), nicht auf die Lungenlappen. Die Ventilimplantation erfolgte im Rahmen der Bronchoskopie. Es war geplant, 183 Patienten zu randomisieren.</p> <p>Der Einschluss von Patienten in die Studie erfolgte in 3 Phasen:</p> <p><u>Screeningphase:</u> Potentielle geeignete Patienten erhielten eine hochauflösende Computertomographie (HRCT), aus der mittels einer Software (Myrian Intrasense, Frankreich) der Heterogenitätsindex (HI) sowie der <i>destruction index</i> (DS) quantitativ errechnet wurden. Patienten mit einem HI <math>\geq 15\%</math> sowie einem DS <math>\geq 50\%</math> im Ziellungenlappen wurden für den Studieneinschluss ausgewählt.</p> <p><u>Baseline-Untersuchung:</u> In dieser Phase wurde bei allen potentiellen Studienpatienten eine Spirometrie durchgeführt sowie der 6MWT. Eine pulmonale Rehabilitation musste abgeschlossen sein. Mittels des Chartis®-Systems wurde der CV-Status zwischen dem Ziellungenlappen und den angrenzenden Lungenlappen bestimmt.</p>



Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Prozedurphase:</u> Patienten mit negativer CV wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten entsprechend einem zuvor festgelegten Algorithmus zur Auswahl des Ziellungenlappens ein oder mehrere Zephyr®-Ventile während der Bronchoskopieprozedur. Pro Patient wurde ein Lungenlappen behandelt, aber auch der rechte obere und rechte mittlere Lungenlappen konnten kombiniert behandelt werden. Nach der Intervention wurde ein Lungenröntgen durchgeführt. Die Patienten in der Interventionsgruppe wurden für 5 Tage stationär aufgenommen, ein weiteres Röntgenbild der Lunge wurde täglich angefertigt. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Patienten in der Interventionsgruppe für 10 Tage täglich telefonisch kontaktiert, außerdem waren Visiten für die Tage 7, 30 und 45 nach Entlassung vorgesehen. Außerdem wurden Vorkehrungen für die akute Therapie eines Pneumothorax getroffen. Alle Patienten wurden gemäß GOLD-Standard weiterbehandelt.</p> <p><u>HRCT nach 45 Tagen in der Interventionsgruppe:</u> Das HRCT wurde durchgeführt, um den technischen Erfolg der Ventilimplantation zu überprüfen oder um eine Korrektur zu veranlassen. Eine Entfernung von Ventilen war möglich beim Auftreten unerwünschter Ereignisse. Nach Expektoration oder Entfernung von Ventilen war eine erneute Implantation bis zum Ende der Studie bis zu zweimal möglich. Die Interpretation der HRCT-Scans erfolgte in einem zentralen Röntgenlabor (MedQIA). Eine Korrektur konnte nur einmal im Rahmen der Studie innerhalb von 75 Tagen nach der ersten Intervention durchgeführt werden. Dies war für die folgenden Fälle vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weniger als 50% Volumenreduktion im Ziellungenlappen und</li> <li>• Anzeichen eines unvollständigen Verschlusses</li> </ul> <p>War eine Revision erfolgt, dann wurde das erste Follow-up 3 Monate nach der Revision durchgeführt.</p> <p><u>Follow-up:</u> Die Patienten in beiden Studienarmen wurden nach 3, 6, 9 und 12 Monaten untersucht. Patienten in der Kontrollgruppe konnten nach 12 Monaten in die Interventionsgruppe wechseln und ebenfalls ein Ventil erhalten. Die Patienten in der Interventionsgruppe werden jährlich für 5 Jahre nachuntersucht.</p>
<b>Population</b>	<p><u>Relevante Einschlusskriterien</u></p> <p><i>Screeningphase</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</li> <li>2. Frauen und Männer 40-75 Jahre.</li> <li>3. BMI &lt;35 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. In stabilem klinischen Zustand mit Einnahme &lt;20mg Prednisolon (oder äquivalent) pro Tag.</li> <li>5. Nichtraucher seit 4 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</li> </ol> <p><i>Baseline</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. pulmonale Rehabilitation spätestens 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen.</li> <li>7. Höchstens 120 Tage seit Screeninguntersuchung vergangen.</li> <li>8. Weiterhin Nichtraucher.</li> <li>9. FEV<sub>1</sub> predicted nach Bronchodilatation von mindestens 15% und höchstens 45%.</li> </ol>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>10. Mindestens 100 Meter, höchstens 500 Meter im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) nach pulmonaler Rehabilitation.</p> <p>11. Gegen Pneumokokken und Influenza geimpft.</p> <p><i>Prozedur</i></p> <p>12. Höchstens 60 Tage seit Baseline-Untersuchung vergangen.</p> <p>13. Alle bisherigen Einschlusskriterien werden weiterhin erfüllt.</p> <p>14. keine oder minimale Kollateralventilation im Ziellungenlappen nach Chartis-Assessment.</p> <p><u>Relevante Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.</li> <li>2. Mehr als vier Teelöffel Sputumproduktion pro Tag.</li> <li>3. Zwei oder mehr Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen in den letzten 12 Monaten.</li> <li>4. Zwei oder mehr Pneumonieepisodes in den letzten 12 Monaten.</li> <li>5. Ungewollter Gewichtsverlust von &gt;10% in den 90 Tagen vor Studienbeginn.</li> <li>6. Herzinfarkt oder Herzversagen in den letzten 6 Monaten.</li> <li>7. Frühere Lungentransplantation, Lungenvolumenreduktion, Bullektomie oder Lobektomie.</li> <li>8. Klinisch relevante Bronchiektasen.</li> <li>9. Sicheres Absetzen von Antikoagulanzen oder Antiithrombotika für 7 Tage nicht möglich.</li> <li>10. Unkontrollierte pulmonale Hypertonie (systolisch &gt;45 mmHg) oder Cor pulmonale.</li> <li>11. HRCT-Befund, nicht älter als 3 Monate vor Studienbeginn, der einen Destruktionsscore von &gt;75% in den drei rechten oder zwei linken Lungenlappen zeigt, ein Heterogenitätsindex &lt;15%, große Bullae, die mehr als 30% der Lunge betreffen.</li> <li>12. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion &lt;45%.</li> <li>13. Bradykardie &lt;50 Schläge/Minute und andere Herzrhythmusstörungen.</li> <li>14. Totale Lungenkapazität (TLC) &lt;100% und Residualvolumen (RV) &lt;175% predicted.</li> <li>15. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) &lt;20% predicted beim Screening.</li> <li>16. Hyperkapnie (paCO<sub>2</sub> &gt;6,55 kPa) bzw. Sauerstoffpartialdruck (paO<sub>2</sub>) &lt;6,15 kPa.</li> <li>17. Nachgewiesener Alpha-1 Anti-Trypsin-Mangel.</li> <li>18. Cotininspiegel im Plasma &gt;13,7 ng/ml.</li> <li>19. Jeder andere Zustand, der nach Einschätzung des Studienarztes Follow-up-Untersuchungen ausschließt.</li> </ol>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Die geplante Fallzahl wurde wie folgt berechnet: Basierend auf der vorhergehenden VENT-Studie wurde in der Interventionsgruppe eine Reduktion im FEV<sub>1</sub> von ≥15% bei 35% der Patienten nach einem Jahr erwartet, in der Kontrollgruppe bei höchstens 10%. Bei einer Randomisierung im Verhältnis 2:1, einem erwarteten Drop-out von 20%, 90% Power und einem Alphafehler von 5% ergab sich eine Anzahl von 183 zu randomisierenden Patienten, um Überlegenheit nachzuweisen. Pro Studienzentrum sollten maximal 25 Patienten eingeschlossen werden. Die Randomisierung erfolgte über eine elektronische Plattform für klinische Forschung (iMedNet).</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Die Studie wurde an 24 Studienzentren in den USA (N=18, 130 Patienten), Brasilien (2), England (3) und Niederlande (1) im Zeitraum von Oktober 2013-September 2016 durchgeführt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Erster Patient, erste Visite: k.A. Letzter Patient, letzte Visite: k.A.
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Primärer Endpunkt war der Prozentanteil von Patienten mit einer Verbesserung im FEV<sub>1</sub> predicted (in Litern) nach Bronchodilatation von <math>\geq 15\%</math> in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 1 Jahr.</p> <p><u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der absoluten Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für FEV<sub>1</sub> predicted nach Bronchodilatation nach 1 Jahr.</li> <li>• Vergleich der absoluten Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für den Score des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nach 1 Jahr.</li> <li>• Vergleich der absoluten Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für den 6MWT nach 1 Jahr sowie Analyse des Anteils der Responder (<math>\geq 25</math> m, <math>\geq 54</math> m).</li> <li>• Volumenreduktion im Ziellungenlappen nach 45 Tagen und nach 1 Jahr.</li> <li>• Residualvolumen, inspiratorische Kapazität, totale Lungkapazität, funktionelle Residualkapazität und D<sub>LCO</sub>.</li> <li>• Modifizierter Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Score.</li> <li>• BODE-Indexscore.</li> <li>• Nur in der Interventionsgruppe: absolute und prozentuale Änderung des Volumens im Ziellungenlappen und Anteil der Patienten mit einer Reduktion um <math>\geq 350</math> ml im Vergleich zu Baseline.</li> </ul> <p><u>Sicherheit</u> Ein unabhängiges Clinical Events Committee überprüfte alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, produktbezogene Ereignisse sowie ausgewählte respiratorische Ereignisse. Außerdem wurde ein Data Safety Monitoring Board eingerichtet.</p>
<b>Subgruppenanalysen</b>	Keine Angaben in der Publikation bzw. im veröffentlichten Appendix. In der zusammenfassenden Dokumentation der FDA (S. 39) findet sich der Hinweis, dass für die folgenden präoperativen Charakteristika Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, um mögliche Interaktionen mit dem primären Endpunkt zu prüfen: Herkunft, Ethnizität, Region (USA vs. außerhalb USA), Geschlecht, Alter.

<sup>1)</sup> Die Standardbehandlung orientierte sich an der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management, And Prevention. A Guide for Health Care Professionals (Ausgabe 2013) [6].

### 1.3.3 Statistische Methoden

#### 1.3.3.1 TRANSFORM-Studie

Die Angaben zur statistischen Auswertung finden sich in der Publikation, der statistische Analyseplan liegt nicht vor.

Es wurde eine Intention-to-treat (ITT)-Auswertung vorgenommen. Fehlende Angaben aufgrund versäumter Studienvisiten wurden mittels der Last-observation-carried-forward-Methode imputiert.

Fehlende Daten für den FEV<sub>1</sub> (L)-Wert nach 3 Monaten führten zum Ausschluss des Patienten aus der Analyse.

Absolute und prozentuale Auswertungen wurden mittels fixed-effects one-way ANOVA-Modell für normalverteilte Daten berechnet (bzw. ein ANCOVA-Modell mit dem Baselinewert als Kovariate). Bei nicht-normalverteilten Werten wurde der Wilcoxon-Rangsummentest eingesetzt. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadratstest analysiert.

### **Analysepopulationen**

- ITT-Population: alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob sie entsprechend des Protokolls behandelt wurden.
- Per-Protokoll (PP)-Population: alle Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten:
  - Alle Einschlusskriterien erfüllt, keine Ausschlusskriterien treffen zu,
  - Behandlung erhalten (Intervention oder Kontrolle).

Für die Auswertung der Sicherheit wurde die ITT-Population verwendet.

#### **1.3.3.2 LIBERATE-Studie**

Die Angaben zur statistischen Auswertung finden sich in der Publikation bzw. im zusammenfassenden FDA-Dokument, der statistische Analyseplan liegt nicht vor.

Die Daten wurden gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet. Fehlende Daten für den primären Endpunkt wurden imputiert. Für fehlende Angaben aus den Interimvisiten wurden fehlende Daten mittels linearer Interpolation ermittelt, bei trunkierten Daten (z.B. bei lost-to-Follow-up), erfolgte eine multiple Imputationsstrategie auf der Basis eines Propensityscores.

Für alle Endpunkte wurden deskriptive Auswertungen (Mittelwerte, Standardabweichung, Median, Konfidenzintervalle, Prozentanteile) vorgenommen.

Für den primären Endpunkt wurde die Z-Statistik (Normalverteilung) durchgeführt. Eine Interimanalyse war vorgesehen, nachdem bei 74 Patienten das 12-Monats-Follow-up durchgeführt worden war, um die Wirksamkeit für die dann bestehende Möglichkeit des Cross-over in die Interventionsgruppe zu prüfen. Wenn  $Z > 2,571$  war, dann wurde ein Cross-over als gerechtfertigt angenommen ( $p < 0,01$ ). Nach 12 Monaten wurde Überlegenheit der Intervention angenommen, wenn  $Z \geq 2,004$  lag ( $p < 0,05$ ).

Die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgte deskriptiv und für FEV<sub>1</sub>, 6MWT und SGRQ mit einem ANCOVA-Modell mit dem Baselinewert als Kovariate. Die Hochberg-Prozedur wurde angewendet, um für multiples Testen zu adjustieren. Außerdem wurde der p-Wert für multiple Imputationen adjustiert.

### **Analysepopulationen**

Keine Angaben verfügbar.

Für die Auswertung der Sicherheit wurde die ITT-Population verwendet.

## 1.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 3: Verzerrungspotential der Studien TRANSFORM und LIBERATE

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
TRANSFORM	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig
LIBERATE	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 4 dargestellt.

Die folgenden Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und im Folgenden in die Auswertung einbezogen:

- 6MWT (körperliche Belastbarkeit)<sup>1</sup>
- SGRQ-Gesamtscore (Lebensqualität)<sup>2</sup>
- mMRC (Dyspnoe-Symptomatik)<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Beim 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wird die Strecke gemessen, die ein Patient unter standardisierten Bedingungen in 6 Minuten zurücklegen kann. Es ist wichtig, möglichst identische Bedingungen in allen Studienzentren einzuhalten, um valide Ergebnisse zu erzielen. Bspw. sollen die Tests immer zur gleichen Tageszeit stattfinden und möglichst in einem ca. 30 m langen, ebenen Innenraumflur mit harter Oberfläche bei angemessener Beleuchtung und ohne sichtbare Uhr durchgeführt werden. Die Gehstrecken sollen mit Markierungen am Startpunkt, alle 3 m sowie bei 30 m gekennzeichnet werden und vor Beginn des Tests sollten am Start- sowie Wendepunkt (30 m) Kegel positioniert werden. Das durchführende Personal ist vorab zu schulen (vgl. [Instruktionen der American Thoracic Society](#)). Die Verwendung von Gehhilfen muss einheitlich geregelt werden. Die MID wird in verschiedenen Studien mit einer Verbesserung der Gehstrecke um 7-9% angegeben.

<sup>2</sup> Der St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein Lebensqualitätsinstrument und wurde zur Abschätzung der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit chronischen Erkrankungen der Atemwege entwickelt; es umfasst 50 Fragen. Der Gesamtscore setzt sich zusammen aus den drei Domänen Symptome (Leiden aufgrund respiratorischer Symptome), Aktivität (Beeinträchtigung der Mobilität und körperlichen Aktivität) und Impact (Auswirkungen psychosozialer Einflüsse der Erkrankung auf das tägliche Leben und das Wohlbefinden). Aus den Antworten wird ein Grad der Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in einem Bereich von 0 (keine Beeinträchtigung/gute Lebensqualität) bis 100 (maximale Beeinträchtigung/schlechte Lebensqualität) ermittelt. Die MID wurde in mehreren Studien mit 4 Punkten ermittelt.

<sup>3</sup> Die Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale unterstützt die Erfassung der Atemnot bei COPD. Durch einfache Fragen wird die Symptomschwere aus Patientensicht bei Alltagsaktivitäten erfasst. Die Skala reicht von 0 (Dyspnoe nur bei anstrengender Aktivität) bis 4 (Dyspnoe hindert daran das Haus zu verlassen bzw. schon beim Anziehen tritt Dyspnoe auf). Da der

- BODE-Indexscore (Sterberisiko)<sup>4</sup>

Der in den beiden Studien herangezogene primäre Endpunkt forcierte Einsekundenkapazität nach Bronchodilatation (FEV<sub>1</sub>) wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt, aber als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.

Tabelle 4: Verzerrungspotential der in der Auswertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
6MWT – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Hoch
6MWT - LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Unklar <sup>1)</sup>	Hoch
SGRQ-Gesamtscore – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SGRQ-Gesamtscore – LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
mMRC – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
mMRC – LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BODE-Indexscore – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Unklar <sup>2)</sup>	Hoch
BODE-Indexscore – LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Unklar <sup>2)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Keine Operationalisierung beschrieben, daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt werden.

<sup>2)</sup> Da der 6MWT eine Komponente des BODE darstellt, ist das Verzerrungspotenzial als unklar einzuschätzen.

## 1.5 Ergebnisse

### 1.5.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

mMRC lediglich Dyspnoe adressiert, soll er gemäß GOLD-Empfehlung (2018) nicht als einziges Instrument eingesetzt werden. Das Instrument wurde in den 1950er Jahren entwickelt und wird in der modifizierten Version seit 1988 verwendet (<https://www.mdcalc.com/mmrc-modified-medical-research-council-dyspnea-scale#evidence>).

<sup>4</sup> Der BODE (=body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease) ist ein multidimensionaler Score der den Body Mass Index, den 6MWD, den mMRC Dyspnoe Score und die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) anhand einer einfachen Formel zu einem Score addiert, der von 0 bis 10 (höhere Mortalität) reicht. Es handelt sich um ein Instrument zur Prädiktion der Sterbewahrscheinlichkeit von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung. Je Punkt steigt demnach das Hazard Ratio für Tod jeglicher Ursache um 1,34, für Tod aufgrund respiratorischer Ereignisse um 1,62 an. Der BODE wurde 2004 von Celli et al. validiert, weitere Validierungsstudien liegen für das Risiko von Hospitalisierungen bzw. Exazerbationen vor (<https://www.mdcalc.com/bode-index-copd-survival#evidence>).

### 1.5.1.1 TRANSFORM

Für den Einschluss in die TRANSFORM-Studie wurden 273 Patienten gescreent. 125 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, davon wurden 97 mit dem CV-Status negativ eingeschätzt und randomisiert, 65 in die Interventions- und 32 in die Kontrollgruppe. Im Median wurden 5 Patienten je Zentrum randomisiert (Spanne 1-14). Der Datenfluss ist in einem Flowchart (Appendix, E4, S. 44) beschrieben. Die Gründe für den Ausschluss in der Screeningphase sind dargestellt. Von den 65 Patienten in der Interventionsgruppe zogen 5 Patienten ihre Einwilligung vor der Follow-up-Visite nach 3 Monaten zurück (Gründe dargestellt), ein Patient verstarb. In der Kontrollgruppe zog ein Patient seine Einwilligung vor der 3-Monatsvisite zurück und erhielt eine Ventilimplantation.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in der TRANSFORM-Studie

<b>TRANSFORM</b>	<b>Intervention N=65</b>	<b>Kontrolle N=32</b>
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	64,9 (8,0)	63,0 (6,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	37 (56,9) 28 (43,1)	21 (65,6) 11 (34,4)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mittelwert (SD)	23,7 (4,4)	24,3 (5,3)
<i>Raucheranamnese</i> Packungsjahre (SD)	42,0 (21,5)	42,0 (20,2)
<i>GOLD-Stadium, n (%)</i> Stadium III Stadium IV	26 (40,0) 39 (60,0)	18 (56,2) 14 (43,8)
<i>Emphysem-Score im Ziellungenlappen</i> Anteil der Voxel unter -910 Hounsfieldeinheiten im Ziellungenlappen (SD)	69,3 (9,3)	68,4 (11,2)
<i>Heterogenitätsindex</i> Differenz im Emphysem-Score zwischen Ziellungenlappen und dem ipsilateralen Lungenlappen (SD)	21,8 (14,6)	25,5 (15,8)
<i>FEV<sub>1</sub> (L)</i> Mittelwert (SD)	0,78 (0,24)	0,94 (0,31) <sup>1)</sup>
<i>FEV<sub>1</sub> (% predicted)</i> Mittelwert (SD)	29,8 (9,2)	32,2 (8,4)
<i>Residualvolumen (% predicted)</i> Mittelwert (SD)	n=64 249,4 (51,8)	241,0 (41,4)
<i>Totale Lungenkapazität (% predicted)</i> Mittelwert (SD)	n=64 139,0 (18,9)	137,3 (12,5)
<i>6MWT (Meter)</i> Mittelwert (SD)	282,46 (94,41)	320,25 (91,79)
<i>SGRQ (Gesamtscore)</i> Mittelwert (SD)	n=64 64,34 (14,4)	58,07 (13,3) <sup>2)</sup>



<b>TRANSFORM</b>	<b>Intervention N=65</b>	<b>Kontrolle N=32</b>
<i>mMRC-Score</i> Mittelwert (SD)	3,00 (0,77)	2,88 (0,83)
<i>BODE Indexscore</i> Mittelwert (SD) <sup>3)</sup>	6,14 (1,68)	n=31 5,55 (1,77)

<sup>1)</sup> p=0,008

<sup>2)</sup> p=0,042

<sup>3)</sup> BODE= body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease, Score von 0 bis 10 (höhere Mortalität).

Die Gruppen waren hinsichtlich der Baselinevariablen vergleichbar. Für zwei Variablen, SGRQ-Gesamtscore und FEV<sub>1</sub> (absolut) zeigten sich signifikant schlechtere Mittelwerte in der Interventionsgruppe.

Im Median wurden 4 Ventile (Spanne 2-8) je Patient eingesetzt, davon 52% im linken oberen Lungenlappen, 22% im linken unteren, 15% im rechten oberen und 8% im rechten mittleren bzw. 3% im rechten unteren Lungenlappen. Die mediane Hospitalisierungsdauer betrug 4 Tage (1-49) in der Interventions- und 1 Tag (1-3) in der Kontrollgruppe.

Bei 18 Patienten war eine erneute Bronchoskopie erforderlich, bei 17 (26%) wurde eine Revision durchgeführt.

### 1.5.1.2 LIBERATE

Für den Einschluss in die LIBERATE-Studie wurden 909 Patienten gescreent. 255 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, davon wurden 190 mit dem CV-Status negativ eingeschätzt und randomisiert, 128 in die Interventions- und 62 in die Kontrollgruppe. Der Datenfluss ist in einem Flowchart (S. 41) beschrieben. Die Gründe für den Ausschluss in der Screeningphase sind dargestellt. Von den 128 Patienten in der Interventionsgruppe zogen 2 Patienten ihre Einwilligung vor der Untersuchung am Tag 45 zurück (Gründe nicht dargestellt), 1 Patient wurde aus medizinischen Gründen ausgeschlossen, 4 Patienten verstarben, ein weiterer Patient verstarb vor dem 3-Monats-Follow-up. In der Kontrollgruppe starb ein Patient vor der 6-Monatsvisite, 2 Patienten wurden aus medizinischen Gründen ausgeschlossen.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in der LIBERATE-Studie

<b>LIBERATE</b>	<b>Intervention N=128</b>	<b>Kontrolle N=62</b>
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	64,0 (6,85)	62,5 (7,12)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	56 (43,8) 72 (56,3)	33 (53,2) 29 (46,8)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mittelwert (SD)	24,7 (3,9)	24,3 (4,4)
<i>Raucheranamnese</i> Packungsjahre (SD)	50,8 (26,9)	48,6 (28,5)



<b>LIBERATE</b>	<b>Intervention N=128</b>	<b>Kontrolle N=62</b>
<i>GOLD-Stadium, n (%)</i>		
Stadium III	54 (42,2)	16 (25,8)
Stadium IV	74 (57,8)	46 (74,2) <sup>1)</sup>
<i>Emphysem-Score im Ziellungenlappen</i>		
Anteil der Voxel unter -910 Hounsfieldeinheiten im Ziellungenlappen (SD)	70,9 (8,5)	70,9 (8,8)
<i>Heterogenitätsindex</i>		
Differenz im Emphysem-Score zwischen Ziellungenlappen und dem ipsilateralen Lungenlappen (SD)	25,5 (9,9)	26,1 (9,8)
<i>FEV<sub>1</sub> (L)</i>		
Mittelwert (SD)	0,763 (0,252)	0,752 (0,217)
<i>FEV<sub>1</sub> (% predicted)</i>		
Mittelwert (SD)	28,0 (7,45)	26,2 (6,28)
<i>Residualvolumen (% predicted)</i>		
Mittelwert (SD)	n=126 224,5 (42,5)	n=61 224,6 (38,9)
<i>Totale Lungenkapazität (% predicted)</i>		
Mittelwert (SD)	n=126 133,5 (21,2)	n=61 130,2 (12,4)
<i>6MWT (Meter)</i>		
Mittelwert (SD)	311,33 (81,33)	301,91 (78,54)
<i>SGRQ (Gesamtscore)</i>		
Mittelwert (SD)	n=127 55,15 (14,09)	n=61 53,10 (14,14)
<i>mMRC-Score</i>		
Mittelwert (SD)	n=126 2,4 (0,97)	2,2 (0,83)
<i>Bode Indexscore</i>		
Mittelwert (SD) <sup>2)</sup>	n=126 5,34 (1,52)	5,32 (1,56)

<sup>1)</sup> p=0,037

<sup>2)</sup> BODE= *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*, ein Score der von 0 bis 10 (höhere Mortalität) reicht. Es handelt sich um ein Instrument zur Prädiktion der Sterbewahrscheinlichkeit von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

Die Gruppen waren hinsichtlich der Baselinevariablen vergleichbar, mit Ausnahme des GOLD-Status, in der Kontrollgruppe war der Anteil im Stadium IV signifikant höher (p=0,037).

Die Gesamtzahl der eingesetzten Ventile betrug 501. Im Median wurden 4 Ventile (Spanne 2-8) je Patient eingesetzt, davon 66,4% im linken oberen Lungenlappen, 11,7% im linken unteren, 10,9% im rechten oberen und 11,0% im rechten mittleren bzw. unteren Lungenlappen inklusive Kombination. Bei 64,8% der Patienten wurde der Eingriff in Allgemeinanästhesie, bei 35,2% in Sedierung vorgenommen.

Bei 35 Patienten wurden insgesamt 54 erneute Bronchoskopien durchgeführt, darunter in 11 Fällen eine Adjustierung des Ventils gemäß Protokoll, in 28 Fällen wurden Ventile entfernt bzw. aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ersetzt (12 mal aufgrund eines Pneumothorax), in 12 Fällen erfolgte die Bronchoskopie im Rahmen einer klinischen Abklärung und bei 3 Patienten wurden Ventile aufgrund fehlender Wirksamkeit entfernt. Zwei Ventile wurden expektoriert, 3 Ventile migrierten.

## 1.5.2 Mortalität

### 1.5.2.1 TRANSFORM

Ein Patient in der Interventionsgruppe verstarb im Verlauf der Hospitalisierung aufgrund eines Pneumothorax an einem Herzstillstand.

### 1.5.2.2 LIBERATE

In der postprozeduralen Phase (bis Tag 45) verstarben 4 Patienten in der Interventionsgruppe (3,1%), 3 davon im Zusammenhang mit einem Pneumothorax, ein Patient an Atemversagen. Die Todesfälle traten an den Tagen 3, 11 und 13 nach der Intervention auf. Im Follow-up bis 12 Monate verstarb in jedem Arm ein Patient, in der Interventionsgruppe an einer COPD-Exazerbation, in der Kontrollgruppe aufgrund einer kardialen Arrhythmie. Der Todesfall aufgrund der Exazerbation wurde nicht mit der Intervention assoziiert.

## 1.5.3 Morbidität

### 1.5.3.1 TRANSFORM

#### Primärer Endpunkt

Tabelle 7: Ergebnisse für den primären Endpunkt in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population)

<b>TRANSFORM</b>	<b>Intervention N=65 % (N)</b>	<b>Kontrolle N=32 % (N)</b>
<i>Responder (FEV<sub>1</sub> predicted nach Bronchodilatation von <math>\geq 12\%</math> in Litern) – 3 Monate</i> Prozent (N)	55,4 (36)	6,5 (2)
	p<0,001 <sup>1)</sup>	
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (Liter) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) <sup>2)</sup> – 3 Monate	0,15 (0,20)	n=31 -0,05 (0,14)
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (%) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) <sup>2)</sup> – 3 Monate	23,21 (28,49)	n=31 -4,01 (12,95)
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (% predicted) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) <sup>2)</sup> – 3 Monate	6,22 (8,03)	n=31 -1,61 (5,08)
<i>Responder (FEV<sub>1</sub> predicted nach Bronchodilatation von <math>\geq 12\%</math> in Litern) – 6 Monate</i> Prozent (N)	n=64 56,3 (36)	n=31 3,2 (1)
	p<0,001 <sup>1)3)</sup>	
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (Liter) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) <sup>3)</sup> – 6 Monate	0,14 (0,24)	-0,09 (0,14)
	p<0,001 <sup>3)</sup>	

<b>TRANSFORM</b>	<b>Intervention N=65 % (N)</b>	<b>Kontrolle N=32 % (N)</b>
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (%) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)<sup>3)</sup> – 6 Monate</i>	20,70 (29,58)	n=31 -8,64 (13,03)
	p<0,001 <sup>3)</sup>	
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (% predicted) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)<sup>3)</sup> – 6 Monate</i>	n=64 5,45 (8,77)	n=31 -2,87 (4,44)
	p<0,001 <sup>3)</sup>	

<sup>1)</sup> t-Test

<sup>2)</sup> Quelle: Tabelle E2, S. 52

<sup>3)</sup> Quelle: Tabelle E3, S. 53

### 1.5.3.2 LIBERATE

#### Primärer Endpunkt

Tabelle 8: Ergebnisse für den primären Endpunkt (nach 12 Monaten) in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)<sup>1)</sup>

<b>LIBERATE</b>	<b>Intervention N=128 % (N)</b>	<b>Kontrolle N=62 % (N)</b>
<i>Responder (FEV<sub>1</sub> predicted nach Bronchodilatation von ≥15% in Litern) Prozent (N)</i>	47,7 (61)	16,8 (10)
	p<0,001 <sup>2)</sup>	
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (Liter) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)</i>	0,104 (0,20)	-0,003 (0,194)
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (%) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)</i>	17,16 (27,93)	-0,80 (26,94)
<i>Absolute Änderungen im FEV<sub>1</sub> (% predicted) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)</i>	4,0 (7,84)	-0,3 (4,41)

<sup>1)</sup> Daten für 13 Patienten in der Interventions- und 3 Patienten in der Kontrollgruppe imputiert.

<sup>2)</sup> Z-Test

#### Sekundäre patientenrelevante Morbiditätsendpunkte

### 1.5.3.3 TRANSFORM

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen Daten nach 3 und 6 Monaten vor: 6MWT, mMRC-Grad, BODE-Score.

Tabelle 9: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population)

<b>TRANSFORM</b>	<b>Intervention N=65 % (N)</b>	<b>Kontrolle N=32 % (N)</b>
6MWT (Meter) – 3 Monate (N) Mittelwert (SD) <sup>1)</sup>	n=64 37,22 (65,11)	n=29 -20,86 (32,46)
	p<0,001	
Anteil Responder $\geq$ 26 Meter in % (N) <sup>3)</sup>	54,7 (35)	3,4 (1)
6MWT (Meter) – 6 Monate (N) Mittelwert (SD) <sup>2)</sup>	n=63 36,17 (76,93)	n=31 -42,48 (68,15)
	p<0,001	
Anteil Responder $\geq$ 26 Meter in % (N) <sup>4)</sup>	52,4 (33)	12,9 (4)
mMRC-breathlessness Grad – 3 Monate (N) Mittelwert (SD) <sup>1)</sup>	n=64 -0,59 (1,03)	n=32 0,03 (0,59)
	p=0,002	
Anteil Responder $\geq$ -1 Punkt in % (N)	k.A.	k.A.
mMRC-breathlessness Grad – 6 Monate (N) Mittelwert (SD) <sup>2)</sup>	n=64 -0,56 (1,04)	n=31 0 (0,86)
	p=0,01	
Anteil Responder $\geq$ -1 Punkt in % (N) <sup>4)</sup>	43,8 (29)	22,6 (7)
BODE-Indexscore – 3 Monate (N) Mittelwert (SD) <sup>1)</sup>	n=63 -1,14 (1,75)	n=28 0,39 (0,83)
	p<0,001	
BODE-Indexscore – 6 Monate (N) Mittelwert (SD) <sup>2)</sup>	n=61 -0,97 (2,01)	n=28 0,79 (1,17)
	p<0,001	

<sup>1)</sup> Quelle: Tabelle E2, S. 52

<sup>2)</sup> Quelle: Tabelle E3, S. 53

<sup>3)</sup> Quelle: Abbildung E7, S. 47

<sup>4)</sup> Quelle: Tabelle 3, S. 25. In der Abbildung E7 (S. 47) sind nur 32 Patienten (50,8%) als Responder aufgeführt (p-Wert <0,001, eigene Berechnung)

<sup>5)</sup> Quelle: Abbildung E8, S. 48

### 1.5.3.4 LIBERATE

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen Daten nach 12 Monaten vor: 6MWT, mMRC-Grad, BODE-Score.

Tabelle 10: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)

<b>LIBERATE</b>	<b>Intervention N=128 % (N)</b>	<b>Kontrolle N=62 % (N)</b>
6MWT (Meter) – 12 Monate Mittelwert (SD)	12,98 (81,54)	-26,33 (81,50)

<b>LIBERATE</b>	<b>Intervention N=128 % (N)</b>	<b>Kontrolle N=62 % (N)</b>
		p=0,002 <sup>1)</sup>
<i>Anteil Responder ≥ 25 Meter in % (N)<sup>3)</sup></i>	41,8 (54)	19,6 (12)
<i>mMRC-Grad – 12 Monate (N) Mittelwert (SD)<sup>1)</sup></i>	113 -0,50 (1,17)	59 0,3 (1,03)
		p<0,001 <sup>2)</sup>
<i>Anteil Responder ≥ -1 Punkt in % (N)<sup>3)</sup></i>	47,8 (54)	18,6 (11)
<i>BODE-Indexscore – 12 Monate (N) Mittelwert (SD)</i>	112 -0,6 (1,76)	58 0,60 (1,51)
		p<0,001 <sup>2)</sup>
<i>Anteil Responder ≥ -1 Punkt in % (N)<sup>3)</sup></i>	58,0 (65)	24,1 (14)

<sup>1)</sup> ANCOVA-Modell, Imputation fehlender Werte mittels Propensity Score-Methode

<sup>2)</sup> ANCOVA-Modell, keine Imputation fehlender Werte

<sup>3)</sup> Quelle: Abbildung 5, S. 45 und Abbildung E5, S. 71

## 1.5.4 Lebensqualität

### 1.5.4.1 TRANSFORM

Tabelle 11: Ergebnisse für Lebensqualität in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population)

<b>TRANSFORM</b>	<b>Intervention N=65 % (N)</b>	<b>Kontrolle N=32 % (N)</b>
<i>SGRQ-Gesamtscore – 3 Monate (N) Mittelwert (SD)<sup>1)</sup></i>	n=60 -8,87 (15,70)	n=30 -1,22 (10,44)
		p=0,018
<i>Anteil Responder ≥ -4 Punkte in % (N)<sup>3)</sup></i>	61,7 (37)	46,7 (14)
<i>SGRQ-Gesamtscore – 6 Monate (N) Mittelwert (SD)<sup>2)</sup></i>	n=62 -7,22 (15,10)	n=32 -0,70 (10,36)
		p=0,031
<i>Anteil Responder ≥ -4 Punkte in % (N)<sup>4)</sup></i>	56,4 (35)	34,4 (11)

<sup>1)</sup> Quelle: Tabelle E2, S. 52

<sup>2)</sup> Quelle: Tabelle E3, S. 53

<sup>3)</sup> Quelle: Abbildung E8, S. 48

<sup>4)</sup> Quelle: Tabelle 3, S. 25

### 1.5.4.2 LIBERATE

Daten liegen für den SGRQ-Gesamtscore vor. Im Appendix E4 der Studie (S. 65) wird erwähnt, dass auch eine Erhebung mittels EQ-5D und SF-36 erfolgt, aber es werden nur zum EQ-5D (bzw. EQ-5D VAS) Daten zu Baseline berichtet (Tabelle E5, S. 78).

Tabelle 12: Ergebnisse für Lebensqualität in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)

LIBERATE	Intervention N=128 % (N)	Kontrolle N=62 % (N)
SGRQ-Gesamtscore – 12 Monate (N) Mittelwert (SD)	-7,55 (15,71)	-0,50 (15,50)
		p=0,004 <sup>1)</sup>
Anteil Responder $\geq$ -4 Punkte in % (N) <sup>2)</sup>	56,2 (72)	30,2 (19)

<sup>1)</sup> ANCOVA-Modell, Imputation fehlender Werte mittels Propensity Score-Methode

<sup>2)</sup> Quelle: Abbildung 5, S. 45 und Abbildung E5, S. 71

## 1.5.5 Sicherheit

### 1.5.5.1 TRANSFORM

Insgesamt traten nach 6 Monaten bei 59 Patienten in der Interventionsgruppe 148 respiratorische unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 13 Patienten 26 Ereignisse ( $p < 0,001$ ) (Tabelle E11, S. 61). Bezogen auf nicht-respiratorische Ereignisse waren es bei 22 Patienten in der Interventionsgruppe 43 Ereignisse und bei 8 Patienten in der Kontrollgruppe 12 Ereignisse ( $p = 0,112$ ) (Tabelle E12, S. 63). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sind in Tabelle 13 dargestellt. SUEs traten kumulativ bei 42 Patienten (64,6%) in der Interventionsgruppe und bei 3 Patienten (9,4%) in der Kontrollgruppe auf. Der größte Anteil der Ereignisse trat innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur auf, das häufigste Einzelereignis war Pneumothorax (20 Ereignisse bei 19 Patienten, davon bei 15 Patienten als SUE).

Tabelle 13: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der TRANSFORM-Studie nach 6 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population)

Patienten mit mindestens einem ...	Intervention N=65	Kontrolle N=32
SUE	42	3
Pneumothorax	15	0
Dyspnoe	7	0
Pneumonie	6	1
COPD Exazerbation	6	2
Hämoptysis	1	0
Tod <sup>1)</sup>	1	0
Subkutanes Emphysem	1	0
Inhalierter Fremdkörper	1	0
Infektion des unteren Respirationstraktes	1	0
Bronchospasmus	1	0
Influenza	1	0
Ventilentfernung	1	0

<sup>1)</sup> Ein Patient erlitt einen Pneumothorax und verstarb während der Krankenhausbehandlung an Herzversagen. Der Patient ist auch unter den Pneumothoraces erfasst.

### 1.5.5.2 LIBERATE

Für die Bewertung der Sicherheit wurden bis Tag 45 Daten aller randomisierten Patienten ausgewertet, für das 12-Monats-Follow-up standen Daten von 184 Patienten zur Verfügung. Insgesamt verstarben 6 Patienten während der Studienlaufzeit, 5 in der Interventions- 1 in der Kontrollgruppe. Der Anteil schwerwiegender respiratorischer unerwünschter Ereignisse betrug in der Interventionsgruppe 35,2% und in der Kontrollgruppe 4,8% während der postprozeduralen Phase ( $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied kam vor allem durch Pneumothoraces bei 26,6% der Patienten in der Interventionsgruppe vs. 0 in der Kontrollgruppe zustande.

Von Tag 46 bis zum 12-Monats-Follow-up traten respiratorische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse etwa gleich häufig in beiden Studienarmen auf (33,6% vs. 30,6%). In diesem Zeitraum traten bei weiteren 8 Patienten (6,6%) in der Interventionsgruppe Pneumothoraces auf, 0 in der Kontrollgruppe. COPD-Exazerbationen traten dagegen häufiger in der Kontrollgruppe auf 30,6% vs. 23% in der Interventionsgruppe). In jeder Gruppe verstarb ein Patient.

*Tabelle 14: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der LIBERATE-Studie nach 12 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population)<sup>1)</sup>*

Patienten mit mindestens einem ...	Intervention N=128 <sup>2)</sup>	Kontrolle N=62
SUE	112	35
Pneumothorax	42	0
Dyspnoe	5	0
Pneumonie	8	5
COPD Exazerbation	38	22
Hämoptysis	2	0
Tod	5	1
Ateminsuffizienz	3	2
Pleuraerguss	3	0
Arrhythmie	1	2
Divertikulitis	1	2
Brustschmerzen	1	0
Lungenembolie	0	1
Pulmonale Raumforderung	1	0
Infektion des Respirationstraktes	1	0
Pulmonale Anästhesiekomplikation	1	0

<sup>1)</sup> Quelle: Tabelle E3, S. 39; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180002> S. 34; Tabellen 17 und 18. [11]

<sup>2)</sup> N=122 für den Zeitraum Tag 46 bis 12 Monate.

## **2 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

### **2.1 Design und Methodik der Studien**

Es handelt sich um jeweils zweiarmige randomisierte kontrollierte multizentrische open-label Studien im Parallelgruppendesign mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Beide Studien verwenden endobronchiale Ventile desselben Sponsors. Die Studiendesigns stimmen in weiten Teilen überein. Insbesondere die Kernmerkmale wie Indikationsstellung, Intervention, Vergleichsintervention und Endpunkte sind weitgehend identisch. In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. Aufgrund ihrer Bedeutung als Zulassungsstudie für den US-amerikanischen Markt ist für die LIBERATE-Studie eine zusätzliche Dokumentation durch die FDA verfügbar, der weitere Details entnommen werden können. Beide Studien sind mit umfangreichen Appendizes publiziert, so dass eine detaillierte Bewertung möglich ist.

Beide Studien wendeten eine mehrschrittige Auswahlprozedur an, um sicherzustellen, dass die randomisierten Patienten alle Einschlusskriterien erfüllten. Obwohl sich die Einschlusskriterien in beiden Studien in einigen Details unterscheiden, sind die Baselinecharakteristika in beiden Studien ähnlich. In beide Studien wurden ausschließlich Patienten ohne Kollateralventilation eingeschlossen, die jeweils mit dem Chartis®-System der Firma Pulmonx bestimmt wurde.

In beiden Studien wurde die ITT-Population für die Auswertung des primären Endpunkts sowie für die patientenrelevanten sekundären und weiteren Endpunkte herangezogen. Teilweise wurden fehlende Daten imputiert. Der Anteil der Patienten für den im Follow-up keine Daten mehr verfügbar war, blieb in beiden Studien gering. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Patienten, die eine vordefinierte Resonderschwelle für die Verbesserung des FEV<sub>1</sub> predicted (in Litern) nach Bronchodilatation überschritten, die sich jedoch leicht unterschied: in TRANSFORM  $\geq 12\%$ , in LIBERATE  $\geq 15\%$ . Da die Studien praktisch zeitgleich durchgeführt wurden (2013 bzw. 2014 bis 2016), ist es möglich, dass die FDA die höhere Schwelle eingefordert hat.

#### **2.1.1 TRANSFORM**

Die Laufzeit der Studie bis zur Aufhebung der Randomisierung betrug 6 Monate, danach hatten Patienten in der Kontrollgruppe die Möglichkeit, in die Interventionsgruppe zu wechseln, wovon über 90% Gebrauch machten. Die TRANSFORM-Studie berichtet 6-Monatsergebnisse. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor.

#### **2.1.2 LIBERATE**

Im Unterschied zur TRANSFORM-Studie wurde die Studie über eine Laufzeit bis zur Hauptauswertung von 12 Monaten angelegt, danach hatten die Patienten ebenfalls die Möglichkeit, in die Kontrollgruppe zu wechseln. Wie viele Patienten von dieser Möglichkeit Gebrauch machten, wird allerdings nicht berichtet.

In der LIBERATE-Studie wurde ein unabhängiges Clinical Events Committee eingesetzt, welches alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, produktbezogene Ereignisse sowie ausgewählte respiratorische Ereignisse überprüfte. Außerdem wurde ein Data Safety Monitoring Board eingerichtet.



In der FDA-Dokumentation finden sich Hinweise auf Subgruppenanalysen, um mögliche Interaktionen mit dem primären Endpunkt zu prüfen: Herkunft, Ethnizität, Region (USA vs. außerhalb USA), Geschlecht, Alter, die aber weder in der Publikation noch im Appendix adressiert werden. Stattdessen finden sich in der Publikation Subgruppenauswertungen in Hinblick auf den behandelten Ziellungenlappen, auf die durchgeführte Anästhesie sowie auf Patienten denen alle Ventile entfernt wurden.

## **2.2 Wirksamkeit**

Der in beiden Studien verwendete primäre Endpunkt wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt, daher wird er lediglich ergänzend aufgeführt. Zudem fehlen Angaben zur Herleitung der MID für die gewählte Responderschwelle, sowie für alle weiteren ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte in den Publikationen bzw. den Appendizes.

Das Verzerrungspotential für den 6MWT wird in beiden Studien als ‚hoch‘ eingeschätzt, da jegliche Angaben zur Durchführung des Tests in den Publikationen fehlen. Gerade beim 6MWT ist aber die Standardisierung gemäß Empfehlungen der American Thoracic Society wichtig für ein valides Ergebnis. Entsprechend wird auch das Verzerrungspotential für den BODE-Indexscore als ‚hoch‘ eingeschätzt, da hier das Ergebnis des 6MWT als einer der Parameter eingeht.

### **2.2.1 TRANSFORM**

Nach 3 und nach 6 Monaten wiesen die Patienten in der Interventionsgruppe im 6MWT, im mMRC-Dyspnoescore und im BODE-Indexscore statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die nach 3 Monaten erreichten Verbesserungen blieben auch nach 6 Monaten erhalten. Für den 6MWT wird in der Literatur eine Verbesserung 7-9% als klinisch relevant angenommen; in der TRANSFORM-Studie wurde dementsprechend eine Responderschwelle von 26 Meter angenommen. Die durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke betrug in der Interventionsgruppe ca. 36 Meter nach 6 Monaten, im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der sich der Wert nach 6 Monaten um ca. 42 Meter verschlechterte, betrug der Unterschied demnach rund 78 Meter, was einer Verbesserung von deutlich mehr als 10% entspricht. Mithin wäre, unter dem Vorbehalt des hohen Verzerrungspotentials, dieser Wert als klinisch relevante Verbesserung einzuschätzen. Für den mMRC-Dyspnoegrad konnte keine MID identifiziert werden, insofern ist die klinische Relevanz für diesen Endpunkt nicht einschätzbar. Das gilt entsprechend auch für den BODE-Indexwert.

### **2.2.2 LIBERATE**

Nach 12 Monaten zeigte sich in der LIBERATE-Studie eine Verbesserung im 6MWT von knapp 13 Metern, in der Kontrollgruppe verschlechterte sich die Gehstrecke um 26 Meter. Somit betrug der Unterschied zur Kontrollgruppe rund 39 Meter; die Verbesserung im Vergleich zu Baseline war demnach nicht klinisch relevant. Der Anteil der Responder in der Interventionsgruppe war niedriger im Vergleich zur TRANSFORM-Studie, in der Kontrollgruppe allerdings etwas höher. Auch in der LIBERATE-Studie zeigten sich in den übrigen Endpunkten statistisch signifikante Verbesserungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

## 2.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mit dem SGRQ-Gesamtscore ermittelt. Die MID wird in der Literatur mit 4 Punkten angegeben.

### 2.3.1 TRANSFORM

Nach 3 und 6 Monaten zeigte sich in der Interventionsgruppe jeweils eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore um ca. 7-9 Punkte, während sich der Score in der Kontrollgruppe praktisch nicht veränderte. Der Anteil der Responder betrug rund 60% in der Interventionsgruppe.

### 2.3.2 LIBERATE

Auch in dieser Studie zeigte sich in der Interventionsgruppe eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore um ca. 7,5 Punkte, während sich der Score in der Kontrollgruppe praktisch nicht veränderte. Der Anteil der Responder betrug 56% in der Interventionsgruppe.

Im Appendix findet sich der Hinweis, dass EQ-5D und SF-36 erhoben wurden, die Ergebnisse werden aber nicht berichtet.

## 2.4 Sicherheit

Das Sicherheitsprofil war in beiden Studien vergleichbar: in der postprozeduralen Phase erlitten signifikant mehr Patienten in der jeweiligen Interventionsgruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die vor allem durch das Auftreten von Pneumothoraces bedingt waren. Der Anteil der Patienten in den Interventionsgruppen, die im Beobachtungszeitraum einen Pneumothorax erlitten, lag in der TRANSFORM-Studie bei 29% (davon waren 21,5% im Krankenhaus behandlungsbedürftig, Kemp et al. S. 16), in der LIBERATE-Studie bei 34,4% (davon waren 28% im Krankenhaus behandlungsbedürftig, Criner et al. S. 26). Von den insgesamt 5 Todesfällen in der Interventionsgruppe wurden 3 definitiv als Komplikation eines Pneumothorax gewertet.

Da ein Pneumothorax eine bekannte Komplikation nach Implantation von Ventilen darstellt, war in beiden Studien ein detaillierter Algorithmus zum Umgang mit dieser Komplikation implementiert.

## 2.5 Fazit

Beide Studien zeigen in den patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikante Vorteile in der jeweiligen Interventionsgruppe, die, soweit nachvollziehbar für die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWT) bzw. die Lebensqualität gemessen mit dem SGRQ, auch als klinisch relevant eingeschätzt werden können. Demgegenüber steht das Risiko, dass bei ca. einem Viertel der Patienten mit einem stationär behandlungsbedürftigen Pneumothorax gerechnet werden muss der trotz etablierter Notfallstrategien tödlich verlaufen kann. Inwieweit das strikte Einschlusskriterium einer fehlenden Kollateralventilation zum Pneumothoraxrisiko beigetragen hat, lässt sich aus den Studiendaten nicht ersehen.

### 3 Zusammenfassung der Bewertung

Die Ergebnisse der Studien TRANSFORM und LIBERATE werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 15: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien TRANSFORM und LIBERATE

Endpunkt	Ergebnis			Effekt
	Postprozedurale Phase	6 Monate	12 Monate	
<b>Mortalität</b>				
TRANSFORM				
Intervention	1	0	-	↔
Kontrolle	0	0		
LIBERATE				
Intervention	4	-	1	↔
Kontrolle	0		1	
<b>Morbidität</b>				
<i>6MWT</i>				
Mittelwert (SD)				
TRANSFORM				
Intervention	37,22 (65,11)	36,17 (76,93)	-	↑
Kontrolle	-20,86 (32,46)	-42,48 (68,15)	-	
p-Wert	p<0,001	p<0,001		
LIBERATE				
Intervention	-	-	12,98 (81,54)	↑
Kontrolle	-	-	-26,33 (81,50)	
p-Wert			p=0,002	
<i>mMRC-Grad</i>				
Mittelwert (SD)				
TRANSFORM				
Intervention	-0,59 (1,03)	-0,56 (1,04)	-	↑↑
Kontrolle	0,03 (0,59)	0 (0,86)	-	
p-Wert	p=0,002	p=0,01		
LIBERATE				
Intervention	-	-	-0,50 (1,17)	↑↑
Kontrolle	-	-	0,3 (1,03)	
p-Wert			p<0,001	
<i>BODE-Indexscore</i>				
Mittelwert (SD)				
TRANSFORM				
Intervention	-1.14 (1,75)	-0,97 (2,01)	-	↑

Endpunkt	Ergebnis			Effekt
Kontrolle p-Wert	0,39 (0,83) p<0,001	0,79 (1,17) p<0,001	-	
LIBERATE Intervention Kontrolle p-Wert	- - -	- - -	-0,6 (1,76) 0,60 (1,51) p<0,001	↑
<b>Lebensqualität</b>				
<i>SGRQ-Gesamtscore</i> Mittelwert (SD)				
TRANSFORM Intervention Kontrolle p-Wert	-8,87 (15,70) -1,22 (10,44) p=0,018	-7,22 (15,10) -0,70 (10,36) p=0,031	- - -	↑↑
LIBERATE Intervention Kontrolle p-Wert	- - -	- - -	-7,55 (15,71) -0,50 (15,50) p=0,004	↑↑
<b>Sicherheit</b>				
<i>SUE</i> N				
TRANSFORM Intervention Kontrolle	29 0	42 3	- -	↓↓
LIBERATE Intervention Kontrolle	57 3	- -	112 35	↓↓
<i>Davon als Pneumothorax</i> N				
TRANSFORM Intervention Kontrolle	13 0	15 0	- -	↓↓
LIBERATE Intervention Kontrolle	34 0	- -	42 0	↓↓

## Referenzen

1. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
2. **Celli BR.** BODE index for COPD survival: evidence [online]. San Francisco (USA): MDCalc. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.mdcalc.com/bode-index-copd-survival#evidence>.
3. **Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012.
4. **Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al.** A multicenter RCT of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
5. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 report [online]. Barcelona (ESP): GOLD; 2018. [Zugriff: 30.08.2018]. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf).
6. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: a guide for health care professionals. Barcelona: GOLD; 2013.
7. **Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al.** A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(12):1535-1543.
8. **Mahler DA.** mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea scale: evidence [online]. San Francisco (USA): MDCalc. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.mdcalc.com/mmrc-modified-medical-research-council-dyspnea-scale#evidence>.
9. **Pulmonx.** Pulmonx endobronchial valves used in treatment of emphysema (LIBERATE Study) (LIBERATE) [online]. NCT01796392. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2017. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796392>.
10. **Pulmonx.** To improve lung function and symptoms for emphysema patients using Zephyr EBV (TRANSFORM) [online]. NCT02022683. In: ClinicalTrials.gov. 07.04.2017. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02022683>.
11. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Zephyr Endobronchial Valve System: Premarket Approval (PMA) [online]. 10.09.2018. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180002>.

# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Chirurgische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Vom **Beschlussdatum**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **T. Monat JJJJ** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S.4466), zuletzt geändert am **16. März 2017** (BAnz AT **01.06.2017** B2), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird nach Nummer **6** folgende Nummer **7** angefügt:

7. „Chirurgische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) Chirurgische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

Vom **Beschlussdatum**

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Erforderlichkeit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion .....</b>	<b>4</b>
2.2.1	Nutzen .....	4
2.2.2	Sektorenübergreifende Bewertung der Notwendigkeit .....	6
2.2.3	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung .....	7
2.2.4	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit .....	7
<b>3.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>7</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>7</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz (Abs.) 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Die Bewertung gemäß § 137c SGB V der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem, zu denen die chirurgische Lungenvolumenreduktion zählt, wurde mit Datum vom 27. März 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVR) beim schweren Lungenemphysem (LE) wurde durch den G-BA im Rahmen des Gesamtverfahrens zur Bewertung verschiedener Verfahren der LVR in Abgrenzung zu den bronchoskopischen Methoden der Lungenvolumenreduktion bewertet und mit einem ersten Teilbeschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung abgeschlossen. Im Ergebnis wird festgestellt, dass die chirurgische LVR gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Die Bewertung der chirurgischen LVR berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>1</sup> zu den Verfahren der LVR insgesamt, die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, die Antworten einschlägiger Fachgesellschaften und Experten auf einen Fragenkatalog der themenspezifischen Arbeitsgruppe sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

### 2.1 Medizinischer Hintergrund

Das LE zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer fortschreitenden Krankheit, die behandelbar, aber derzeit nicht heilbar ist. Beim LE ist die Lunge überbläht, das Lungengewebe distal der terminalen Bronchiolen ist irreversibel zerstört, so dass kleine Alveolen sich zu größeren Blasen verbinden. In diesen Arealen ist die für den Gasaustausch zur Verfügung stehende Oberfläche erheblich verkleinert. Durch die Vergrößerung des Lungenvolumens bei gleichzeitig

---

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Abschlussbericht N14-04, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem, 07.02.2017 [https://www.iqwig.de/download/N14-04\\_Abschlussbericht\\_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf](https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf) [Zugriff 05.09.2017].



vermindertem Gasaustausch wird sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens die Atemmuskulatur verstärkt beansprucht und ist dadurch schneller ermüdbar. Zudem wird davon ausgegangen, dass die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die noch am Gasaustausch beteiligten Abschnitte ausüben und in ihrer Funktion weiter einschränken. Die betroffenen Patientinnen und Patienten leiden vor allem unter zunehmender Atemnot mit nachlassender körperlicher Belastbarkeit, chronischem Husten und wiederholten akuten Verschlechterungen (Exazerbationen). Beim schweren LE ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt.

Der Nachweis eines LE kann mithilfe verschiedener Lungenfunktionstests erfolgen. Es ist zum Beispiel an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität und des intrathorakalen Gasvolumens erkennbar. Bildgebende Verfahren wie die hochauflösende Computertomografie (HR-CT) des Thorax ermöglichen es, zu erkennen, welche Lungenbereiche vom LE betroffen sind und es bezüglich seines Verteilungsmusters (homogen vs. heterogen) einzuteilen. Der Schweregrad des LE kann mithilfe von Tests bzw. Scoring-Systemen zur Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Beschwerden der Patientinnen und Patienten, insbesondere der Atemnot, eingeschätzt werden. Zu diesen Instrumenten zählen die Modified-Medical-Research-Council (mMRC)-Dyspnoe-Skala und der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT). Darüber hinaus wird der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) häufig zur Einschätzung der gesundheitlichen Lebensqualität eingesetzt. Zur Abschätzung der Sauerstoffaufnahme aus der Lunge in das Blut dient die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ( $D_LCO$ ). Für alle genannten Maße und Untersuchungstechniken wurden in Studien und Publikationen unterschiedliche Trennwerte verwendet. Es gibt jedoch bislang keine international bzw. allgemeingültig festgelegten Kriterien, anhand derer sich das schwere vom nicht schweren LE oder die Befallmuster des LE (homogenes vs. heterogenes LE) unterscheiden lassen.

Bei COPD-Patientinnen und Patienten mit schwerem LE existieren nach Ausschöpfung aller medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren einige wenige Therapieoptionen.

Bei sehr weit fortgeschrittenem LE kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. Die transplantierte Lunge kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen und eine bessere Funktion aufweisen. Aufgrund der sehr eingeschränkten Verfügbarkeit an geeigneten Spenderorganen ist eine Transplantation jedoch nur selten durchführbar. Überdies birgt der Eingriff ein hohes Komplikationspotenzial und bedingt außerdem eine anschließende lebenslange Immunsuppression.

Eine weitere Therapieoption stellen die Verfahren der LVR dar. Das Ziel der LVR ist es, das Volumen der nicht mehr wesentlich am Gasaustausch beteiligten Lungenabschnitte zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Areale zu schaffen. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden. Zusätzlich soll die Atemmuskulatur entlastet werden. Prinzipiell wird zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterschieden.

Die auf die Entfernung überblähter Lungenanteile abzielende chirurgische LVR wurde Mitte der 1990er-Jahre eingeführt und seitdem in mehreren kontrollierten Studien untersucht. Bei der chirurgischen LVR werden emphysematisch veränderte Lungenanteile chirurgisch entfernt. Hierbei sind unterschiedliche Verfahren des Zugangs, des Umfangs und der Art der Durchführung in der Anwendung.

In Deutschland gibt es ca. 360 000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium  $\geq 3$ ).<sup>2</sup> Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden. Aktuelle Zahlen zur Durchführung der chirurgischen LVR in wissenschaftlichen Publikationen deuten vor diesem Hintergrund darauf hin, dass die chirurgische LVR gegenwärtig nur sehr selten durchgeführt wird. Aus den USA wird über etwa

---

2 Geldmacher H et al. Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 2609.

100 Medicare/Medicaid-finanzierte Eingriffe pro Jahr berichtet<sup>3</sup>. Schätzungen auf Basis von Expertenmeinungen und Abrechnungsdaten aus der deutschen Versorgung deuten ebenfalls darauf hin, dass die chirurgische LVR mit wenigen hundert Fällen jährlich jedenfalls deutlich seltener als bronchoskopische Verfahren durchgeführt wird. Dennoch gibt es Patientenkonstellationen, die die Indikationsstellung für eine chirurgische LVR rechtfertigen. Entsprechend hat die chirurgische LVR in der Behandlung der Patienten mit schwerem LE einen stabilen Platz in der Versorgung.

## 2.2 Erforderlichkeit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion

### 2.2.1 Nutzen

Für die Bewertung des Nutzens der chirurgischen LVR beim LE hat der G-BA den Abschlussbericht der von ihm beauftragten Bewertung 14-04 des IQWiG als eine Grundlage herangezogen<sup>4</sup>.

Die Bewertung der chirurgischen LVR durch das IQWiG basiert im Wesentlichen auf den Ergebnissen der größten, kontrollierten Studie zur chirurgischen LVR, der sogenannten „NETT-Studie“ (*National Emphysema Treatment Trial*). Ergebnisse weiterer, kleinerer, ebenfalls kontrollierter Studien stehen nicht im Widerspruch zu dieser Bewertung.

Für die chirurgische LVR im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ergab die Bewertung des IQWiG bei Patientinnen und Patienten mit einem heterogenen LE mittelfristig (5-Jahres-Verlauf) einen Hinweis auf Nutzen durch eine verringerte Gesamtmortalität. Gleichzeitig fand sich ein Beleg für einen Schaden im Hinblick auf eine kurzfristig (bis 1 Jahr nach Operation) erhöhte Gesamtmortalität. Den Ergebnissen zur Frühmortalität steht der Einfluss der chirurgischen LVR auf die patientenrelevanten Symptome des LE gegenüber. So werden im IQWiG-Bericht Anhaltspunkte für Nutzen bezüglich der Atemnot und Exazerbationen sowie Hinweise auf Nutzen durch verbesserte körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität beschrieben.

Im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation fand das IQWiG für die chirurgische LVR einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich Atemnot und körperlicher Belastbarkeit, allerdings ohne bewertungsrelevanten Einfluss auf die Lebensqualität. Bezüglich Gesamtmortalität und Exazerbationen oder weiteren unerwünschten Wirkungen ergaben sich keine Anhaltspunkte für Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage.

Studien zum Vergleich zwischen einzelnen Methoden der bronchoskopischen LVR und der chirurgischen LVR liegen bislang nicht vor. Eine kleinere Studie aus Großbritannien (CELEB, n=76) zum Vergleich zwischen intrabronchialen Ventilen und chirurgischer LVR soll 2019 abgeschlossen werden.

In die NETT-Studie waren überwiegend Patientinnen und Patienten mit folgenden Merkmalen eingeschlossen worden:

- vorherige pneumologische Rehabilitation,
- FEV1 > 20% und ≤ 45%,
- TLC ≥ 100% vor Rehabilitation,
- RV ≥ 150% vor Rehabilitation,

---

<sup>3</sup> Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey 2008. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2. Medicare Part B Physician/Supplier BESS Data for Calendar Year 2008. Available at <https://www.cms.gov>.

<sup>4</sup> IQWiG a. a. O.

- DLCO > 20% nach Rehabilitation,
- pCO<sub>2</sub> ≤ 60 mm Hg vor Rehabilitation,
- pO<sub>2</sub> ≥ 45 mm Hg vor Rehabilitation,
- 6-Minuten-Gehstrecke >140 m nach Rehabilitation,
- Rauchabstinenz über mindestens 6 Monate.

Ergebnisse zur Frühmortalität, aber auch zu intra- und postoperativen Komplikationen, veranlassten das unabhängige Komitee (DSMB) bereits während der Studie, Patientengruppen zu identifizieren, für die ein abweichendes Ansprechen auf die chirurgische LVR erwartet wurde. Daher wurden Analysen der Daten mit dem Ziel durchgeführt, die Patienten beschreiben zu können, die von der Intervention profitieren könnten. Dabei stellte sich nach Einschluss von 1.033 Patienten (85% der insgesamt in die Studie eingeschlossenen Patienten) eine höhere Mortalität für Patienten mit einer stark eingeschränkten FEV<sub>1</sub> (≤ 20%), einem homogenen Emphysemtyp und einer geringen DLCO (≤ 20%) dar, so dass im weiteren Verlauf der Studie diese Patienten nicht mehr eingeschlossen wurden.

In der abschließenden Auswertung der Studie, die sowohl auf der Analyse von a priori definierten Endpunkten und auf der Analyse weiterer während der Studie erhobener Daten basierte, konnte eine Gruppe von Patientinnen und Patienten ermittelt werden, bei der es nach einer chirurgischen LVR nicht zu einer hohen Frühmortalität bei ebenfalls geringer Spätmortalität, Reduktion von COPD-Symptomen und positivem Einfluss auf die Lebensqualität im Vergleich zu weiter medikamentös behandelten Patientinnen und Patienten kam. Die Subgruppenanalysen legen nahe, dass Patientinnen und Patienten mit einem oberlappenbetonten, heterogenen LE und einer geringeren körperlichen Belastbarkeit anders als andere Patientengruppen von der chirurgischen LVR profitieren können.

Publikationen und Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften beschränken die chirurgische LVR seitdem auf diese Gruppe<sup>5,6</sup>. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass die Kriterien zur Unterscheidung zwischen homogenem und heterogenem LE sowie Ober- und Unterlappenbetonung der NETT-Studie im aktuellen Versorgungskontext vermutlich keine Anwendung mehr finden. Aktuelle Differenzierungskriterien hierzu sind nicht einheitlich.

Da zu Detailspekten des Einsatzes der chirurgischen LVR beratungsrelevante Fragen offengeblieben waren, hatte der G-BA einschlägige Fachgesellschaften mittels eines Fragebogens um ergänzende Antworten gebeten. Rückmeldungen wurden von der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sowie den Kooperierenden Emphysemzentren Berlin Brandenburg (KEB) eingereicht. Die Antworten sind in der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beratungsverfahren aufgeführt. Im Rahmen der Befragung wurden folgende weitere wesentliche Therapie Voraussetzungen genannt:

- die definitive Aufgabe des Rauchens,
- die Ausschöpfung sämtlicher medikamentöser und anderer nicht-invasiver therapeutischer Optionen,
- eine geringe Komorbidität wie kardiale oder renale Insuffizienz,

---

<sup>5</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease [online]. 2017 [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <http://goldcopd.org/download/326>.

<sup>6</sup> Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 2007; 61(5): e1-40.

- ein guter Ernährungszustand sowie
- die Motivation zu postoperativen Bewegungs- und Rehabilitationsmaßnahmen.

Aus Sicht der o. g. Fachgesellschaften ist außerdem in jedem Einzelfall für die Indikationsstellung, Vorbereitung und Durchführung der chirurgischen LVR eine enge Kooperation zwischen allen beteiligten Fachdisziplinen erforderlich. Diese umfasst u. a.

- die Durchführung gemeinsamer Fallkonferenzen (jeweils eine Fachärztin<sup>7</sup> oder ein Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie, für Thoraxchirurgie sowie für Radiologie),
- ein perioperatives Beatmungsmanagement unter Führung von oder enger Beteiligung von Pneumologie / Thoraxchirurgie,
- das Vorhandensein einer interdisziplinären Ambulanz zur Planung und Vorbereitung der Patienten (Reha, Raucherentwöhnung) sowie
- die Durchführung des Eingriffs durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Thoraxchirurgie.

Die Tatsache, dass nach Schätzungen auf Basis von Expertenmeinungen und Abrechnungsdaten wenige hundert chirurgische LVR jährlich durchgeführt werden, spricht für eine eher restriktive Anwendung der Methode und sorgfältige Abwägungsprozesse vor Indikationsstellung. Zudem wird auf ein seit der NETT-Studie weiterentwickeltes Vorgehen bei der chirurgischen LVR (Beschränkung des Resektionsvolumens; verbessertes peri- und postinterventionelles anästhesiologisches Management) verwiesen. Höhergradige Evidenz zu einem Einfluss dieser Weiterentwicklungen liegt jedoch nicht vor.

In der Gesamtabwägung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die chirurgische LVR einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem hat, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können. Die beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Daten zur Frühmortalität und die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext erfordern aber, dass einer Indikationsstellung ein sorgfältiger Abwägungsprozess vorangehen muss. Die Erfüllung dieser Voraussetzung ist nach Ansicht des G-BA gegenwärtig im Rahmen der Versorgung an spezialisierten Einrichtungen in Deutschland gewährleistet.

## **2.2.2 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

Die therapeutischen Optionen für Patienten mit einem fortgeschrittenen LE sind begrenzt. Bei ungenügendem Ansprechen auf medikamentöse und andere nicht-invasive therapeutische Maßnahmen kommen neben einer Fortführung dieser Therapiemaßnahmen je nach Indikation lediglich die verschiedenen Verfahren der LVR (chirurgisch oder bronchoskopisch) und, als Ultima Ratio, die Lungentransplantation in Frage. Die Notwendigkeit der chirurgischen LVR ergibt sich dabei aus der Tatsache, dass andere Vorgehensweisen zur Behandlung des schweren LE nicht für alle Patientenkonstellationen ein adäquate Behandlungen darstellen.

---

<sup>7</sup> Die verwendeten Bezeichnungen für Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzweiterbildungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärzte und Ärztinnen ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

### **2.2.3 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung**

Die chirurgische LVR erfordert bei der Indikationsstellung eine sorgfältige Auswahl von Patientinnen und Patienten mit schwerer Atemnot, reduzierter Belastungstoleranz und reduziertem Allgemeinzustand. Die Invasivität des Eingriffs, die Notwendigkeit einer intensiven peri- und postoperativen Überwachung sowie eine notwendig gute Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (u. a. Pneumologie, Thoraxchirurgie, Radiologie, Anästhesie) begründen, dass die chirurgische LVR ausschließlich in der stationären Versorgung durchgeführt werden kann.

### **2.2.4 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Dem G-BA lagen für den deutschen Versorgungskontext keine ausreichend belastbaren gesundheitsökonomischen Daten vor. Daher muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der chirurgischen LVR derzeit verzichtet werden.

### **2.2.5 Gesamtabwägung**

Ein Verfahren der LVR ist die chirurgische Entfernung überblähter Lungenanteile. Die diesbezügliche Nutzenbewertung durch den G-BA lässt die Schlussfolgerung zu, dass es möglich ist, diejenigen Patienten auszuwählen, die eine Chance haben, von der chirurgischen LVR durch längeres Gesamtüberleben, Symptomlinderung und verbesserte Belastbarkeit und zu profitieren. Die chirurgische LVR wird deshalb als eine weiterhin notwendige Methode für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem LE angesehen.

## **3. Würdigung der Stellungnahmen**

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

## **4. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **5. Verfahrensablauf**

[wird ergänzt]

## **6. Fazit**

Nach Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt: Die chirurgische Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem ist gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zur Lungenvolumenreduktionsverfahren beim schweren  
Lungenemphysem**

<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie</b>	
<b>20.11.2017</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Es werden keine inhaltlichen Stellungnahmen als notwendig erachtet	Die Ergebnisse der Beurteilung der Methoden durch das IQWiG werden in dem Teilbeschluss umgesetzt. Die Empfehlungen unserer Fachgesellschaften für die Durchführung des Verfahrens wurden angemessen berücksichtigt. Inhaltliche Änderungswünsche bestehen somit nicht.

# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAz 2006 S.4466), zuletzt geändert am 21. September 2017 (BAz AT 10.01.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird folgende Nummer X angefügt:
  - „X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken





# Tragende Gründe

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

## Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem

Vom **Beschlussdatum**

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Beratungsverfahren.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.1</b>	<b>Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>3</b>
<b>3.2</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....</b>	<b>5</b>
3.2.1	Evidenzlage .....	5
3.2.2	Spezielle Indikationskriterien .....	8
3.2.3	Expertenanhörung .....	9
3.2.4	Laufende Studien .....	11
3.2.5	Abschließende Bewertung des Nutzens .....	11
<b>3.3</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....</b>	<b>12</b>
<b>3.4</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit .....</b>	<b>12</b>
<b>3.5</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit .....</b>	<b>12</b>
<b>3.6</b>	<b>Gesamtabwägung.....</b>	<b>13</b>
<b>4.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>13</b>
<b>5.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>13</b>
<b>6.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>13</b>
<b>7.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>13</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere, weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, sofern nicht aufgrund laufender Studien eine Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Frage kommt. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nach Bewertung als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird, beschließt der G-BA eine Aufnahme in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL).

## **2. Beratungsverfahren**

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen. Die bronchoskopischen Verfahren mittels Spiralen (Coils), Airway-Bypass-Stents, Polymerschäum und Wasserdampf (thermische Dampfablation) werden gesonderten Beschlussfassungen zugeführt.

Die Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V, wurde mit Datum vom 27. März 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt. Der Antrag umfasst die Bewertung chirurgischer und bronchoskopischer Verfahren.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 15.02.2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist und damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

## **3. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, die Antworten einschlägiger Fachgesellschaften und Experten auf einen Fragenkatalog der themenspezifischen Arbeitsgruppe, Aussagen aus einer im G-BA durchgeführten Expertenanhörung sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden. Eine Update-Recherche durch die Fachberatung Medizin des G-BA am 5. April 2018 erbrachte zwei weitere Abstracts, die ebenfalls noch Eingang fanden, außerdem war die Vollpublikation zu einer im IQWiG-Bericht berücksichtigten Studie nachträglich verfügbar.

### 3.1 Medizinischer Hintergrund

Das Lungenemphysem (LE) zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer fortschreitenden Krankheit, die behandelbar, aber derzeit nicht heilbar ist. Beim LE ist die Lunge überbläht und das Lungengewebe distal der terminalen Bronchiolen irreversibel zerstört, so dass kleine Alveolen sich zu größeren Blasen verbinden. In diesen Arealen ist die für den Gasaustausch zur Verfügung stehende Oberfläche erheblich verkleinert. Durch die Vergrößerung des Lungenvolumens (LV) bei gleichzeitig vermindertem Gasaustausch wird sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens die Atemmuskulatur verstärkt beansprucht und ist dadurch schneller ermüdbar. Zudem wird davon ausgegangen, dass die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die noch am Gasaustausch beteiligten Abschnitte ausüben und in ihrer Funktion weiter einschränken. Die betroffenen Patientinnen und Patienten leiden vor allem unter zunehmender Atemnot mit nachlassender körperlicher Belastbarkeit, chronischem Husten und wiederholten akuten Verschlechterungen (Exazerbationen). Beim schweren LE ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt.

Der Nachweis eines LE kann mithilfe verschiedener Lungenfunktionstests erfolgen. Das LE ist zum Beispiel an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität, des intrathorakalen Gasvolumens oder einer Reduktion der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ( $D_LCO$ ) erkennbar. Bildgebende Verfahren wie die hochauflösende Computertomografie (HR-CT) des Thorax ermöglichen die Identifizierung von Lungenbereichen, die vom LE betroffen sind und erlauben Aussagen zum Ausprägungsgrad des LE. Der Schweregrad des LE kann mithilfe von Tests bzw. Scoring-Systemen zur klinischen Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Beschwerden der Patientinnen und Patienten, insbesondere der Atemnot, eingeschätzt werden. Zu diesen Instrumenten zählen die Modified-Medical-Research-Council (mMRC)-Dyspnoe-Skala und der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT). Darüber hinaus wird der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) häufig zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Zur Abschätzung der Sauerstoffaufnahme aus der Lunge in das Blut dient die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ( $D_LCO$ ). Für alle genannten Maße und Untersuchungstechniken wurden in Studien und Publikationen unterschiedliche Trennwerte verwendet. Es gibt jedoch bislang keine international bzw. allgemeingültig festgelegten Kriterien, anhand derer sich das schwere vom nicht-schweren LE unterscheiden lässt.

Bei COPD-Patientinnen und Patienten mit schwerem LE existieren nach Ausschöpfung aller medikamentösen und konservativen Therapieverfahren nur wenige weitere Therapieoptionen.

Bei sehr weit fortgeschrittenem LE kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. Die transplantierte Lunge kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen und eine bessere Funktion aufweisen. Aufgrund der sehr eingeschränkten Verfügbarkeit an geeigneten Spenderorganen und aufgrund häufig bestehender Komorbiditäten bei dieser Patientengruppe ist eine Transplantation jedoch nur selten durchführbar. Überdies birgt der Eingriff ein hohes Komplikationspotenzial und bedingt außerdem eine anschließende lebenslange Immunsuppression.

Eine weitere Therapieoption stellen die Verfahren der Lungenvolumenreduktion (LVR) dar. Das Ziel der LVR ist es, das Volumen der nicht mehr wesentlich am Gasaustausch beteiligten Lungenabschnitte zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Areale zu schaffen. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden. Zusätzlich soll die Atemmuskulatur durch Optimierung der Atemmechanik entlastet werden. Prinzipiell wird zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterschieden.

In Deutschland gibt es ca. 360 000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium  $\geq 3$ ).<sup>1</sup> Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.

Die chirurgische LVR wurde Mitte der 1990er-Jahre eingeführt und seitdem in mehreren kontrollierten Studien untersucht. Bei der chirurgischen LVR werden emphysematisch veränderte Lungenanteile chirurgisch entfernt. Aktuelle Zahlen zur Durchführung der chirurgischen LVR in wissenschaftlichen Publikationen deuten vor diesem Hintergrund darauf hin, dass die chirurgische LVR gegenwärtig nur sehr selten durchgeführt wird. Aus den USA wird über etwa 100 Medicare/Medicaid-finanzierte Eingriffe pro Jahr berichtet<sup>2</sup>. Schätzungen auf Basis von Expertenmeinungen und Abrechnungsdaten aus der deutschen Versorgung deuten ebenfalls darauf hin, dass die chirurgische LVR mit wenigen hundert Fällen jährlich jedenfalls deutlich seltener als bronchoskopische Verfahren durchgeführt wird. Dennoch gibt es Patientenkonstellationen, die die Indikationsstellung für eine chirurgische LVR rechtfertigen. Entsprechend hat die chirurgische LVR in der Behandlung der Patienten mit schwerem LE einen stabilen Platz in der Versorgung. Daher hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

Bei der chirurgischen LVR handelt es sich um ein invasives Verfahren, das nur bei wenigen ausgewählten Patientinnen und Patienten in Frage kommt. Daher wurden bronchoskopische Verfahren entwickelt, die zum einem weniger invasiv sind und zum anderen die Patientengruppen erreichen sollen, die die Indikationskriterien für die chirurgische LVR nicht erfüllen. Zu diesen Verfahren gehören die bronchoskopische LVR mit endo- beziehungsweise intrabronchialen Ventilen, Spiralen (Coils), Airway-Bypass-Stents, Polymerschaum und Wasserdampf (thermische Dampfablation). Für die bronchoskopischen Verfahren werden die Fissurintegrität und das Verteilungsmuster des Emphysems als wichtige Parameter im Rahmen der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens herangezogen.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind die bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren mittels Einlage von Ventilen. Die Ventile wirken, indem sie die Luftzufuhr in den emphysematisch veränderten Lungenbereich blockieren, das Entweichen der Luft aus diesem Bereich aber zulassen. Dies soll dazu führen, dass sich die durch das Emphysem zerstörten Gewebssareale zugunsten der gesünderen Bereiche verkleinern, die dann in effektiverer Weise wieder am Gasaustausch teilnehmen können. Es stehen endobronchiale (EBV) und intrabronchiale Ventile (IBV) zur Verfügung, die sich in ihrer Form und Größe, jedoch nicht in ihrem Wirkprinzip unterscheiden. Der Unterschied zwischen einer Ventilimplantation und anderen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion besteht in der Reversibilität; auch nach längerer Liegedauer können die Ventile wieder entfernt werden.

In der aktuellen klinischen Praxis gilt der vollständige Verschluss eines Lungenlappens als eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit Ventilen. Eine partielle bilaterale Okklusion wird nicht mehr empfohlen<sup>3</sup>. Studien hierzu verliefen ohne Anhaltspunkte für einen Nutzen dieser Vorgehensweise. Dies wurde später durch eine randomisierte, kontrollierte Studie (Eberhardt 2012) bestätigt. Diese untersuchte eine teilweise Okklusion beider Lungenlappen im Vergleich zum kompletten Verschluss eines Lungenlappens. Es ergaben sich für Lungenfunktionsparameter, körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene

---

<sup>1</sup> Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 2609-2614.

<sup>2</sup> Akuthota et al. An Evidence-Based Estimate on the Size of the Potential Patient Pool for Lung Volume Reduction Surgery. Ann Thorac Surg 2012; 94: 205-11.

<sup>3</sup>Gompelmann D et al. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. Dtsch Arztebl Int 2014; 111 (49): 827-33.

Lebensqualität signifikante Unterschiede zugunsten des unilateralen kompletten Verschlusses.<sup>4</sup>

## 3.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

### 3.2.1 Evidenzlage

Für die Bewertung der Evidenz zur bronchoskopischen LVR mit Einsatz von Ventilen (endobronchial und intrabronchial) beim Lungenemphysem hat der G-BA den Abschlussbericht der von ihm beauftragten Bewertung 14-04 des IQWiG als eine Grundlage herangezogen<sup>5</sup> und darüber hinaus auch Ergebnisse von Studien berücksichtigt, die nach Fertigstellung des IQWiG-Abschlussberichts veröffentlicht wurden.

#### 3.2.1.1 Endobronchiale Ventile (EBV)

In seinem auf fünf publizierten Studien sowie den teilweise übermittelten Daten einer laufenden Studie (TRANSFORM) beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich für endobronchiale Ventile mit unilateralem Einsatz kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Mortalität ergab. Es ergab sich aber ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Diesem Nutzen steht ein Beleg für Schaden in Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen (Gesamtzahl der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse - SUE) entgegen. Ein Beleg für einen Effekt zuungunsten des Einsatzes endobronchialer Ventile ergab sich bei der Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE zum Zeitpunkt 3 Monate. Für andere Zeitpunkte lagen zu der Gesamtzahl der SUEs keine Daten vor.

Eine detaillierte Analyse einzelner SUE, die auf der Auswertung von mehr als einer Studie beruht, zeigt signifikante Gruppenunterschiede für Hämoptysen zum Zeitpunkt nach 6 Monaten und das Auftreten eines Pneumothorax oder eines schwerwiegenden Pneumothorax innerhalb von 3 Monaten. Für andere analysierte SUE (Atemversagen, Empyeme, Pneumonien und schwerwiegende Pneumonien) und zu den oben nicht aufgeführten Zeitpunkten war eine metaanalytische Zusammenfassung aufgrund der Heterogenität nicht möglich, es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder es waren keine dementsprechenden Daten vorhanden. Auch bezüglich der Häufigkeiten von Exazerbationen innerhalb der ersten drei Monate wird im Abschlussbericht auf eine heterogene Datenlage ohne gleichgerichtete Effekte verwiesen. Lediglich in einer Studie zeigte sich ein signifikanter ungünstiger Einfluss endobronchialer Ventile sowohl auf die Rate der Exazerbationen als auch schwerwiegender Exazerbationen (Scirba 2010). In den anderen Studien und insbesondere in einer Studie mit einer Sham-Intervention zeigten sich zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Für die Zeitpunkte 6 und 12 Monate ergab sich nach Einschätzung des IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Schaden der unilateralen EBV im Vergleich zur alleinigen konservativen Therapie. Diese Aussagen beruhen jedoch nur auf einer Studie (Scirba 2010), da zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtes keine Daten aus weiteren Studien über diesen längeren Zeitraum verfügbar waren. Diese Datenlage wurde im Abschlussbericht im Sinne eines Anhaltspunktes für einen Schaden hinsichtlich vermehrter Exazerbationen gewertet. Die Einschätzungen im Abschlussbericht werden mit der Einschränkung getroffen, dass ausschließlich kurzfristige

---

<sup>4</sup> Eberhardt R. et al. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142 (4): 900-8.

<sup>5</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Abschlussbericht N14-04, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem 07.02.2017 [online]. Köln (GER) [Zugriff 05.09.2017] URL: [https://www.iqwig.de/download/N14-04\\_Abschlussbericht\\_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf](https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf).

Ergebnisse (3 Monate bis 1 Jahr) aus teilweise nur singulären Studien für die einzelnen Interventionsarten verwertbar waren.

Seit der Erstellung des Abschlussberichtes liegen weitere Ergebnisse vor, die ebenfalls durch den G-BA in seiner Bewertung mitberücksichtigt werden.

Während im IQWiG-Abschlussbericht Ergebnisse nur für einen kleinen Teil der in die TRANSFORM-Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden konnten, liegen jetzt die vollständigen Daten bis zum Zeitpunkt 6 Monate vor<sup>6</sup>. Diese Ergebnisse werden daher im Folgenden ausführlich dargestellt.

In diese Studie wurden 97 Patienten mit einer fehlenden Kollateralventilation (erhaltene Fissur) aufgenommen und randomisiert einer Gruppe mit bronchoskopischer Ventilimplantation (n=65) oder einer Kontrollgruppe (n=32 Patienten) zugeordnet. Für das primäre Zielkriterium des Ansprechens (Responder: Verbesserung des Lungenfunktionsparameters FEV1  $\geq$ 12%) zum Zeitpunkt 3 Monate zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Interventionsgruppe (ITT-Analyse: 55,4% vs. 6,6%;  $p < 0,001$ ; PP-Analyse: 66,7% vs. 6,7%;  $p < 0,001$ ).

Auch in der Analyse der sekundären Endpunkte zu COPD-Symptomen (mMRC), körperlichen Belastbarkeit (6-MWT) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (SGRQ) zeigen sich zu beiden Zeitpunkten 3 und 6 Monate in der Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen gegenüber der Kontrollgruppe. Die klinische Relevanz dieser Verbesserungen wird durch die Responderanalyse zum Zeitpunkt 6 Monate unterstützt. Unter Berücksichtigung anerkannter klinischer Grenzen für relevante Unterschiede zeigten sich für Lungenfunktionsparameter (FEV1), COPD-Symptomatik (MRC), körperliche Belastbarkeit (6-MWT) und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der mit Ventilen behandelten Gruppe signifikant bessere Ansprechraten als in der Kontrollgruppe.

In dieser Studie zeigten sich innerhalb von 6 Monaten häufiger atemwegsbezogene SUE in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (ITT-Gruppe: 47,7% vs. 9,4%,  $p < 0,001$ ), die hauptsächlich innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen postprozedural auftraten. Bei 19 Patienten wurde 20mal ein Pneumothorax diagnostiziert, der im Median nach einem Tag auftrat und bei 14 Patienten die Kriterien eines SUE erfüllte. Ein Patient verstarb im Krankenhaus mit einem Herzstillstand in Folge eines Pneumothorax.

Zu den anderen in der Interventionsgruppe aufgetretenen SUE innerhalb der ersten 30 Tage zählten Atembeschwerden (7,7%), Exazerbationen der COPD (4,6%) und Pneumonien (7,7%). Atemwegsbezogene Unerwünschte Ereignisse innerhalb von 6 Monaten traten signifikant häufiger in der Interventionsgruppe auf (148 vs. 26;  $p < 0,001$ ). Eine Auswertung der einzelnen Ereignisse zeigte jedoch nur für das Auftreten eines Pneumothorax (20 vs. 0;  $p < 0,001$ ) und Atembeschwerden (23 vs. 1;  $p < 0,001$ ) signifikante Unterschiede. Hinsichtlich des Auftretens von Pneumonien, COPD-Exazerbationen und Hämoptysen stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen innerhalb von 6 Monaten dar.

Gegenüber dem Zeitpunkt der Erstellung des IQWiG-Abschlussberichtes hat sich die Datenlage aus klinischen Studien somit insgesamt erweitert, so dass die Bewertung im Abschlussbericht jetzt um weitere Daten ergänzt werden kann, die in einer aktuellen klinischen Studie unter Berücksichtigung der Fissurintegrität und somit der gegenwärtigen Versorgungsrealität gewonnen wurden.

Ein Abstract zu den 6 Monatsdaten von Valipour 2016 (IMPACT) liegt vor<sup>7</sup>. In den IQWiG-Bericht flossen nur die 3-Monatsdaten ein. In dieser Studie wurden 43 Patienten mit schwerem Lungenemphysem und homogenem Verteilungsmuster nach Intervention mit Ventilen mit 50

---

<sup>6</sup> Kemp SC, Slebos DJ, Kirk A et al.. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). Am J Respir Crit Care Med 2017; 196 (12): 1535-1543.

<sup>7</sup> Slebos DJ, Valipour A, Herth FJF et al.. Endobronchial Valve Treatment in Homogeneous Emphysema: 6-Month Follow-Up in the IMPACT Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 2017;195: A5719.

Patienten mit konservativer Therapie verglichen. Auch nach 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-MWT) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ) im Vergleich zur Standardtherapie, auch wenn es im Vergleich zu den 3 Monatsdaten bei beiden Parametern zu einer leichten Verschlechterung in der Interventionsgruppe kommt. Die atemwegsbezogenen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, lagen bei 18 Ereignissen in der Interventionsgruppe zu 1 Ereignis in der Kontrollgruppe. Der Pneumothorax war mit 10 Ereignissen in der Interventionsgruppe die häufigste Komplikation. Zwischen 30 Tagen und 6 Monaten wurden in der Interventionsgruppe 19 schwerwiegende atemwegsbezogene Komplikationen gezählt, entgegen 15 in der Kontrollgruppe. Dabei waren Exazerbationen in beiden Gruppen am häufigsten. In der Kontrollgruppe verstarben zwei Patienten, in der Interventionsgruppe kam es im Beobachtungszeitraum zu keinem Todesfall.

### **3.2.1.2 Intrabronchiale Ventile (IBV)**

In Bezug auf intrabronchiale Ventile hat das IQWiG drei Studien in seine Bewertung mit einbezogen. In den beiden identifizierten Studien Ninane 2012<sup>8</sup> und Wood 2014<sup>9</sup> wurden IBV bilateral mit dem Ziel eingesetzt, die Luftzufuhr in den behandelten Lungenlappen einzuschränken, aber nicht vollständig zu blockieren. Die Rationale dahinter ist, dass eine vollständige Okklusion ein hohes Risiko für Pneumothoraxe sowie dadurch verursachte Todesfälle nach sich zieht, während eine teilweise Okklusion dies zu vermeiden sucht. Beide Studien, die insgesamt 350 Patientinnen und Patienten einschlossen, hatten eine Sham-Behandlung als Vergleichsintervention. Es zeigte sich allein ein Anhaltspunkt für einen Schaden in Hinblick auf „weitere unerwünschte Wirkungen“, was sich ausschließlich durch die Erhöhung der SUE gezeigt hat. Zu den anderen weiteren unerwünschten Wirkungen, wie Atemversagen, Emphyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe und Lungeninfektionen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede - bei unklarer Datenlage - gezeigt werden. Für alle anderen Endpunkte zeigte sich kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit).

In der dritten Studie Eberhardt 2012 wurde ein Vergleich zwischen unilateralem und bilateralem Einsatz vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Studie werden unter Kapitel 3.1 dargestellt. Sie haben mit dazu geführt, dass es im weiteren Verlauf zu einem Strategiewechsel beim Einsatz von IBV kam. Die Behandlungsstrategie eines bilateralen Teilverschlusses wurde verlassen und nunmehr ebenso wie bei EBV ein kompletter unilateraler Verschluss angestrebt. Dies wurde in den anschließend aufgelegten RCT REACH (NCT01989182) und EMPROVE (NCT01812447) umgesetzt. In beiden Studien wurde der unilaterale Ventileinsatz mittels IBV mit einer optimalen konservativen Behandlung verglichen. Diese Studien berücksichtigen zudem erstmals die Fissurintegrität als ein Kriterium für die Einlage von IBV. Folglich werden aufgrund der mittlerweile überholten Behandlungsstrategie Ergebnisse mit Einsatz von bilateraler Teilokklusion (Ninane 2012, Wood 2014, Eberhardt 2012) für die vorliegende Bewertung der patientenrelevanten Outcomes nach Einlage von Ventilen nicht berücksichtigt.

Zur Studie REACH liegt zum einen ein auf dem Kongress der European Respiratory Society im September 2017 präsentiertes Poster vor. Ausweislich dieser Informationen wurden in diesen in China durchgeführten multizentrischen RCT 107 Patienten (Interventionsgruppe n=72, Kontrollgruppe n=35) eingeschlossen. Nach 6 bzw. 12 Monaten konnten 99 Patienten (Interventionsgruppe n=63, Kontrollgruppe n=33) nachbeobachtet werden.

---

<sup>8</sup> Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munavvar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J.* 2012 Jun; 39 (6):1319-1325.

<sup>9</sup> Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A, Rai NS, Mularski RA, Cooper CB, Wise RA, Jones PW, Mehta AC, Gonzalez X, Sterman DH; 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 Oct;21(4):288-297.

Nach 6 Monaten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der FEV<sub>1</sub> (Mittelwert±SD: 91±156 ml vs. -24±142 ml; p<0,001), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ -8,39±17,4 vs. 2,1±17,2; p=0,007) und der körperlichen Belastbarkeit (6-MWT 20,8±86,7 m vs. -15,6±71,9 m; p=0,032). Ebenso zeigte sich in der FEV<sub>1</sub>-Responder-Analyse ein Vorteil für die Interventionsgruppe (52,3% vs. 24,2%; p=0,01). Mit Ausnahme der FEV<sub>1</sub> (40±165 ml vs. -25±120 ml; p=0,029) bestanden nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten wurden insgesamt 52 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) registriert, von denen 39 in einem Zusammenhang mit der Studienintervention bzw. der Grunderkrankung zu sehen waren (Interventionsgruppe n=27; Kontrollgruppe n=12). In der Interventionsgruppe waren 15 SUE zurückzuführen auf eine akute Exazerbation der COPD, 7 auf einen Pneumothorax, 3 auf eine Pneumonie und 2 auf ein verzögertes Erwachen nach Allgemeinanästhesie. Die in der Kontrollgruppe aufgetretenen SUE wurden nicht näher spezifiziert. Während es in der Interventionsgruppe keine Todesfälle gab, verstarben in der Kontrollgruppe 3 Patienten.

In dem zugehörigen Kongress-Abstract<sup>10</sup> fallen verschiedene Abweichungen von den oben beschriebenen Angaben auf. In dieser Veröffentlichung geben die Autoren 101 eingeschlossene Patientinnen oder Patienten (Interventionsgruppe n=66, Kontrollgruppe n=35) an. In der Interventionsgruppe erreichten 64,6% der Patientinnen oder Patienten nach 12 Monaten eine signifikante Lungenvolumenreduktion (definiert als Volumenreduktion im Ziellappen von mindestens 350 ml). Die mittlere Reduktion des Lungenvolumens im Ziellappen betrug 781 ml. Bei den Patientinnen oder Patienten der Interventionsgruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> nach 1, 3, 6 und 12 Monaten erzielt werden. Die FEV<sub>1</sub>-Responder-Rate nach 12 Monaten wird mit 39,8% angegeben. Die Autorinnen und Autoren berichten auch über signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Lebensqualität und des 6-MWT, ohne dass dies näher ausgeführt wird. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse geben die Autorinnen und Autoren an, dass im Zeitraum zwischen 6 und 12 Monaten nach der Intervention in der Interventionsgruppe 8 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (davon 6 akute Exazerbationen der COPD, 1 Lungenabszess, 1 Pneumothorax) aufgetreten sind. Es gibt keine Angaben zu SUE in der Kontrollgruppe. Während es in der Interventionsgruppe keine Todesfälle gab, verstarb gemäß dieser Publikation in der Kontrollgruppe 1 Patient.

Zur Studie EMPROVE konnten durch den G-BA keine veröffentlichten Ergebnisse identifiziert werden.

### **3.2.2 Spezielle Indikationskriterien**

#### **3.2.2.1 Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage**

Entgegen früheren Annahmen sind die Lungenlappen des Menschen nicht komplett durch viszerale Pleura voneinander getrennt, sondern es können vielmehr Gewebebrücken vorliegen, über die auch ein Luftaustausch zwischen benachbarten Lungenlappen stattfindet. Es erscheint zunächst plausibel, dass eine Ventiltherapie nur dann wirksam sein kann, wenn keine solche kollaterale Ventilation besteht. Diese anatomische Situation wird als „Fissurintegrität“ bezeichnet. Eine Kollateralventilation hingegen verhindert die beabsichtigte Entlüftung und somit die Volumenreduktion bis Atelektase des geschädigten Lungenabschnittes durch das Ventil<sup>11</sup>.

---

<sup>10</sup> Wang et al. The REACH study, a randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the Spiration Valve System endobronchial therapy for severe emphysema: 12 month follow-up results. European Respiratory Journal 2017 50: OA1465.

<sup>11</sup> Koster TD et al. The fissure: interlobar collateral ventilation and implications for endoscopic therapy in emphysema. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Apr.



Entsprechend lauten auch aktuelle Leitlinien und Expertenkonsense<sup>12,13,14</sup> dahingehend, dass die Einlage von Ventilen nur in Lungenlappen durchgeführt werden soll, die keine kollaterale Ventilation zu benachbarten Lungenabschnitten haben.

Zur Diagnostik der Fissurintegrität existieren verschiedene Methoden:

1. die visuelle Fissurenanalyse von Schichtbildern einer hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) der Lunge, bei der der Radiologe etwa 300 – 500 CT-Einzelschnittbilder durchsehen muss,
2. die digitale Fissurenanalyse auf Basis einer HR-CT, bei der spezielle Analysesysteme zum Einsatz kommen oder
3. die Untersuchung mit einem endoskopischen Messsystem<sup>15</sup>. Bei dieser funktionellen Fissurenanalyse wird nach bronchoskopischer Platzierung eines Ballons an den Ort der geplanten Ventil-Einlage über Blockade des Luftstroms untersucht, ob eine Kollateralventilation besteht.

### **3.2.2.2 Die Bedeutung des Verteilungsmusters des LE für die Ventileinlage**

Unter dem „Verteilungsmuster“ eines Emphysems versteht man eine Beschreibung der regionalen Ausprägung der Emphysemschwere innerhalb der Lunge. Dabei ist ein homogenes LE durch etwa gleichartig schwer zerstörtes Gewebe in allen Lungenabschnitten, das heterogene LE durch unterschiedliche Ausprägung gekennzeichnet. Nach Expertenmeinung stellt das Ausmaß der Heterogenität des LE einen möglichen Prädiktor für den Erfolg einer Ventileinlage dar. Die Annahme dabei ist, dass die Betroffenen umso mehr von der gezielten Ausschaltung der am stärksten betroffenen Areale profitierten, je größer die Differenz der Gewebszerstörung innerhalb der Lunge ist. Die Untersuchung dient somit auch der Bestimmung des so genannten Ziellappens, dessen Bronchien durch die Ventileinlage blockiert werden sollen.

Allerdings stellt auch das Vorliegen eines homogenen Verteilungsmusters keine Kontraindikation für die Ventileinlage dar, da gezeigt werden konnte, dass auch diese Gruppe von einer Ventileinlage profitieren kann.

Sowohl für den Schweregrad des Lungenemphysems als Indikationskriterium für eine Lungenvolumenreduktion überhaupt als auch für eine Schweregraddifferenz, die die Trennlinie zwischen „homogen“ und „heterogen“ darstellt, gibt es jedoch keine einheitlichen Grenzwerte. Somit wird die Unterscheidung zwischen homogenem und heterogenem Lungenemphysem mittels HR-CT in der Praxis bei der Indikationsstellung vorgenommen.

### **3.2.3 Expertenanhörung**

Der G-BA hat im Rahmen seines Bewertungsverfahrens einen Fragenkatalog an Fachgesellschaften gesandt und am 15.12.2017 eine Expertenanhörung durchgeführt (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum gegenständlichen Bewertungsverfahren). Im Folgenden werden die für das Beratungsverfahren relevanten Kernaussagen dargestellt.

Im Rahmen dieser Anhörung betonten die Fachexperten, dass mit der bronchoskopischen LVR erstmals eine Therapie für Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehe, für die

---

<sup>12</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ipg10051>

<sup>13</sup> <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>

<sup>14</sup> Slebos DJ et al. (2017) Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2017;93(2):138-150

<sup>15</sup> Slebos DJ et al. (2017) Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2017;93(2):138-150

bislang keine wirksamen Therapieangebote zur Verfügung standen. Die COPD mit einem schweren Lungenemphysem sei in diesem Punkt vergleichbar mit einem onkologischen Krankheitsbild in einer Palliativsituation. Die Experten äußerten, dass für die bronchoskopischen Verfahren der LVR aufgrund der geringeren Invasivität zwar mehr Patientinnen und Patienten in Frage kämen als für die chirurgische LVR. Dennoch seien nicht mehr als 5% der Patientinnen und Patienten mit einer COPD überhaupt für eine bronchoskopische LVR geeignet.

Die Experten betonten die hervorgehobene Bedeutung einer sorgfältig abgewogenen Indikationsstellung, welche für alle Verfahren der LVR gelte und wesentlich beeinflusse, ob der Nutzen der Methode die Nebenwirkungseffekte übertrifft. Die Experten wiesen darauf hin, dass die Grundbedingung für die LVR das Vorliegen von Emphysem und Überblähung sei und vor einer bronchoskopischen LVR sichergestellt sein müsse, dass konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft seien und Kriterien wie etwa eine Rauchabstinenz vorlägen.

Entscheidend für die Indikationsstellung einer Ventiltherapie sei aber vor allem die Fissurintegrität, während das Verteilungsmuster des Lungenemphysems eine geringere Bedeutung hätte. Die Diagnostik vor Indikationsstellung solle mittels quantitativer Computertomografie erfolgen. Die Wertigkeit der bronchoskopischen Messung der Kollateralventilation wurde von den Experten uneinheitlich bewertet. Es sei aber hervorzuheben, dass die Diagnostik in diesem Bereich eine hohe Dynamik und ständige Weiterentwicklung aufweise.

Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik teleradiologisch hinzugezogen oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet werden könne.

Die Experten wiesen darauf hin, dass bei einer Indikationsstellung für ein bronchoskopisches Verfahren in der Regel zunächst Ventile in Erwägung und erst im Falle einer Nichteignung der Patientin oder des Patienten andere Verfahren in Betracht gezogen werden sollten. Denn die Ventile böten die umfassendste Datenlage aller bronchoskopischen Verfahren und seien vor allem wegen ihrer Reversibilität zu bevorzugen. Zum einen gäbe es Non-Responder, bei denen die Ventile wieder entfernt werden könnten. Zum anderen komme es bei einigen Patientinnen oder Patienten, die mit Ventilen behandelt worden waren, im Laufe der Zeit zu einem Wirkverlust, so dass ein Ventilwechsel vorgenommen werden könne. Der Vorteil der Reversibilität bringe zwar auch unerwünschte Wirkungen wie Dislokationen mit sich, jedoch sei diese durch eine nochmalige bronchoskopische Platzierung in der Regel problemlos zu beheben. Die Ventiltherapie mache daher zum aktuellen Zeitpunkt den Großteil der bronchoskopischen LVR aus.

Hinsichtlich der Unterschiede zwischen den beiden Ventiltypen EBV und IBV führten die Experten aus, dass keine Studien verfügbar seien, die einen direkten Vergleich der beiden Medizinprodukte zulassen. Beide würden aber im Rahmen der unilateralen okkludierenden Behandlungsstrategie ein vergleichbares Wirkprinzip aufweisen. Es gebe zwar Unterschiede im Aufbau der verschiedenen Ventile, diese hätten jedoch keine Auswirkungen auf den

Wirkmechanismus. Vielmehr könnten diese Unterschiede aufgrund unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten bei einzelnen Patientinnen und Patienten jeweils Vorteile bieten.

Die Experten führten zudem aus, dass eine adäquate und strukturierte Nachsorge nach Ventilimplantation von großer Bedeutung für die Beherrschung postprozeduraler Komplikationen und den weiteren Krankheitsverlauf sei. Dabei sollte nach Ansicht der Experten sichergestellt werden, dass die Einrichtung, in welcher die Intervention erfolgt ist, in die Beobachtung nach dem Eingriff und in das Management möglicher Komplikationen in Zusammenhang mit dem Eingriff eingebunden ist.

### **3.2.4 Laufende Studien**

Es kann davon ausgegangen werden, dass in der nächsten Zeit weitere Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien mit bronchoskopischer ventilbasierter Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und fehlender kollateraler Ventilation vorliegen werden. Anhand der Informationen im Studienregister kann erwartet werden, dass die Erhebung der primären Endpunktdaten der LIBERATE-Studie (190 Patienten, EBV) und der Studie S2016-026-01 (72 Patienten, EBV) bis Ende 2017 abgeschlossen ist. Auch die 24-monatige Nachbeobachtungszeit der o.g. TRANSFORM-Studie ist noch nicht abgeschlossen, jedoch sind keine weiteren aussagekräftigen kontrollierten Ergebnisse dieser Studie zu erwarten, da 94% der Patienten in der Kontrollgruppe den im Protokoll ermöglichten Wechsel in die Therapiegruppe nach 6 Monaten in Anspruch genommen haben.

Die REACH-Studie (107 Patienten, IBV) ist abgeschlossen. Eine Vollpublikation liegt zwar nicht vor, die Ergebnisse aus dem oben bereits angeführten Poster des Kongresses der European Respiratory Society von September 2017 sowie ein Abstract zur Studie<sup>16</sup> sind bereits in die Nutzenbewertung eingeflossen. Zur Studie EMPROVE (270 Patienten, IBV) liegen gegenwärtig keine Ergebnisse vor.

Insgesamt sind zu Ventilen somit in naher Zukunft zwar Ergebnisse aus relevanten laufenden Studien (insgesamt 639 Patienten) zu erwarten, der G-BA bewertet aber die vorhandene Evidenzlage für eine abschließende Nutzenbewertung als ausreichend, da die abgeschlossenen Studien schon Daten zu einer großen Anzahl an Patienten liefern (1150 Patienten).

### **3.2.5 Abschließende Bewertung des Nutzens**

Der G-BA kommt aufgrund der vorliegenden oben dargestellten Studienlage sowie der Einschätzung von Experten zu dem Ergebnis, die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Ventiltypen EBV und IBV gemeinsam zu bewerten, da sie sich zwar in Form und Größe, jedoch nicht in ihrem Wirkprinzip unterscheiden.

Aufgrund der mittlerweile überholten Behandlungsstrategie werden die Ergebnisse von Studien mit bilateraler Teilokklusion für die Bewertung der Ventilverfahren nicht berücksichtigt.

Die Gesamtschau zeigt eine vor allem postprozedural auftretende erhöhte Anzahl an SUEs nach Ventilimplantation. Dieser steht ein Vorteil für die Interventionsgruppe bezüglich der COPD-Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber.

Insgesamt stützen die Expertenmeinungen das positive Ergebnis der Gesamtbewertung aus Anwenderperspektive. Ventile haben einen festen Platz in der Versorgung und werden auch künftig als relevante und evidenzbasierte Therapieoption benötigt. Bezüglich der diagnostischen Ansätze ergab sich Übereinstimmung mit den Auswertungen der vorliegenden

---

<sup>16</sup> Wang et al. 2017 a.a.O.

Literatur, wonach feste diagnostische Schemata und Grenzwerte zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf Ebene der Richtlinien des G-BA nicht sachgerecht vorgegeben werden können.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Evidenz kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die bronchoskopische LVR nach sorgfältiger Indikationsstellung einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem hat, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können.

Demgegenüber liegt, wie auch von den befragten Experten konstatiert, keine belastbare Evidenz vor, aus der sich Aussagen zu einem Regelungsbedarf bezüglich eines standardisierten diagnostischen Vorgehens ableiten lassen. Diagnostikeinsatz und indikationsrelevante Grenzwerte sind daher in Abstimmung der beteiligten medizinischen Fachdisziplinen unter Berücksichtigung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patientin oder des Patienten zu bestimmen.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Lungenvolumenreduktionsverfahren nach wie vor Gegenstand intensiver Forschungsaktivitäten sind und im interdisziplinären und einrichtungsübergreifenden Fachaustausch weiterentwickelt werden.

### **3.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

Die therapeutischen Optionen für Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem sind begrenzt. Bei ungenügendem Ansprechen auf medikamentöse und andere nicht-invasive therapeutische Maßnahmen kommen lediglich verschiedene Verfahren der Lungenvolumenreduktion und, als Ultima ratio, die Lungentransplantation in Frage.

Der Einsatz von Ventilen gehört zu den Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion. Die Nutzenbewertung durch den G-BA lässt die Schlussfolgerung zu, dass es möglich ist, diejenigen Patientinnen und Patienten auszuwählen, bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVR mittels Ventileinlage in Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.

### **3.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit**

Die bronchoskopische LVR erfordert bei der Indikationsstellung eine sorgfältige Auswahl von Patientinnen und Patienten mit schwerer Atemnot, reduzierter Belastungstoleranz und reduziertem Allgemeinzustand. Die Invasivität des Eingriffs, die Notwendigkeit einer intensiven peri- und postinterventionellen Überwachung sowie eine notwendig gute Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (u. a. Pneumologie, Radiologie) begründen, dass die bronchoskopische LVR ausschließlich in der stationären Versorgung durchgeführt werden kann.

### **3.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Dem G-BA lagen für den deutschen Versorgungskontext keine ausreichend belastbaren gesundheitsökonomischen Daten vor. Daher muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen LVR mittels Ventilen derzeit verzichtet werden.

### **3.6 Gesamtabwägung**

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit an. Die bronchoskopische LVR mittels Einsatz von Ventilen hat einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können. Die Methode besteht aus drei wichtigen Schritten: der Indikationsstellung und Auswahl der Prozedur, dem eigentlichen Eingriff und der Nachsorge. Die kritischen Aspekte liegen dabei nicht im Eingriff selbst, dessen technische Anforderungen vergleichsweise niedrig sind. Voraussetzung für den Behandlungserfolg sind vielmehr eine sorgfältige Indikationsstellung unter Einbezug aller möglich beteiligten Fachdisziplinen sowie auch eine Einrichtungsstruktur, die in der Nachsorge der schwerkranken Patienten die Beherrschung eingriffsbezogener Komplikationen erlaubt. Die Erfüllung dieser Voraussetzung ist nach Ansicht des G-BA gegenwärtig im Rahmen der Versorgung an spezialisierten Einrichtungen in Deutschland gewährleistet.

### **4. Würdigung der Stellungnahmen**

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

### **5. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **6. Verfahrensablauf**

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

### **7. Fazit**

Nach Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt: Die bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem sind gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich und bleiben damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung. Die Methode wird daher in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung aufgenommen.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)  
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

<b>Uptake Medical Technology, Inc.,</b>	
<b>12. Juni 2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Es wird vorgeschlagen, im Beschlussentwurf des G-BA die Behandlung mittels Einlage von Ventilen auf Patienten ohne kollaterale Ventilation einzuschränken, d.h. "X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation"	<p>In den Tragenden Gründen wird ausgeführt, dass kollaterale Ventilation eine Kontraindikation für die Einlage von Ventilen darstellt (siehe Punkt 3.2.2.1). Dies wird danach auch durch aktuelle Leitlinien und Expertenkonsense (Ref. 12, 13, 14) bestätigt. In Punkt 3.2.3. zur Experentanhörung wird ausgeführt, dass die Experten insbesondere auf die differentialdiagnostische Indikation zur Ventiltherapie eingegangen seien, nämlich dass eine Fissurintegrität vorliegen müsse, d.h. keine kollaterale Ventilation vorliegen dürfe. Insofern stellt sich die Frage, ob die Ventiltherapie allgemein in die Anlage I der KHMe-RL aufgenommen werden sollte, oder nur für die Patientengruppen, für die ein klinischer Nutzen für diese Therapieform belegt ist.</p> <p>Im Hinblick auf diese differentialdiagnostische Einschränkung der Ventiltherapie wird darauf hingewiesen, dass in einer multinationalen randomisierten, kontrollierten Studie zur Dampf-ablation an Patienten mit schwerem Lungenemphysem auch für Patienten mit kollateraler Ventilation eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität nachgewiesen wurde, siehe Veröffentlichungen von Herth, Shah and Gompelmann zur STEP-UP-Studie (s. Anlage).</p>



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)  
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

Einleitend möchten wir feststellen, daß wir die Entscheidung des G-BA begrüßen, den Nutzen der Methode sowie der medizinischen Notwendigkeit der BLVR mit Ventilen beim schweren Lungenemphysem anzuerkennen.

Wir bedanken uns für die Gelegenheit zu einer erneuten Stellungnahme. Wir haben dem Beschlussentwurf nach heutigem Kenntnisstand nichts hinzuzufügen.

OLYMPUS DEUTSCHLAND GMBH Amsinckstrasse 63 20097 Hamburg Germany	
<b>Hamburg, 25.06.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Keine Änderungsvorschläge	





**Stellungnahme zu Bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

<b>Pulmonx Corporation</b>	
<b>28.06.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>3.2.1.1 Endobronchiale Ventile (EBV)</b></p> <p>Am Ende dieses Kapitels sollte ein Abschnitt zur Darstellung der Ergebnisse zur LIBERATE-Studie von Criner et al. (2018) erfolgen – siehe Formulierungsvorschlag in der rechtsstehenden Spalte „Begründung“.</p>	<p>Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass das Kapitel 3.2.1.1 um die Darstellung der Ergebnisse der LIBERATE-Studie ergänzt werden muss. Diese wurden im Mai 2018 durch Criner et al. veröffentlicht. Folgende Erläuterungen sollten in die Tragenden Gründe integriert werden:</p> <p>Die soeben publizierte LIBERATE-Studie [1] ergänzt die bislang bereits vorliegenden Studienergebnisse um 12-Monatsdaten und bestätigt die positiven Behandlungsergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen:</p> <p>Innerhalb dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 190 Patienten eingeschlossen, von denen 128 mittels endobronchialer Ventile (EBV) behandelt wurden und 62 die Standardtherapie (SoC) erhielten. Als primärer Endpunkt galt die Verbesserung der Lungenfunktion bestimmt über das FEV<sub>1</sub> (<math>\geq 15\%</math>). Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Das Ergebnis zeigte, dass sich bei 47,7 % der Patienten, die mit EBV behandelt wurden, die Lungenfunktion signifikant verbesserte (<math>p &lt; 0,001</math>), im Vergleich zu einer Verbesserung von 16,8 % bei den rein medikamentös behandelten Patienten. Darüber hinaus verspürten die Patienten in der Interventionsgruppe weniger Atemnot während alltäglicher Aktivitäten, wie dem Waschen, Anziehen oder bei der Hausarbeit als die rein medikamentös behandelten Patienten.</p> <p>Sekundärer Endpunkt war u. a. die Veränderung der Lungenfunktion, erhoben mittels post-bronchodilatatorischem FEV<sub>1</sub>, das sich klinisch relevant auf 0,106l zugunsten der EBV-Gruppe verbesserte (<math>p &lt; 0,001</math>). Um die Lebensqualität der Patienten zu bestimmen, wurde der St. Georgs Respiratory Questionnaire Score (SGRQ) eingesetzt. Die körperliche Aktivität wurde über den Sechs-Minuten-Gehtest ermittelt. Die EBV-Gruppe erreichte im Durchschnitt eine Verbesserung der SGRQ-Punktzahl von -7,05 (<math>p = 0,004</math>) (geringere Punktzahl zeigt Verbesserung der Lebensqualität an) und steigerte ihre Mobilität um 39,3 Meter (<math>p = 0,002</math>). Die Ergebnisse beider Parameter sind als statistisch und klinisch signifikant einzuordnen.</p> <p>Wie auch in den anderen Studien, traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse maßgeblich in den ersten Tagen nach der Intervention auf (Tag 0 - 45). Die Pneumothorax-Rate war in der EBV-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu der SoC-Gruppe mit einer medianen Zeit bis zum Beginn von einem Tag nach der</p>

28.06.2018

Prozedur. In 76% trat der Pneumothorax innerhalb der ersten drei Tage nach der Bronchoskopie auf. Patienten, bei denen ein Pneumothorax nach der Behandlung auftrat (n=44), profitierten jedoch langfristig in gleicher Weise von der EBV-Therapie wie Patienten, bei denen kein Pneumothorax auftrat (n=84) [1].

Quelle:

1. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. (2018): A Multicenter RCT of Zephyr(R) Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med May 22. DOI: 10.1164/rccm.201803-0590OC.

**3.2.2.1 Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage**

Zur Diagnostik der Fissurintegrität existieren verschiedene Methoden:  
[1 – 3]

Bei den genannten Verfahren handelt es sich um validierte diagnostische Methoden, die komplementär eingesetzt werden können.

(Ggf. kann der Formulierungsvorschlag in der rechtsstehenden Spalte „Begründung“ eingefügt werden).

Die Indikationsstellung sowie die Prüfung der Integrität der lobären Fissuren und Kollateralventilation werden in den Tragenden Gründen als wesentliche Voraussetzung für den Einsatz von EBV genannt.

Die Fissurintegrität kann mittels dreier verschiedener Verfahren geprüft werden, welche in Abschnitt 3.2.2.1 aufgeführt werden.

Bei den drei Verfahren handelt es sich um Methoden, denen unterschiedliche Vorgehensweisen zugrunde liegen und deren prognostischer Wert variiert. Lediglich die diagnostische Tracheobronchoskopie mit katheterbasierter Luftstrommessung (Chartis®) wurde bislang mittels prospektiver Studien evaluiert. Zum einen wurde das Verfahren in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie validiert, zum anderen diente die Anwendung der Chartis®-Messung als Auswahlkriterium in fast allen randomisierten kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von EBV untersuchten.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die aktuelle Formulierung dieses Absatzes nicht uneindeutig den aktuellen klinischen Einsatz der verschiedenen Verfahren deutlich macht. So äußerten sich beispielsweise auch die erfahrenen Mediziner innerhalb der Experteninterviews (Zusammenfassende Dokumentation S. 56-59) ausführlich dazu, dass in Abhängigkeit vom Patienten mehrere Methoden eingesetzt werden können, um zu einem sicheren Ergebnis hinsichtlich der Fissurintegrität kommen zu können. Aufgrund dessen werden diese Verfahren aktuell als komplementär angesehen, was in den Tragenden Gründen an dieser Stelle ausgeführt werden sollte.

So zeigte eine prospektive, vergleichende, multizentrische Studie von Herth et al. (2013), dass Chartis eine sichere und effektive Methode ist, die mit einer Genauigkeit von 75 % zeigt, ob die Behandlung mit EBV zu positiven Behandlungsergebnissen bei dem Patienten führt oder nicht [3].

Weiterhin erfolgte der Einsatz des Chartis-Messsystems in vier von fünf randomisierten, kontrollierten Studien. So erfolgte der Einschluss in die Studie lediglich dann, wenn eine kollaterale

28.06.2018

Ventilation mittels einer Chartis-Messung im Vorfeld ausgeschlossen werden konnte [1, 4, 5, 7].  
In einer weiteren Studie, deren Ergebnisse 2015 durch Davey et al. veröffentlicht wurden, erfolgte die Patientenselektion auf Basis der Evaluation der kompletten interlobären Fissuren mittels High-Resolution-CT (HR-CT). Die Chartis-Messung wurde zusätzlich durchgeführt, aber nicht zur Beurteilung der Patienteneignung hinzugezogen. In vier Behandlungsfällen, bei denen die HR-CT Bewertung eine komplette Fissur ergab, die Chartis™-Messung jedoch eine kollaterale Ventilation anzeigte, wurde eine EBV-Therapie durchgeführt. In allen vier Behandlungsfällen profitierten die Patienten nicht von der EBV-Therapie [2]. Dies lässt darauf schließen, dass die endobronchiale Luftstrommessung bei bestimmten Patienten neben dem HR-CT wesentliche zusätzliche Informationen geben kann, um eine optimale Patientenselektion zu gewährleisten.

In einem systematischen Literaturreview erfolgte eine Gegenüberstellung bzgl. der Eignung der quantitativen CT-gestützten Beurteilung der Fissurintegrität und der kollateralen Ventilation mittels Chartis-Messung zur Patientenselektion für den Einsatz von EBV. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit einer durch ein CT und quantitative Softwareanalyse bestätigten Fissurintegrität von > 95 % direkt die Implantation eines EBV erfolgen kann, wohingegen bei Patienten mit einer Fissurintegrität zwischen 80 % und 95 % zum Ausschluss einer kollateralen Ventilation eine Chartis-Messung erfolgen sollte. Bei Patienten mit einer Fissurintegrität von < 80 % lag der negative prädiktive Wert für die Atelektase bei 100 %. In diesen Fällen ist eine Chartis-Messung und eine EBV-Therapie nicht indiziert [6].

Aufgrund dieser Ergebnisse wird vorgeschlagen, den Abschnitt 3.2.2.1 zu erweitern. Zum einen sollte aufgenommen werden, dass es sich um validierte diagnostische Verfahren handelt. Zum anderen sollte der komplementäre Charakter der Verfahren dargestellt werden.

In den Experten-Interviews wurde diese Problematik ausführlich erörtert; abschließende Ergebnisse zur Wichtung der einzelnen diagnostischen Verfahren und ihrer sich ergänzenden Funktionen werden insbesondere unter dem Aspekt der möglichen Substitution des invasiven Chartis-Verfahrens durch das nicht-invasive HR-CT erwartet. Vorangegangene Studien kamen bereits zu dem Ergebnis, dass die Kombination der diagnostischen Verfahren die Belastung für die Patienten sowie das Gesundheitssystem verringern könnte und zugleich den Klinikern ein besseres Mittel zur Patientenselektion für die EBV-Therapie in die Hand geben würde [6].

## Pulmonx Corporation

28.06.2018

### Quellen:

1. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. (2018): A Multicenter RCT of Zephyr(R) Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med May 22. DOI: 10.1164/rccm.201803-0590OC
2. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al.(2015): 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* 386(9998), 1066-1073. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60001-0.
3. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al. (2012): Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 39(6), 1334-1342. DOI: 10.1183/09031936.00161611.
4. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A (2017): A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 196(12), 1535-1543. DOI: 10.1164/rccm.201707-1327OC.
5. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. (2015): Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 373(24), 2325-2335. DOI: 10.1056/NEJMoa1507807.
6. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, et al. (2016): Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration* 92(3), 150-157. DOI: 10.1159/000448849.
7. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. (2016): Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 194(9), 1073-1082. DOI: 10.1164/rccm.201607-1383OC.

### **3.2.4 Laufende Studien**

Anhand der Informationen im Studienregister kann erwartet werden, dass die Erhebung der primären Endpunktdaten der ~~LIBERATE-Studie (190 Patienten, EBV) und der Studie S2016-026-01 (72 Patienten, EBV)~~ bis Ende 2017 abgeschlossen ist.

Aufgrund der bereits publizierten Studiendaten zur LIBERATE-Studie sind diese in das Kapitel 3.2.1.1 zu integrieren. Somit entfällt an dieser Stelle der Hinweis auf die LIBERATE als laufende Studie.

**Stellungnahme zu Bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>																									
<b>25.06.2018</b>																									
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>																								
<p><b>Seite 4 – Ziffer 3.1 Medizinischer Hintergrund</b></p> <p>In Deutschland gibt es ca. 360.000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium <math>\geq 3</math>). Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.</p> <p><b>Ergänzung des Abschnitts um:</b></p> <p>In Deutschland unterziehen sich 1.500 bis 2.000 Patienten pro Jahr einem bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren. Aus den Qualitätsstrukturdaten der Jahre 2012 bis 2016 geht hervor, dass, davon ca. 3/4 der Patienten mit Ventilen und 1/4 der Patienten mit Coils behandelt wurden.</p>	<p>Es liegen lediglich Daten zur Prävalenz und Inzidenz der COPD im Allgemeinen vor, eine eigene Erhebung zur Untergruppe Lungenemphysem gibt es bisher nicht. Dies macht es erforderlich, eine Abschätzung hierzu anhand spezifischer OPS Kodierungen vorzunehmen.</p> <p>OPS-basierte Qualitätsstrukturdaten des G-BA weisen darauf hin, dass sich ca. 1.500 bis 2.000 Patienten pro Jahr einem bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren unterziehen. Für diese Berechnung wurden BLVR-spezifische OPS Codes identifiziert und ausgewertet. Diese Analyse musste die Prozeduren mittels Dampf und Schaum jedoch noch unberücksichtigt lassen, da diese Methoden zum Zeitpunkt der Datenerhebung bis zum Jahre 2016 auf dem deutschen Markt teilweise noch nicht verfügbar waren oder nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurden. Auch die Anzahl der chirurgischen Lungenvolumenreduktionsverfahren ließ sich nicht ermitteln, da dieser Methode kein OPS Code eindeutig zugeordnet werden kann.</p> <p>Die Auswertung zeigt eine Patientenzahl, die eine BLVR erhalten haben von 1.465 im Jahr 2016 (Tabelle 1). Dies entspricht ca. 4,6% der schwerwiegend erkrankten COPD Patienten (GOLD III/IV). Ca. 75% der BLVR-Prozeduren wurden mit Ventilen und 25% mit Coils (im IQWiG Bericht als Spiralen bezeichnet) durchgeführt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017; Pietzsch et al. 2018, under review).</p> <p><b>Tabelle 1: Geschätzte Anzahl der mit Ventilen und Coils behandelten Lungenemphysem-Patienten in Deutschland, 2012-2016</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Anzahl der behandelten Patienten</th> <th>2012</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Ventile</b></td> <td>1.059</td> <td>1.475</td> <td>1.219</td> <td>1.174</td> <td>1.106</td> </tr> <tr> <td><b>Coils</b></td> <td>188</td> <td>429</td> <td>529</td> <td>495</td> <td>359</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamt</b></td> <td>1.247</td> <td>1.904</td> <td>1.748</td> <td>1.669</td> <td>1.465</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Pietzsch et al. 2018), under review, adaptiert</p>	Anzahl der behandelten Patienten	2012	2013	2014	2015	2016	<b>Ventile</b>	1.059	1.475	1.219	1.174	1.106	<b>Coils</b>	188	429	529	495	359	<b>Gesamt</b>	1.247	1.904	1.748	1.669	1.465
Anzahl der behandelten Patienten	2012	2013	2014	2015	2016																				
<b>Ventile</b>	1.059	1.475	1.219	1.174	1.106																				
<b>Coils</b>	188	429	529	495	359																				
<b>Gesamt</b>	1.247	1.904	1.748	1.669	1.465																				
<p><b>Seite 4 – Ziffer 3.1 Medizinischer Hintergrund</b></p> <p>Für die bronchoskopischen Verfahren werden die Fissurintegrität und das Verteilungsmuster des Emphysems als wichtige Parameter im</p>	<p>Wir begrüßen die Einschätzung des G-BA, dass mit der BLVR erstmals Methoden für Patientinnen und Patienten angeboten werden, für die bislang keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen.</p> <p>Bei Patienten, die eine Maßnahme zur Lungenvolumenreduktion benötigen, sind die Behandlungsoptionen meist ausgeschöpft oder bestehen alternativ aus einer Lungentransplantation, die für den Patienten einen Eingriff mit erheblichen medizinischen Risiken bedeutet und aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen nur eingeschränkt möglich ist. Diese Situation ist für Patienten mit</p>																								

25.06.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

**Begründung**

Rahmen der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens herangezogen.

schwerem Lungenemphysem sehr unbefriedigend, da sie unter den Symptomen der Erkrankung leiden und in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt sind. Eine BLVR ist für diese Patienten essentiell und ermöglicht eine Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität.

**Ergänzung des Abschnitts um:**

Dabei spielt die Fissurintegrität nur für die Ventilimplantation aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus eine Rolle. Die Patientenselektion aller anderen BLVR Verfahren erfolgt unabhängig hiervon.

Festzuhalten ist aber auch, dass gerade der Bedarf für Patienten mit kollateraler Ventilation durch die Ventile nicht gedeckt werden kann, da diese eine Kontraindikation darstellt (Slebos et al. 2016). Liegt eine kollaterale Ventilation vor, sollten andere Therapieoptionen, deren Behandlungserfolg unabhängig hiervon ist, erwogen werden. Als mögliche Behandlungsalternative kommt unter anderem die Implantation von Coils in Betracht. Wir möchten mit unserem Ergänzungsvorschlag klarstellen, dass die beschriebenen Verfahren als komplementär zu betrachten sind, da sie bei unterschiedlichen Patientengruppen zum Einsatz kommen (Fissurintegrität, Perfusion, etc., vgl. auch Ausführungen zu 3.2.2.1 Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage).

**Seite 12 – Ziffer 3.2.5  
Abschließende Bewertung des Nutzens**

**UND**

**Seite 13 – Ziffer 3.6  
Gesamtabwägung  
(identische Textpassage)**

Die bronchoskopische LVR mittels Einsatz von Ventilen hat einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können.

**Ergänzung des Abschnitts jeweils um:**

Die bronchoskopische LVR mittels Einsatz von Ventilen hat einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem **ohne kollaterale Ventilation**, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können.

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>25.06.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Seite 4 – Ziffer 3.1</b> <b>Medizinischer Hintergrund</b></p> <p>Der Unterschied zwischen einer Ventilimplantation und anderen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion besteht in der Reversibilität; auch nach längerer Liegedauer können die Ventile wieder entfernt werden.</p> <p><b>Streichung der zitierten Passage</b></p>	<p>Die Darstellung im Entwurf, dass der „Unterschied zwischen einer Ventilimplantation und anderen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion [...] in der Reversibilität [bestehe]“ und Ventile auch nach längerer Liegedauer wieder entfernt werden könnten, suggeriert ein positives Alleinstellungsmerkmal und verkürzt den tatsächlichen Sachverhalt. Wir schlagen darum eine Streichung vor.</p> <p>Die COPD und das Lungenemphysem sind charakterisiert als eine chronisch fortschreitende Erkrankung. Sie ist nicht reversibel, sondern verschlechtert sich stetig. Einer Reversibilität der Therapieoptionen bedarf es im Regelfall nicht. Ein Behandlungskonzept muss vielmehr dem chronisch progredienten Verlauf folgend in einem abgestuften Prozess immer weiter eskaliert werden können, wie es auch die einschlägigen Leitlinien empfehlen (Vogelmeier et al. 2018).</p> <p>Die angesprochene Reversibilität der Ventile spiegelt somit auch nicht den initialen therapeutischen Gedanken wider, sondern ist vielmehr untrennbar mit dem spezifischen Komplikationsprofil der Ventile verbunden. Dieses macht eine Explantation für den Patienten aus medizinischer Sicht beim Auftreten von Komplikationen oder bei Nichtansprechen des Patienten schlicht erforderlich. Aus diesem Grund ist die Explantation von Ventilen Teil des empfohlenen Komplikationsmanagements.</p> <p>Die Hauptkomplikation der Ventilimplantation stellt der postinterventionelle Pneumothorax in 20-30% der Fälle dar (Slebos et al. 2016). Diese Komplikation ist maßgeblich mit dem Einsatz von Ventilen assoziiert (Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) 2018). Experten empfehlen aus diesem Grund, bei einem nach Ventileinlage persistierenden Pneumothorax, der unbehandelt zu einer lebensbedrohlichen Situation führen kann, die Ventile wieder zu entfernen und haben dazu eine entsprechende Vorgehensweise definiert (Valipour et al. 2014). Die Explantation der Ventile erfolgt in ca. 50% aller Fälle nach Auftreten eines Pneumothorax (Gompelmann et al. 2016). Dies wird auch in weiteren Publikationen, beispielsweise einem Abstract vom DGP Kongress 2016 bestätigt (Hübner et al. 2016).</p> <p>Auch Coils sind teilreversibel und können in Einzelfällen bei medizinischer Indikation entfernt werden. In der Praxis kommt dies jedoch deutlich seltener vor. Verschiedene Publikationen zu den Coils beschreiben deren Sicherheitsprofil als akzeptabel. In der Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten mussten Coils in keiner der randomisierten kontrollierten Studien aufgrund von Komplikationen entfernt werden (Deslée et al. 2016; Scirba et al. 2016; Shah et al. 2013).</p> <p>Falls es dennoch medizinisch notwendig werden sollte, einzelne Coils zu entfernen, da der Patient unter anhaltenden pleuralen Schmerzen leidet, ist dies unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Duteau et al. beschreiben die komplikationslose Explantation zweier Coils zehn Monate nach Implantation (Dutau et al. 2016). Darüber hinaus wird in der Gebrauchsanweisung der Coils das Vor-</p>



25.06.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

**Begründung**

gehen zu deren bronchoskopischer Explantation detailliert beschrieben (PneumRx 2017). Coils sind damit zumindest als teilreversibel anzusehen, wobei eine Explantation aufgrund der selten auftretenden Komplikationen nur vereinzelt überhaupt notwendig ist.

Die weiteren BLVR Verfahren (Dampf und Schaum) sowie die chirurgische LVR sind nicht reversibel.

**Seite 8 – Ziffer 3.2.2.1  
Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage**

Entgegen früheren Annahmen sind die Lungenlappen des Menschen nicht komplett durch viszerale Pleura voneinander getrennt, sondern es können vielmehr Gewebebrücken vorliegen, über die auch ein Luftaustausch zwischen benachbarten Lungenlappen stattfindet.

**Ergänzung des Abschnitts um:**

Die Prävalenz der kollateralen Ventilation ist hoch. Bei Patienten mit COPD aller GOLD-Stadien besteht eine kollaterale Ventilation im linken Lungenflügel durchschnittlich bei etwa 50 % der Patienten, während die Prävalenz im rechten Lungenflügel bei 81 % bzw. 89 % liegt.

BLVR-Verfahren sind medizinisch erforderlich, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysepatienten zu schließen. Liegt bei einem Patienten jedoch kollaterale Ventilation vor, kommt der Patient für die Ventil-Therapie nicht in Frage. Dies bedeutet, dass für Patienten mit inkompletten Fissuren weiterhin eine Versorgungslücke besteht, die allein durch die weiteren BLVR-Verfahren, unter anderem durch die Coil-Therapie, geschlossen werden kann. Da der Anteil der kontraindizierten COPD Patienten mit kollateraler Ventilation aufgrund nicht intakter Fissuren sehr hoch ist, bitten wir um die Ergänzung der Prävalenz.

Eine Studie zur Fissurenintegrität beschreibt die Prävalenz von inkompletten Fissuren, die anhand von HRCTs ausgewertet wurden (Koenigkam-Santos et al. 2013). Nur 9 von 247 untersuchten Patienten hatten beidseits intakte Fissuren. Die Studie stellt die Prävalenz der kollateralen Ventilation für Patienten aller COPD GOLD-Kategorien wie folgt dar (Tabelle 2):

**Tabelle 2: Prävalenz kollaterale Ventilation in Bezug zu GOLD Kategorien (N Patienten und Anteil)**

GOLD Kategorie	Fissura obliqua rechts	Fissura horizontalis rechts	Fissura obliqua links
0	52 (85%)	58 (95%)	30 (49%)
1	28 (82%)	28 (82%)	15 (44%)
2	39 (81%)	44 (92%)	28 (58%)
3	40 (77%)	43 (83%)	26 (50%)
4	40 (77%)	46 (86%)	25 (48%)
<b>Alle</b>	199 (81%)	219 (89%)	124 (50%)

Quelle: (Koenigkam-Santos et al. 2013),Tabelle 3, übersetzt

Auch die VENT Studie zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass nur ca. 38% der Patienten in der mit Ventilen behandelten Gruppe (68/179) und 44% in der Kontrollgruppe (33/75) intakte Fissuren aufwiesen. Somit lag bei mehr als 50% der Patienten eine kollaterale Ventilation vor (Scirba et al. 2010).

**Seite 9 – Ziffer 3.2.2.2  
Die Bedeutung des Verteilungsmusters des LE für die Ventileinlage**

Allerdings stellt auch das Vorliegen eines homogenen Verteilungsmusters keine Kontraindikation für die Ventileinlage dar, da gezeigt werden konnte, dass auch diese

Die Bedeutung des Verteilungsmusters des Lungenemphysems kann medizinisch noch nicht abschließend beurteilt werden. Aus diesem Grund ist es zu begrüßen, dass der G-BA diesbezüglich keine eigenen Vorgaben machen will. Es ist richtig, dass es sich bei den bronchoskopischen Verfahren (hier Ventile und Coils) “[...] gezeigt [hat], dass bei korrekter Patientenselektion positive Ergebnisse sowohl bei homogenem als auch bei heterogenem Emphysem erzielt werden können.“(Vogelmeier et al. 2018). Jedoch muss man in diesem Zusammenhang einschränkend darauf hinweisen, dass beim Einsatz von Ventilen bei Patienten mit einem homogenen Emphysem, die Perfusion nicht vernachlässigt werden darf. Diese erfordert



BTG/PneumRx GmbH																																	
25.06.2018																																	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung																																
<p>Gruppe von einer Ventileinlage profitieren kann.</p> <p><b>Ergänzung des Satzes um:</b> (...), wenn zuvor eine Minderperfusion im entsprechenden Ziellappen bestätigt wurde.</p>	<p>eine zusätzliche Diagnostik, welche etwa bei der Coil-Therapie nicht erforderlich ist.</p> <p>Die Perfusion war auch Gegenstand der Expertenanhörung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) und spiegelt sich in den Einschlusskriterien der entsprechenden IMPACT Studie wider: <i>„The lobe with the highest emphysematous destruction on quantitative analysis of HRCT, lowest perfusion score and absence of CV was chosen as the target lobe.“</i> (Valipour et al. 2016). Vor diesem Hintergrund schlagen wir eine entsprechende Ergänzung der entsprechenden Passage des Entwurfs vor.</p>																																
<p><b>Seite 11– Ziffer 3.2.4 Laufende Studien</b></p> <p>Insgesamt sind zu Ventilen somit in naher Zukunft zwar Ergebnisse aus relevanten laufenden Studien (insgesamt 639 Patienten) zu erwarten, der G-BA bewertet aber die vorhandene Evidenzlage für eine abschließende Nutzenbewertung als ausreichend, da die abgeschlossenen Studien schon Daten zu einer großen Anzahl an Patienten liefern (1150 Patienten).</p> <p><b>Änderung des Abschnitts:</b> Insgesamt sind zu Ventilen somit in naher Zukunft zwar Ergebnisse aus relevanten laufenden Studien (insgesamt 639 Patienten) zu erwarten, der G-BA sieht aber die vorhandene Evidenzlage für eine abschließende Nutzenbewertung als ausreichend an.</p>	<p>Ohne in Abrede zu stellen, dass die vorhandene Evidenz für eine abschließende Methodenbewertung ausreicht, halten wir die Gesamtzahl von 1.150 Patienten für nicht nachvollziehbar. Aus diesem Grund bitten wir um Streichung der Zahl bzw. um deren Klarstellung.</p> <p>Nach unserem Verständnis sind lediglich 308 Patienten mit intakten Fissuren in Studien behandelt worden. Der G-BA führt aus, dass „Aufgrund der mittlerweile überholten Behandlungsstrategie (...) die Ergebnisse von Studien mit bilateraler Teilokklusion für die Bewertung der Ventilverfahren nicht berücksichtigt [werden]“. Diesem Ansatz folgend müssten auch die Studien unberücksichtigt bleiben, welche die kollaterale Ventilation nicht als Ausschlusskriterium im Rahmen der Patientenselektion definiert haben.</p> <p>Im IQWiG Abschlussbericht wurden die sechs Studien, welche eine unilaterale komplette Okklusion des Lappens als Behandlungsstrategie gewählt haben, wie folgt aufgeführt und die entsprechenden Patientenzahlen ausgewiesen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017) :</p> <p><b>Tabelle 3: Anzahl von Patienten ohne kollaterale Ventilation in Ventilstudien</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Anzahl gesamt</th> <th>Kollaterale Ventilation ge- testet</th> <th>Anzahl eingeschlos- sener Patienten ohne kollaterale Ventilation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Sciurba et al. 2010 (VENT)</b></td> <td>321</td> <td>nein</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td><b>Herth et al. 2012 (VENT)</b></td> <td>171</td> <td>nein</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td><b>Klooster et al. 2015 (STELVIO)</b></td> <td>68</td> <td>ja</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td><b>Davey et al. 2015 (BeLieVeR-HiFi)</b></td> <td>50</td> <td>ja</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td><b>Valipour et al. 2016 (IMPACT)</b></td> <td>93</td> <td>ja</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td><b>Kemp et al. 2017 (TRANSFORM)</b></td> <td>97</td> <td>ja</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td><b>Summe</b></td> <td>800</td> <td></td> <td>308</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Davey et al. 2015; Herth et al. 2012; Kemp et al. 2017; Klooster et al. 2015; Sciurba et al. 2010; Valipour et al. 2016)</p>	Studie	Anzahl gesamt	Kollaterale Ventilation ge- testet	Anzahl eingeschlos- sener Patienten ohne kollaterale Ventilation	<b>Sciurba et al. 2010 (VENT)</b>	321	nein	n.a.	<b>Herth et al. 2012 (VENT)</b>	171	nein	n.a.	<b>Klooster et al. 2015 (STELVIO)</b>	68	ja	68	<b>Davey et al. 2015 (BeLieVeR-HiFi)</b>	50	ja	50	<b>Valipour et al. 2016 (IMPACT)</b>	93	ja	93	<b>Kemp et al. 2017 (TRANSFORM)</b>	97	ja	97	<b>Summe</b>	800		308
Studie	Anzahl gesamt	Kollaterale Ventilation ge- testet	Anzahl eingeschlos- sener Patienten ohne kollaterale Ventilation																														
<b>Sciurba et al. 2010 (VENT)</b>	321	nein	n.a.																														
<b>Herth et al. 2012 (VENT)</b>	171	nein	n.a.																														
<b>Klooster et al. 2015 (STELVIO)</b>	68	ja	68																														
<b>Davey et al. 2015 (BeLieVeR-HiFi)</b>	50	ja	50																														
<b>Valipour et al. 2016 (IMPACT)</b>	93	ja	93																														
<b>Kemp et al. 2017 (TRANSFORM)</b>	97	ja	97																														
<b>Summe</b>	800		308																														

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>25.06.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	<p>Da gemäß dem vorliegenden Beschlussentwurf die BLVR mittels Ventilen allein bei Patienten mit intakten Fissuren in Betracht kommt, sollten allein Studien, die dieses Einschlusskriterium enthalten, in der Methodenbewertung Berücksichtigung finden. Zu beachten ist dabei insbesondere, dass bei den VENT Studien die kollaterale Ventilation nicht im Vorfeld überprüft, sondern lediglich als post hoc Auswertung dargestellt wurde.</p> <p>Die Fokussierung auf die Zahl der in Studien eingeschlossenen Patienten in der zitierten Passage suggeriert ferner, dass lediglich die Quantität einer Studie eine Aussage über deren klinische Relevanz zulässt. Wie der G-BA in mehreren Beschlüssen und seiner Verfahrensordnung dargestellt hat, haben die Methodik, das Evidenzlevel und die Beobachtungszeiten einer Studie jedoch eine höhere Relevanz als die bloße Patientenzahl. Die Angabe, dass der Einschluss von 1.150 Patienten in Studien eine ausreichend große Datenmenge darstellt – für eine Gesamtpopulation von max. 15.000 Patienten (laut Zitat Prof. Welte) – ohne auf die Methodik oder die konkreten Einschlusskriterien einzugehen, verkürzt den Sachverhalt daher in missverständlicher Weise, weshalb wir eine entsprechende Änderung vorschlagen.</p>
Referenzen	<p><b>A. Literaturverzeichnis</b></p> <p>Davey, Claire; Zoumot, Zaid; Jordan, Simon; McNulty, William H.; Carr, Dennis H.; Hind, Matthew D. et al. (2015): Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. In: <i>The Lancet</i> 386 (9998), S. 1066–1073. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60001-0.</p> <p>Deslée, Gaëtan; Mal, Hervé; Dutau, Hervé; Bourdin, Arnaud; Vergnon, Jean Michel; Pison, Christophe et al. (2016): Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema. In: <i>JAMA</i> 315 (2), S. 175–184. DOI: 10.1001/jama.2015.17821.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) (2018): S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Spontanpneumothorax und post-interventionellem Pneumothorax. Registernummer 010 - 007. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter <a href="http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/010_Thoraxchirurgie/010-007a1_S3_Spontanpneumothorax-postinterventioneller-Pneumothorax-Diagnostik-Therapie_2018-03.pdf">http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/010_Thoraxchirurgie/010-007a1_S3_Spontanpneumothorax-postinterventioneller-Pneumothorax-Diagnostik-Therapie_2018-03.pdf</a>, zuletzt aktualisiert am 05.03.2018, zuletzt geprüft am 13.06.2018.</p> <p>Dutau, Hervé; Bourru, David; Guinde, Julien; Laroumagne, Sophie; Deslée, Gaëtan; Astoul, Philippe (2016): Successful Late Removal of Endobronchial Coils. In: <i>Chest</i> 150 (6), e143-e145. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.026.</p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Zusammenfassende Dokumentation. Lungenvolumenreduktionsverfahren beim schweren Lungenemphysem.</p>

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>25.06.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	<p>Gompelmann, D.; Benjamin, N.; Kontogianni, K.; Herth, F. J.F.; Heussel, C. P.; Hoffmann, H.; Eberhardt, R. (2016): Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. In: <i>COPD</i> Volume 11, S. 3093–3099. DOI: 10.2147/COPD.S117890.</p> <p>Herth, Felix J. F.; Noppen, Marc; Valipour, Arschang; Leroy, Sylvie; Vergnon, Jean-Michel; Ficker, Joachim H. et al. (2012): Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. In: <i>The European respiratory journal</i> 39 (6), S. 1334–1342. DOI: 10.1183/09031936.00161611.</p> <p>Hübner, R. H.; Grah, C.; Thieme, C.; Pizarro, C.; Herzog, D.; Temmesfeld-Wollbrück, B. et al. (2016): Endoskopische Lungenvolumenreduktion: Können Ventile sicher entfernt werden? In: <i>Pneumologie</i> 70 (S 01), S. 1–2. DOI: 10.1055/s-0036-1572151.</p> <p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Abschlussbericht. Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem. Online verfügbar unter <a href="https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/n14-04-verfahren-zur-lungenvolumenreduktion-beim-schweren-lungenemphysem.6508.html">https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/n14-04-verfahren-zur-lungenvolumenreduktion-beim-schweren-lungenemphysem.6508.html</a>, zuletzt geprüft am 19.06.2018.</p> <p>Kemp, Samuel V.; Slebos, Dirk-Jan; Kirk, Alan; Kornaszewska, Malgorzata; Carron, Kris; Ek, Lars et al. (2017): A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). In: <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 196 (12), S. 1535–1543. DOI: 10.1164/rccm.201707-1327OC.</p> <p>Klooster, Karin; Hacken, Nick H.T. ten; Hartman, Jorine E.; Kerstjens, Huib A.M.; van Rikxoort, Eva M.; Slebos, Dirk-Jan (2015): Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. In: <i>N Engl J Med</i> 373 (24), S. 2325–2335. DOI: 10.1056/NEJMoa1507807.</p> <p>Koenigkam-Santos, Marcel; Paula, Wagner Diniz de; Owsijewitsch, Michael; Wielpütz, Mark Oliver; Gompelmann, Daniela; Schlemmer, Heinz-Peter et al. (2013): Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: Semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects. In: <i>European Journal of Radiology</i> 82 (12), S. 2365–2370. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.08.029.</p> <p>Pietzsch, J. B.; Busca, R.; Rott, C.; Geisler, B. P.; Weber, S. A.; Slebos, D.-J. et al. (2018): Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for other European Countries. Data on file (pre-print), zuletzt geprüft am 13.06.2018.</p> <p>PneumRx (2017): Gebrauchsanweisung RePneu Coil-System (zur Lungenvolumenreduktion). Data on file.</p> <p>Sciurba, Frank C.; Ernst, Armin; Herth, Felix J.F.; Strange, Charlie; Criner, Gerard J.; Marquette, Charles H. et al. (2010): A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. In: <i>N</i></p>

25.06.2018

**Stellungnahme / Änderungs-vorschlag****Begründung**

*Engl J Med* 363 (13), S. 1233–1244. DOI: 10.1056/NEJMoa0900928.

Sciurba F.C, Criner G.J, Strange C, Shah P.L, Michaud G, Connolly T.A, et al. (2016) Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RE-NEW Randomized Clinical Trial. In: *JAMA*. 2016;315(20):2178-89.

Shah, Pallav L.; Zoumot, Zaid; Singh, Suveer; Bicknell, Stephen R.; Ross, Ewen T.; Quiring, John et al. (2013): Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 1 (3), S. 233–240. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70047-X.

Slebos, Dirk-Jan; Shah, Pallav L.; Herth, Felix J.F.; Valipour, Arschang (2016): Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. In: *Respiration* 93 (2). DOI: 10.1159/000453588.

Valipour, Arschang; Slebos, Dirk-Jan; Herth, Felix; Darwiche, Kaid; Wagner, Manfred; Ficker, Joachim H. et al. (2016): Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 194 (9). DOI: 10.1164/rccm.201607-1383OC.

Valipour, Arschang; Slebos, Dirk-Jan; Oliveira, Hugo G. de; Eberhardt, Ralf; Freitag, Lutz; Criner, Gerard J.; Herth, Felix J.F. (2014): Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema - Potential Mechanisms, Treatment Algorithm, and Case Examples. In: *Respiration* 87 (6), S. 513–521. DOI: 10.1159/000360642.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Burghuber, O.; Criée, C.-P.; Ewig, S.; Godnic-Cvar, J. et al. (2018): S2K Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). AWMF-Register Nr. 020/006. Hg. v. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. (04). Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-006.html>, zuletzt geprüft am 13.06.2018.



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)  
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.**

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

**27. Juni 2018**

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. begrüßt die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) in Bezug auf die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem (BLVR) und unterstützt die Entscheidung des G-BA, dass diese Methode Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt bzw. in die Anlage I der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung aufgenommen wird.</p>	<p>In dem Beschlussentwurf vom 31.05.2018 kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die bronchoskopische LVR nach sorgfältiger Indikationsstellung einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem hat. Dabei kommt es nicht auf die Emphysemverteilung, sondern auf den Ausschluss einer signifikanten Kollateralventilation an.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt dabei die aktuelle Studienlage und sieht das Überwiegen des Nutzens gegenüber dem Risiko der Methode für ausgewählte Patienten als ausreichend medizinisch belegt an. Dabei wird nur die derzeit favorisierte Methode der unilateralen Behandlung mit vollständiger Okklusion eines Lungenlappens als erfolgversprechend angesehen.</p> <p>Damit folgt der G-BA der gängigen Expertenmeinung zur Beurteilung der bronchoskopischen Ventilimplantation. Daten weiterer Studien (LIBERATE, EMPROVE) wurden dieses Jahr auf dem Jahreskongress der American Thoracic Society (ATS) vorgestellt und liegen mittlerweile zumindest als Abstract vor [ATS A7752-60; ATS A7753-621]. Die Ergebnisse dieser beiden randomisiert-kontrollierten Studien bestätigen die vorliegende Datenlage, wobei die derzeitige medizinische Evidenz vom G-BA bereits als ausreichend für eine Beurteilung des Verfahrens angesehen wird.</p>
<p>Eine digitale Fissurenanalyse und ggf. die endoskopische Messung einer Kollateralventilation sollten vor einer Ventilimplantation erfolgen.</p>	<p>Zur Diagnostik der Fissurenintegrität werden drei verschiedene Methoden aufgeführt. Die visuelle Fissurenanalyse weist aber eine große Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern in Abhängigkeit der Expertise auf [Koenigkam-Santos, M. et al. Eur J Radiol 2012; Koenigkam-Santos, M. et al. Eur J Radiol 2013]. Somit ist eine automatisierte bzw. digitale Fissurenanalyse zu fordern, um die Fissurenintegrität untersucherunabhängig zu beurteilen [Herth FJF et al. Respiration 2017].</p> <p>Im Falle einer Fissurenintegrität zwischen 80% und 95% kann eine bronchoskopische Messung der Kollateralventilation die Patientenauswahl verbessern. Die Möglichkeit einer endoskopischen Messung der Kollateralventilation sollte somit bestehen bzw. vor einer Ventilimplantation bei unzureichender Fissurenintegrität in der CT-Analyse erfolgen [Koster TD et al. Respiration 2016].</p>

<p>Eine pulmonale Rehabilitation vor einer bronchoskopischen Ventilimplantation ist nicht zwingend erforderlich.</p>	<p>Ein individuelles körperliches Trainingsprogramm oder die Teilnahme an Lungensport oder an einer pulmonalen Rehabilitationsmaßnahme verbessern den Trainingszustand und somit die Belastbarkeit von Patienten mit COPD. Das körperliche Training gehört daher zu den konservativen Therapieansätzen - auch bei schwerer COPD [GOLD Leitlinie 2018; <a href="http://www.goldcopd.org">www.goldcopd.org</a>].</p> <p>In dem G-BA Gutachten wird betont, dass „eine bronchoskopische Ventilimplantation bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können,“ indiziert ist.</p> <p>Eine pulmonale (stationäre) Rehabilitation wird in der Regel vor einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion gefordert. Das Ziel ist es, durch eine verbesserte Belastbarkeit die perioperativen Komplikationen zu senken. Ein Effekt einer pulmonalen Rehabilitation auf die Komplikationen oder das Outcome nach einer minimal-invasiven BLVR mittels Ventile ist nicht belegt [Kontogianni K et al. Abstract ERS 2014]. Vielmehr sind die Patienten vor einem Eingriff oft nur unzureichend rehafähig und profitieren vermutlich von einer Rehabilitationsmaßnahme nach einer BLVR mehr [Hartman JE et al. Respirology 2016].</p> <p>Es sollte daher in der abschließenden Methodenbewertung klargestellt werden, dass eine (stationäre) pulmonale Rehabilitation vor einer bronchoskopischen Ventilimplantation nicht zwingend erforderlich ist bzw. eine nicht durchgeführte oder eine durch den Kostenträger nicht genehmigte pulmonale Rehabilitation kein Ausschlusskriterium für eine BLVR darstellen und dadurch die Vergütung dieser Krankenhausleistung beeinflussen.</p>
<p>„Voraussetzung für den Behandlungserfolg sind (...) eine sorgfältige Indikationsstellung unter Einbezug aller möglich beteiligten Fachdisziplinen sowie auch eine Einrichtungsstruktur, die in der Nachsorge der schwerkranken Patienten die Beherrschung von eingriffsbezogenen Komplikationen erlaubt.“ Die BLVR sollte daher an spezialisierten Einrichtungen in Deutschland durchgeführt werden.</p>	<p>Der GBA bestätigt, dass der Indikationsstellung eine große Bedeutung in der Behandlung des Lungenemphysems zukommt. Die Indikation sollte daher unter Abwägung aller Therapiealternativen und in Kenntnis aller endoskopischen und chirurgischen Techniken zur Lungenvolumenreduktion gestellt werden. Eine interdisziplinäre Diskussion durch Pneumologen (mit interventioneller Expertise), Thoraxchirurgen und fachkundigen Radiologen sollte daher zur Entscheidungsfindung erfolgen.</p> <p>Im Gegensatz dazu ist der eigentliche Eingriff technisch relativ leicht. Trotzdem sollten die bronchoskopischen Eingriffe an einem geeigneten Zentrum erfolgen, welches neben einem unbeschränkten Zugang zu einer Intensivstation auch die Möglichkeit der notfallmäßigen Einlage einer Thoraxdrainage rund um die Uhr besitzt. Darüber hinaus sollte ein standardisiertes Nachsorgeprogramm für die Patienten vorliegen.</p>
<p>Literatur:</p>	<p>Koenigkam-Santos M<sup>1</sup>, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU, Heussel CP. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. Eur J Radiol. 2012 Dec; 81(12):4161-6.</p>

Koenigkam-Santos M<sup>1</sup>, de Paula WD, Owsijewitsch M, Wielpütz MO, Gompelmann D, Schlemmer HP, Kauczor HU, Heussel CP, Puderbach M. Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects. *Eur J Radiol.* 2013 Dec;82(12):2365-70.

Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2017. *Respiration.* 2017;94(4):380-388.

Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration.* 2016;92(3):150-7.

Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, ten Hacken NH, Slebos DJ. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology.* 2015 Feb;20(2):319-26.

## **Rückfrage des G-BA an das IQWiG vom 13. September 2018 anlässlich des Stellungnahmeverfahrens**

### **Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen**

Einer der Stellungnehmer übt an mehreren Stellen Kritik am Abschlussbericht des IQWiG. Da sich der Abschlussbericht im Teilbereich Coils vom Vorbericht unterscheidet, konnten diese Aspekte nicht im Stellungnahmeverfahren des IQWiG eingebracht werden. Dies erfolgt nun im Rahmen des G-BA-Stellungnahmeverfahrens. Der G-BA muss diese auf die Auswertungen des IQWiG und die metaanalytischen Zusammenfassungen bezogenen Einwände nun würdigen und ist daher auf eine Einschätzung seitens des IQWiG angewiesen.

### **Antwort des IQWiG am 20. September 2018:**

Hinsichtlich der Aussagen zum Abschlussbericht (AB) N14-04 fielen uns folgende Punkte auf:

- Der Hinweis des Stellungnehmenden (S. 1), dass für die Patienten mit einem Residualvolumen (RV)  $\geq 225$  % Soll in einer Metaanalyse ein Beleg für einen Nutzen gezeigt wurde, gilt ausschließlich für den Endpunkt Körperliche Belastbarkeit. Auf S. 5 schlägt der Stellungnehmende für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit „übergreifend“ einen Anhaltspunkt für einen Nutzen vor, zumal die (4-Monatsdaten der) RESET-Studie (N=46) im Vorbericht genau dies zeigte. Für den AB hätte sich dieser „übergreifende Anhaltspunkt“ aufgrund einer heterogenen Datenlage (durch die ebenfalls im AB eingeschlossene Studie REVOLENS) nicht mehr ergeben. Vielmehr lagen mit den 12-Monatsdaten aus RENEW (N=312) und REVOLENS (N=100) Studien vor, aus denen sich für die Responderanalysen und Mittelwertdifferenzen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das RV ergab. Daher erfolgte eine separate Nutzensaussage für die beiden Subgruppen (RV  $\geq$  vs.  $<$  225 % Soll). Eine zusätzliche Nutzensaussage für die Gesamtpopulation (wie in der Stellungnahme gefordert [u. a. S. 5 und S. 18]) ist aus unserer Sicht nicht sinnvoll.
- In der Stellungnahme (S. 4) wird eine Metaanalyse präsentiert, die separate Ergebnisse zur Atemnot (mittels mMRC) für die Patienten mit einem Residualvolumen (RV) von  $\geq 225$  % Soll zeigt. Die zugehörigen Daten waren in dem übermittelten RENEW-Studienbericht nicht enthalten und lagen daher für den AB nicht vor. Zudem wurde in der Stellungnahme eine andere Operationalisierung als im AB gewählt. Darüber hinaus werden in der Stellungnahme keine Ergebnisse für die Patienten mit RV  $<$  225 % Soll präsentiert, sodass unklar bleibt, ob eine Effektmodifikation durch das Residualvolumen vorliegt. Daher kann für den Endpunkt Atemnot keine subgruppenspezifische Nutzensaussage getroffen werden.
- Auf S. 12 weist der Stellungnehmende darauf hin, dass im AB die Ableitung des Anhaltspunkts für einen Schaden hinsichtlich des Auftretens von Exazerbationen fehlerhaft war. Dies teilen wir nicht: Der Anhaltspunkt ergab sich aus der statistisch signifikant höheren Anzahl aller aufgetretenen Exazerbationen nach 12 Monaten, unabhängig vom Schweregrad der UEs.  
Die RENEW-Daten für Patienten mit einem RV  $\geq 225$  % Soll (S. 14 der Stellungnahme) lagen für den AB nicht vor. Zudem werden in der Stellungnahme keine Ergebnisse für die Patienten mit RV  $<$  225 % Soll präsentiert, sodass unklar bleibt, ob eine Effektmodifikation durch das Residualvolumen vorliegt. Daher kann für den Endpunkt Exazerbationen keine subgruppenspezifische Nutzensaussage getroffen werden.
- Die Ergebnisse der beiden auf S. 1, 6 & 19 genannten laufenden Studien CYCLONE und ELEVATE waren zum Ende der AB-Erstellung nicht verfügbar.



# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem

Vom **Beschlussdatum**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **T. Monat JJJJ** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom **T. Monat JJJJ (BAanz JJJJ S.X)**, zuletzt geändert am **T. Monat JJJJ (BAanz AT TT.MM.JJJJ B)**, wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer **X** folgende Nummer **Y** angefügt:

„**Y.** Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Tragende Gründe

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

## Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem

Vom **Beschlussdatum**

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlagen .....	2
2.	Beratungsverfahren.....	2
3.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
3.2	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	4
3.2.1	Evidenzlage.....	4
3.2.2	Expertenanhörung .....	5
3.2.3	Laufende Studien .....	6
3.2.4	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens.....	7
3.3	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	8
3.4	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit .....	8
3.5	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit .....	9
3.6	Gesamtabwägung.....	9
4.	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
5.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
6.	Verfahrensablauf .....	9
7.	Fazit .....	10

## 1. Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

## 2. Beratungsverfahren

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils). Die bronchoskopischen Verfahren mittels Einlage von Ventilen, Airway-Bypass-Stents, Polymerschaum und Wasserdampf (thermische Dampfablation) wurden oder werden gesonderten Beschlussfassungen zugeführt.

Die Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V, wurde mit Datum vom 27. März 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt. Der Antrag umfasst die Bewertung chirurgischer und bronchoskopischer Verfahren.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 15.02.2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist und damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt. Dies bestätigte der G-BA ebenfalls für die Einlage von Ventilen mit Beschluss vom **TT.MM.2018**.

## 3. Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, die Antworten einschlägiger Fachgesellschaften und Experten auf einen Fragenkatalog der themenspezifischen Arbeitsgruppe, Aussagen aus einer im G-BA durchgeführten Expertenanhörung, Publikationen, die im Laufe des Bewertungsverfahrens veröffentlicht und durch Recherchen der Fachberatung Medizin des G-BA identifiziert wurden sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

### 3.1 Medizinischer Hintergrund

Das Lungenemphysem (LE) zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer fortschreitenden Krankheit, die behandelbar,

aber derzeit nicht heilbar ist. Beim LE ist die Lunge überbläht und das Lungengewebe distal der terminalen Bronchiolen irreversibel zerstört, so dass kleine Alveolen sich zu größeren Blasen verbinden. In diesen Arealen ist die für den Gasaustausch zur Verfügung stehende Oberfläche erheblich verkleinert. Durch die Vergrößerung des Lungenvolumens (LV) bei gleichzeitig vermindertem Gasaustausch wird sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens die Atemmuskulatur verstärkt beansprucht und ist dadurch schneller ermüdbar. Zudem wird davon ausgegangen, dass die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die noch am Gasaustausch beteiligten Abschnitte ausüben und in ihrer Funktion weiter einschränken. Die betroffenen Patientinnen und Patienten leiden vor allem unter zunehmender Atemnot mit nachlassender körperlicher Belastbarkeit, chronischem Husten und wiederholten akuten Verschlechterungen (Exazerbationen). Beim schweren LE ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt.

Der Nachweis eines LE kann mithilfe verschiedener Lungenfunktionstests erfolgen. Das LE ist zum Beispiel an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität, des intrathorakalen Gasvolumens oder einer Reduktion der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ( $D_LCO$ ) erkennbar. Bildgebende Verfahren wie die hochauflösende Computertomografie (HR-CT) des Thorax ermöglichen die Identifizierung von Lungenbereichen, die vom LE betroffen sind und erlauben Aussagen zum Ausprägungsgrad des LE. Der Schweregrad des LE kann mithilfe von Tests bzw. Scoring-Systemen zur klinischen Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Beschwerden der Patientinnen und Patienten, insbesondere der Atemnot, eingeschätzt werden. Zu diesen Instrumenten zählen die Modified-Medical-Research-Council (mMRC)-Dyspnoe-Skala und der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT). Darüber hinaus wird der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) häufig zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Zur Abschätzung der Sauerstoffaufnahme aus der Lunge in das Blut dient die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ( $D_LCO$ ). Für alle genannten Maße und Untersuchungstechniken wurden in Studien und Publikationen unterschiedliche Trennwerte verwendet. Es gibt jedoch bislang keine international bzw. allgemeingültig festgelegten Kriterien, anhand derer sich das schwere vom nicht-schweren LE unterscheiden lässt.

Bei COPD-Patientinnen und Patienten mit schwerem LE existieren nach Ausschöpfung aller medikamentösen und konservativen Therapieverfahren nur wenige weitere Therapieoptionen.

Bei sehr weit fortgeschrittenem LE kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. Die transplantierte Lunge kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen und eine bessere Funktion aufweisen. Aufgrund der sehr eingeschränkten Verfügbarkeit an geeigneten Spenderorganen und aufgrund häufig bestehender Komorbiditäten bei dieser Patientengruppe ist eine Transplantation jedoch nur selten durchführbar. Überdies birgt der Eingriff ein hohes Komplikationspotenzial und bedingt außerdem eine anschließende lebenslange Immunsuppression.

Eine weitere Therapieoption stellen die Verfahren der Lungenvolumenreduktion (LVR) dar. Das Ziel der LVR ist es, das Volumen der nicht mehr wesentlich am Gasaustausch beteiligten Lungenabschnitte zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Areale zu schaffen. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden. Zusätzlich soll die Atemmuskulatur durch Optimierung der Atemmechanik entlastet werden. Prinzipiell wird zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterschieden.

In Deutschland gibt es ca. 360.000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium  $\geq 3$ ).<sup>1</sup> Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.

---

1 Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 2609-2614.

Die chirurgische LVR wurde Mitte der 1990er-Jahre eingeführt und seitdem in mehreren kontrollierten Studien untersucht. Bei der chirurgischen LVR werden emphysematisch veränderte Lungenanteile chirurgisch entfernt. Aktuelle Zahlen zur Durchführung der chirurgischen LVR in wissenschaftlichen Publikationen deuten vor diesem Hintergrund darauf hin, dass die chirurgische LVR gegenwärtig nur sehr selten durchgeführt wird. Aus den USA wird über etwa 100 Medicare/Medicaid-finanzierte Eingriffe pro Jahr berichtet<sup>2</sup>. Schätzungen auf Basis von Expertenmeinungen und Abrechnungsdaten aus der deutschen Versorgung deuten ebenfalls darauf hin, dass die chirurgische LVR mit wenigen hundert Fällen jährlich jedenfalls deutlich seltener als bronchoskopische Verfahren durchgeführt wird. Dennoch gibt es Patientenkonstellationen, die die Indikationsstellung für eine chirurgische LVR rechtfertigen. Entsprechend hat die chirurgische LVR in der Behandlung der Patienten mit schwerem LE einen stabilen Platz in der Versorgung. Daher hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

Bei der chirurgischen LVR handelt es sich um ein invasives Verfahren, das nur bei wenigen ausgewählten Patientinnen und Patienten in Frage kommt. Daher wurden bronchoskopische Verfahren entwickelt, die zum einem weniger invasiv sind und zum anderen die Patientengruppen erreichen sollen, die die Indikationskriterien für die chirurgische LVR nicht erfüllen. Zu diesen Verfahren gehören die bronchoskopische LVR mit endo- beziehungsweise intrabronchialen Ventilen, Spiralen (Coils), Airway-Bypass-Stents, Polymerschäum und Wasserdampf (thermische Dampfablation). Für die bronchoskopischen Verfahren werden die Fissurintegrität und das Verteilungsmuster des Emphysems als wichtige Parameter im Rahmen der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens herangezogen.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind die bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren mittels Einlage von Spiralen (Coils). Die Coils wirken, indem sie das umgebende Lungengewebe durch Einrollen raffen. Dies soll dazu führen, dass sich die durch das Emphysem zerstörten Gewebsareale zugunsten der gesünderen Bereiche verkleinern, die dann in effektiverer Weise wieder am Gasaustausch teilnehmen können. Im Gegensatz zu Ventilen sind Coils unabhängig von einer Kollateralventilation einsetzbar.<sup>3</sup> Während eine Behandlung mit Ventilen jederzeit reversibel ist, können Coils nach Einlage allenfalls für etwa vier Wochen im Sinne einer Reversibilität wieder entfernt werden.<sup>4</sup>

## **3.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens**

### **3.2.1 Evidenzlage**

Für die Bewertung der Evidenz zur bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Coils beim Lungenemphysem hat der G-BA den Abschlussbericht der von ihm beauftragten Bewertung 14-04 des IQWiG als eine Grundlage herangezogen<sup>5</sup>.

---

<sup>2</sup> Akuthota et al. An Evidence-Based Estimate on the Size of the Potential Patient Pool for Lung Volume Reduction Surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 205-11.

<sup>3</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Abschlussbericht N14-04, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem 07.02.2017 [online]. Köln (GER) [Zugriff 05.09.2017] URL: [https://www.iqwig.de/download/N14-04\\_Abschlussbericht\\_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf](https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf).

<sup>4</sup> Gompelmann D et al. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (49): 827-33.

<sup>5</sup> IQWiG 2017, a.a.O.

In seinem auf den drei publizierten Studien REVOLENS<sup>6</sup>, RENEW<sup>7</sup> und RESET<sup>8</sup> beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) ergab. Diesem Nutzen stehen ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich der Exazerbationen sowie ein Beleg für Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen gegenüber, wobei letzteres das Auftreten von Lungenentzündungen und schweren Lungenentzündungen sowie das Auftreten von Pneumothoraxen und schwerwiegenden Pneumothoraxen umfasst.

Bei zwei Endpunkten wurde für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem pulmonalen Restvolumen von mindestens 225 % Soll ein Beleg für Nutzen (hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit) beziehungsweise ein Hinweis auf Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet. Für die Subgruppe mit einem pulmonalen Restvolumen von weniger als 225 % Soll konnte ein Anhaltspunkt für Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet werden. Für die anderen Endpunkte ergab sich kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden.

Die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion wird durch die medizinische Fachwelt als noch nicht abschließend geprüft bewertet. Für den deutschen Versorgungskontext existiert eine unlängst aktualisierte S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)<sup>9</sup>. Hierin wird empfohlen, dass eine endoskopische Lungenvolumenreduktion nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten des ausgeprägten Emphysems unter Einschluss der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägter Dyspnoe erwogen werden [kann], wenn die Kriterien für die Implantation von Ventilen oder Coils erfüllt sind“. Es seien aber „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren“.

### 3.2.2 Expertenanhörung

Der G-BA hat im Rahmen seines Bewertungsverfahrens einen Fragenkatalog an Fachgesellschaften gesandt und am 15.12.2017 eine Expertenanhörung durchgeführt (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum gegenständlichen Bewertungsverfahren). Im Folgenden werden die für das Beratungsverfahren relevanten Kernaussagen dargestellt.

Im Rahmen dieser Anhörung betonten die Fachexperten, dass mit der bronchoskopischen LVR erstmals eine Therapie für Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehe, für die bislang keine wirksamen Therapieangebote zur Verfügung standen. Die COPD mit einem schweren Lungenemphysem sei in diesem Punkt vergleichbar mit einem onkologischen Krankheitsbild in einer Palliativsituation. Die Experten äußerten, dass für die bronchoskopischen Verfahren der LVR aufgrund der geringeren Invasivität zwar mehr Patientinnen und Patienten in Frage kämen als für die chirurgische LVR. Dennoch seien nicht mehr als 5% der Patientinnen und Patienten mit einer COPD überhaupt für eine bronchoskopische LVR geeignet.

---

<sup>6</sup> Deslée G et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(2):175-84.

<sup>7</sup> Sciruba FC et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(20):2178-89.

<sup>8</sup> Shah PL et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2013;1(3):233-40.

<sup>9</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). 01.01.2018. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf) [abgerufen am 04.04.2018].

Die Experten betonten die hervorgehobene Bedeutung einer sorgfältig abgewogenen Indikationsstellung, welche für alle Verfahren der LVR gelte und wesentlich beeinflusse, ob der Nutzen der Methode die Nebenwirkungseffekte übertrifft. Die Experten wiesen darauf hin, dass die Grundbedingung für die LVR das Vorliegen von Emphysem und Überblähung sei und vor einer bronchoskopischen LVR sichergestellt sein müsse, dass konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft seien und Kriterien wie etwa eine Rauchabstinenz vorlägen.

Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik teleradiologisch hinzugezogen oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet werden könne.

Die Experten wiesen darauf hin, dass bei einer Indikationsstellung für ein bronchoskopisches Verfahren in der Regel zunächst Ventile in Erwägung und erst im Falle einer Nichteignung der Patientin oder des Patienten andere Verfahren in Betracht gezogen werden sollten. Denn die Ventile böten die umfassendste Datenlage aller bronchoskopischen Verfahren und seien vor allem wegen ihrer Reversibilität zu bevorzugen. Ventile kämen jedoch nur bei fehlender Kollateralventilation zum Einsatz. Bei vorhandener Kollateralventilation seien Coils gegenwärtig die Therapie der Wahl. Ein Experte schätzte die Datenlage hinsichtlich der Behandlung mit Coils als gut ein und bezog sich dabei vor allem auf die RENEW-Studie. Er äußerte aber auch Kritik an der Studienmethodik, die dafür verantwortlich sein könnte, dass die Erfahrungen in der eigenen Einrichtung besser seien.

Die Experten führten zudem aus, dass eine adäquate und strukturierte Nachsorge nach der Intervention von großer Bedeutung für die Beherrschung postprozeduraler Komplikationen und den weiteren Krankheitsverlauf sei. Dabei sollte nach Ansicht der Experten sichergestellt werden, dass die Einrichtung, in welcher die Intervention erfolgt ist, in die Beobachtung nach dem Eingriff und in das Management möglicher Komplikationen in Zusammenhang mit dem Eingriff eingebunden ist.

### **3.2.3 Laufende Studien**

In seinem Abschlussbericht hatte das IQWiG eine laufende Studie (CYCLONE, NCT02879331) identifizieren können, in der Coils zum Einsatz kommen. In diesem RCT wird bei 35 Patientinnen oder Patienten die Implantation von 15 Spiralen in Ober- und Unterlappen gegen die Implantation von 10 Spiralen im Oberlappen verglichen. Der Abschluss der Studie ist für Dezember 2018 vorgesehen. Inwiefern die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sein können, ist unklar.

In einer im Rahmen des laufenden Bewertungsverfahrens durchgeführten Update-Recherche identifizierte die Fachberatung Medizin des G-BA eine weitere Studie. In diesen multizentrischen RCT (ELEVATE, NCT03360396) sollen 210 Patientinnen oder Patienten eingeschlossen werden. Es wird die Implantation von Coils gegen keine zusätzliche Intervention verglichen. Primäre Endpunkte sind Lungenfunktion und Lebensqualität nach sechs Monaten. Es ist außerdem eine Nachbeobachtung von zwei Jahren vorgesehen. Daher sollen die Daten zum primären Endpunkt voraussichtlich im Juni 2019 vollständig erhoben



sein, der Studienabschluss ist aber erst für Dezember 2021 geplant. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob schon vor Studienabschluss die Publikation der 6-Monats-Ergebnisse geplant ist.

Darüber hinaus ist für die Kohorte der Patientinnen und Patienten der RENEW-Studie ausweislich der Angaben der Publikation ein Follow-up nach 5 Jahren geplant. Zu welchem Zeitpunkt diese Ergebnisse vorliegen, ist jedoch gegenwärtig nicht sicher absehbar.

### 3.2.4 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens

Das IQWiG stellt anhand von Ergebnissen mehrerer Studien hoher Evidenzstufe einen Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) und einen Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich der Exazerbationen sowie ein Beleg für Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen fest. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem pulmonalen Restvolumen von mindestens 225 % Soll wurde zudem ein Beleg für einen Nutzen (hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit) sowie ein Hinweis auf Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) festgestellt und außerdem für die Subgruppe mit einem pulmonalen Restvolumen von weniger als 225 % Soll einen Anhaltspunkt für Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet.

Insofern konnte zwar gezeigt werden, dass das bronchoskopische Einlage von Coils bei Patientinnen und Patienten mit einem schweren Lungenemphysem zu einer Lungenvolumenreduktion führt und insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Lungenüberblähung zur signifikanten Verringerung von Dyspnoe, zur verbesserten körperlichen Belastbarkeit, zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu verbesserten Lungenfunktionsparametern führt. Demgegenüber stehen aber Anhaltspunkte bzw. Schäden hinsichtlich von Exazerbationen bzw. im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen. Auch sind Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie mit Coils nur teilweise etabliert. Der G-BA kommt daher zu der Einschätzung, dass für die Anwendung von Coils beim schweren Lungenemphysem gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich ist.

Position DKG/KBV/PatV	Position GKV-SV
<p>In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann.</p>	<p>In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist. Aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse besteht jedoch die Erwartung, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder eine Optimierung der Behandlung erreicht werden kann. Dem gegenüber stehen unerwünschte Ereignisse nach der Coil-Implantation, die auf Grund der Art der Erkrankung und der Charakteristika der Intervention bei den schwer erkrankten Patientinnen und Patienten verfahrensbedingt sein können. Eine Abwägung von Wirksamkeit und Sicherheit ist, auch im Hinblick auf die Formulierung eines Potentials einer Behandlungsalternative, auf Basis der derzeitigen Daten noch nicht möglich.</p>



In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann.

Insbesondere von der laufenden Studie ELEVATE ist aufgrund des zum gegenwärtigen Zeitpunkt bekannten Studiendesigns und aufgrund der geplanten hohen Patientenzahl von 210 Patientinnen oder Patienten zu erwarten, dass sie den Evidenzkörper zu den bereits vorhandenen Daten der insgesamt 462 aus den Studien REVOLENS, RENEW und RESET untersuchten Patientinnen und Patienten deutlich und maßgeblich verbreitern wird. Es ist daher davon auszugehen, dass nach Vorliegen der Ergebnisse eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein wird.

### **3.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

Die therapeutischen Optionen für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem sind begrenzt. Bei ungenügendem Ansprechen auf medikamentöse und andere nicht-invasive therapeutische Maßnahmen kommen lediglich verschiedene Verfahren der Lungenvolumenreduktion und, als Ultima ratio, die Lungentransplantation in Frage.

Zwar steht mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion und der bronchoskopischen Einlage von Ventilen Verfahren zur Verfügung, deren Einsatz auf einer vergleichsweise umfangreichen Datenbasis beruht und daher gegenwärtig als primäre Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem und ausgeschöpften konservativen Therapieoptionen angesehen werden. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

Die Nutzenbewertung durch den G-BA lässt die Schlussfolgerung zu, dass es möglich ist, diejenigen Patientinnen und Patienten auszuwählen, bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVR mittels Einlage von Coils in Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.

### **3.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit**

Die bronchoskopische LVR erfordert bei der Indikationsstellung eine sorgfältige Auswahl von Patientinnen und Patienten mit schwerer Atemnot, reduzierter Belastungstoleranz und reduziertem Allgemeinzustand. Die Invasivität des Eingriffs, die Notwendigkeit einer intensiven peri- und postinterventionellen Überwachung sowie eine notwendig gute Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (u. a. Pneumologie, Radiologie) begründen, dass die bronchoskopische LVR ausschließlich in der stationären Versorgung durchgeführt werden kann.

### 3.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Dem G-BA lagen für den deutschen Versorgungskontext keine ausreichend belastbaren gesundheitsökonomischen Daten vor. Daher muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen LVR mittels Coils derzeit verzichtet werden.

### 3.6 Gesamtabwägung

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Spiralen (Coils) bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können,

Position DKG/KBV/PatV	Position GKV-SV
noch nicht hinreichend belegt ist, <u>sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.</u>	noch nicht hinreichend belegt ist.

Beim Einsatz der Methode stehen drei wichtige Schritte im Vordergrund: die Indikationsstellung und Auswahl der Prozedur, der eigentliche Eingriff und die Nachsorge. Die kritischen Aspekte liegen dabei nicht im Eingriff selbst, dessen technische Anforderungen vergleichsweise niedrig sind. Voraussetzung für den Behandlungserfolg sind vielmehr eine sorgfältige Indikationsstellung unter Einbezug aller möglich beteiligten Fachdisziplinen sowie auch eine Einrichtungsstruktur, die in der Nachsorge der schwerkranken Patienten die Beherrschung eingriffsbezogener Komplikationen erlaubt. Die Erfüllung dieser Voraussetzung ist nach Ansicht des G-BA gegenwärtig im Rahmen der Versorgung an spezialisierten Einrichtungen in Deutschland gewährleistet.

## 4. Würdigung der Stellungnahmen

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

## 5. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## 6. Verfahrensablauf

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

## 7. Fazit

Nach Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Position DKG/KBV/PatV	Position GKV-SV
<p>Der Nutzen des bronchoskopischen Verfahrens zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem ist noch nicht hinreichend belegt, <u>es bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</u></p> <p>Es ist zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben.</p> <p>Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse bis zum 31. Dezember 2022 aus <u>und verzichtet auf eine Richtlinie auf Erprobung nach §137e SGB V.</u></p>	<p>Der Nutzen des bronchoskopischen Verfahrens zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem ist noch nicht hinreichend belegt.</p> <p>Es ist <u>jedoch</u> zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben.</p> <p>Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse bis zum 31. Dezember 2022 aus.</p>

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘**

**Im Namen der  
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:**

**Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg**

**Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart**

**19. Juli 2018**

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. kommentiert den Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) in Bezug auf die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Coils beim schweren Lungenemphysem und sieht begründet durch die Stellungnahme des IQWiG (6), die einschlägigen Leitlinien (4,5) Korrekturbedarf für die Subgruppe der Lungenemphysempatienten mit einem Residualvolumen größer 225% vom Soll und schlägt vor, für diese Gruppe den Nutzen festzustellen.</p>	<p>In dem Beschlussentwurf vom 28.6.2018 kommt der G-BA zu dem Ergebnis, <b><i>„das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet“</i></b> und <b><i>„dass es möglich ist diejenigen Patienten auszuwählen bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVRC im Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.“</i></b> Es wird hingegen unter 3.6. festgestellt, <b><i>dass der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist.</i></b></p> <p>Die LVR mit Coils wurde in drei randomisiert kontrollierten Studien (RESET, REVOLENS und RENEW) (1,2,3) untersucht. In diesen RCTs wurden der primäre Endpunkt (Verbesserung der 6- Minutengehstrecke) und der sekundäre Endpunkt (Verbesserung der Lebensqualität) jeweils mit statistischer Signifikanz erreicht. Für den Endpunkt Verbesserung der 6 Minutengehstrecke waren die Verbesserungen teilweise klinisch bedeutsam. Die Verbesserung der Lebensqualität wurden in allen Studien als klinisch bedeutsam gemessen.</p> <p>Das IQWiG hat für die Methode LVRC vier Belege, Hinweise und Anhaltspunkte für Nutzen festgestellt (6). Im Einzelnen wurde für die Gesamtgruppe ein Hinweis für Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) festgestellt: Für die Subgruppe mit einem RV größer 225% vom Soll wurde ein Beleg für Nutzen (hinsichtlich körperlicher Belastbarkeit) und ein Hinweis für Nutzen (bezüglich der Lebensqualität) konstatiert. Für die Gruppe mit einem RV &lt; 225 % Soll wurde ein Anhaltspunkt für Nutzen (hinsichtlich Lebensqualität) festgestellt.</p> <p>Es wurde ein Anhaltspunkt für Schaden (Exazerbationen) und ein Beleg für Schaden (weitere AEs) gesehen.</p>

Im Namen der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Die Bewertung der Ergebnisse dieser RCTs mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin führte seit 2017 zu Klassifikation der LVR mit Coils mit dem wissenschaftlichen Evidenzniveau B im GOLD Bericht der Jahre 2017 und 2018 (4) und zur Aufnahme der Methode LVR mit Coils (wie die LVR mit Ventilen) in die Empfehlungen der AWMF S2K Leitlinie zur Therapie der COPD (5), „nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten.“

Der Hinweis „weitere randomisierte kontrollierte Studien sind erforderlich und die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren“ steht der Feststellung eines Nutzens nicht entgegen.

Weitere Studien (insbesondere ELEVATE) zur LVR mit Coils dienen der weiteren Identifikation von Prädiktoren für Ansprechen. Ein höheres wissenschaftliches Evidenzniveau (hier das Evidenzniveau A) kann hingegen auch in laufenden Studien (insbesondere ELEVATE) nicht erreicht werden, da eine Verblindung der Patienten für den Therapiearm bei Implantationsverfahren nicht vertretbar ist und in praxi wegen erforderlicher Kontrollröntgenaufnahmen nur schwer einzuhalten wäre.

Auf der Basis der zitierten Belege und Hinweise für Nutzen empfiehlt die DGP **für die Gruppe der an einem schweren Lungenemphysem erkrankten Patienten mit einem Residualvolumen > 225 %, für die eine Ventiltherapie und eine chirurgische LVR nicht in Betracht kommen, den Nutzen festzustellen.**

Patienten mit einem schweren Lungenemphysem und einem Residualvolumen von größer 225% vom Soll haben in der Gruppe der Lungenemphysempatienten die stärkste funktionelle Einschränkung und Atemnotsymptomatik. Das IQWiG hat für diese Gruppe der Lungenemphysempatienten den Beleg für Nutzen hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und den Hinweis für Nutzen bezogen auf die Verbesserung der Lebensqualität festgestellt.

Der zusätzliche Hinweis auf Nutzen bzgl. Atemnot für die Gesamtpopulation trifft natürlich auch auf diese Subgruppe zu. Belege für Schaden stehen der Nutzenfeststellung nicht entgegen, da die Nebenwirkungen und Komplikationen der LVR mit Coils als beherrschbar beschrieben werden (7).

Im Namen der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Es wird der Hinweis gegeben, dass es nach der jüngsten Rechtsprechung des Bundessozialgerichts mit Urteil vom 24.04.2018 – B 1 KR 10/17 R – das SGB V, § 137c Abs. 3 S. 1 und S. 2 SGB V, nach Wortlaut, Regelungssystem und Regelungszweck nach Ansicht des Bundessozialgerichts keine gleichen Garantien für Krankenbehandlung Versicherter **mit Methoden, die lediglich das Potenzial einer Behandlungsalternative haben**, gibt. Soweit die Gesetzesmaterialien, so das Bundessozialgericht (a.a.O., Rz. 25) zu einem von Vorstehendem abweichenden Ergebnis führten, folgt das Bundessozialgericht dem erklärten gesetzgeberischen Willen nicht. **Die Erweiterung der Regelversorgung der stationären Krankenhausbehandlung auf Methoden mit Potenzial ohne die im bisherigen System vorgesehenen Garantien, verletzt nach Ansicht des Bundessozialgerichts das Gebot der Rechtsanwendungsgleichheit für Versicherte.**

Für die Gruppe der Lungenemphysepatienten mit einem Residualvolumen von 175% -225% vom Soll schließt sich die DGP im rein wissenschaftlichen Sinne der Feststellung des „Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative“ an, weil es möglich ist diejenigen Patienten auszuwählen, bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVRC im Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.

Die DGP gibt den Hinweis, dass der Gesetzgeber mit dem GKV-Versorgungsstärkungsgesetz vom 23.07.2015 als Reaktion auf die dem gesetzgeberischen Willen widersprechende Rechtsprechung des Bundessozialgerichts – beispielsweise mit Urteil vom 21.03.2013 – B 3 KR 2/12 R – § 137c SGB V um einen neuen Absatz 3 klarstellend ergänzt hat. Die Erwägungen des Gesetzgebers sind aus den Gesetzesmaterialien, beispielsweise der BT-Drs. 18/4095, Seite 121 f. unmissverständlich ersichtlich. Dort heißt es wörtlich: „Durch die Ergänzung eines 3. Absatzes in § 137c wird das in der Krankenhausversorgung geltende Prinzip der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt konkreter im Gesetz geregelt. Die Regelung ist erforderlich, weil die Gesetzesauslegung in der jüngsten höchstrichterlichen Rechtsprechung mit dem in § 137c zum Ausdruck gebrachten Regelungsgehalt in einem Wertungswiderspruch steht. Es erfolgt eine gesetzliche Konkretisierung und Klarstellung, .... Insoweit handelt es sich **um eine Konkretisierung des allgemeinen Qualitätsgebots des § 2 Abs. 1 S. 2.**“

Dem zuwider hat das Bundessozialgericht mit Urteil vom 19.12.2017 – B 1 KR 17/17 R –, entschieden, dass sich aus § 137c Abs. 3 SGB V keine rückwirkende Klarstellung unter Einschränkung des Qualitätsgebots ergebe und im Übrigen eine in Anspruch genommene Befugnis des Gesetzgebers zur authentischen Interpretation für die rechtsprechende Gewalt nicht verbindlich sei. Gegen das Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.12.2017 (a.a.O.) wurde eine Verfassungsbeschwerde beim Bundesverfassungsgericht eingereicht, die derzeit unter Az. 1 BvR 562/18 anhängig ist.

Mit Urteil vom 24.04.2018 – B 1 KR 13/16 R – hat das Bundessozialgericht seine den gesetzgeberischen Willen

Im Namen der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

missachtende Rechtsprechung fortgesetzt. Dem Terminbericht Nr. 15/18 lässt sich unter Ziffer 3 zusammengefasst Folgendes entnehmen: „Nach Wortlaut und Regelungssystem senkt auch die Norm des § 137c Abs. 3 SGB V nicht die Qualitätsanforderungen für den Anspruch auf stationäre Versorgung auf Methoden mit dem bloßen Potenzial einer Behandlungsalternative.“

Der jüngsten Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts mit Beschluss vom 06.06.2018 – 1 BvL 7/14 – ist folgender dritter Leitsatz zu entnehmen: Richterliche Rechtsfortbildung darf den klar erkennbaren Willen des Gesetzgebers nicht übergehen und durch ein eigenes Regelungsmodell ersetzen.

Eine Überprüfung der Rechtsprechung des 1. Senats des Bundessozialgerichts zu § 137c SGB V ist freilich kurzfristig durch das Bundesverfassungsgericht nicht zu erwarten.

**Unter Berücksichtigung der vorliegenden Rechtsprechung des 1. Senats des Bundessozialgerichts ist bei bloßer Feststellung des Potenzials einer Behandlungsalternative die Erbringung der LVR mit Coils zugunsten der Versicherten der GKV nicht gewährleistet. Dies gilt dann insbesondere auch für die Gruppe der Emphysempatienten, für die das IQWiG bereits einen Beleg für Nutzen festgestellt hat.**

Der Anteil der Patienten mit schwerem Lungenemphysem und schwerer Lungenüberblähung (RV >225% vom Soll) für die eine LVR mit Ventilen und eine chirurgische LVR nicht in Betracht kommen, wird mit etwa 50% angenommen. Untersuchungen der Ventilkohorte (8) haben ergeben, dass etwa ein Drittel der Patienten mit schwerem Lungenemphysem bei kompletter Fissur für eine Ventil-LVR qualifiziert. Der Anteil der Patienten mit einem RV > 225% vom Soll, der ausreichende funktionelle Reserven für eine chirurgische LVR hat, wird mit maximal 20% angenommen.

Im Namen der  
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg  
Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. schlägt Kriterien zur Qualitätssicherung bei der LVR mit Coils vor

**Indikationsstellung:**

- CT-radiologischer Nachweis eines schweren Lungenemphysems und funktioneller Nachweis einer schweren Lungenüberblähung ( RV > 175% vom Soll)
- Präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten der COPD. Elemente einer stationären Rehabilitationsbehandlung (Schulungsmaßnahmen, Physiotherapie) sollen etabliert sein. Eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme ist hingegen nicht zwingend erforderlich. (siehe dazu auch die Stellungnahme der DGP zum Beschlussentwurf LVR mit Ventilen).
- Radiologe, Thoraxchirurg und Pneumologe stellen einvernehmlich die Indikation zur LVR mit Coils (Emphysemboardempfehlung).

**Strukturqualität:**

Verpflichtende Voraussetzungen an die leistungserbringende Einrichtung sind:

- Kontinuierliche Verlegungsmöglichkeit der LVRC - Behandelten auf eine Intensivstation.
- Kontinuierliche Möglichkeit zur Anlage einer Thoraxdrainage und zur Durchführung einer Bronchoskopie in Notfallsituationen.

Das Erfordernis der kontinuierlichen Möglichkeit zur Durchführung einer Bronchoskopie ergibt sich aus der Notwendigkeit des Managements von seltenen schweren Blutungskomplikationen nach LVR mit Coils. Dieses Strukturkriterium stellt darüber hinaus sicher, dass die Leistung LVR mit Coils nur an Einrichtungen mit einem hohen Grad der Spezialisierung auf dem Gebiet der interventionellen Bronchoskopie erfolgen kann.



Im Namen der  
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg  
Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

**Ergebnisqualität:**

- Eine strukturierte Nachsorgeuntersuchung zu den Zeitpunkten 6 Monate, 12 Monate und zwei Jahre nach LVR mit Coils ist anzustreben.

Literatur

1. Shah PL, et al, RESET trial Study Group. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 May;1(3):233-40.
2. Deslée G, et al., Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema The REVOLENS Randomized Clinical Trial, *JAMA.* 2016; 315(2):175-184.
3. Sciruba F, et al, Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(20):2178-89.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL unter: <http://goldcopd.org>
5. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf)
6. IQWiG, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem, IQWiG Bericht Nr. 487 vom 07.02.2017 (Auftrag N14-04): [https://www.iqwig.de/download/N14-04\\_Abschlussbericht\\_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf](https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf)
7. •Slebos DJ, et al, Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: best practice recommendations from an expert panel, *Respiration,*

**Im Namen der  
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:**

**Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg  
Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart**

**19. Juli 2018**

	published online July 10, 2018 DOI 10.1159/000490193
	8. Shah PL, et al. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. Thorax 2014; 69:280-286

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Ich nehme teil</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme teil" ein</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme nicht teil" ein</b>

**Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘**

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>19.07.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Beschlusstenor</b></p> <p>I. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer X folgende Nummer Y angefügt:</p> <p>„Y. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022“</p> <p><b><u>Änderung und Ergänzung:</u></b></p> <p>I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird folgende Nummer X angefügt:</p> <p>„X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von <math>\geq 225\%</math>/Soll.“</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) schlägt in seinem Beschlussentwurf zur BLVR mittels Coils die Aussetzung des Verfahrens aufgrund laufender Studien vor. In den Tragenden Gründen wird dargestellt, dass für die Gesamtpopulation mit drei randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) noch nicht ausreichend Evidenz vorliege, man aber annehme, dass nach Beendigung einer weiteren Studie eine abschließende Nutzenbewertung erfolgen könne.</p> <p>Dies ist im Wesentlichen nachvollziehbar, wenn lediglich die Gesamtpopulation betrachtet wird. Unterscheidet man in den Ausführungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA aber zwischen den Subpopulation Residualvolumen (RV) <math>\geq 225\%</math>/Soll und RV <math>&lt; 225\%</math>/Soll, ergibt sich ein differenzierteres Bild:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Für die Patientenpopulation</a> mit RV <math>\geq 225\%</math>/Soll, die nicht für eine chirurgische Intervention oder Ventile in Frage kommen, ist durch eine Metaanalyse (Evidenzlevel 1a) aus RCTs (Evidenzlevel 1b) ein Beleg (höchste Aussagesicherheit) für einen Nutzen festgestellt worden. Das höchste Evidenzlevel in Kombination mit der höchsten Aussagesicherheit bzgl. eines Nutzens muss insoweit zum Einschluss in die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung führen.</li> <li>• <a href="#">Alle RCTs für Coils</a> einschließlich der Metaanalyse dokumentieren ein akzeptables Sicherheitsprofil.</li> <li>• <a href="#">Die noch ausstehenden Langzeitdaten</a> der RCTs RENEW und REVOLENS sollten nicht als Grund für eine Aussetzung herangezogen werden, da der G-BA selbst Sechs-Monatsdaten in dieser Indikation als ausreichend erachtet und bereits Langzeitdaten bis zu drei Jahren aus Studien vorliegen, die das akzeptable Sicherheitsprofil der Coiltherapie bestätigen.</li> <li>• <a href="#">ELEVATE ist eine relevante laufende Studie</a> für das Patientenkollektiv RV <math>\geq 200\%</math>/Soll mit einer sechsmo- natigen kontrollierten, randomisierten Phase und wird weitere Erkenntnisse bzgl. gesundheitsökonomischer Endpunkte, wie EQ5D, für die Gesamtpopulation ergeben. Sie wurde geplant, um einen unteren Schwellenwert bezogen auf das RV für das Ansprechen der Patienten zu etablieren. Allerdings wird sie nicht das</li> </ul>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>II. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer X folgende Nummer Y angefügt:</p> <p>„Y. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von &lt; 225%/Soll.</p> <p>Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022.“</p>	<p>Evidenzlevel einer Metaanalyse mit Zwölf-Monatsdaten für das Patientenkollektiv <math>RV \geq 225\%</math>/Soll erhöhen können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Ein Aussetzen des Methodenbewertungsverfahrens</a> aufgrund laufender Studien und die Feststellung des Potentials einer erforderlichen Behandlungsalternative kommen allenfalls für das Patientenkollektiv mit einem <math>RV &lt; 225\%</math>/Soll in Betracht.</li> <li>• <a href="#">Die BLVR mittels Coils ist medizinisch erforderlich</a>, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysempatienten zu schließen, die weder für eine chirurgische LVR noch für eine BLVR mittels Ventilen geeignet sind. Eine BLVR mittels Ventilen kommt insbesondere bei Vorliegen kollateraler Ventilation nicht in Betracht. Die Prävalenz der kollateralen Ventilation bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic obstructive Pulmonary Disease (COPD)) liegt je nach betrachtetem Lungenflügel zwischen 50 und 90%.</li> <li>• <a href="#">Die BLVR mittels Coils wird</a> in den einschlägigen Leitlinien (S2k, COPD GOLD) und Behandlungsalgorithmen (Slebos 2018, Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V.) als Behandlungsoption bei den stark überblähten (<math>RV \geq 200\%</math>/Soll bzw. <math>RV \geq 225\%</math>/Soll) Patienten mit kollateraler Ventilation aufgeführt.</li> <li>• <a href="#">Die im Entwurf dargestellten Positionen</a> von Deutscher Krankenhausgesellschaft (DKG)/ Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV)/ Patientenvertretung (PatV) einerseits und GKV-Spitzenverband (GKV-SV) andererseits, die sich im Hinblick auf die Feststellung des Potentials der Methode als erforderliche Behandlungsalternative unterscheiden, führen aufgrund der jüngsten BSG-Rechtsprechung beide faktisch zum Ausschluss der BLVR mittels Coils aus dem Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), obwohl der G-BA einen Beleg für den Nutzen und die Notwendigkeit der Methode feststellt.</li> </ul> <p>Diese und weitere Aspekte werden im weiteren Verlauf des Dokuments ausführlich erörtert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund schlagen wir eine Differenzierung nach Subpopulationen im Beschluss vor:</p> <p>I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird folgende Nummer X angefügt:</p> <p>„X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von <math>\geq 225\%</math>/Soll.“</p> <p>II. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer X folgende Nummer Y angefügt:</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	„Y. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von < 225%/Soll. Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022.“
<p><b>Ziffer 3.1 – Medizinischer Hintergrund</b> (Seite 4)</p> <p>Während eine Behandlung mit Ventilen jederzeit reversibel ist, können Coils nach Einlage allenfalls für etwa vier Wochen im Sinne einer Reversibilität wieder entfernt werden.</p> <p><b>Ersetzung:</b> Einzelne Coils können, wenn medizinisch notwendig, bis zu zehn Monate nach initialer Implantation bronchoskopisch entfernt werden.</p>	<p><b>Einzelne Coils können, wenn medizinisch notwendig, auch bis zu zehn Monate nach initialer Implantation bronchoskopisch entfernt werden.</b></p> <p>Die COPD, einschließlich des Lungenemphysems, ist charakterisiert als eine chronisch fortschreitende Erkrankung. Sie ist nicht reversibel, sondern verschlechtert sich stetig. Ein Behandlungskonzept in dieser Indikation muss dem chronisch progredienten Verlauf folgend in einem abgestuften Prozess immer weiter eskaliert werden können, wie es auch die einschlägigen Leitlinien empfehlen (Vogelmeier 2018). Einer Reversibilität der Therapieoptionen bedarf es deshalb im Regelfall nicht.</p> <p>Die im Entwurf hervorgehobene Reversibilität der Ventile spiegelt somit nicht den initialen therapeutischen Gedanken wider, sondern ist vielmehr untrennbar mit dem spezifischen Komplikationsprofil der Ventile verbunden. Dieses macht eine Explantation aus medizinischer Sicht beim Auftreten von Komplikationen oder bei Nichtansprechen schlicht erforderlich. Aus diesem Grund ist die Explantation von Ventilen Teil des empfohlenen Komplikationsmanagements. Experten führen aus, dass die Hauptkomplikation der Ventilimplantation der postinterventionelle Pneumothorax in 20-30% der Fälle darstellt (Slebos 2016). Diese Komplikation ist maßgeblich mit dem Einsatz von Ventilen assoziiert (DGT 2018). Experten empfehlen bei einem nach Ventileinlage persistierenden Pneumothorax, der unbehandelt zu einer lebensbedrohlichen Situation führen kann, die Ventile wieder zu entfernen und haben zu diesem Zweck eine entsprechende Vorgehensweise definiert (Valipour 2014). Die Explantation der Ventile erfolgt in ca. 50% aller Fälle nach Auftreten eines Pneumothorax (Gompelmann 2016). Dies wird auch in weiteren Publikationen, beispielsweise einem Abstract vom Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) aus dem Jahr 2016 (Hübner 2016), bestätigt.</p> <p>Coils können in Einzelfällen bei medizinischer Indikation entfernt werden, in der Praxis kommt eine Explantation jedoch deutlich seltener vor. Verschiedene Publikationen zu den Coils beschreiben deren Sicherheitsprofil als akzeptabel. In der Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten mussten in den RCTs bei keinem Patienten Coils entfernt werden (Deslée 2016; Scirba 2016a; Shah 2013).</p> <p>Falls es dennoch medizinisch notwendig werden sollte, einzelne Coils zu entfernen, zum Beispiel da der Patient unter anhaltenden pleuralen Schmerzen leidet, ist dies unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Dutau et al. beschreiben die komplikationslose Explantation zweier Coils zehn Monate nach Implantation (Dutau 2016). Darüber hinaus wird in der Gebrauchsanweisung der Coils das Vorgehen zu deren bronchoskopischer Explantation detailliert</p>

19.07.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

**Begründung**

beschrieben (PneumRx 2017). Coils sind damit zumindest als teilreversibel anzusehen, wobei eine Explantation aufgrund der selten auftretenden Komplikationen nur vereinzelt überhaupt notwendig ist.

**Ziffer 3.2.1 Evidenzlage**  
(Seite 5)

In seinem auf den drei publizierten Studien REVOLENS, RENEW und RESET beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) ergab.

**Ergänzung:**

Für Patienten mit einem RV  $\geq$  225%/Soll ergab sich aus der Metaanalyse zusätzlich ein Beleg für einen Nutzen hinsichtlich dieser Symptomatik.

**Die Bewertung des Endpunktes Atemnot (Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen), mMRC) ergibt nach Auswertung der Metaanalyse für das Patientenkollektiv mit einem RV  $\geq$  225%/Soll einen zusätzlichen Beleg für einen Nutzen.**

In den vom IQWiG berücksichtigten Studien RENEW und REVOLENS wurde der Endpunkt Atemnot, gemessen anhand des mMRC, nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten auf Basis einer Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate analysiert. Bei der Gesamtpopulation der RENEW-Studie zeigte sich im Endpunkt Atemnot nach 12 Monaten eine Veränderung zum Baselinewert von -0,6 (Standardabweichung (SD) = 0,10) in der Coilgruppe und -0,2 (SD = 0,08) in der Kontrollgruppe und somit eine statistisch signifikante Verbesserung (p-Wert:  $< 0,0001$ ) zugunsten der Coilgruppe. Daraus ergab sich ein Hinweis auf Nutzen für die Gesamtpopulation. Zusätzlich ergibt sich nach Auswertung der Metaanalyse ein Beleg für einen Nutzen für die Patientenpopulation RV  $\geq$  225%/Soll. Die Metaanalyse für Patienten mit einem RV bei Baseline von 220%/Soll bzw. 225%/Soll aus dem IQWiG Abschlussbericht weist einen signifikanten Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrollgruppe aus:

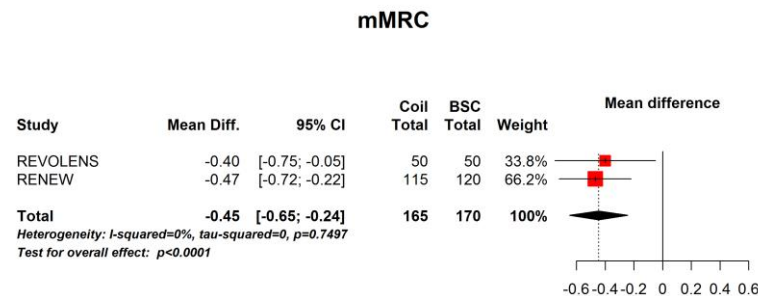


Abbildung 1: Metaanalyse für den Endpunkt mMRC BLVR mittels Coils im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC)

19.07.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

**Begründung**

Gemäß seinem Methodenpapier geht des IQWiG bei einer homogenen Studienlage mit niedrigem Verzerrungspotenzial und gleichzeitigem Vorliegen einer Metaanalyse von einem Beleg für einen Nutzen für die betrachtete Subpopulation aus (IQWiG 2017b). Die für die Coils vorliegende Metaanalyse zeigt nach IQWiG Bewertung keine Hinweise auf eine beträchtliche Heterogenität (IQWiG 2017a). Zwar sieht das IQWiG für den Endpunkt mMRC wegen der fehlenden Verblindung der Patienten ein hohes Verzerrungspotential, dieses muss aber nicht notwendigerweise die Ergebnissicherheit beeinflussen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Daten für den Endpunkt Atemnot mittels eines vom Patienten ausgefüllten, validierten und etablierten Fragebogens erhoben wurden. Der Fragebogen ist standardisiert und wird regelhaft in dieser Indikation angewandt. Es ist nicht davon auszugehen, dass die fehlende Verblindung die Ergebnissicherheit des genau für diese Zwecke konzipierten und validierten Fragebogens negativ beeinflusst. Folglich sollte kein höheres Verzerrungspotential für den Endpunkt insgesamt angenommen werden. Diese Schlussfolgerung wird auch durch die Lage des Hedges' g Schätzers gestützt.

**Ziffer 3.2.1 Evidenzlage**  
(Seite 5)

In seinem auf den drei publizierten Studien REVOLENS, RENEW und RESET beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) ergab.

**Ergänzung:**

Für die gesamte Patientenpopulation ergibt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für Nutzen bezogen auf die körperliche Belastbarkeit.

**Für die Gesamtpopulation ergibt sich ein Anhaltspunkt für Nutzen bezogen auf die körperliche Belastbarkeit.**

In seinem Vorbericht, der sich ausschließlich auf die RESET-Studie bezieht, führte das IQWiG noch aus, dass sich „...ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit [ergab] (kein weiterer Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden in Bezug auf die anderen Endpunkte).“ (IQWiG 2016).

Dieser Anhaltspunkt für einen Nutzen bezogen auf die körperliche Belastbarkeit für die Gesamtpopulation findet sich im Abschlussbericht nicht wieder, obwohl die RENEW-Studie noch weitere Evidenz zu genau diesem Endpunkt für die Gesamtpopulation ergänzt.

Für die RENEW-Studie liegt zum Monat zwölf eine ausreichende Datenmenge für eine Analyse des Ansprechens vor. Eine Verbesserung um mindestens 25 Meter gilt als klinisch relevant. Diese Analyse wird vom IQWiG als primär bewertet. Hier zeigt sich nach zwölf Monaten mit Imputation ein Odds Ratio von 1,81 (95% KI [1,08; 3,03]) und damit ein deutlicher, signifikanter Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrolle für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom Baseline RV (vgl. Tabelle 2: Effectiveness End Points for the Intention-to-Treat Population, in Sciruba 2016a).

Ausgehend von der Bewertung der RESET-Studie durch das IQWiG und der ergänzenden Evidenz bzgl. körperlicher Belastbarkeit aus der RENEW-Studie ist – zusätzlich zu dem Beleg für einen Nutzen für die Patienten mit RV  $\geq 225\%$ /Soll – zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Gesamtpopulation herzuleiten.



<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>19.07.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Ziffer 3.2.1 Evidenzlage</b> (Seite 5)</p> <p>Hierin wird empfohlen, dass eine endoskopische Lungenvolumenreduktion nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten des ausgeprägten Emphysems unter Einschluss der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägter Dyspnoe erwogen werden [kann], wenn die Kriterien für die Implantation von Ventilen oder Coils erfüllt sind“. Es seien aber „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren.“</p> <p><b><u>Wir schlagen eine Löschung des folgenden Satzes vor:</u></b> Es seien aber „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren.“</p>	<p><b>Die Aussage zur Erforderlichkeit weiterer randomisiert kontrollierter Studien in den Leitlinien bezieht sich auf mehrere BLVR Verfahren, nicht allein auf die BLVR mittels Coils.</b></p> <p>Der G-BA zitiert aus der S2k Leitlinie, dass „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig [seien], um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren“. Die Aussage in den S2k Leitlinien zielt hierbei aber auf mehrere Verfahren („die Verfahren“) ab und nicht allein auf die BLVR mittels Coils (Vogelmeier 2018). Dennoch enthalten der Beschlussentwurf und die tragenden Gründe für die BLVR mittels Ventilen diesen Verweis nicht. Vor diesem Hintergrund ist die explizite Nennung in den tragenden Gründen zur BLVR mittels Coils missverständlich und verkennt den eigentlichen Aussagegehalt der Leitlinie. Sie suggeriert, dass die Fachgesellschaft nur dieses Verfahren gemeint haben könnte und dies eine Aussetzung der Methodenbewertung zu rechtfertigen vermag.</p> <p>Unabhängig von der G-BA Methodenbewertung ist die weitere Generierung klinischer Evidenz im Interesse der Ärzte und Patienten ein Kernanliegen von BTG/PneumRx. Alle RCTs werden mit einem Langzeit-Follow-Up von fünf Jahren geplant, so auch das Europäische Register, in das jeder behandelte Patient eingeschlossen werden kann. Auch werden weitere RCTs aufgesetzt, die helfen können eine andere Dosis (vgl. CYCLONE) oder einen besser definierten Schwellenwert der Einschlusskriterien (vgl. ELEVATE) festzulegen.</p>
<p><b>Ziffer 3.2.3 – Laufende Studien</b> (Seite 6)</p> <p>In seinem Abschlussbericht hatte das IQWiG eine laufende Studie (CYCLONE, NCT02879331) identifizieren können, in der Coils zum Einsatz kommen. In diesem RCT wird bei 35 Patientinnen oder Patienten die Implantation von 15 Spiralen in</p>	<p><b>Die Studie CYCLONE liefert keine weitere Evidenz zur Fragestellung BLVR mittels Coils im Vergleich zu BSC.</b></p> <p>Die zusätzlich in clinicaltrials.gov gefundene monozentrische Studie CYCLONE ist aufgrund ihres Designs nicht geeignet, die zumindest im Hinblick auf Patienten mit einem RV <math>\geq 225\%</math>/Soll bereits ausreichende Evidenz zu verbessern. Die monozentrische, randomisierte Studie mit geplanten 35 Patienten hat keinen BSC Kontrollarm, sondern vergleicht unterschiedliche Behandlungsansätze im Sinne einer Dosisescalation (Behandlungsarm A 10 Coils bilateral vs. Behandlungsarm B 15 Coils bilateral)(ClinicalTrials.gov 2017).</p>

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ober- und Unterlappen gegen die Implantation von 10 Spiralen im Oberlappen verglichen. Der Abschluss der Studie ist für Dezember 2018 vorgesehen. Inwiefern die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sein können, ist unklar.</p> <p><b>Änderung:</b> Der Abschluss der Studie ist für Dezember 2018 vorgesehen. <b>Die Ergebnisse dieser Studie sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.</b></p>	
<p><b>Ziffer 3.2.3 - Laufende Studien</b> (Seite 7)</p> <p>Darüber hinaus ist für die Kohorte der Patientinnen und Patienten der RENEW-Studie ausweislich der Angaben der Publikation ein Follow-up nach 5 Jahren geplant.</p> <p><b><u>Wir schlagen eine Löschung dieses Absatzes vor.</u></b></p>	<p><b><u>Die noch ausstehenden Langzeitdaten</u> der RCTs RENEW und REVOLENS dürfen nicht als Grund für eine Aussetzung herangezogen werden, da der G-BA selbst Sechs-Monatsdaten in dieser Indikation als ausreichend erachtet und bereits Langzeitdaten bis zu drei Jahren aus Studien vorliegen, die das akzeptable Sicherheitsprofil der Coiltherapie bestätigen.</b></p> <p>Der G-BA schreibt in seinen tragenden Gründen, dass aus der RENEW Studie darüber hinaus noch Langzeitdaten zu erwarten seien. Es ist nicht ersichtlich, ob der G-BA dies als eine die Aussetzung rechtfertigende Evidenzlücke versteht.</p> <p>Davon ist nicht auszugehen, da der G-BA zum einen bei den zur Bewertung der Ventile herangezogenen Studien gänzlich auf Langzeitdaten (längstes randomisiertes Follow Up sechs Monate) verzichtet und zum anderen bereits in mehreren Beschlüssen in dem Indikationsgebiet COPD hervorgehoben hat, dass Sechs-Monatsdaten ausreichend sind. So sieht der G-BA in Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln für chronische Erkrankungen eine Studiendauer von 24 Wochen als Mindestdauer vor (G-BA 2016a).</p> <p>Eine Studiendauer mit Endpunkterhebung von 52 Wochen wie bei der RENEW- und der REVOLENS-Studie ist damit ausreichend. In seinem Abschlussbericht weist das IQWiG wiederholt darauf hin, wie wenig Relevanz die Studien zu allen BLVR-Methoden hätten, da sie eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr nicht überschreiten. Diese Dauer war aber, wie zuvor bereits ausgeführt, in derselben Indikation in anderen Verfahren als vollkommen ausreichend bewertet worden.</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	<p>Sowohl die REVOLENS-Studie als auch die RENEW-Studie verfolgen die behandelten Patienten bis zu fünf Jahre nach. Dennoch sind beide Studien nur bis zum zwölf Monats-Follow Up randomisiert und kontrolliert. Die Langzeitdaten werden keine Kontrollgruppe enthalten, da in beiden Studien den Patienten nach zwölf Monaten ein Crossover angeboten wurde. Bereits heute sind schon nicht randomisierte Langzeitdaten zur BLVR mittels Coils publiziert:</p> <p><b>Drei-Jahresdaten:</b> Hartman et al. beschreiben die Wirksamkeit und Sicherheit der Coiltherapie nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Auf Basis der Daten von 22 behandelten Patienten kommen sie zu dem Schluss, dass die BLVR mittels Coils langfristig als sicher einzuschätzen ist. In der untersuchten Patientenpopulation traten weder spät einsetzende Pneumothoraces, noch Coil-Migrationen oder andere unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Der klinische Nutzen nehme zwar im Laufe der Jahre aufgrund der Progression der zugrundeliegenden Erkrankung ab, jedoch hielten die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6- Minuten-Gehtest (6MWT)), der Lebensqualität (SGRQ) und der Atemnot (mMRC) bei etwa 50% der Patienten auch über drei Jahre hinweg an (Hartman 2015).</p> <p><b>Zwei-Jahresdaten REVOLENS</b> Darüber hinaus wurden die ersten Langzeitdaten der REVOLENS-Studie veröffentlicht. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Coils nach zwei Jahren mit einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)), einer anhaltenden Verringerung des RV und einem akzeptablen Sicherheitsprofil verbunden ist. Auch diese Publikation bestätigt, dass keine spät einsetzenden oder unerwarteten SUE auftraten (Deslée 2017).</p>
<p><b>Ziffer 3.2.4 – Zusammenfassende Bewertung des Nutzens</b> (Seite 7)</p> <p>Demgegenüber stehen aber Anhaltspunkte bzw. Schäden hinsichtlich von Exazerbationen bzw. im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen.</p>	<p><b><u>Alle RCTs für Coils</u> einschließlich der Metaanalyse dokumentieren ein akzeptables Sicherheitsprofil.</b></p> <p><b>Das IQWiG bewertet die Schadensaspekte der Ventile und Coils im Abschlussbericht gleich. Das einseitige Hervorheben der Schadensaspekte der Coils ist methodisch inkonsequent und sollte nicht zum Aussetzen des Verfahrens führen.</b></p> <p>Dem Thema Bewertung von unerwünschten Ereignissen und der Gewichtung dieser Ereignisse widmet sich das IQWiG in mehreren Abschnitten und Kapiteln des Methodenpapiers (IQWiG 2017b). Im Kapitel 3.1.2 „Ermittlung des Schadens medizinischer Interventionen“ legt das IQWiG dabei die generelle Ausrichtung in der Bewertung fest. Im Rahmen von Nutzenbewertungen sollen vorrangig die „unerwünschten Ereignisse“ in Betracht gezogen werden, für die eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrifft:</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>Änderung:</b> Demgegenüber <b>steht lediglich ein Beleg für Schaden</b> im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. den Nutzen der Intervention teilweise oder ganz aufwiegen könnten</li> <li>2. sich zwischen zwei oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten</li> <li>3. insbesondere bei den Therapieoptionen auftreten, die besonders effektiv sein könnten</li> <li>4. eine Dosis Wirkungs-Beziehung haben könnten</li> <li>5. von Patientinnen und Patienten als besonders wichtig angesehen werden und die</li> <li>6. von schwerwiegender Morbidität oder gar erhöhter Mortalität begleitet sind oder in der Folge mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen</li> </ol> <p>Durch diese Kriterien liegt der Fokus auf SUE, da für diese mindestens die letzten beiden Kriterien zutreffend sind.</p> <p>Zu den Aspekten 3, 4 und 5 liegen keine Informationen in der fraglichen Indikation vor. Auf die anderen Aspekte wird im Folgenden näher eingegangen:</p> <p><u>Zu 1. SUE, die den Nutzen der Intervention teilweise oder ganz aufwiegen könnten</u></p> <p>In allen RCTs zur Coilbehandlung kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Behandlung sicher ist und die auftretenden SUE mit Routinemaßnahmen gut behandelbar sind. Der kürzlich veröffentlichte Expertenkonsensus führt aus, dass der Großteil der SUE in zeitlicher Nähe zum jeweiligen Eingriff auftritt und die Rate der SUE sich im Verlauf von zwölf Monaten auf ein mit dem Kontrollarm vergleichbares Niveau reduziert. Diese Aussage wird von zusätzlichen Analysen der RENEW-Studie gestützt (vgl. Abbildung 2). Darüber bestätigen die Autoren wiederum, dass die SUE mit pneumologischen Routinemaßnahmen behandelbar sind (Slebos 2018). Zugleich zeigen alle Studien eine anhaltende Verbesserung der Wirksamkeitsendpunkte bis zum Zwölf-Monatsnachbeobachtungszeitpunkt. Die SUE stellen damit den Nutzen der Therapie nicht in Frage.</p>

**eTable 14. Major Complications Through 12 Months by Time Period, Safety Population\***

Major complication	Coil Group (N=155)		Usual Care Group (N=157)		p-value** (% participants)
	Participants, n (%)	Events (n)	Participants, n (%)	Events (n)	
<b>Peri-procedure†</b>					
Total	25 (16.1%)	31	5 (3.2%)	5	<0.0001
Death	2 (1.3%)	2	0 (0.0%)	0	0.25
Pneumothorax	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	N/A
Hemoptysis	1 (0.6%)	1	0 (0.0%)	0	0.50
COPD Exacerbation	8 (5.2%)	8	1 (0.6%)	1	0.019
Lower respiratory infection	15 (9.7%)	17	4 (2.5%)	4	0.0091
Respiratory failure	3 (1.9%)	3	0 (0.0%)	0	0.12
<b>31 Days Post-Treatment through 9 Months post Visit 2^</b>					
Total	32 (20.6%)	39	21 (13.4%)	25	0.098
Death	7 (4.5%)	7	8 (5.1%)	8	>0.99
Pneumothorax	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1	>0.99
Hemoptysis	1 (0.6%)	1	0 (0.0%)	0	0.50
COPD Exacerbation	7 (4.5%)	8	9 (5.7%)	9	0.80
Lower respiratory infection	17 (11.0%)	19	2 (1.3%)	2	0.0003
Respiratory failure	3 (1.9%)	3	5 (3.2%)	5	0.72
<b>&gt; 9 months through 12 months post Visit 2^</b>					
Total	9 (5.8%)	10	7 (4.5%)	8	0.62
Death	1 (0.6%)	1	0 (0.0%)	0	0.50
Pneumothorax	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	N/A
Hemoptysis	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	N/A
COPD Exacerbation	5 (3.2%)	5	4 (2.5%)	4	0.75
Lower respiratory infection	4 (2.6%)	4	2 (1.3%)	3	0.45
Respiratory failure	0 (0.0%)	0	1 (0.6%)	1	>0.99

\* Three (3) participants randomized to the Coil Treatment who did not receive Coils were excluded from the Safety population.

\*\* By Fisher's exact test.

† Peri-procedural period was defined as 0-30 days following either Visit 2 or Visit 5, where Visit 2 was the first post-randomization office visit for Control participants and the initial Coil treatment for Coil participants; Visit 5 was an office visit for Usual Care participants and the second Coil treatment for Coil participants to occur 4 months after Visit 2 (-2 weeks/+4 weeks).

^ Visit 2 was defined in the study protocol as the first post-randomization visit for Control participants and the initial coil treatment for Coil participants.

**Abbildung 2: SUE der RENEW-Studie im zeitlichen Verlauf (Sciurba 2016b)**

Zu 2. SUE, die sich zwischen zwei oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten

Zoumot et al berichten, dass die Behandlung mit Coils bei einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten in einer Verbesserung der Lebensqualität, körperlichen Belastbarkeit und Lungenfunktion resultiert. Insgesamt sei das Sicherheitsprofil akzeptabel, besonders in Hinblick auf das Ausmaß des Nutzens und im Vergleich zu chirurgischer LVR und anderen BLVR Verfahren (Zoumot 2015). Diese Einschätzung wird bestätigt durch das IQWiG. Dieses kam in seiner abschließenden Bewertung zu den BLVR Verfahren zu dem Schluss, dass sowohl Ventile als auch Coils einen Anhaltspunkt für einen Schaden bzgl. Exazerbationen als auch einen Beleg für einen Schaden bzgl. SUE aufweisen. Das IQWiG kommt hinsichtlich der Schadensaspekte beider Therapieoptionen damit zu einer identischen Bewertung, einen Unterschied bezogen auf die SUEs gibt es nicht.

Zu 6. SUE, die von schwerwiegender Morbidität oder gar erhöhter Mortalität begleitet sind oder in der Folge mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen

**Mortalität und Lebensqualität**

Es gab in keinem RCT einen Unterschied bzgl. der Mortalität zwischen der Coil- und der Behandlungsgruppe (Deslée 2016; Scirba 2016a; Shah 2013). Auch die publizierten Daten zu einer Nachbeobachtungszeit von zwei respektive drei Jahren zeigen keine unerwarteten SUE oder erhöhte Mortalitätsraten (Deslée 2017; Hartman 2015). Bei weiteren Auswertungen zur Lebensqualität zeigte sich in der RENEW-Studie eine Verbesserung zwischen den Gruppen mit einem Vorteil für die Patienten, die mit Coils behandelt wurden, unabhängig von einem stattgefundenen SUE, hier der Pneumonie (vgl. Tabelle 1). Daraus lässt sich ableiten, dass die SUE die deutliche Verbesserung der Lebensqualität in Folge einer Behandlung mit Coils nicht beeinflussen.

**Tabelle 1: Subgruppenanalyse: SGRQ von Patienten mit mindestens einer Pneumonie, ITT Population (Scirba 2016c)**

Table 14.2.5.1.8 : Secondary Endpoint Analysis: SGRQ after MCMC Multiple Imputation by Pneumonia ITT Population (RENEW)

Pneumonia	Treatment Group	Baseline SGRQ	Mean Absolute Change in SGRQ at 12 Months from Baseline	Adjusted Mean Change in SGRQ at 12 Months from Baseline	Difference (LVRC vs. Control)	p-value (One-sided)
		Mean ± SE (N)	Mean ± SE (N)	Mean ± SE (N)	[ 95 % CI ]	
Yes	Control	56.6 ± 4.68 (N=13)	2.0 ± 3.03 (N=13)	1.5 ± 3.70 (N=13)	-9.7 [-17.6, -1.8]	0.0081
	LVRC	62.6 ± 1.74 (N=56)	-9.2 ± 1.77 (N=56)	-8.1 ± 1.84 (N=56)		
No	Control	57.5 ± 1.22 (N=144)	0.9 ± 0.89 (N=144)	0.6 ± 1.05 (N=144)	-8.3 [-11.2, -5.3]	<.0001
	LVRC	58.7 ± 1.23 (N=102)	-7.5 ± 1.27 (N=102)	-7.6 ± 1.30 (N=102)		

### Morbidität: SUE COPD Exazerbation

Ferner wurden die Exazerbationen bei der BLVR mittels Coils im IQWiG Abschlussbericht fehlerhaft bewertet. Er weist unterschiedliche Werte bzgl. Exazerbationen in der Tabelle und in der Grafik aus. Dabei zeigt Tabelle 2 die unerwünschten Ereignisse und Tabelle 3 die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse:

**Tabelle 2: Ergebnisse zur Exazerbationen (vgl. Tabelle 153 in IQWiG 2017a)**

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Exazerbation* (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nach 12 Monaten</b>		
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 <sup>b</sup>	108 (79)
Kontrolle	157	91(58)
		1,67 [1,05; 2,66] <sup>c</sup> ; 0,33 <sup>d</sup>

a: Exazerbationen, die als UE berichtet wurden

b: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt

c: eigene Berechnung, asymptotisch

d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])

CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis

**Tabelle 3: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen (vgl. Tabelle 154 in IQWiG 2017a)**

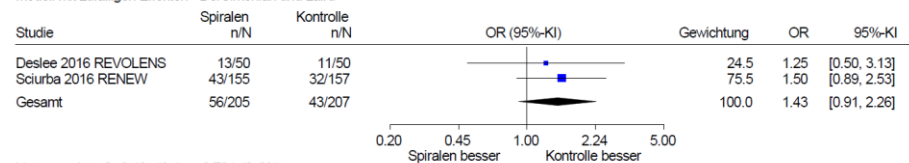
Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Exazerbation* (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung</b>			
Shah 2013 (RESET)		während der Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung bzw. Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung) <sup>f</sup>
Spiralen	23	2 (9) <sup>b</sup>	2 (9) <sup>b</sup>
Kontrolle	23	1(4) <sup>b</sup> 2,10 [0,18; 24,87] <sup>c</sup> ; 0,679 <sup>d</sup>	2 (9) <sup>b</sup> 1,00 [0,13; 7,78] <sup>c</sup> ; >0,999 <sup>d</sup>
<b>12 Monate nach Randomisierung</b>			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	13 (26)	
Kontrolle	50	11 (22) k. A. [k. A.]; 0,64	
Scirba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 <sup>f</sup>	43 (28)	
Kontrolle	157	32 (20) k. A. [k. A.]; 0,146	

a: Exazerbationen, die als SUE berichtet wurden  
b: eigene Berechnung  
c: eigene Berechnung, asymptotisch  
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])  
e: Zeitraum ungefähr 2 Monate; Zeitpunkt ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  
f: 3 Studienabbrucher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Metaanalyse wurde korrekterweise mit den SUE gerechnet und zeigte keine Signifikanz für die Gesamtpopulation und somit kann hier nicht von einem Anhaltspunkt für Schaden gesprochen werden.

#### A3.7.3.4.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zu Exazerbationen

Spiralen vs. Kontrolle  
Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



**Abbildung 3: Schwerwiegende Exazerbation nach zwölf Monaten: Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie (IQWiG 2017a)**



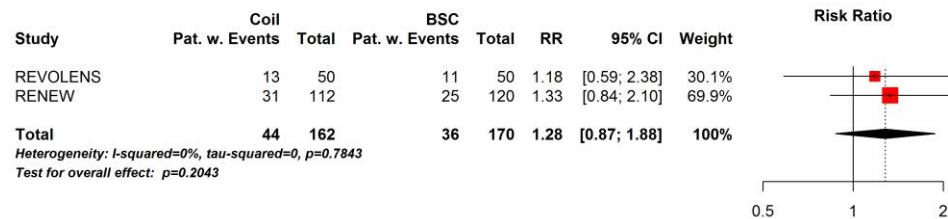
19.07.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

**Begründung**

Es liegen darüber hinaus Daten zu schwerwiegenden Exazerbationen in den Studien RENEW und REVOLENS zum Monat zwölf vor, welche in einer Metaanalyse für die Patientenpopulation  $RV \geq 225\%$ /Soll zusammengefasst werden konnten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Coilgruppe und der Kontrollgruppe.

**Schwerwiegende UE - COPD Verschlimmerung**



**Abbildung 4: Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe  $RV \geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE COPD Verschlimmerung/Exazerbation**

Für das SUE COPD Verschlimmerung/Exazerbation ergibt sich damit in der Metaanalyse für das Patientenkollektiv  $RV \geq 225\%$ /Soll kein geringerer oder größerer Schaden. Somit kann auch kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden abgeleitet werden.

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Ziffer 3.2.4 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens</b> (Seite 7)</p> <p>Insofern konnte zwar gezeigt werden, dass das bronchoskopische Einlage von Coils bei Patientinnen und Patienten mit einem schweren Lungenemphysem zu einer Lungenvolumenreduktion führt und insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Lungenüberblähung zur signifikanten Verringerung von Dyspnoe, zur verbesserten körperlichen Belastbarkeit, zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu verbesserten Lungenfunktionsparametern führt. Demgegenüber stehen aber Anhaltspunkte bzw. Schäden hinsichtlich von Exazerbationen bzw. im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen. Auch sind Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie mit Coils nur teilweise etabliert. Der G-BA kommt daher zu der Einschätzung, dass für die Anwendung von Coils beim schweren Lungenemphysem gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich ist.</p> <p><b>Ersetzung:</b> Für Patienten mit einem RV <math>\geq 225\%</math>/Soll, die nicht für eine chirurgische Intervention oder Ventile in Frage kommen, ist ein Nut-</p>	<p><b>Für die Patientenpopulation</b> mit RV <math>\geq 225\%</math>/Soll, die nicht für eine chirurgische Intervention oder Ventile in Frage kommen, ist durch eine Metaanalyse (Evidenzlevel 1a) aus RCTs (Evidenzlevel 1b) ein Beleg (höchste Aussagesicherheit) für einen Nutzen festgestellt worden. Das höchste Evidenzlevel in Kombination mit der höchsten Aussagesicherheit bzgl. eines Nutzens muss insoweit zum Einschluss in die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung führen.</p> <p><b>Ein Aussetzen des Methodenbewertungsverfahrens</b> aufgrund laufender Studien und die Feststellung des Potentials einer erforderlichen Behandlungsalternative kommen allenfalls für das Patientenkollektiv mit einem RV <math>&lt; 225\%</math>/Soll in Betracht.</p> <p>Dem G-BA liegt die Metaanalyse aus zwei RCTs (REVOLENS und RENEW) zu den Patienten mit einem RV <math>\geq 225\%</math>/Soll zum Zwölf-Monatsnachbeobachtungszeitpunkt vor. Eine solche Metaanalyse wird sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA der höchst möglichen Evidenzstufe zugeordnet.</p> <p>Die Wertigkeit von Studien wird anhand zahlreicher Kriterien bemessen. Ein RCT mit hoher Ergebnissicherheit stellt dabei die Evidenzstufe 1b dar, Metaanalysen aus RCTs mit überwiegend hoher Ergebnissicherheit die höchstmögliche Evidenzstufe 1a. Für die Ergebnissicherheit wird dabei bewertet, ob ein hohes oder niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial liegt eine hohe Ergebnissicherheit vor, bei hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige Ergebnissicherheit. Liegen mindestens zwei RCTs vor, ist die Ergebnissicherheit mehrheitlich hoch und sind die Effekte gleichgerichtet, so kann ein Beleg abgeleitet werden, bei mehrheitlich mäßiger Ergebnissicherheit und gleichgerichteten Effekten ein Hinweis.</p> <p>Kriterien für die Bewertung der Ergebnissicherheit bei RCTs sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Studiendesign</li> <li>• die designspezifische und durch die konkrete Durchführung bestimmte interne Validität der Studien,</li> <li>• die Größe eines zu erwartenden bzw. beobachteten Effekts.</li> </ul> <p>Das IQWiG sieht in der Nutzenbewertung RCTs als den Goldstandard (IQWiG 2017b). Für Metaanalysen ist dann die Konsistenz der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien relevant. Ist die Konsistenz gegeben, so wird die höchste Evidenzstufe 1a erreicht.</p> <p>Alle drei vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – RESET, RENEW und REVOLENS – weisen eine hohe Qualität und Ergebnissicherheit auf. Alle drei Studien wurden multizentrisch, randomisiert und kontrolliert durchgeführt. Die Kontrolle war in allen drei Studien BSC. Um die interne Validität der Metaanalyse weiter</p>

19.07.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

zen durch eine Metaanalyse und insgesamt drei RCTs hinreichend belegt. Für die Kohorte mit einem RV  $\geq 225\%$ /Soll ergeben sich zusammenfassend zwei Hinweise auf und ein Beleg für einen Nutzen, welchen ein Anhaltspunkt und ein Beleg für einen Schaden gegenüberstehen. Es überwiegen in dieser Kohorte damit die Nutzen- gegenüber den Schadensaspekten.

Für das Patientenkollektiv mit einem RV  $< 225\%$ /Soll ergibt sich ein teilweise anderes Bild. Das IQWiG sah hier einen Hinweis auf und einen Anhaltspunkt für einen Nutzen, jedoch auch einen Beleg und einen Anhaltspunkt für einen Schaden. Der G-BA kommt daher zu der Einschätzung, dass für die Anwendung von Coils bei Patienten mit einem RV  $< 225\%$ /Soll gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich ist.

**Begründung**

auszubauen, ist eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien notwendig. Die Studiendauer von RENEW und REVOLENS beträgt in beiden Fällen zwölf Monate. Da die Studiendauer von RESET kürzer ist, wurde diese Studie nicht in die Metaanalyse einbezogen. Die Studien RENEW und REVOLENS unterschieden sich nur in einem Merkmal voneinander: Da in der REVOLENS-Studie nur Patienten mit einem RV zu Baseline von mindestens 220%/Soll eingeschlossen wurden, in die RENEW-Studie aber Patienten mit einem RV zu Baseline von mindestens 175%/Soll, wurde für die Metaanalyse nur die Subgruppe der Patienten mit einem RV zu Baseline von mindestens 225%/Soll aus der RENEW-Studie eingeschlossen. Dieser Grenzwert leitet sich aus der a priori für die RENEW-Studie geplanten Subgruppenanalyse nach RV zu Baseline ab. Die Studien waren nach Anpassung der Patientenpopulation hinreichend ähnlich für eine Metaanalyse. Die Metaanalyse zeigte statistisch signifikante Verbesserungen in den patientenrelevanten Endpunkten 6MWT, SGRQ und mMRC und wurde vom IQWiG in die Bewertung einbezogen.

Die Beobachtungszeit von zwölf Monaten in den RCTs RENEW und REVOLENS geht über die der Studien anderer bronchoskopischer Verfahren deutlich hinaus und unterstreicht die gute Evidenzlage für die Coils in der Lungenvolumenreduktion. Die interne Validität ist durch die gleichgerichteten Ergebnisse in allen Endpunkten bestätigt. In den drei RCTs waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen und die Ergebnisse der Metaanalyse mit denen der Hauptanalyse in den untersuchten Endpunkten konsistent. Es zeigten sich signifikante Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten mit zum Teil sehr deutlichen positiven Effekten zu Gunsten der Coils im Vergleich zu BSC.

Zusammenfassend ergibt sich damit folgendes Bild für die Evidenzlage laut IQWiG Abschlussbericht:

**Tabelle 4: Evidenzlage für Coils in den Teilpopulationen RV  $< 225\%$ /Soll und RV  $\geq 225\%$ /Soll laut IQWiG Abschlussbericht (IQWiG 2017a)**

Gesamte Patientenpopulation	
RV $< 225\%$ /Soll	RV $\geq 225\%$ /Soll
Hinweis Nutzen Atemnot (mMRC)	
Anhaltspunkt Nutzen QoL (SGRQ)	Hinweis Nutzen QoL (SGRQ)
	Beleg Nutzen körperliche Belastbarkeit (6MWT)
Anhaltspunkt für Schaden (Exazerbation)	
Beleg Schaden (weitere unerwünschte Ereignisse)	

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	<p>Betrachtet man zwei getrennte Subpopulationen, <math>RV &lt; 225\%/Soll</math> und <math>RV \geq 225\%/Soll</math>, so lässt sich wie folgt differenzieren:</p> <p>Für die Kohorte mit einem <math>RV \geq 225\%/Soll</math> ergeben sich zusammenfassend <b>zwei Hinweise auf</b> und <b>ein Beleg für einen Nutzen</b>, welchen ein Anhaltspunkt und ein Beleg für einen Schaden gegenüberstehen. Es überwiegen in dieser Kohorte damit die Nutzen- gegenüber den Schadensaspekten. Aufgrund der Evidenzlage ist es – auch ohne Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme gemachten Kommentare zur Bewertung von anderen Nutzen- und Schadensaspekten – wissenschaftlich nicht haltbar, die Methodenbewertung für dieses Patientenkollektiv (<math>RV \geq 225\%/Soll</math>) auszusetzen. Für andere Methoden, bei denen der G-BA das Verfahren ausgesetzt hat, wurden entweder keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht oder lediglich Surrogatparameter erhoben oder es lagen keine RCTs vor (vgl. G-BA 2016b). Diese Aspekte sind bei den vorliegenden Studien und der Metaanalyse jedoch unproblematisch. Für ein weiteres Verfahren, für das der G-BA den Nutzen festgestellt hat, lagen lediglich mehrere RCTs (Evidenzlevel 1b) vor, die aber aufgrund ihres Studiendesigns (z.B. monozentrisch vs. multizentrisch, unterschiedliche Einschlusskriterien, unterschiedliche Behandlungsstrategie, unterschiedliche Nachbeobachtungszeit) nicht in eine Metaanalyse zusammengeführt werden konnten (vgl. G-BA 2018a). Aus methodischen Erwägungen heraus ist es inkonsistent, ein Verfahren in derselben Indikation mit einem höheren Evidenzlevel 1a auszusetzen.</p> <p>Allein für das Patientenkollektiv mit einem <math>RV &lt; 225\%/Soll</math> ergibt sich ein teilweise anderes Bild. Das IQWiG sah hier einen <b>Hinweis auf</b> und <b>einen Anhaltspunkt für einen Nutzen</b>, jedoch auch einen Beleg und einen Anhaltspunkt für einen Schaden. Die weiteren Ausführungen in dieser Stellungnahme zeigen weitere Endpunkte mit Anhaltspunkt/Beleg für einen Nutzen in der Gesamtpopulation (vgl. Ausführungen zu mMRC und 6MWT). Die REVOLENS-Studie schloss Patienten ab einem <math>RV \geq 220\%/Soll</math> ein, weshalb lediglich die Kohorte mit <math>RV &lt; 225\%/Soll</math> aus der RENEW-Studie und die Daten der RESET-Studie für dieses Patientenkollektiv zur Verfügung stehen. Dies entspricht somit dem Evidenzlevel 1b, d.h. mehrere RCTs, die aufgrund ihrer Nachbeobachtungszeit (RESET drei Monate, RENEW zwölf Monate) nicht in einer Metaanalyse zusammengeführt werden können. Aus diesem Grund kann man allenfalls in dieser Subpopulation noch von einer erweiterungsbedürftigen Evidenz sprechen, jedoch ist bei einem Evidenzlevel 1b mit gleichgerichteten Effekten und patientenrelevanten, statistisch signifikanten Endpunkten zumindest das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative zu bejahen.</p> <p>Wenn den entsprechenden Ausführungen zu den Endpunkten 6MWT, mMRC und Exazerbationen in dieser Stellungnahme gefolgt werden würde, ergäbe sich damit zusammenfassend folgendes Bild:</p>

19.07.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

**Begründung**

Tabelle 5: Evidenzlage für Coils in den Teilpopulationen RV < 225%/Soll und RV ≥ 225%/Soll, ergänzende Kommentare der Stellungnahme

Gesamte Patientenpopulation	
RV < 225%/Soll	RV ≥ 225%/Soll
<i>Hinweis Nutzen Atemnot (mMRC)</i>	
<i>Anhaltspunkt Nutzen (6MWT)</i>	
Anhaltspunkt Nutzen QoL (SGRQ)	Hinweis Nutzen QoL (SGRQ)
	Beleg Nutzen körperliche Belastbarkeit (6MWT)
	<i>Beleg Nutzen Atemnot (mMRC)</i>
Beleg Schaden (weitere unerwünschte Ereignisse)	

Für die Patientenpopulation RV ≥ 225%/Soll ergeben sich zwei Belege (mMRC und 6MWT) für und ein Hinweis (SGRQ) auf Nutzen, welchen ein Beleg für Schaden gegenübersteht.

Für die Gesamtpopulation respektive der Patientenpopulation RV < 225%/Soll ein Hinweis (mMRC) auf und zwei Anhaltspunkte (SGRQ und 6MWT) für Nutzen und ein Beleg für Schaden.

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Ziffer 3.2.4 – Zusammenfassende Bewertung des Nutzens</b> (Seite 7)</p> <p>Insbesondere von der laufenden Studie ELEVATE ist aufgrund des zum gegenwärtigen Zeitpunkt bekannten Studiendesigns und aufgrund der geplanten hohen Patientenzahl von 210 Patientinnen oder Patienten zu erwarten, dass sie den Evidenzkörper zu den bereits vorhandenen Daten der insgesamt 462 aus den Studien REVOLENS, RENEW und RESET untersuchten Patientinnen und Patienten deutlich und maßgeblich verbreitern wird. Es ist daher davon auszugehen, dass nach Vorliegen der Ergebnisse eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein wird.</p> <p><b>Änderung:</b> Insbesondere vor der laufenden Studie ELEVATE ist aufgrund des zum gegenwärtigen Zeitpunkt bekannten Studiendesigns <b>mit einem Einschlusskriterium RV ≥ 200%/Soll</b> und aufgrund der geplanten hohen Patientenzahl von 210 Patientinnen oder Patienten zu erwarten, dass sie den Evidenzkörper <b>für die Patienten mit einem RV &lt; 225%/Soll</b> verbreitern wird. Es ist daher davon auszugehen, dass nach Vorliegen der Ergebnisse eine abschließende Nutzenbewertung <b>auch</b></p>	<p><b><u>ELEVATE ist eine relevante laufende Studie</u></b> für das Patientenkollektiv RV ≥ 200%/Soll und wird weitere Erkenntnisse bzgl. gesundheitsökonomischer Endpunkte, wie EQ5D (EuroQoL Group 5D Fragebogen), für die Gesamtpopulation ergeben. Sie wurde geplant, um einen unteren Schwellenwert bezogen auf das RV für das Ansprechen der Patienten zu etablieren. Allerdings wird sie nicht das Evidenzlevel einer Metaanalyse mit Zwölf-Monatsdaten für das Patientenkollektiv RV ≥ 225%/Soll erhöhen können.</p> <p>Der G-BA führt in seinen tragenden Gründen aus, dass insbesondere vor dem Hintergrund einer laufenden Studie (ELEVATE), das Verfahren zur Methodenbewertung auszusetzen sei. Gemäß seiner Verfahrensordnung setzt der G-BA eine Methodenbewertung dann aus, wenn aufgrund laufender Studien zu erwarten ist, dass sich die Evidenz für die entsprechende Studienpopulation erweitert (G-BA 2018b).</p> <p>Nach Abschluss der RENEW Studie wurden weitere post-hoc Auswertungen durchgeführt, die ergaben, dass möglicherweise nicht erst bei einem RV ≥ 225%/Soll sondern schon ab einem RV ≥ 200%/Soll von einem besserem Ansprechen auszugehen ist. Entsprechende Signale ließen sich in den Endpunkten forciertes expiratorisches Volumen (FEV<sub>1</sub>) und SGRQ ab einem RV ≥ 200%/Soll beobachten (Scirba 2016b). Das Unternehmen hat sich vor diesem Hintergrund entschlossen, ein weiteres RCT (ELEVATE) aufzusetzen, um genau diesen Aspekt zu untersuchen. Als Einschlusskriterium für diese neue Studie wurde das RV auf ≥ 200%/Soll festgesetzt. Dies entspricht der Empfehlung in der S2k Leitlinie als auch der Vorgabe eines Expertenkonsensus und den entsprechenden Signalen der post-hoc Auswertungen (Scirba 2016b; Slebos 2018; Vogelmeier 2018). In ELEVATE wird deshalb auch eine Zwischenanalyse geplant, um die Patienten in der Subgruppe RV 200-225%/Soll gesondert auszuwerten. Dies soll dazu beitragen, einen belastbaren unteren Schwellenwert für das Ansprechen der Patienten zu etablieren. Darüber hinaus wird ELEVATE noch weitere Endpunkte untersuchen, die zuvor noch nicht erhoben wurden. So sieht das Protokoll die Erhebung des EQ5D vor. Dieser Endpunkt in Kombination mit validen patientenrelevanten Endpunkten wie SGRQ oder 6MWT, als auch lungenfunktionellen Kriterien wie FEV<sub>1</sub>, ist notwendig, um lokalen Anforderungen in anderen Märkten gerecht zu werden (ClinicalTrials.gov 2018).</p> <p>Eine qualitative Erweiterung der Evidenz für das Patientenkollektiv RV ≥ 225%/Soll ist von ELEVATE nicht zu erwarten. So ist zwar ein Zwei-Jahres-Follow-Up geplant, aber die randomisierte kontrollierte Phase wird nach sechs Monaten abgeschlossen sein und den Patienten wird dann ein Cross Over angeboten. Aus ethischen Gründen kann das Cross-Over nicht erst nach zwölf Monaten erfolgen, da damit hochsymptomatischen Patienten eine grundsätzlich verfügbare Behandlungsalternative unzumutbar lange vorenthalten werden würde. Aufgrund der Einschlusskriterien (RV ≥ 200%/Soll) und der Nachbeobachtungszeit (sechs Monate) wird es jedoch nicht möglich sein, die Metaanalyse zu aktualisieren.</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>für diese Subpopulation möglich sein wird.</p>	<p>Die Fokussierung auf die Zahl der in Studien eingeschlossenen Patienten in der zitierten Passage suggeriert ferner, dass lediglich die Quantität einer Studie eine Aussage über deren klinische Relevanz zulässt. Wie der G-BA in mehreren Beschlüssen und seiner Verfahrensordnung dargestellt hat, haben die Methodik, das Evidenzlevel und die Beobachtungszeiten einer Studie jedoch eine höhere Relevanz als die bloße Patientenzahl. Laut IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2017b) sind die Kriterien für die Bewertung der Ergebnissicherheit bei RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• das Studiendesign</li> <li>• die designspezifische und durch die konkrete Durchführung bestimmte interne Validität der Studien,</li> <li>• die Größe eines zu erwartenden bzw. beobachteten Effekts.</li> </ul> <p>Alle drei vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – RESET, RENEW und REVOLENS – und die Metaanalyse weisen eine hohe Qualität und Ergebnissicherheit auf. Die eingeschlossenen Patienten aufzuführen, ohne auf die Methodik oder die konkreten Einschlusskriterien einzugehen, verkürzt den Sachverhalt in missverständlicher Weise.</p>
<p><b>Ziffer 3.3 – Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</b> (Seite 8)</p> <p>Zwar steht mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion und der bronchoskopischen Einlage von Ventilen Verfahren zur Verfügung, deren Einsatz auf einer vergleichsweise umfangreichen Datenbasis beruht und daher gegenwärtig als primäre Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungemphysem und ausgeschöpften konservativen Therapieoptionen angesehen werden. Die chirurgische Lungenvolumen-</p>	<p><b>Die Prävalenz des fortgeschrittenen Emphysems (COPD GOLD III/IV) beträgt schätzungsweise 11.000 Patienten. Von diesen Patienten kommen ca. 500 pro Jahr für eine BLVR mittels Coils in Frage.</b></p> <p>Innerhalb der COPD spricht man über zwei maßgebliche Phänotypen, die chronische Bronchitis und das Lungemphysem. Die Gesamtprävalenz der COPD ist besonders in der älteren Bevölkerung hoch (Feenstra 2001). Eine Studie von Geldmacher et al. bewertet die epidemiologischen Merkmale der COPD nach unterschiedlichem Schweregrad (COPD GOLD) und stellt fest, dass in Deutschland eine Prävalenz von 0,8% für die schwere COPD GOLD III und IV vorliegt (Geldmacher 2008). Eine Metaanalyse von Halbert et al. versucht, die globale Prävalenzrate des Emphysems zu quantifizieren und kommt zu einer abschließenden Schätzung von 1,8% (Halbert 2006). Basierend auf dieser Metaanalyse kann geschätzt werden, dass die Anzahl der Patienten mit Emphysem in Deutschland bei ca. 1,5 Millionen liegt (vgl. Tabelle 6). Bezieht man aber den Schweregrad der Erkrankung mit ein und geht von einer Gleichverteilung innerhalb der unterschiedlichen Phänotypen aus, errechnet sich eine Prävalenz von ca. 11.000 Patienten mit fortgeschrittener COPD und einem Emphysem in Deutschland.</p>

19.07.2018

**Stellungnahme / Änderungsvorschlag**

reduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

**Ergänzung:**

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen, **womit sie je nach betrachtetem Lungenflügel für 50 -90% der Patienten nicht in Betracht kommt.** Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist die Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion **und die einzige derzeit verfügbare Behandlungsalternative. Gemäß den Behandlungszahlen der letzten Jahre wurde im Schnitt etwa ein Viertel der BLVR-Patienten mit Coils behandelt.**

**Begründung**

**Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit Emphysem und COPD GOLD III/IV in Deutschland**

Bevölkerung in Deutschland	82.162.000
Emphysemprävalenz (1,8% der Bevölkerung)	1.479.000
COPD GOLD III/IV und Emphysem (0,8% der Emphysemprävalenz)	11.832

Quelle: eigene Berechnung

Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-basierte Qualitätsstrukturdaten des G-BA weisen darauf hin, dass sich ca. 1.500 bis 2.000 Patienten pro Jahr einem bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren unterziehen. Für diese Berechnung wurden BLVR-spezifische OPS Codes identifiziert und ausgewertet. Diese Analyse musste die Prozeduren mittels Dampf und Schaum jedoch noch unberücksichtigt lassen, da diese Methoden zum Zeitpunkt der Datenerhebung bis zum Jahre 2016 auf dem deutschen Markt teilweise noch nicht verfügbar waren oder nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurden. Auch die Anzahl der chirurgischen Lungenvolumenreduktionsverfahren ließ sich nicht ermitteln, da dieser Methode kein spezifischer OPS Code eindeutig zugeordnet werden kann. Die Auswertung zeigt, dass im Jahr 2016 1.465 Patienten eine BLVR erhalten haben (Tabelle 7). Ca. 75% der Patienten wurde mit Ventilen und 25% mit Coils behandelt (Pietzsch 2018).

**Tabelle 7: Anzahl der mit Ventilen und Coils behandelten Lungenemphysem-Patienten in Deutschland, 2012-2016**

Anzahl der behandelten Patienten	2012	2013	2014	2015	2016
Ventile	1.059	1.475	1.219	1.174	1.106
Coils	188	429	529	495	359
Gesamt	1.247	1.904	1.748	1.669	1.465

Quelle: Pietzsch 2018, adaptiert



19.07.2018

## Stellungnahme / Änderungsvorschlag

## Begründung

**Die BLVR mittels Coils ist medizinisch erforderlich**, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysepatienten zu schließen, die weder für eine chirurgische LVR noch für eine BLVR mittels Ventilen geeignet sind. Eine BLVR mittels Ventilen kommt insbesondere bei Vorliegen kollateraler Ventilation nicht in Betracht. Die Prävalenz der kollateralen Ventilation bei COPD liegt je nach betrachtetem Lungenflügel zwischen 50 und 90%.

Vor diesem Hintergrund begrüßen wir die Einschätzung des G-BA, dass mit der BLVR erstmals Methoden für Patientinnen und Patienten angeboten werden, für die bislang keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen. Dabei sind die BLVR mittels Ventilen und die BLVR mittels Coils zwei Methoden, die komplementär dazu beitragen, diese Versorgungslücke zu schließen.

Liegt bei einem Patienten kollaterale Ventilation vor, kommt der Patient für die Ventil-Therapie nicht in Frage. Dies bedeutet, dass für Patienten mit inkompletten Fissuren weiterhin eine Versorgungslücke besteht, die derzeit nur durch die Behandlung mit Coils geschlossen werden kann, da diese unabhängig von kollateraler Ventilation einsetzbar sind. Der Anteil der COPD Patienten mit kollateraler Ventilation aufgrund nicht intakter Fissuren ist sehr hoch und somit ist trotz der Verfügbarkeit der Ventile immer noch von einer relevanten Versorgungslücke auszugehen.

Eine Studie zur Fissurenintegrität beschreibt die Prävalenz von inkompletten Fissuren, die anhand von hochauflösenden Computertomografien ausgewertet wurden (Koenigkam-Santos 2013). Nur 9 von 247 untersuchten Patienten hatten beidseits intakte Fissuren. Die Studie stellt die Prävalenz der kollateralen Ventilation für Patienten aller COPD GOLD-Kategorien wie folgt dar (Tabelle 8):

**Tabelle 8: Prävalenz kollaterale Ventilation in Bezug zu GOLD Kategorien (N Patienten und Anteil)**

GOLD Kategorie	Fissura obliqua rechts	Fissura horizontalis rechts	Fissura obliqua links
0	52 (85%)	58 (95%)	30 (49%)
1	28 (82%)	28 (82%)	15 (44%)
2	39 (81%)	44 (92%)	28 (58%)
3	40 (77%)	43 (83%)	26 (50%)
4	40 (77%)	46 (86%)	25 (48%)
<b>Alle</b>	199 (81%)	219 (89%)	124 (50%)

Quelle: Koenigkam-Santos 2013, Tabelle 3, übersetzt

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	Auch die VENT Studie zu den Ventilen zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass nur ca. 38% der Patienten in der mit Ventilen behandelten Gruppe (68/179) und 44% in der Kontrollgruppe (33/75) intakte Fissuren aufwiesen. Damit lag bei mehr als 50% der Patienten eine kollaterale Ventilation vor (Scirba 2010).
<p><b>Ziffer 3.4 – Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit</b> (Seite 8)</p> <p>Die bronchoskopische LVR erfordert bei der Indikationsstellung eine sorgfältige Auswahl von Patientinnen und Patienten mit schwerer Atemnot, reduzierter Belastungstoleranz und reduziertem Allgemeinzustand. Die Invasivität des Eingriffs, die Notwendigkeit einer intensiven peri- und postinterventionellen Überwachung sowie eine notwendig gute Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (u. a. Pneumologie, Radiologie) begründen, dass die bronchoskopische LVR ausschließlich in der stationären Versorgung durchgeführt werden kann.</p> <p><b><u>Ergänzung:</u></b> Die BLVR mittels Coils wird in den einschlägigen Leitlinien (S2K, COPD GOLD) und Behandlungsalgorithmen (Slebos 2018, LEBB) als Behandlungsoption bei den stark überblähten (RV ≥ 200-225%/Soll) Patienten mit kollateraler Ventilation aufgeführt.</p>	<p><b>Die BLVR mittels Coils</b> wird in den einschlägigen Leitlinien (S2k, COPD GOLD) und Behandlungsalgorithmen (Slebos 2018, Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V.) als Behandlungsoption bei den stark überblähten (RV≥200%/Soll bzw. RV≥225%/Soll) Patienten mit kollateraler Ventilation aufgeführt.</p> <p>Die einschlägige S2k Leitlinie der DGP macht konkrete Vorgaben zur Patientenselektion:</p> <p><i>“Den [BLVR] Verfahren ist gemeinsam, dass sie nur bei einem ausgeprägtem Lungenemphysem mit einem forcierten expiratorischen Volumen (FEV1) von &lt; 45% des Solls nach Bronchodilatatorgabe sowie einer Lungenüberblähung mit einem Residualvolumen von ≥ 175-200% des Solls eingesetzt werden sollen. In Abhängigkeit von der Emphysemverteilung, die durch eine Dünnschichtcomputertomographie mit Hilfe unterschiedlicher Softwareprogramme quantifiziert und analysiert werden sollte, kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz.“</i> (Vogelmeier 2018).</p> <p>Im weiteren Verlauf wird die Selektion für die unterschiedlichen Verfahren dargestellt (Abbildung 5). So soll nach Feststellung des Grades der Überblähung (RV) und der Überprüfung der Fissuren (kollaterale Ventilation) anhand dieser Kriterien entschieden werden, welches Verfahren zur Anwendung kommt. Die Fachgesellschaft empfiehlt gerade bei sehr stark überblähten Patienten (RV ≥ 225%/Soll) und inkompletten Fissuren die Einlage von Coils.</p>

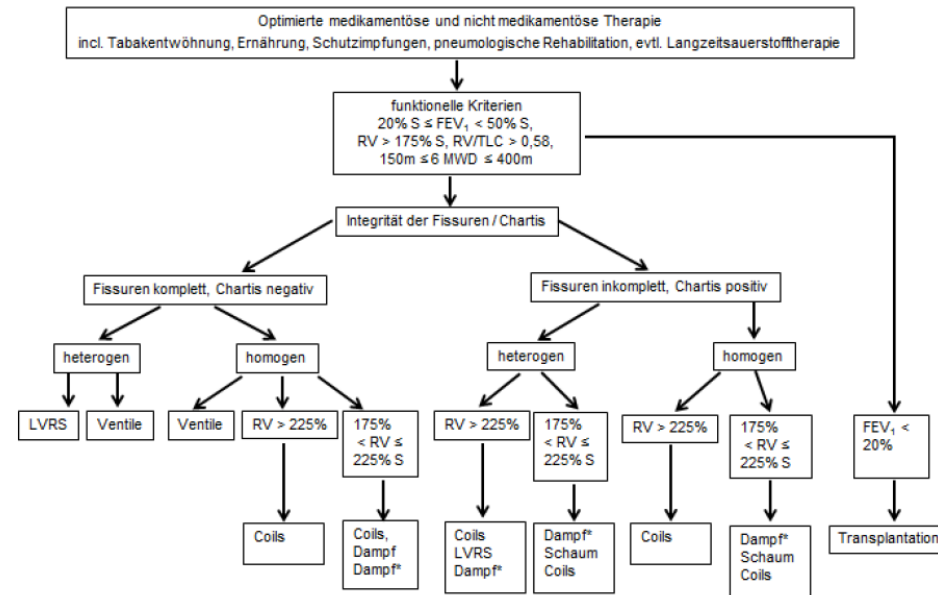


Abbildung 5: Differentialindikatoren für interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems

Quelle: Vogelmeier 2018

Auch das Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V. (LEBB) empfiehlt einen ähnlichen Behandlungsalgorithmus und stellt bei Patienten mit kollateraler Ventilation die Behandlung mit Coils als Option vor (LEBB 2018).

Darüber hinaus werden Coils seit 2017 im GOLD Report als Behandlungsalternative aufgeführt. In gut selektierten Patienten, die medikamentös optimal behandelt sind, sollen BLVR Verfahren in Betracht gezogen werden. Auch hier wird draufhingewiesen, dass die Patienten stark überbläht („severe hyperinflation“) sein sollten. Bei Vorliegen einer kollateralen Ventilation und Ausschluss der chirurgischen LVR ist die Behandlung mit Coils angezeigt. Die

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	<p>BLVR mittels Coils und die BLVR mittels Ventilen werden dabei demselben Evidenzlevel B zugeordnet (GOLD 2017).</p> <p>Auch eine aktuelle Expertenempfehlung eruiert die bestmögliche Patientenselektion für eine BLVR mittels Coils. Hier wird festgestellt, dass die Patienten mit einem RV <math>\geq 200\%</math>/Soll am besten auf die Behandlung ansprechen. Dies kann aber nur gewährleistet werden, wenn die gesicherte Diagnose der Überblähung vorliegt, die Patienten pharmakologisch austherapiert sind und in einem multidisziplinären Team evaluiert worden sind, um die bestmögliche Behandlungsstrategie für den individuellen Patienten festzulegen (Slebos 2018).</p>
<p><b>Ziffer 3.2.4 – Zusammenfassende Bewertung des Nutzens</b> (Seite 7)</p> <p>In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann.</p> <p><b>Ergänzung:</b> Bis zum Abschluss der Nutzenbewertung kann die Methode damit grundsätzlich zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden.</p> <p><b>und</b></p>	<p><b>Die im Entwurf dargestellten Positionen</b> von DKG/KBV/PatV einerseits und GKV-SV andererseits, die sich im Hinblick auf die Feststellung des Potentials der Methode als erforderliche Behandlungsalternative unterscheiden, führen aufgrund der jüngsten BSG-Rechtsprechung beide faktisch zum Ausschluss der BLVR mittels Coils aus dem Leistungskatalog der GKV, obwohl der G-BA einen Beleg für den Nutzen und die Notwendigkeit der Methode feststellt.</p> <p>Das Bundessozialgericht (BSG) nimmt im Lichte seines Verständnisses des Qualitätsgebots gemäß § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V eine sinnentleerende Auslegung des § 137c SGB V vor. Bereits zur alten Rechtslage vor Inkrafttreten des Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VSG) am 23. Juli 2015 hat es mit seinem Urteil vom 17. Dezember 2013 (B 1 KR 70/12 R) den Grundstein für seine jüngste Rechtsprechung gelegt. Wörtlich heißt es in der Entscheidung:</p> <p><i>„Die Regelung des § 137c SGB V darf nicht über ihren Wortlaut hinaus im Sinne einer generellen Erlaubnis aller beliebigen Methoden für das Krankenhaus bis zum Erlass eines Verbots nach § 137c SGB V ausgelegt werden. Sie normiert vielmehr einen bloßen Verbotsvorbehalt (...). Sie setzt die Geltung des alle Naturalleistungsbereiche erfassenden Qualitätsgebots (§ 2 Abs 1 S 3 SGB V) auch im stationären Bereich nicht außer Kraft.“</i></p> <p>Diese Rechtsprechung hat den Gesetzgeber seinerzeit dazu veranlasst, mit dem GKV-VSG einen neuen Absatz 3 in den § 137c SGB V einzufügen, um so seinem Kernanliegen zur Durchsetzung zu verhelfen und für Patientinnen und Patienten im stationären Bereich den Zugang zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten zu sichern, soweit diese das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. In § 137c Abs. 3 S. 1 SGB V heißt es nunmehr, dass</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Ziffer –3.6 Gesamtabwägung</b> (Seite 9)</p> <p>Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Spiralen (Coils) bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können, noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.</p> <p><b>Ergänzung:</b> Bis zum Abschluss der Nutzenbewertung kann die Methode damit grundsätzlich zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden.</p>	<p><i>„Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, zu denen der Gemeinsame Bundesausschuss bisher keine Ausschlussentscheidung getroffen hat, im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden dürfen, wenn sie das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist.“</i></p> <p>Nach Satz 2 der Norm gilt dies ausdrücklich auch für Methoden, deren Bewertung noch nicht abgeschlossen ist, wie es bei einer Aussetzung des Verfahrens für die BLVR mittels Coils der Fall wäre.</p> <p>In der Gesetzesbegründung wird § 137c SGB V ausdrücklich als Konkretisierung des Qualitätsgebots beschrieben und zu seinem Regelungszweck Folgendes ausgeführt:</p> <p><i>„Bis zum Vorliegen dieser Erkenntnisse und einer abschließenden Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bleibt es dabei, dass die Methode im Krankenhaus angewandt werden kann, insbesondere damit sie zur Versorgung der typischerweise schwerer erkrankten Versicherten mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen weiterhin zur Verfügung steht. Insoweit handelt es sich um eine Konkretisierung des allgemeinen Qualitätsgebots des § 2 Absatz 1 Satz 2.</i></p> <p><i>(...) Im neuen Absatz 3 wird daher nun ausdrücklich geregelt, dass innovative Methoden, für die der Gemeinsame Bundesausschuss noch keine Entscheidung getroffen hat, im Rahmen einer nach § 39 erforderlichen Krankenhausbehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden können.“</i></p> <p>Trotz des Wortlautes des § 137c Abs. 3 SGB V sowie der ausdrücklichen Begründung hat das BSG im Rahmen einer verfassungsrechtlich äußerst problematischen Rechtsfortbildung contra legem kürzlich an seiner bisherigen Auslegung des § 137c SGB V festgehalten und diese durch Urteil vom 24. April 2018 (Az. B 1 KR 10/17 R) ausdrücklich auch für die neue Rechtslage fortgeschrieben:</p> <p><i>„Abgesehen von der speziell geregelten Modifizierung durch die zeitlich begrenzte Erprobung (§ 137e SGB V) noch nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechender Methoden verbleibt es auch im stationären Sektor beim Qualitätsgebot des § 2 Abs. 1 S 3 SGB V.“</i></p> <p><i>„Nach Wortlaut und Regelungssystem ändert auch die Norm des § 137c Abs. 3 S 1 und 2 SGB V an den Anforderungen des Anspruchs Versicherter auf Krankenhausbehandlung nichts.“</i></p> <p><i>„Soweit die Gesetzesmaterialien zu einem von Vorstehendem abweichenden Ergebnis führen, vermag der erkennende Senat dem nicht zu folgen. Gesetzesmaterialien sind mit Vorsicht, nur unterstützend und insgesamt nur insofern heranzuziehen, als sie auf einen objektiven Gesetzesinhalt schließen lassen und im Gesetzeswortlaut einen Niederschlag gefunden haben. Daran fehlt es.“</i></p>

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>19.07.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	<p>Diese offene Missachtung des gesetzgeberischen Willens führt dazu, dass für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem und ausgeschöpften konservativen Therapieoptionen, die weder für die chirurgische Lungenvolumenreduktion noch für die Ventiltherapie in Frage kommen, nach derzeitigem Beschlussentwurf, ein „weiteres erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion“ künftig nicht mehr zur Verfügung stünde, obwohl der G-BA einen Beleg, also die höchste Aussagesicherheit, für Nutzen für diese Methode feststellt. Während eine abschließende Klarstellung zur Durchsetzung des Normzwecks dem Gesetzgeber obliegt, schlagen wir vor, dass der G-BA zumindest eine Klarstellung der Rechtsfolge seines Beschlusses in die Begründung aufnimmt.</p>

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

BTG/PneumRx GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil.</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

## Literaturverzeichnis

1. ClinicalTrials.gov 2017. *Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz: Clinical Study to Evaluate the Exercise Capacity in Patients With Severe Emphysema Treated With Coils (CYCLONE)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02879331. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02879331?term=NCT02879331&rank=1&view=record>, abgerufen am: 18.07.2018.
2. ClinicalTrials.gov 2018. *PneumRx, Inc.: Study of PneumRx Endobronchial Coil System in Treatment of Subjects With Severe Emphysema (ELEVATE)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03360396. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03360396#wrapper>, abgerufen am: 18.07.2018.F
3. Deslée G., Leroy S., Perotin J. M. et al. 2017. *Two-year follow-up after endobronchial coil treatment in emphysema: results from the REVOLENS study*. The European respiratory journal 50 (6), S. 1–4.
4. Deslée G., Mal H., Dutau H. et al. 2016. *Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema*. JAMA 315 (2), S. 175–184.
5. Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) 2018. *S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Spontanpneumothorax und postinterventionellem Pneumothorax: Registernummer 010 - 007*. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/010\\_Thoraxchirurgie/010-007a1\\_S3\\_Spontanpneumothorax-postinterventioneller-Pneumothorax-Diagnostik-Therapie\\_2018-03.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/010_Thoraxchirurgie/010-007a1_S3_Spontanpneumothorax-postinterventioneller-Pneumothorax-Diagnostik-Therapie_2018-03.pdf), abgerufen am: 13.06.2018.
6. Dutau H., Bourru D., Guinde J. et al. 2016. *Successful Late Removal of Endobronchial Coils*. Chest 150 (6), S. e143-e145.
7. Feenstra T. L., Genugten M. L. van, Hoogenveen R. T. et al. 2001. *The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 164 (4), S. 590–596.
8. Geldmacher H., Biller H., Herbst A. et al. 2008. *Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland*. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 133 (50), S. 2609–2614.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium*. Vorgangsnummer 2016-02-01-D-210. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3895/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Umeclidinium\\_D-210\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3895/2016-07-21_AM-RL-XII_Umeclidinium_D-210_TrG.pdf), abgerufen am: 18.07.2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4068/2016-11-24\\_KHMe-RL\\_Einsatz-AK-medikamentenbeschichtete-Stents\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4068/2016-11-24_KHMe-RL_Einsatz-AK-medikamentenbeschichtete-Stents_TrG.pdf), abgerufen am: 18.07.2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem*. Stand 30.05.2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im*



Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1, in Kraft getreten am 5. Juli 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO\\_2018-03-16\\_iK-2018-07-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf), abgerufen am: 18.07.2018.

13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report*. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>, abgerufen am: 18.07.2018.
14. Gompelmann D., Benjamin N., Kontogianni K. et al. 2016. *Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Volume 11, S. 3093–3099.
15. Halbert R. J., Natoli J. L., Gano A. et al. 2006. *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. The European respiratory journal 28 (3), S. 523–532.
16. Hartman J. E., Klooster K., Gortzak K. et al. 2015. *Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema*. Respirology (Carlton, Vic.) 20 (2), S. 319–326.
17. Hübner R. H., Grah C., Thieme C. et al. 2016. *Endoskopische Lungenvolumenreduktion: Können Ventile sicher entfernt werden?* Pneumologie 70 (S 01), S. 1–2.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *N14-04 - Vorbericht - LVR beim schweren Lungenemphysem: Version: 1.0*. Stand: 30.06.2016. Verfügbar unter: [https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjCwvjB76jcAhUGCcAKHXIrAvwQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FN14-04\\_Vorbericht\\_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf&usq=AOvVaw1wiXBU6\\_g1Y87PIL2yuYrE](https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjCwvjB76jcAhUGCcAKHXIrAvwQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FN14-04_Vorbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf&usq=AOvVaw1wiXBU6_g1Y87PIL2yuYrE), abgerufen am: 18.07.2018.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a. *Abschlussbericht Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem: IQWiG-Berichte - Nr. 487*. Auftrag: N14-04, Version 1.0, Stand 07.02.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/n14-04-verfahren-zur-lungenvolumenreduktion-beim-schweren-lungenemphysem.6508.html>, abgerufen am: 19.06.2018.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017b. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), abgerufen am: 18.07.2018.
21. Koenigkam-Santos M., Paula W. D. de, Owsijewitsch M. et al. 2013. *Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: Semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects*. European Journal of Radiology 82 (12), S. 2365–2370.
22. Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V. (LEBB) 2018. *Algorithmus 2018 - 01.02.2018*. Data on file.
23. Pietzsch J. B., Busca R., Rott C. et al. 2018. *Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for other European Countries*. Data on file (pre-print).
24. PneumRx 2017. *Gebrauchsanweisung RePneu Coil-System (zur Lungenvolumenreduktion)*. Data on file.
25. Sciruba F. C., Criner G. J., Strange C. et al. 2016a. *Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial*. JAMA 315 (20), S. 2178–2189.

26. Scirba F. C., Criner G. J., Strange C. et al. 2016b. *Supplementary Online Content: Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial: This supplementary material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.* JAMA 315 (20), S. 2178–2189.
27. Scirba F. C., Criner G. J., Strange C. et al. 2016c. *Supplementary Online Content: Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial; Clinical Study Report Section 14.2.* Data on file.
28. Scirba F. C., Ernst A., Herth F. J.F. et al. 2010. *Supplementary Online Content: A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema: This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.* New England Journal of Medicine 363 (13), S. 1233–1244.
29. Shah P. L., Zoumot Z., Singh S. et al. 2013. *Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial.* The Lancet Respiratory Medicine 1 (3), S. 233–240.
30. Slebos D.-J., Hacken N. H. ten, Hetzel M. et al. 2018. *Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from an Expert Panel.* Respiration ePub, S. 1–11.
31. Slebos D.-J., Shah P. L., Herth F. J.F. et al. 2016. *Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction.* Respiration 93 (2), S. 1–13.
32. Valipour A., Slebos D.-J., Oliveira H. G. de et al. 2014. *Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema - Potential Mechanisms, Treatment Algorithm, and Case Examples.* Respiration 87 (6), S. 513–521.
33. Vogelmeier C., Buhl R., Burghuber O. et al. 2018. *S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): AWMF-Register Nr. 020/006.* Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html>, abgerufen am: 13.06.2018.
34. Zoumot Z., Kemp S. V., Singh S. et al. 2015. *Endobronchial coils for severe emphysema are effective up to 12 months following treatment: medium term and cross-over results from a randomised controlled trial.* PloS one 10 (4), S. e0122656.



**Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘**

<b>Bundesverband der Medizintechnik e. V. (BVMed)</b>	
<b>20. Juli 2018</b>	
<b>Stellungnahme Änderungsvorschlag</b> /	<b>Begründung</b>
Bestehender Änderungs- und Klarstellungsbedarf bzgl. Potenzialfeststellung und Rechtsfolgen der Aussetzung des Bewertungsverfahrens	<p>Der BVMed vertritt rund 220 Industrie- und Handelsunternehmen der Medizintechnikbranche. Dazu zählen eine Vielzahl von Herstellern von Medizinprodukten, die in der stationären Versorgung der GKV-Versicherten eingesetzt werden. Bei vielen dieser Verfahren geht es um neue innovative Behandlungsmethoden, die bei schwerstkranken Patienten für ein Mehr an Therapieoptionen und ein besseres Versorgungsniveau sorgen.</p> <p>Der BVMed setzt sich daher allgemein dafür ein, dass innovative neue Behandlungsverfahren und -methoden möglichst schnell und flächendeckend in die Versorgung kommen. Dies entspricht dem ausdrücklichen Willen des Gesetzgebers, der in den letzten Jahren durch eine Reihe von gesetzlichen Änderungen versucht hat, den Zugang von Innovationen weiter zu beschleunigen (z. B. § 137e SGB V, § 137c Abs. 3 SGB V).</p> <p>Den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses, wie der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu. Als untergesetzliche Normen konkretisieren sie in Umsetzung des gesetzlichen Regelungsauftrags die Leistungsrechte der Versicherten und Leistungserbringungsrechte der Krankenhäuser. Sie tragen insofern dazu bei, den Zugang von Innovationen zur stationären Versorgung zu regeln.</p> <p>Aufgrund ihrer Relevanz für die Behandlung der Versicherten in Deutschland unterliegen die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses einer Vielzahl von einfach-gesetzlichen und verfassungsrechtlichen Bindungen. Hervorzuheben ist an dieser Stelle u. a. das aus dem Rechtsstaatsprinzip (Artikel 20 Abs. 3 GG) abgeleitet <u>Gebot der Normenklarheit und Normenwahrheit</u> (hierzu. BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris), das auch und gerade bei untergesetzlichen Normen Geltung beansprucht (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris). Für alle von den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses Betroffenen, insbesondere also GKV-Versicherte, Kostenträger und Leistungserbringer, muss danach hinreichend klar sein, <u>welche rechtlichen Folgen</u> mit den jeweiligen Richtlinien für die Leistungserbringung verbunden sind.</p>

**20. Juli 2018**

Vor diesem rechtlichen Hintergrund bedarf der vorliegende Beschlussentwurf zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) bestimmter Klarstellungen, namentlich hinsichtlich (1.) der Potenzialfeststellung und (2.) der Erstattungsfolgen der Aussetzung des Bewertungsverfahrens:

### **1. Notwendigkeit einer Klarstellung zum Potenzial**

a) In dem Beschlussentwurf ist vorgesehen, dass das laufende Bewertungsverfahren für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bis zum 31. Dezember 2022 ausgesetzt wird.

Wie sich den Entwurfsgründen entnehmen lässt, basiert diese Aussetzungsentscheidung auf einer Auswertung der derzeitigen Studien- und Evidenzlage. Insgesamt kommt der Gemeinsame Bundesausschuss hierbei zur Einschätzung, dass für die Anwendung von Spiralen beim schweren Lungenemphysem gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich sei.

Wie sich ferner den Entwurfsgründen entnehmen lässt, gehen die Meinungen innerhalb des Gemeinsamen Bundesausschusses offenbar darüber auseinander, ob zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) im gegenwärtigen Verfahrensstadium das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternativen festzustellen ist.

b) Der BVMed sieht an dieser Stelle bewusst von einer Beurteilung der medizinisch-wissenschaftlichen Vertretbarkeit der Aussetzungsentscheidung ab und überlässt die Kommentierung der Studien- und Evidenzlage, die der geplanten Aussetzungsentscheidung zugrunde liegt, dem Hersteller und der medizinischen Fachgesellschaft.

Wichtig ist jedoch: Unter Zugrundelegung dieser Beurteilung des Gemeinsamen Bundesausschusses und der daran anknüpfenden Aussetzungsentscheidung ergibt sich aus unserer Sicht zwingend, dass im Aussetzungsbeschluss eine positive Potenzialfeststellung hinsichtlich der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) vorzunehmen ist:

- Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Verfahrensordnung Vorschriften geschaffen, die eine Aussetzung eines laufenden Methodenbewertungsverfahrens vorsehen. Wie sich diesen Vorschriften entnehmen lässt, liegt bei Methoden, bei denen das Bewertungsverfahren ausgesetzt wird, die implizite Annahme zugrunde, dass diese Methoden

während der Aussetzung grundsätzlich weiterhin zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden können. So sieht § 14 Abs. 1 zweiter Spiegelstrich der Verfahrensordnung vor, dass ein Aussetzungsbeschluss mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder Ergebnisqualität der Leistungserbringung verbunden werden „soll“. Diese Regelanordnung macht nur Sinn, wenn in diesen Fällen die Methode auch regelmäßig erstattungsfähig ist.

- Dem liegt die (zutreffende) Annahme zugrunde, dass bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht vollständig belegt ist, aufgrund laufender Studien jedoch eine Aussetzung angezeigt ist, zumindest das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative vorliegt. Eben für solche Potenziale sieht § 137c Abs. 3 SGB V bekanntlich vor, dass auch unterhalb dieser „Evidenzschwelle“ solche Methoden bei der Versorgung der Versicherten eingesetzt werden dürfen, wenn sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten und im Übrigen – wie jede Behandlungsmethode – nach den Regeln der ärztlichen Kunst eingesetzt werden.

c) Es gebietet daher auch der Grundsatz der Normenklarheit und Normenwahrheit, dass der Gemeinsame Bundesausschuss zum Aspekt „Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative“ eindeutig und unmissverständlich in den Tragenden Gründen des geplanten Aussetzungsbeschlusses Stellung nimmt. Dies gilt umso mehr, als nach dem Gesetz in § 137c Abs. 3 SGB V unmittelbare Rechtsfolgen an diese Einordnung anknüpfen. So hängt daran die Frage, ob die jeweilige Methode zur Regelversorgung im stationären Bereich gehört. Die Feststellung des Potenzials entfaltet insoweit Tatbestandswirkung für die Regelversorgung.

## **2. Notwendigkeit einer Klarstellung zur Erstattungsfähigkeit**

Der BVMed hält es darüber hinaus angesichts der derzeitigen beispiellosen Verwerfungen in der Rechtsprechung für zwingend geboten, in den Tragenden Gründen des Aussetzungsbeschlusses klarzumachen, dass während der Aussetzung die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) weiterhin in der Regelversorgung erstattungsfähig ist. Diese Maßnahme erweist sich aufgrund einer aktuellen Entscheidung des Ersten Senats des Bundessozialgerichts als notwendig, da andernfalls die beabsichtigte Aussetzung des Bewertungsverfahrens drastische Folgen für die Versorgung der Versicherten haben könnte:

a) Mit Urteil vom 24. April 2018 hat der Erste Senat (Az.: B 1 KR 10/17 R) – entgegen der eindeutigen Regelungsabsicht des Gesetzgebers – entschieden, dass die durch das GKV-Versorgungsstärkungsgesetz eingeführte Vorschrift des § 137c Abs. 3 SGB V angeblich nicht die Qualitätsanforderungen bei der stationären Behandlung auf das Potenzial absenke (Rn. 11). Die Vorschrift treffe angeblich keine Aussagen zu den Leistungsansprüchen der Versicherten, sondern setze diese vielmehr voraus (Rn. 18). Soweit die Gesetzesmaterialien etwas anderes sagen würden, finde dies, so der Senat, angeblich keinen Niederschlag im Wortlaut des § 137c Abs. 3 SGB V.

b) Es soll und kann hier nicht der Ort sein, sich mit den schwerwiegenden Defiziten dieses Urteils auseinanderzusetzen. Jedoch sei der Hinweis erlaubt, dass sich der Erste Senat in besonders krasser Weise gegen den ausdrücklichen Regelungswillen des Gesetzgebers stellt. Es besteht kein Streit darüber (und wird auch vom Ersten Senat nicht in Abrede gestellt), dass die Verfasser des Gesetzes mit § 137c Abs. 3 SGB V die Möglichkeit schaffen wollten, auch Potenzialleistungen zu bezahlen. Dies wird in den einschlägigen Gesetzgebungsmaterialien eindrücklich dokumentiert. Wörtlich heißt es im Gesetzentwurf der Bundesregierung zur Begründung:

*„Eine Methode, deren Nutzen nach Feststellung des gemeinsamen Bundesausschusses zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die aber das Potenzial einer erforderlichen Handlungsalternativen bietet, kann nach den gesetzlichen Vorgaben im Rahmen der Krankenhausbehandlung weiterhin zulasten der Krankenkassen erbracht werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist in einem solchen Fall grundsätzlich verpflichtet, eine Erprobung zu initiieren, um die für eine fundierte Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse zu generieren. Bis zum Vorliegen dieser Erkenntnisse und einer abschließenden Entscheidung des gemeinsamen Bundesausschusses bleibt es dabei, dass die Methode im Krankenhaus angewandt werden kann, insbesondere damit sie zur Versorgung der typischerweise schwerer erkrankten Versicherten mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen weiterhin zur Verfügung steht. Insoweit handelt es sich um eine Konkretisierung des allgemeinen Qualitätsgebots des §2 Abs. 1 Satz 2.“ (BT-Drucksache 18/4095, Seite 121 f.; Hervorhebung von uns)*

In gleicher Weise heißt es in der Beschlussempfehlung und dem Bericht des Ausschusses für Gesundheit zum Gesetzentwurf:

*„Sie dient dazu, dass den typischerweise schwerer erkrankten Versicherten in der stationären Versorgung mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen vielversprechende Heilungs- und Behandlungschancen weiterhin zeitnah auch außerhalb von Studien gewährt werden können, auch wenn deren Nutzen noch nicht auf hohem Evidenzlevel*

20. Juli 2018

belegt ist. Voraussetzung ist, dass die noch nicht allgemein anerkannte Methode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, also insbesondere die konkrete Behandlung nach fachgerechter ärztlicher Indikationsstellung medizinisch notwendig ist gemäß § 39.“(BT-Drucksache 18/5123, Seite 135; Hervorhebung von uns).

c) Aus Sicht des BVMed hat der Gemeinsame Bundesausschuss bei Aussetzung des laufenden Bewertungsverfahrens dafür Sorge zu tragen, dass die betreffenden GKV-Versicherten weiterhin mit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen behandelt werden können. Es würde dem Wesen einer Aussetzung widersprechen, wenn dieses Instrument nicht zur vorläufigen Beibehaltung des „status quo“, sondern stattdessen im Ergebnis zum Ausschluss der vorliegenden Methode aus der Regelversorgung in der stationären Versorgung führen würde.

Alles andere würde im Übrigen auch der sektorenübergreifenden Bewertung des G-BA widersprechen, der bei Fehlen der Behandlungsalternative durch das Einlegen von Spiralen eine Versorgungslücke sieht und dazu Folgendes in den Tragenden Gründen ausführt:

*„Die chirurgische Lungenvolumenreduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.“* (Tragende Gründe, Seite 8; Hervorhebung von uns)

d) Angesichts des genannten Urteils besteht jedoch gegenwärtig die greifbare Gefahr, dass eine Aussetzungsentscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses dazu führen wird, dass die gesetzlichen Krankenkassen – trotz festgestelltem Potenzial – diese Methode zukünftig nicht mehr bezahlen werden und diese Behandlung betreffenden Versicherten vorenthalten wird. Der Gemeinsame Bundesausschuss als Normgeber hat hier daher eine besondere Verantwortung. Auf Grundlage der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bewerteten Studien- und Evidenzlage sollte die Aussetzung mit einer Klarstellung dahingehend erfolgen, dass diese die Erstattungsfähigkeit als Potenzialeistung unberührt lässt. Daher sollte in den Tragenden Gründen der Aussetzung ein Absatz eingefügt werden, der sinngemäß folgende Klarstellung enthalten könnte:

*„Vor dem Hintergrund des jüngsten Urteils des Bundessozialgerichts vom 24. April 2018 (Az.: B 1 KR 10/17 R) hält es der Gemeinsame Bundesausschuss für angezeigt, darauf hinzuweisen, dass sich die beschlossene Aussetzung nicht negativ auf die Erstattungsfähigkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen beim schweren Lungenemphysem auswirkt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hält daran fest, dass Potenzialleistungen im Sinne des § 137c Abs. 3 SGB V grundsätzlich zur Regelversorgung gehören. Nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss aus der Versorgung ausgeschlossene Potenzialleistungen sind daher weiterhin von den gesetzlichen Krankenkassen zu bezahlen.“*

e) Eine solche Klarstellung in den Tragenden Gründen des Aussetzungsbeschlusses entspricht nach Auffassung des BVMed auch dem Gebot der Normenklarheit und Normenwahrheit:

Nach Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts folgt aus dem Rechtsstaatsgebot (Art. 20 Abs. 3 GG), dass gesetzliche Regelungen so gefasst sein müssen, dass der Betroffene Veränderung unterworfen hat und die Rechtslage so konkret erkennen kann, dass er sein Verhalten danach auszurichten vermag. Dies gilt nicht nur bei Eingriffen in die Freiheitssphäre des einzelnen, sondern auch und gerade bei der Gewährung von Leistungen (vgl. BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris). Es ist in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung anerkannt, dass diese verfassungsrechtlichen Gebote im Bereich des Krankenversicherungsrechts auch bei untergesetzlichen Rechtsnormen zur Anwendung kommen (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris).

Es muss für alle von dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Betroffenen, insbesondere die GKV-Versicherten, Kostenträger und Leistungserbringer, klar sein, welche Folgen hiermit verbunden sind. Vor dem Hintergrund des oben zitierten Urteils des Bundessozialgerichts ist dies jedoch zukünftig nur noch dann der Fall, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss die vom BVMed geforderten Klarstellung in den Aussetzungsbeschluss aufnimmt.

f) Dies gilt umso mehr angesichts des nach § 2 Abs. 2 SGB I enthaltenen Auslegungsgrundsatzes der möglichst weitgehenden Verwirklichung sozialer Rechte. Nach dieser Vorschrift ist sicherzustellen, dass unter anderem die in § 4 Abs. 2 SGB I enthaltenen Rechte (dazu gehört das Recht auf Krankenbehandlung) möglichst weitgehend verwirklicht werden. Danach ist bei der Ausübung von Ermessen diejenige Alternative



**Bundesverband der Medizintechnik e. V. (BVMed)**

**20. Juli 2018**

zu bevorzugen, die die sozialen Rechte eingehender verwirklichen. Es gilt insoweit ein sozialrechtliches Optimierungsgebot.

Auch vor diesem Hintergrund hat der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Gesetzesvollziehung im Rahmen seiner untergesetzlichen Umgebung bei der Ausübung seines Gestaltungsermessens denjenigen Weg einzuschlagen, der die sozialen Rechte der Versicherten möglichst weitgehend verwirklicht. Gerade deshalb ist aus Sicht des BVMed mithin geboten, dass der Gemeinsame Bundesausschuss mit Blick auf die vom Gesetzgeber eingeführte Behandlung der Versicherten mit Potenzialeistungen eine entsprechende Klarstellung in seinem Beschluss aufnimmt, um die ansonsten bei einer Aussetzung drohenden Folgen zu vermeiden.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bundesverband der Medizintechnik e. V. (BVMed)				
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt				
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme		
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil</b>		
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt			
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.			

**Von:** [Heinemann, Prof. Dr. med. Markus](#)  
**An:** [Sabine Erstling](#); [lvr](#)  
**Cc:** [Sekretariat DGTHG](#)  
**Betreff:** AW: AWMF | Bitte um Stellungnahme | Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils)  
**Datum:** Montag, 2. Juli 2018 14:09:22

---

Sehr geehrte Damen und Herren,  
vielen Dank für die Einladung zu einer Stellungnahme zu dem o.a. Vorgang.  
Die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) hatte bereits in den vorangegangenen Verfahren zur Therapie des Lungenemphysems auf eine gesonderte Stellungnahme verzichtet. Sie billigt die vorläufige Entscheidung, die Beratungen bis zum Vorliegen exakterer Daten (hier bis 31.12.2022) auszusetzen und verzichtet daher an dieser Stelle auf eine Stellungnahme.  
Erlaubt sei jedoch der Hinweis, daß es sprachlich nicht korrekt ist, den Plural "Pneumthoraxe" zu verwenden. Hier sollte eine Korrektur in "Pneumothoraces" erfolgen.  
Mit freundlichen Grüßen,  
Prof. Dr. med. Markus Heinemann  
Delegierter der DGTHG bei der AWMF

---

Von: Sabine Erstling [erstling@awmf.org]  
Gesendet: Freitag, 29. Juni 2018 15:16  
An: st-gba@awmf.org; lvr@g-ba.de  
Betreff: WG: AWMF | Bitte um Stellungnahme | Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils)

Sehr geehrte Damen und Herren,

anhängend erhalten Sie die Unterlagen zu folgendem Verfahren: Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) (5 Anlagen).

Wir bitten Sie, die Original-Mail (unten) und das Anschreiben in der Anlage zu lesen und Ihre Antwort an den G-BA (lvr@g-ba.de<<mailto:lvr@g-ba.de>>) und in Kopie (CC) auch an die AWMF-Geschäftsstelle: (st-gba@awmf.org<<mailto:st-gba@awmf.org>>) zu senden - Danke!

Der Abgabetermin für eine Stellungnahme beim Gemeinsamen Bundesausschuss ist der 26. Juli 2018.

Bitte beachten Sie, dass die beigefügten Dokumente vertraulich behandelt werden müssen - die abgegebenen Stellungnahmen werden vom G-BA im Rahmen seines Abschlussberichtes veröffentlicht.

Für den Versand wurde folgender Verteiler gewählt:

Vom G-BA vorgeschlagen:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)  
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)  
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)  
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)  
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)  
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)  
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)  
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)  
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)  
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Zusätzlich angeschriebene Fachgesellschaften:

DGf Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)  
DGf Rehabilitationswissenschaften (DGRW)  
DGf Biomedizinische Technik im VDE  
Dt. Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)  
DGf Endoskopie & bildgeb. Verfahren (DGE-BV)

Freundliche Grüße

Sabine Erstling  
Informationswissenschaftlerin

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement  
Leitung: Prof. Dr. Ina B. Kopp  
c/o Philipps-Universität  
Karl-von-Frisch-Str. 1  
35043 Marburg

AWMF e.V. - Geschäftsstelle  
Birkenstrasse 67  
10559 Berlin

e-mail: [erstling@awmf.org](mailto:erstling@awmf.org)<<mailto:erstling@awmf.org>>

Von: Jugel, Antje <[Antje.Jugel@g-ba.de](mailto:Antje.Jugel@g-ba.de)>  
Gesendet: Donnerstag, 28. Juni 2018 13:26  
An: [st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)  
Cc: [lvr@g-ba.de](mailto:lvr@g-ba.de)  
Betreff: AWMF | Bitte um Stellungnahme | Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils)

Sehr geehrte Damen und Herren,  
anhängend erhalten Sie die Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren für eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung zur ‚Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem‘.  
Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und bedanken uns für Ihre Bemühungen im Voraus.  
Mit freundlichen Grüßen

i. A. Antje Jugel  
Sachbearbeiterin  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystrasse 8  
D-10623 Berlin

Telefon: +49 30 275838-432  
Telefax: +49 30 275838-405  
E-Mail: [antje.jugel@g-ba.de](mailto:antje.jugel@g-ba.de)<<mailto:antje.jugel@g-ba.de>>  
Internet: <http://www.g-ba.de><<http://www.g-ba.de>>

---

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)  
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

<b>Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik</b>	
<b>14.06.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<p><b>Seite 10, Absatz 3:</b> Entscheidend für die Indikationsstellung einer Ventiltherapie sei aber vor allem die Fissurintegrität, während das Verteilungsmuster des Lungenemphysems eine geringere Bedeutung hätte. Die Diagnostik vor Indikationsstellung solle mittels <b>quantitativer</b> Computertomografie erfolgen. Die Wertigkeit der bronchoskopischen Messung der Kollateralventilation wurde von den Experten uneinheitlich bewertet. Es sei aber hervorzuheben, dass die Diagnostik in diesem Bereich eine hohe Dynamik und ständige Weiterentwicklung aufweise.</p>	Die quantitative Auswertung der Computertomographie spielt vor allem bei der Beurteilung der Verteilung eine wichtige Rolle. Die Emphysemverteilung ist aber weniger wichtig ist als die Begutachtung der Fissuren, welche entweder visuell oder mit Software-Unterstützung erfolgen kann. Eine Software-unterstützte Auswertung ist dennoch nicht zwingend erforderlich und wird auch nicht vergütet. Als einziges Qualitätsmerkmal bzw. Anforderung an Radiologie ist eine lückenlose CT-Darstellung des gesamten Thorax mit dünnen 1 mm Schichten und ebenfalls dünn-schichtig rekonstruierten Reformatierungen.
<p><b>Seite 10, Absatz 4:</b> Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik <b>IN AUSNAHMEFÄLLEN</b> teleradiologisch hinzugezogen <del>oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet</del> werden könne.</p>	<p>Die Begutachtung der CT Bilder durch die Teleradiologie darf nur in Ausnahmefällen erfolgen. Da die oben erwähnte Fissurintegrität nur von einem erfahrenen Thoraxradiologen begutachtet werden kann, muss die Wahl des Teleradiologen entsprechend auf die Kollegen mit dieser Expertise fallen.</p> <p>Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik beinhaltet keine CT-Fachkunde, die hier notwendig ist.</p>

**Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘**

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik	
18.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>In den zuvor erhaltenen Unterlagen zum Thema „Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem“ wurde unter der Sektion „Tragende Gründe“ der unten stehender Text auf Seite 10 von der DRG AG Thoraxdiagnostik kommentiert – <i>siehe Stellungnahme vom 14.06.2018 in der Tabelle oben.</i></p> <p>In den jetzt vorliegenden Unterlagen gibt es in der Zusammenfassenden Dokumentation unter dem Punkt D-2 „Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Einlage von Ventilen“ ein Unterpunkt D-2.5.2 „Tragende Gründe“. <b>Hier wurden die vorgeschlagenen Änderungen von der DRG nicht berücksichtigt.</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>bislang keine wirksamen Therapieangebote zur Verfügung standen. Die COPD mit einem schweren Lungenemphysem sei in diesem Punkt vergleichbar mit einem onkologischen Krankheitsbild in einer Palliativsituation. Die Experten äußerten, dass für die bronchoskopischen Verfahren der LVR aufgrund der geringeren Invasivität zwar mehr Patientinnen und Patienten in Frage kämen als für die chirurgische LVR. Dennoch seien nicht mehr als 5% der Patientinnen und Patienten mit einer COPD überhaupt für eine bronchoskopische LVR geeignet.</p> <p>Die Experten betonten die hervorgehobene Bedeutung einer sorgfältig abgewogenen Indikationsstellung, welche für alle Verfahren der LVR gelte und wesentlich beeinflusse, ob der Nutzen der Methode die Nebenwirkungseffekte übertrifft. Die Experten wiesen darauf hin, dass die Grundbedingung für die LVR das Vorliegen von Emphysem und Überblähung sei und vor einer bronchoskopischen LVR sichergestellt sein müsse, dass konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft seien und Kriterien wie etwa eine Rauchabstinenz vorlägen.</p> <p>Entscheidend für die Indikationsstellung einer Ventiltherapie sei aber vor allem die Fissurintegrität, während das Verteilungsmuster des Lungenemphysems eine geringere Bedeutung hätte. Die Diagnostik vor Indikationsstellung solle mittels <b>quantitativer Computertomografie</b> erfolgen. Die Wertigkeit der bronchoskopischen Messung der Kollateralventilation wurde von den Experten uneinheitlich bewertet. Es sei aber hervorzuheben, dass die Diagnostik in diesem Bereich eine hohe Dynamik und ständige Weiterentwicklung aufweise.</p> <p>Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. <b>Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik teleradiologisch hinzugezogen oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet werden könne.</b></p> <p>Die Experten wiesen darauf hin, dass bei einer Indikationsstellung für ein bronchoskopisches Verfahren in der Regel zunächst Ventile in Erwägung und erst im Falle einer Nichteignung der Patientin oder des Patienten andere Verfahren in Betracht gezogen werden sollten. Denn die Ventile böten die umfassendste Datenlage aller bronchoskopischen Verfahren und seien vor allem wegen ihrer Reversibilität zu bevorzugen. Zum einen gäbe es Non-Responder, bei denen die Ventile wieder entfernt werden könnten. Zum anderen komme es bei einigen Patientinnen oder Patienten, die mit Ventilen behandelt worden waren, im Laufe der Zeit zu einem Wirkverlust, so dass ein Ventilwechsel vorgenommen werden könne. Der Vorteil der Reversibilität bringe zwar auch unerwünschte Wirkungen wie Dislokationen mit sich, jedoch sei diese durch eine nochmalige bronchoskopische Platzierung in der Regel problemlos zu beheben. Die Ventiltherapie mache daher zum aktuellen Zeitpunkt den Großteil der bronchoskopischen LVR aus.</p> <p>Hinsichtlich der Unterschiede zwischen den beiden Ventiltypen EBV und IBV führten die Experten aus, dass keine Studien verfügbar seien, die einen direkten Vergleich der beiden Medizinprodukte zulassen. Beide würden aber im Rahmen der unilateralen okkludierenden Behandlungsstrategie ein vergleichbares Wirkprinzip aufweisen. Es gebe zwar Unterschiede im Aufbau der verschiedenen Ventile, diese hätten jedoch keine Auswirkungen auf den</p> </div>	<p>s.o.</p>



**Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘**

<b>IGES Institut GmbH für PulmonX Corporation</b>																																																								
<b>20.07.2018</b>																																																								
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>																																																							
<p>Wir akzeptieren den vorliegenden Beschlussentwurf mit der in den „Tragenden Gründen“ genannten Begründungsalternative (Position DKG/KBV/PatV):</p> <p>„In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann“ sowie im Abschnitt 3.6. formulierten Gesamtabwägung:</p>	<p>Der OPS Kode 5-339.8 - Einlegen von endobronchialen Nitinolspiralen, bronchoskopisch – mit seinen Detailkodes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-339.80      1 bis 2 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.81      3 bis 4 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.82      5 bis 6 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.83      7 bis 8 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.84      9 bis 10 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.85      11 bis 12 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.86      13 bis 14 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.87      15 bis 16 Nitinolspiralen</li> <li>• 5-339.88      17 oder mehr Nitinolspiralen</li> </ul> <p>wurde in den letzten Jahren - also während der Laufzeit des hier in Frage stehenden Methodenbewertungsverfahrens – bereits in der klinischen Routineversorgung vielfach eingesetzt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>OPS</th> <th>2016</th> <th>2015</th> <th>2014</th> <th>2013</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-339.80</td> <td>19</td> <td>32</td> <td>24</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>5-339.81</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>5-339.82</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>5-339.83</td> <td>18</td> <td>26</td> <td>34</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>5-339.84</td> <td>504</td> <td>708</td> <td>840</td> <td>772</td> </tr> <tr> <td>5-339.85</td> <td>155</td> <td>199</td> <td>135</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>5-339.86</td> <td>31</td> <td>43</td> <td>21</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5-339.87</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>16</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5-339.88</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><b>Summe</b></td> <td><b>735</b></td> <td><b>1 023</b></td> <td><b>1 081</b></td> <td><b>883</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Quellen: Statistisches Bundesamt H 1 – Gesundheit. DRG-Statistik 2013- 2016: Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Operationen und Prozeduren bis zum kodierbaren Endpunkt</p> <p>Die Behandlungsmethode wurde bereits seit 2011 als NUB mit Status 1 im InEK-Katalog aufgenommen und in 2017 durch die Selbstverwaltung als Zusatzentgelt (ZE2017—136: Einlegen von endobronchialen Nitinolspiralen) in das DRG-System integriert.</p> <p>Die folgende Tabelle gibt über den NUB-Status Auskunft:</p>	OPS	2016	2015	2014	2013	5-339.80	19	32	24	25	5-339.81	1	4	1	3	5-339.82	4	10	4	25	5-339.83	18	26	34	27	5-339.84	504	708	840	772	5-339.85	155	199	135	31	5-339.86	31	43	21	0	5-339.87	3	1	16	0	5-339.88	0	0	6	0	<b>Summe</b>	<b>735</b>	<b>1 023</b>	<b>1 081</b>	<b>883</b>
OPS	2016	2015	2014	2013																																																				
5-339.80	19	32	24	25																																																				
5-339.81	1	4	1	3																																																				
5-339.82	4	10	4	25																																																				
5-339.83	18	26	34	27																																																				
5-339.84	504	708	840	772																																																				
5-339.85	155	199	135	31																																																				
5-339.86	31	43	21	0																																																				
5-339.87	3	1	16	0																																																				
5-339.88	0	0	6	0																																																				
<b>Summe</b>	<b>735</b>	<b>1 023</b>	<b>1 081</b>	<b>883</b>																																																				



**20.07.2018**

„Im Ergebnis des umfassenden Abwägungs-prozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Spiralen (Coils) bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungen-emphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können, noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.“

lfd Nr	Jahr	Verfahren	Status	Anzahl beantragende KH
35	2016	LVR durch Einlage von Coils	1	220
32	2015	LVR durch Einlage von Coils	1	199
34	2014	LVR durch Einlage von Coils	1	187
26	2013	LVR durch Einlage von Coils	1	163
41	2012	LVR durch Einlage von Coils	1	50
47	2011	LVR durch Einlage von Coils	1	8

Einen Ausschluss dieser Behandlungsmethode – weil sie „schädlich oder unwirksam“ sei, hat der G-BA während des 5-jährigen Bewertungsverfahrens nicht beschlossen und auch jetzt augenscheinlich nicht in Erwägung gezogen.

Im jüngsten vorgelegten Teilbeschluss des G-BA zur LVR-Operation wird dagegen der Hinweis gegeben: „Die therapeutischen Optionen für Patienten mit einem fortgeschrittenen LE sind begrenzt. Bei ungenügendem Ansprechen auf medikamentöse und andere nicht-invasive therapeutische Maßnahmen kommen neben einer Fortführung dieser Therapiemaßnahmen je nach Indikation lediglich die verschiedenen Verfahren der LVR (chirurgisch oder bronchoskopisch) und, als Ultima ratio, die Lungentransplantation in Frage.“ Dieser Formulierung ist jedenfalls nicht zu entnehmen, dass die Behandlung mit Coils hierin nicht eingeschlossen wäre.

Unstreitig ist somit aus den o.g. Gründen neben der Ventilimplantation nach unserer Auffassung auch die Behandlung mit Coils eine in die Krankenhausversorgung in relevanten Größenordnungen bereits eingeführte Behandlungsalternative, die - wenn „ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist“ - in der Begründung der Aussetzung der Bewertung explizit mit dem Votum eines positiven Potenzials gekennzeichnet sein sollte.



## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>IGES Institut GmbH für PulmonX Corporation</b>		
<b>Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil</b>

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen und mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Oktober 2018  
von 11:00 Uhr bis 11:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes Medizintechnologie e. V. (BVMed)**:

Herr Dr. Christian Stallberg

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Ralf Eberhardt

Herr Prof. Dr. Martin Hetzel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **OLYMPUS Deutschland GmbH (Olympus)**:

Frau Britta Liebold

Frau Julia Schlette

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PneumRx GmbH**:

Frau Christina Rott

Herr Dr. Carsten Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PulmonX** (im Verfahren vertreten durch IGES Institut):

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting

Herr Jerome Erath

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Uptake Medical Technology Inc.** (im Verfahren vertreten durch Dr. Hans-Joachim Lau – MedDevConsult):

Herr Dr. Hans-Joachim Lau

Herr Dr. Christian Rumpf

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen! Ich darf Sie im Namen aller hier ganz herzlich zu der mündlichen Anhörung zur Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem zum einen mittels bronchoskopischer Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen und zum anderen mittels Einlage von Spiralen respektive Coils begrüßen. Vielen Dank erst einmal für die Abgabe der schriftlichen Stellungnahmen, vielen Dank, dass Sie unserer Einladung zu einer mündlichen Anhörung gefolgt sind.

Ich habe ein paar formale Vorbemerkungen zu machen. Wir erstellen von der mündlichen Anhörung ein Wortprotokoll, das hinterher auch veröffentlicht wird. Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, bitte ich Sie um ein Handzeichen. – Wenn das nicht der Fall ist, folgt daraus die nächste Bitte, nämlich für unsere Stenografin, dass Sie jeweils, bevor Sie Ihren Beitrag leisten, kurz Ihren Namen sagen, damit wir das dann entsprechend zuordnen können.

Zum anderen habe ich einen Verfahrensvorschlag. Sie wissen, es handelt sich um zwei Interventionen und auch um zwei voneinander divergierende Beschlusssentwürfe. Es sind also von daher zwei getrennte Verfahren jetzt auch in unserem Sinne. Da Sie nicht alle zu beiden Themen schriftliche Stellungnahmen abgegeben haben, ist meine Bitte, dass Sie sich tatsächlich zu denjenigen Themen mündlich äußern, zu denen Sie auch eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben.

Ich würde Sie jetzt einzeln begrüßen und dann auch noch einmal sagen, zu welchem Thema Ihrerseits eine schriftliche Stellungnahme eingegangen ist.

Ich begrüße Herrn Dr. Stallberg vom Bundesverband der Medizintechnologie. Sie haben eine Stellungnahme zu den Coils abgegeben. Korrekt?

**Herr Dr. Stallberg (BVMed):** Das ist korrekt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wunderbar. – Weiter begrüße ich als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herrn Professor Eberhardt und Herrn Professor Hetzel. Sie haben zu beiden Themen eine Stellungnahme abgegeben.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP):** Ja, das ist korrekt. Wir haben beide gemeinsam die Stellungnahmen abgegeben, ich federführend für die Ventile, Herr Professor Hetzel federführend für die Coils.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Genau. Vielen Dank. – Für die Olympus Deutschland GmbH begrüße ich zum einen Frau Liebold und zum anderen Frau Schlette. Sie haben eine Stellungnahme zu den Ventilen abgegeben.

**Frau Liebold (Olympus):** Das ist korrekt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wunderbar. – Ferner begrüße ich Frau Rott und Herrn Dr. Schwenke für die Firma PneumRx GmbH. Sie haben sich zu beiden Themen geäußert.

**Frau Rott (PneumRx):** Ja, das ist korrekt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Gut. – Dann begrüße ich die Vertreter der Firma PulmonX, Herrn Professor Kersting und Herrn Erath. Sie haben sich auch zu beiden Themen geäußert.

**Herr Erath (PulmonX):** Das ist korrekt, ja.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Schließlich begrüße ich die Vertreter von Uptake Medical Technology, Herrn Dr. Lau und Herrn Dr. Rumpf. Sie haben eine Stellungnahme zu den Ventilen abgegeben.

(Herr Dr. Lau nickt)

– Gut, vielen Dank. Dann können wir einsteigen. Wir haben maximal eine Stunde vorgesehen; wir hoffen, dass wir vielleicht etwas zügiger sein können.

Ich darf Ihnen an dieser Stelle versichern, dass wir Ihre schriftlichen Stellungnahmen umfangreich gewürdigt haben und es auch zu Änderungen der Beschlussentwürfe gekommen ist. Das wird vielleicht in der Anhörung dann noch einmal deutlich. Wir haben also Teile Ihrer Argumentation so übernommen, dass sich Änderungen der Beschlussentwürfe ergeben haben.

Wir würden nun mit der Anhörung beginnen. Diese kleine Vorbemerkung von mir war dahingehend gedacht, dass Sie jetzt nicht alles das wiederholen müssen, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme schon geäußert haben, sondern vielleicht auf einige wesentliche Punkte fokussieren.

Ich habe mir überlegt, da heute nur eine wissenschaftliche Fachgesellschaft vertreten ist, dass wir mit ihr anfangen. Zudem ist mein Vorschlag, dass wir mit dem Thema Ventile beginnen. Das wäre Herr Professor Eberhardt, wenn ich das richtig sehe. – Dann haben Sie das Wort.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP):** Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung.

Sie haben meine Stellungnahmen zu den Entwürfen gelesen, insbesondere zur Ventiltherapie bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, die sich seit Jahren mit diesem Thema und dieser Technik beschäftigt, bestätigt mittlerweile, dass die ausreichende Evidenz vorhanden ist, dass die Therapie für die Patienten etwas bringt, dass sie etwas Positives ist, was die Lebensqualität und Belastbarkeit der Patienten verbessert. Das konnten wir in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien nachweisen. Wir können mittlerweile mit der Heidelberger Kohorte – wir machen das seit mehr als zwölf Jahren in Heidelberg – nachweisen, dass, wenn wir erfolgreich sind, diese Erfolge nicht nur die Symptomatik betreffen, sondern wir auch – das ist mittlerweile publiziert – das Überleben der Patienten verbessern können. Insofern sehe ich eine ganz klare Indikation, dass die Ventiltherapie für Patienten mit einem schweren Lungenemphysem bei maximaler medikamentöser Vortherapie ohne ausreichenden Benefit etwas ist, was wir den Patienten nicht vorenthalten können.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer möchte zu den Ventilen weitermachen?

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX):** Zuerst einmal haben wir den Beschlussentwurf, der für die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung vorgelegt wurde, sehr begrüßt. Noch nicht ganz verstanden haben wir, ob sich dieser Beschlussentwurf nach Ihren Worten, Frau Vorsitzende, bezüglich der Ventile geändert hat oder nicht; das konnten wir Ihrer Äußerung nicht entnehmen. Wir sind erst einmal davon ausgegangen, dass dieser Beschlussentwurf, so wie er uns jetzt vorliegt, auch steht.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Das ist korrekt.

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX):** Danke schön. – Wir haben im weiteren Verlauf bereits die Fachexperten gehört, die eben darauf abhoben, dass es bisher keine wirksamen Therapieangebote für bestimmte Patientengruppen gab, und die deshalb begrüßten, dass die bronchoskopische LVR als GKV-

Methode eingeführt wird. Wir haben sodann in der Gesamtbewertung aufgenommen, dass der G-BA selber den Nutzen dieser Methode bestätigt hat.

Im Nachgang dazu und teilweise parallel zu der schriftlichen Anhörung möchte ich jetzt noch einige Dinge sagen, die sich ergeben haben. Zunächst einmal hat es – das ist von vielen nicht wahrgenommen worden – im März noch einmal einen Cochrane-Review gegeben, in dem die Ergebnisse von fünf RCTs und 703 Patientinnen und Patienten, von denen 433 mit endobronchialen Ventilen behandelt worden sind, berücksichtigt wurden. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit der Ventilimplantation sowohl für die vordefinierte Minimal important clinical Differences als auch für statistisch signifikante Ergebnisse, die dort angesprochen wurden, gegeben ist.

Das ist auch in die Entscheidung des NICE vom Dezember 2017 eingeflossen, die entsprechend die Ventilimplantation in den Katalog für Großbritannien aufgenommen hat. Am 29. Juni, also praktisch mit Ablauf der Frist für die schriftlichen Stellungnahmen, hat die FDA das Zephyr-Ventil zur Behandlung des schweren Emphysems in ihren Leistungskatalog oder Bewertungskatalog aufgenommen. Damit kann man sagen, dass die Ventile das erste minimalinvasive Medizinprodukt sind, das in den USA zur Behandlung von Patienten mit schwerem Emphysem zugelassen wurde.

Wir haben auch zu den Ergebnissen der LIBERATE-Studie bereits Stellung genommen. In den ersten Vorträgen wurde ja noch gesagt, dass nur Sechs-Monats-Ergebnisse vorliegen. Wir kennen jetzt seit der Publikation von Criner Zwölf-Monats-Ergebnisse, die erschienen sind und unserer Meinung nach in die Tragenden Gründe im Sinne einer Änderung der Formulierung, die sich dort fand, eingeführt werden müssten.

Als Addendum möchten wir noch auf eine Studie hinweisen, die jetzt in *Respiration* veröffentlicht wurde. Gompelmann et al. haben über „Survival after endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema“ berichtet. Das ist kein RCT, aber es ist eine Längsschnittbetrachtung von Patienten, Ergebnisse von 2005 bis 2013; 449 Emphysempatienten wurden hier untersucht. Ohne jetzt auf Details einzugehen, kommt diese Studie zu der Schlussfolgerung, die Lobaratelektase nach endoskopischer Ventiltherapie ist mit einem Überlebensvorteil assoziiert. Meines Erachtens ist das noch einmal ein ganz wichtiger Hinweis in Bezug auf die Fragen, wie es eigentlich mit Langzeitergebnissen in der Behandlung von Patienten mit Ventilen aussieht, die ja im Rahmen dieses Methodenbewertungsverfahrens auch vonseiten des IQWiG immer infrage standen. – Danke schön.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die präzise Stellungnahme. – Wer möchte zum Thema Ventile fortfahren? – Ja, Frau Rott.

**Frau Rott (PneumRx):** Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten als Mitbewerber nur in gebotener Kürze drei Aspekte hervorheben.

Zum einen begrüßen wir die Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses, dass mit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Ventilen erstmals eine Therapieoption für Patientinnen und Patienten angeboten wird, für die bislang keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen und die sich trotz optimaler medikamentöser Versorgung mit einer stetigen Verschlechterung ihres Gesamtzustandes und einer stark eingeschränkten Lebensqualität konfrontiert sehen. Dies ist eine Versorgungslücke, die es unbedingt zu schließen gilt.

Wir möchten aber hervorheben, dass durch die Aufnahme dieser Methode in die Regelversorgung nur einem Teil der heute unterversorgten Patienten geholfen werden kann. Insbesondere für Patienten mit kollateraler Ventilation, die sich für eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen nicht eignen, besteht die Versorgungslücke somit fort, soweit eben nicht weitere Behandlungsoptionen zur

Verfügung stehen. Als mögliche Behandlungsalternative kommt unter anderem die Implantation von Coils in Betracht. Coils und Ventile sind als komplementäre Methoden zu begreifen, um gemeinsam die Patientenversorgung sicherzustellen.

Schließlich möchten wir die Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur hinreichenden Evidenz für diese Methode nicht infrage stellen. Aus unserer Sicht ist dieser Schluss jedoch maßgeblich aufgrund der Qualität der Studien zu ziehen und nicht allein mit einem Hauptaugenmerk auf die schlichte Anzahl der einbezogenen Patienten. – Herzlichen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer möchte fortfahren? Ich hätte zu den Ventilen zum Beispiel noch die Firma Uptake.

**Herr Dr. Lau (Uptake):** Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Firma Uptake ebenso wie die Firma PneumRx sind Mitbewerber zu den Verfahren der Ventile. Die Firma Uptake hat das Verfahren der bronchoskopischen Dampfablation entwickelt. Wie eben schon ausgeführt, sehen auch wir nur eine Patientengruppe, die nicht von den Ventilen profitiert; das sind die Patienten mit kollateraler Ventilation. Zu dieser Patientengruppe haben wir uns in der schriftlichen Stellungnahme geäußert. Es war mehr als Frage gedacht, ob man die Anwendung dieser Methode im Krankenhaus auf eine Patientengruppe einschränken sollte, die wirklich von dieser Ventilmethode profitiert, zum Beispiel durch den Zusatz „Für Patienten ohne kollaterale Ventilation“. Das war unser Gedanke zu diesem Thema. Ansonsten möchte ich dem nichts mehr hinzufügen.

Wir glauben ebenfalls, dass es im Interesse dieser schwerkranken Patienten ist, möglichst viele alternative Behandlungsmethoden anzubieten, die zielgerichtet für diese Patienten zur Verfügung gestellt werden können. Insofern begrüßen wir, dass das Verfahren schon so weit gediehen ist. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank Ihnen. – Wenn ich meiner Liste folge, hätte ich dann noch die Firma Olympus. – Frau Liebold.

**Frau Liebold (Olympus Deutschland):** Frau Vorsitzende, vielen Dank für die Einladung zur Anhörung. – Wir möchten nur noch einmal betonen, dass neben der Behandlung die sorgfältige Patientenselektion ausschlaggebend ist. Ich glaube, die Vorredner haben schon klar dargestellt, dass bereits viele Studien vorhanden sind; das ist schon aufgenommen. Deswegen möchte ich dem gar nicht mehr viel hinzufügen, sondern die Zeit sparen. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank in diesem Fall für die Rücksichtnahme und Beschränkung. – Jetzt die Frage an die Bänke: Möchten Sie die Diskussion zu den Ventilen jetzt?

(Zuruf: Zusammen mit den Coils!)

– Zusammen?

(Ein Vertreter der Patientenvertretung meldet sich zu Wort)

– Okay.

**PatV:** Wir haben ja auch in der Expertenanhörung sehr ausführlich diskutiert, wie die Indikationsstellung ist. Zudem haben wir die Aussage des aktuellen Präsidenten der ERS, dass von circa 360.000 schwersterkrankten COPD-Patienten geschätzt 10.000 bis 15.000 für diese Maßnahmen infrage kommen. Wie sehen Sie, die klinischen Experten, dies?

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP):** Ich stimme den Aussagen des ERS-Präsidenten zu. Die Therapie mit Ventilen ist eine interventionelle Therapie für hoch selektionierte Patienten, für Patienten, die ein

schweres Lungenemphysem haben, die eine fehlende Kollateralventilation haben, also keine Belüftung durch die Hintertür, die diesen Ventileffekt aufhebt, und die maximal medikamentös therapiert sind, Patienten, für die es keine anderen Therapieoptionen gibt. Ich betone hier noch einmal: Die pulmonale Rehabilitation, die immer wieder gefordert wird, ist bei diesen Patienten kaum möglich, weil sie nicht in der Lage sind, die wenigen Meter von hier bis zur Tür zu gehen, ohne anzuhalten. Eine solche Rehabilitationsmaßnahme ergäbe dann Sinn, wenn eine Therapie erfolgreich war, um die Patienten wieder aufzubauen.

Also noch einmal: Zur Einschränkung der maximalen medikamentösen Therapie würde ich die pulmonale Rehabilitation ausschließen wollen. Ansonsten ist es, wie gesagt, eine hoch selektionierte Patientengruppe, und den Zahlen, die der ERS-Präsident vorgegeben hat, würde ich zustimmen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ist die Frage beantwortet?

**PatV:** Wie sehen Sie im Nachgang die hier angewandte Diagnostik? Sind Sie der Meinung, dass hier ein Board analog einem Tumorboard generell die Voraussetzung sein muss, das heißt, nicht der Durchführende alleine entscheiden kann, ob eine entsprechende Maßnahme durchgeführt wird, oder halten Sie das für fließend? – Die Frage richtet sich wieder an die klinischen Experten.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Eberhardt, Ihr Nachbar hatte sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Sie haben vollkommen recht. Entscheidend für die richtige Auswahl der Patienten ist ein hohes Maß an Indikationsqualität. Die wissenschaftliche Fachgesellschaft, die DGP, hat in ihrer Stellungnahme vorgeschlagen, dass für die Zulassung der Patienten zur Behandlung auf Kosten der GKV mit diesen Methoden, mit Ventilen oder Coils, ein Emphysem-Board-Beschluss verpflichtend ist. Das heißt, dass Thoraxchirurg, erfahrener Radiologe und Interventioneller Pneumologe ihre Unterschrift unter eine Therapieempfehlung setzen. Wir sehen dadurch die Möglichkeit zur Sicherstellung von Indikationsqualität, die wir dem hohen Gremium als verpflichtende Auflage für die Zulassung dieser Methoden zur Erbringung in der Versorgungsmedizin zulasten der GKV empfehlen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für das klare Statement. – Direkt dazu? – Ansonsten hätte ich eine Wortmeldung der KBV. – Nein; außerdem hatte sich zuvor noch Herr Kersting gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX):** Ich wollte ergänzen: Wir wissen ja aus den vorliegenden Zahlen des Statistischen Bundesamtes, dass etwa 1.500 Fälle pro Jahr gegenwärtig mit Ventilen und etwa 800 bis 1.000 Fälle – das schwankt etwas – mit der Methode Coils behandelt werden. Die Beschränkung gegenüber den 10.000 bis 15.000 Fällen, den von Herrn Welte genannten Menschen, die dafür infrage kommen, rührt sicherlich daher, dass die Methode nicht angewandt werden konnte, weil sie nicht vergütet wurde, weil sie nicht umfassend, sondern nur in speziellen Situationen eingeführt wurde. Es wird sicherlich eine Ausweitung geben; aber ich glaube, alle Beteiligten sind sich einig, dass aufgrund der auch von der DGP genannten strengen Indikationsstellung und der Vorauswahlen, die getroffen werden müssen, diese Zahl, die von dem Vorsitzenden in der Expertenanhörung genannt wurde, doch eher zu hoch gegriffen erscheint.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. Wäre die Frage damit beantwortet, Patientenvertretung? – Dann würde ich weitergeben.

**PatV:** Ich habe eine Nachfrage. Trotz sorgfältigster Diagnostik und Klärung der Indikationsstellung durch ein hier beschriebenes Board – wir sind sehr dankbar, dass hier eine klare Stellungnahme dafür



erfolgt – ist mir doch bekannt geworden, dass Patienten, die hiermit behandelt wurden, auch in Ihren Kliniken, hinterher nicht nur mit Komplikationen, sondern auch mit einer klinischen Verschlechterung zu tun hatten. Wie sehen Sie angesichts dessen die Erfolgsraten für die beiden Verfahren?

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Herr Kollege, ich nehme zu diesem Punkt für die Coils Stellung.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Können wir das später machen? – Bitte zunächst Herr Eberhardt zu den Ventilen.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP):** Ich würde dann zu den Ventilen Stellung nehmen, basierend auf unserer jetzt zwölf- oder dreizehnjährigen Erfahrung mit fast 1 000 Patienten in Heidelberg: Es ist natürlich richtig, dass nicht alle Patienten davon profitieren. Wir haben in den letzten Jahren schwer daran gearbeitet, die Patientenselektion durch ausreichende Tests zu verbessern. Wenn man die Studien betrachtet, dann wird immer die Responderrate angegeben; sie liegt ungefähr zwischen 60 und 70 Prozent.

Man muss nicht in allen Parametern profitieren, um im klinischen Alltag eine Verbesserung zu spüren. Patienten, die beispielsweise durch andere Komorbiditäten oder Erkrankungen in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, werden möglicherweise im 6-Minuten-Gehtest nicht besser, aber in der Lungenfunktion oder in der Lebensqualität. Eine Responderrate von 60 bis 70 Prozent kann man anhand der Studienlage zugrunde legen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann gebe ich das Wort jetzt an die KBV.

**KBV:** Beide Methoden, mit denen wir uns heute befassen, haben als Indikation die Behandlung des schweren Lungenemphysems. Ich darf einmal aus den Tragenden Gründen zitieren: „Es gibt jedoch bislang keine international bzw. allgemeingültig festgelegten Kriterien, anhand derer sich das schwere vom nicht schweren Lungenemphysem unterscheiden lässt.“ Hängt die Entscheidung, ob der Patient behandelt wird, nun davon ab, wohin er geht, oder gibt es doch irgendwelche irgendwo fixierten Kriterien dafür?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Hetzel.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Sie sprechen einen wissenschaftlich sehr interessanten Punkt an. In der Tat ist die Methode der Wahl zur Bestimmung des Schweregrades eines Lungenemphysems die CT-Radiologie. Auf diesem Gebiet ist sehr viel wissenschaftliche Aktivität im Gange, und führende Radiologen können heute auch das schwere Emphysem CT-radiologisch klar quantifizieren.

Was in den zurückliegend durchgeführten wissenschaftlichen Studien, die Grundlage der heutigen Anhörung sind, wurden die funktionellen Auswirkungen des Lungenemphysems gemessen, und der entscheidende Parameter dabei ist die Höhe des Residualvolumens, diejenige Luftmenge, die ein Patient nicht ausatmen kann. Das ist die funktionelle Konsequenz des Lungenemphysems, und da besteht in den wissenschaftlichen Fachgesellschaften Einigkeit, was „schwer“ ist: Ein Residualvolumen über 175 Prozent vom Soll ist ein schweres Lungenemphysem, ein Residualvolumen über 225 Prozent vom Soll ist ein sehr schweres Lungenemphysem. Wir messen auf dem Umweg der funktionellen Auswirkungen den Schweregrad des Lungenemphysems.

Noch ergänzend: Lungenemphysem ist definitionsgemäß Lungengewebsverlust, eine irreversible Erkrankung, die durch keinerlei pharmakologische Methoden behandelbar ist und deswegen diese Patienten in eine palliative Situation bringt. Die Erkrankung schreitet mehr oder weniger schnell fort, und diese Patienten sind in Analogie zu Patienten mit onkologischen Erkrankungen in palliativer Situation

zu betrachten, bei denen bekanntermaßen der Lebensqualitätsaspekt im Vordergrund steht. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Ist die Frage beantwortet? – Wenn jetzt keine weiteren Fragen bestehen – wir können das ja jederzeit ganz am Ende noch einmal aufgreifen –, würde ich jetzt für das nächste Beratungsthema, nämlich die Einlage von Spiralen (Coils) die Runde eröffnen und würde dann genauso wie eben auch wieder mit der Fachgesellschaft beginnen wollen. – Das wären dann wohl Sie, Herr Hetzel.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Ich möchte kurz zusammenfassend die wissenschaftliche Evidenzlage zur Behandlung des Patienten mit schwerem Lungenemphysem mit Spiralen darstellen.

Es wurden etwa 450 Patienten in drei randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Beobachtungsdauer von drei bis zwölf Monaten untersucht. In all diesen drei Studien wurde Wirksamkeit für den primären Endpunkt „Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ mit statistischer Signifikanz nachgewiesen. Auch der sekundäre Endpunkt wurde in all diesen randomisierten, kontrollierten Studien mit statistischer Signifikanz nachgewiesen: Die Methode wirkt positiv auf die Lebensqualität der Patienten. Besonders in Bezug auf die Lebensqualität war die nachgewiesene Wirksamkeit auch klinisch bedeutsam.

Die Bewertungen dieser drei randomisierten, kontrollierten Studien mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin haben ihren Niederschlag im GOLD-Bericht der Jahre 2017 und 2018 gefunden. In diesen Berichten sind die Methoden Ventiltherapie und Coiltherapie im gleichen Satz für die Therapie der Patienten mit schwerem Lungenemphysem aufgenommen worden. Im Januar dieses Jahres wurde in Deutschland eine AWMF-S2k-Leitlinie publiziert, die einen sehr stringenten Algorithmus für die Therapie von Patienten mit sehr schwerem Lungenemphysem vorgibt. Da ist insbesondere ausgewiesen, dass die Patienten mit sehr schwerem Lungenemphysem, ausgewiesen durch ein Residualvolumen über 225 Prozent vom Soll, einen Nutzen von der Therapie in Bezug auf körperliche Leistungsfähigkeit haben, und auch das IQWiG hat das so festgestellt. Ebenso wurden Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität in diesen randomisierten, kontrollierten Studien gefunden.

Deshalb schlägt die wissenschaftliche Fachgesellschaft vor, insbesondere für die Patienten mit einem Residualvolumen über 225 Prozent vom Soll, für die die etabliertere Therapie, die Ventiltherapie, wegen fehlender geschlossener Fissuren keine Option darstellt, den Nutzen festzustellen. Für die Patienten mit dem schweren – ich betone, nicht mit dem sehr schweren – Lungenemphysem geht die wissenschaftliche Fachgesellschaft mit dem Vorschlag des Gremiums konform, dass für die Patientengruppe zwischen 175 und 225 Prozent vom Soll auf das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkannt wird.

Wir bitten aber darum, dass in den Tragenden Gründen klargelegt wird, klargestellt wird, was das Gremium damit meint; denn die höchstrichterliche Rechtsprechung des Ersten Senates des BSG sagt, dass das Vorhandensein eines Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative derzeit nicht ausreicht, um eine Leistung zulasten der GKV auch im Einzelfall erbringen zu können.

Ich habe schon angesprochen, dass die DGP einen klaren und einfach nachprüfbaren Kriterienkatalog empfiehlt, welcher Voraussetzung für die Anwendung der Methoden zur Qualitätssicherung sein soll. Über Indikationsqualität und das Emphysem-Board haben wir schon gesprochen. Bezüglich der Prozessqualität ist es uns auch ein wichtiges Anliegen, dass nur entsprechend qualifizierte Einrichtungen – hinzugesetzt sei, im Zeitalter der Ökonomisierung der Medizin – diese Methoden anwenden können, und haben deshalb vorgeschlagen, dass sowohl Ventile als auch Coils nur dann anzuwenden sind, wenn in den Einrichtungen über 24 Stunden an sieben Tagen in der Woche die Möglichkeit zu einer

Notfallendoskopie besteht, des Weiteren, dass über 24 Stunden an sieben Tage die Woche die Möglichkeit zur Anlage einer Thoraxdrainage besteht und dass der Patient bei Auftreten einer Komplikation jederzeit auf die Intensivstation aufgenommen werden kann.

So glauben wir nicht nur Qualität, bezogen auf den Prozess, sicherstellen zu können, sondern auch ausschließen zu können, dass die Methoden jetzt erdrutschartig an jeder Einrichtung, wo ein Bronchoskop bedient wird, zur Anwendung kommen können. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die klare Positionierung. Da ich vorhin schon sagte, dass wir Teile geändert haben und den ersten Beschlussentwurf nicht geändert haben, kann ich sagen: Wir haben das sehr wohlwollend geprüft. – Vielleicht nehmen Sie das einfach einmal so hin. – Dann gebe ich jetzt an Herrn Dr. Stallberg vom BVMed weiter. Sie hatten noch gar nicht die Chance, sich zu äußern.

**Herr Dr. Stallberg (BVMed):** Vielen Dank, Frau Dr. Lelgemann, dass Sie mir das Wort erteilen. – Ich bin Rechtsanwalt und heute in Vertretung des BVMed bei Ihnen.

Der BVMed begrüßt natürlich ausdrücklich, dass zwei seiner Mitgliedsunternehmen und die Methoden, die die beiden Unternehmen vertreiben, hier bewertet werden. Es ist jetzt festzustellen, dass bisher bei den Entwürfen, die uns vorliegen, zu sehen ist, dass erfreulicherweise der Einsatz von Ventilen dauerhaft in die stationäre Versorgung übernommen werden soll; dies begrüßt der BVMed ausdrücklich.

Es ist allerdings so, dass in dem uns bisher vorgelegten Entwurf bei den Coils vorgesehen ist, dass vollständig eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens vorgesehen ist. Sie hatten schon angedeutet, Frau Dr. Lelgemann, dass da womöglich eine Differenzierung stattgefunden hat. Ich stütze mich jetzt erst einmal auf den Entwurf, der mir gerade vorliegt, worin eine vollständige Aussetzung vorgesehen ist, und begrenze mich in Vertretung des BVMed wirklich auf zwei oder drei ausschließlich juristische Punkte; denn es geht jetzt hier nicht darum, dass der BVMed zu den medizinisch-technischen Dingen Stellung nehmen möchte.

Uns ist in juristischer Hinsicht wichtig, dass berücksichtigt wird, dass im Grunde genommen eine Aussetzung nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses immer davon ausgeht, dass sie nicht dazu führt, dass die Kosten für die Anwendung einer Methode nicht mehr erstattet werden können. Im Grunde genommen möchte man den Status quo durch die Aussetzung bewahren und das Ganze erst einmal auf Eis legen. Es soll aber weiter in dem Leistungskatalog der GKV enthalten sein.

Das heißt, der BVMed setzt sich dafür ein, dass auch hier darauf geachtet wird, dass durch die Aussetzung nicht vollendete Fakten geschaffen werden und die Coils als Methode nicht mehr erstattet werden könnten. Das sorgt aber derzeit – Herr Professor Hetzel hatte es schon erwähnt – vor dem Hintergrund der aktuellen Rechtsprechung des Ersten Senats für bestimmte Fragen und Verwerfungen. Bekanntlich hat eben am 24. April 2018 der Erste Senat eine Entscheidung getroffen, die viele in Deutschland ratlos zurücklässt. Der Erste Senat hat entschieden, dass angeblich keine Potenzialeleistungen mehr in Deutschland bezahlt werden dürfen; so kann man die Entscheidung lesen.

Meines Erachtens sind sich viele darüber einig, dass dies im Grunde genommen nicht dem Willen des Gesetzgebers entspricht. Ob alles das, was der Erste Senat gemacht hat, in juristischer Hinsicht sauber ist, mag noch einmal dahinstehen. Aber der Wille des Gesetzgebers war, so denken wir, eindeutig.

Das führt für den BVMed zu folgenden Schlussfolgerungen: Im Falle einer Aussetzung meint der BVMed, dass es sich hier für den Gemeinsamen Bundesausschuss empfehlen würde, in den Tragenden Gründen darauf hinzuweisen, dass dann, wenn ein Potenzial für die Methode festgestellt wird, sich dies nicht auf die Erstattungsfähigkeit negativ auswirken würde; so sieht es ja auch § 137c Abs. 3 vor.

Das ist auf den ersten Blick sicherlich eine ungewöhnliche Maßnahme; dies ist aber der Situation geschuldet, in der wir gerade stecken. Wir halten sie für notwendig. Man darf nicht vergessen: Der Ausschuss ist Normgeber. Er hat als Normgeber eine besondere Verantwortung auch dafür, dass die Versorgung der Versicherten gesetzeskonform erfolgt, und er kann dazu beitragen; denn seine Beschlüsse sind auch für die Krankenkassen nach § 91 Abs. 6 verbindlich. Insofern wird eine solche Klarstellung nach unserem Dafürhalten dazu beitragen, dass auch zukünftig dann, wenn der Bundesausschuss eine Potenzialfeststellung für die Coils vornimmt, die Kassen weiterhin auch diese Methode, so sie denn medizinisch indiziert und zweckmäßig ist, bezahlen müssten. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann würde ich weitergeben. Wer möchte zum Thema Coils fortfahren? – Frau Rott.

**Frau Rott (PneumRx):** Die BLVR mittels Coils ist medizinisch erforderlich, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysepatienten zu schließen. Soweit diese Patienten nicht für Ventile oder eine chirurgische Intervention infrage kommen, sind Coils die derzeit einzig verfügbare Behandlungsalternative. Wichtig ist anzumerken, dass Patienten aufgrund ihrer Komorbidität, Lungenanatomie und -morphologie meist nur für eines dieser Verfahren geeignet sind, nicht aber für mehrere. Also sind diese Methoden als komplementär und nicht als kompetitiv zu betrachten.

Um eine bestmögliche Patientenversorgung sicherzustellen, schlagen wir eine Differenzierung der Patientenpopulation anhand des Residualvolumens vor. Es wurden bereits ausreichend Daten publiziert, um die Erforderlichkeit der Methode für die Patientenpopulation mit einem Residualvolumen von mehr als 225 Prozent vom Soll – die RV-225-Gruppe, könnte man sagen – festzustellen. Für diese Patientenpopulation hat das IQWiG einen Beleg und zwei Hinweise für einen Nutzen im Hinblick auf die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der Lebensqualität und der Verringerung der Atemnot festgestellt. Diese Feststellung beruht auf drei randomisierten, kontrollierten Studien und einer Metaanalyse aus zwei dieser Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten.

Die Autoren aller dieser Studien attestieren der Methode ein akzeptables Sicherheitsprofil. Somit entspricht diese Datenlage für Patienten mit einem RV größer 225 dem höchsten Evidenzlevel in Kombination mit der höchsten Aussagesicherheit. Wir schlagen daher vor, die Methode für Patienten mit einem Residualvolumen von mehr als 225 Prozent vom Soll als erforderliche Behandlungsmethode im Krankenhaus in die entsprechende Richtlinie aufzunehmen. Eine Aussetzung der Methodenbewertung wird auf Patienten mit einem Residualvolumen von weniger als 225 Prozent vom Soll beschränkt. – Herzlichen Dank.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die nochmalige Klarstellung. – Dann kommen wir jetzt zur Diskussion. Wer möchte sich äußern?

**Herr Dr. Rumpf (Uptake):** Ich möchte dazu noch eine kurze Anmerkung machen. Ich möchte widersprechen, dass die Coil-Therapie das einzige Verfahren bei kontralateraler Ventilation ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Okay, das nehmen wir auf. – Wer möchte sich noch zu den Coils äußern? – Herr Kersting.

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX):** Wir möchten ebenfalls zu der Frage der Coils noch etwas sagen. Wir haben dazu auch eine schriftliche Stellungnahme abgegeben.

Wichtig erscheint uns, dass diese Methode schon seit vielen Jahren in den Behandlungskanon der gesetzlich Versicherten in Deutschland eingeführt ist. Wir haben in den Jahren seit 2013 zwischen

1.100 und 800 Behandlungen mit Coils in der Bundesrepublik zu verzeichnen, je nach Jahr etwas schwankend; das besagen jedenfalls die Daten des Statistischen Bundesamtes. Damit ist diese Behandlung in Größenordnungen als Standardbehandlungsmethode zum gegenwärtigen Zeitpunkt durchaus schon eingeführt.

Wir weisen darauf hin, dass der G-BA dies in den letzten fünfzehn Jahren der Methodenbewertung nicht etwa zum Anlass genommen hat, die Methode aus der Behandlung auszuschließen, weil sie schädlich oder unwirksam sei, sondern es ist durchgelaufen, und die Behandlungsmethode ist angewandt worden. Insofern halten wir es für richtig, wie auch Rechtsanwalt Stallberg jetzt vorgetragen hat, dass hier dem Gesetz zu folgen ist. Das ist eine Methode, die, wenn ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist – was medizinisch indiziert und notwendig ist, haben wir jetzt in den Stellungnahmen der Fachgesellschaft gehört – unbedingt in den Versorgungskanon aufgenommen werden sollte.

Die Einschränkungen, die hier von Frau Rott dargelegt worden sind, sind sicherlich richtig und sollten auch so aufgenommen werden; sie ergeben sich aus den Studien. Aber es verbietet sich unserer Meinung nach im Moment, tatsächlich die Aussetzung für die gesamte Anwendung der Coils durchzusetzen, weil das nicht zielführend wäre, um die Methodenvielfalt auch im Segment der Versorgung dieser schwerkranken Patienten zu erhalten. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die klare Positionierung. – Herr Hetzel.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Ich möchte noch einen Punkt ergänzen. Im Beschlussentwurf, den Sie uns zugesandt haben, wird die Aussetzung des Methodenbewertungsverfahrens mit der laufenden ELEVATE-Studie begründet. Dazu ist zu sagen, dass die ELEVATE-Studie per Studienprotokoll nicht dazu führen kann, dass das Evidenzniveau angehoben wird. Immer wieder wird auch vom IQWiG darauf hingewiesen, dass bei diesen Methoden vom Studiendesign her eine Verblindung für den Behandlungsarm nicht durchgeführt wird. Das ist richtig. Diese methodische Problematik kann aber bei Implantationsverfahren nicht überwunden werden, da jeder Patient, der bei einer Studie ein Implantat erhält, per Implantat-Pass als Implantatträger gekennzeichnet werden muss und somit Verblindung schlicht nicht möglich ist.

Weitere Studien sind wünschenswert und werden auch durchgeführt, um die Qualität bei der Methodenanwendung weiter zu verbessern. Aber das wissenschaftliche Evidenzniveau nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin wird durch die ELEVATE-Studie nicht verbessert.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für diese Anmerkung. – Dann würde ich die Runde für Fragen, Kommentare und Diskussionen eröffnen. – GKV.

**GKV:** Ich habe ein bis zwei Fragen, je nachdem, an die Vertreter der Fachgesellschaft. Wir haben wahrgenommen – das hatten Sie auch schon geschrieben –, dass der Einbezug der thoraxchirurgischen Expertise auf jeden Fall in Bezug auf die Indikationsstellung wichtig ist. Jetzt ist für uns die Frage, welche Fachabteilungen in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren vorhanden sein müssen.

Klar, wenn operiert wird, ergibt sich das von selber. Wie sieht es aus, wenn die Entscheidung für ein bronchoskopisches Verfahren fällt? Nicht alle Kliniken mit pneumologischer Fachabteilung haben auch eine Thoraxchirurgie. Gibt es aus Ihrer Sicht Situationen, die das zwingend erforderlich machen? – Das ist meine erste Frage; die zweite Frage wird sich dann noch einmal auf das Nebenwirkungsprofil beziehen.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Allein aus dem Vorschlag bei der Indikationsqualitätssicherstellung, dass ein Thoraxchirurg dabei sein muss, ergibt sich die Notwendigkeit, dass eine Kooperation mit einer Thoraxchirurgie durch die leistungserbringende Einrichtung sichergestellt sein wird. Eine Präsenz am Standort der Leistungserbringung ist nicht erforderlich, weil es notfallmäßige Interventionen durch den Thoraxchirurgen weder bei Komplikationen der Ventiltherapie noch der Coil-Therapie gegeben hat.

Es gibt seltene Pneumothoraces, die Tage später oder Wochen später – meist Tage später – thoraxchirurgisch versorgt werden müssen. Dazu ist eine Kooperation mit einer thoraxchirurgischen Einrichtung ausreichend. Wir brauchen Kooperation mit Thoraxchirurgie, und wir brauchen Präsenz des Thoraxchirurgen im Emphysem-Board.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Die nächste Frage hatten Sie bereits angekündigt.

**GKV:** Die zweite Frage bezieht sich auf das Nebenwirkungsprofil der Coil-Implantation. Wir sind uns zumindest nicht so ganz im Klaren darüber, welche Rolle Hämoptysen dabei spielen. Wir haben den größten Datenpool aus der RENEW-Studie. Dort gibt es hinsichtlich der nicht schwerwiegenden Hämoptysen kumulierte Daten über zwölf Monate. Das heißt, für uns lautet die Frage jetzt: In welcher Weise muss durch strukturelle Voraussetzungen dem Auftreten dieser Komplikation Rechnung getragen werden, und in welchem Zeitraum spielen sich denn diese Hämoptysen ab? Ist das periprozedural, oder kann das Monate später auftreten?

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Vielen Dank für diese sehr gute Frage, mit der ich mich, der ich persönlich über 1 000 Coil-Behandlungen durchgeführt habe, sehr intensiv beschäftige. Hämoptysen sind definitionsgemäß kleinste Blutbeimengungen im Sputum, die für sich genommen nicht gefährlich sind. Hämoptysen sind keine bedrohliche Komplikation; sie sind eine Nebenerscheinung, nicht einmal eine Nebenwirkung.

Das Problem bei der Coil-Behandlung ist folgendes: Es kommt sehr selten zu schweren Blutungen nach der Coil-Implantation, die dann notfallbronchoskopische Eingriffe erfordern. Deshalb gibt es das Strukturqualitätsmerkmal, dass wir zu jeder Zeit an 24 Stunden des Tages zu einer Notfallbronchoskopie mit Anästhesiologie, Fachpflege, Endoskopiekraft und interventionellem Bronchoskopeur in der Lage sein müssen.

Diese Komplikationen sind äußerst selten. Das BfArM hat im Laufe der letzten Jahre auf das Signal Hämoptysen reagiert. Die „Instructions for use“, die Gebrauchsanweisung für die Coils, musste daraufhin derart geändert werden, dass periprozedural sieben Tage vor und sieben Tage nach dem Eingriff Plättchenaggregationshemmer und alle Antikoagulanzen pausiert werden. Somit wurde mit größtmöglicher Sorgfalt auf die Vermeidung einer solchen schweren Komplikation hingewirkt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frage beantwortet, GKV?

(GKV: Ja!)

Hier gibt es Ergänzungen.

**Frau Rott (PneumX):** Nur eine kurze Ergänzung aus den Studien: Die Hämoptysen in den Studien traten auf, aber waren nicht signifikant, und sie traten in einem kleinen einstelligen Prozentsatz auf; in der RENEW liegen mir 2,6 Prozent vor. Es waren also wirklich wenige Patienten davon betroffen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** DKG.

**DKG:** Eine kurze Frage noch von uns. Sie gingen ja eben auch noch auf die Besonderheiten der jüngeren BSG-Rechtsprechung ein und verknüpften das mit Ihrer Erwartung möglicher Probleme mit einem Aussetzungsbeschluss bei den Coils. Könnten Sie das noch einmal näher skizzieren? Wir haben das jetzt so verstanden, dass auch in der Vergangenheit schon solche sehr ausgewählten Patienten, die unter die Aussetzung fallen würden, mit Coils behandelt worden sind; Sie haben das ja geschildert. Können Sie darlegen, damit man es sich bildhaft vorstellen kann, wie der weitere Krankheitsverlauf bei diesen Patienten aussieht, wenn man ihnen diese Methode aufgrund der fehlenden Vergütung zukünftig nicht mehr anbieten kann?

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Die COPD-Erkrankung und der Phänotyp des Lungenemphysems, den wir hier gegenständlich diskutieren, ist per Definition eine fortschreitende Erkrankung. Bei dem einen Patienten schreitet die Erkrankung schneller fort, beim anderen langsamer. Wenn die Patienten einmal für eine solche Methode in Betracht gezogen werden, dann sind sie hochsymptomatisch. Die Aussetzung der Erstattungsmöglichkeit für solche Verfahren bedeutet eben, dass Verfahren, die mehr Chancen als Risiken für die Patienten bedeuten, nicht zur Anwendung kommen können.

Ursächlich für das BSG-Urteil, worüber wir hier mehrfach sprachen, ist die Durchführung einer Coil-Behandlung. Zur Tatsachenfeststellung wurde ein MDK-Gutachten eines Nichtpneumologen herangezogen, der gesagt hat, für die Methode gebe es kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, die Methode ist – so stand es wörtlich im Gutachten – „experimentell“. Ein Gerichtsgutachten wurde nicht eingeholt. Das BSG ist der Auffassung des LSG beigetreten, dass die Methode nicht dem Qualitätsgebot entspricht, und äußerte, dass § 137c SGB den Senatspräsidenten nicht interessiere. Deshalb wurde am 19. Dezember letzten Jahres entschieden, dass die Coil-Behandlung von der Versorgungsmedizin ausgeschlossen wird.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Herr Professor Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP):** Vielleicht sollte nur noch einmal ergänzend zu der Rechtsprechung dargestellt werden, dass es hierbei um Patienten geht, die schwer krank sind, die hochgradig in ihrer Belastbarkeit und in der Verrichtung der alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt sind. Zum Beispiel haben die Patienten häufig eine hochgradig eingeschränkte Gehstrecke. Das heißt, sie können nur wenige Meter gehen, ohne Pause zu machen. Diese Patienten brauchen Hilfe, insbesondere bei der Körperpflege.

Wenn wir es schaffen, diese Symptomatik durch eine interventionelle Methode und einen ein- oder zweimaligen Eingriff zu verbessern, sodass die Patienten sich auch in ihrem Alltag möglicherweise wieder selber versorgen können, dann sollte man es ihnen nicht vorenthalten. Finanzierte man diese Coils nicht, dann wäre es aus Krankenhaussicht nicht möglich, dieses Verfahren anzubieten, und diese Patienten würden dann mit der Schwere ihrer Erkrankung und ihrer Symptomatik alleingelassen.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Rott.

**Frau Rott (PneumRx):** Es hat sich erledigt.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen, Kommentare? – DKG.

**DKG:** Ich möchte noch einmal auf den Thoraxchirurgen zurückkommen, den Sie vorhin erwähnt haben. Wir haben auch in unseren Dokumenten dem Aspekt sehr viel Raum gegeben, dass die Indikationsstellung richtig erfolgen muss und dass man da bei Patienten, bei denen eine Form der LVR infrage kommt, den Thoraxchirurgen einbindet. Das leuchtet auf den ersten Blick ein. Ich habe noch nicht so

ganz verstanden, warum der Thoraxchirurg im weiteren Verlauf, nachdem der Patient bronchoskopisch behandelt worden ist, in Form einer Kooperation unbedingt notwendig ist. Würden Sie das noch einmal darstellen?

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Vielleicht noch einmal einen Schritt zurück zur Sicherstellung der Indikationsqualität. Für die Entscheidung, welche Methode infrage kommt – Thoraxchirurgie, Ventile oder Coils oder andere Methoden –, ist in erster Linie die CT-Morphologie maßgeblich, die Darstellung der Lunge mittels radiologischer Schnittbilddiagnostik. Zudem hat jede Methode spezifische Kontraindikationen, so die Coils die pulmonale Hypertonie und die Ventile die Gewebebrücken zwischen zwei benachbarten Lappen. Ideal ist für den Thoraxchirurgen ein schweres, an der Lungenoberfläche liegendes Emphysem. So können die drei Kollegen der verschiedenen Disziplinen gemeinsam beim Board beraten, was in Kenntnis der jeweiligen Risikosituation und der Emphysemmorphologie die richtige, zu bevorzugende Methode ist.

Warum ist gelegentlich der Thoraxchirurg im weiteren Nachgang bei einer Komplikation erforderlich? Es gibt die Komplikation des Pneumothorax, häufiger bei den Ventilen, seltener bei den Coils. Dafür gibt es ein in Best-Practice-Papern dargelegtes Rezept, wie der Pneumologe dann zu handeln hat. Das ist also nicht mehr der Individualität jedes Bronchoskopeurs überlassen, sondern dafür gibt es klare Behandlungsvorschriften, eine Straßenverkehrsordnung zur Komplikationsbeherrschung. Am Ende steht da bei nicht beherrschbarem Pneumothorax auch der Thoraxchirurg. Wenn das Loch in der Lunge konservativ durch Einlage einer Drainage nicht spontan abzudichten ist, dann muss es der Thoraxchirurg zunähen oder einen kleinen Keil herauschneiden und so das Leck in der Oberfläche der Lunge beseitigen.

Deshalb ist es im seltenen Komplikationsfall erforderlich, dass man den Thoraxchirurgen Tage oder ein, zwei Wochen nach der Behandlung noch einmal konsultiert, und dafür muss eine Kooperation existieren.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Frage beantwortet? – Gut. Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Da das nicht der Fall ist, darf ich mich im Namen aller ganz herzlich bedanken.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 11:58 Uhr



# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V

Vom TT. Monat 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2019, folgende Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem beschlossen:

I.

„Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

(Richtlinie QS bronchoskopische LVR /BLVR-QS-RL)

### § 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand der Richtlinie

(1) <sup>1</sup>Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt diese Richtlinie als eine Maßnahme zur Qualitätssicherung auf der Grundlage von § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V, mit der Mindestanforderungen an die Struktur- und Prozessqualität bei der Indikationsstellung, Durchführung und stationären Versorgung von Patientinnen und Patienten, bei denen ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion zur Anwendung kommt, festgelegt werden. <sup>2</sup>Die Richtlinie gilt gleichermaßen für die im Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V des G-BA „Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“ ausgesetzten Beschlüsse.

(2) <sup>1</sup>Adressaten der Richtlinie sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser. <sup>2</sup>Alle Krankenhäuser, welche die in § 1 Absatz 1 genannten Verfahren zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, haben die in den §§ 3 und 4 festgelegten verbindlichen Mindestanforderungen zu erfüllen.

#### GKV-SV

<sup>3</sup>Die Mindestanforderungen sind am Standort zu erfüllen. <sup>4</sup>Es wird die Definition von Krankenhausstandorten gemäß der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 KHG in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V zugrunde gelegt.

(3) Die Facharztbezeichnung richtet sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließt auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(4) Die von der Richtlinie umfassten Prozeduren sind in der Anlage I festgelegt.

## § 2 Ziele

Ziele der Richtlinie sind die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen interdisziplinären Versorgung sowie der Sicherheit von Patientinnen und Patienten, bei denen eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion nach Anlage I durchgeführt werden soll.

## § 3 Indikationsstellung

(1) Die Indikationsstellung für ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion nach Anlage I erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch:

- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie,
- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatz-Weiterbildung Röntgendiagnostik des Thorax und
- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Thoraxchirurgie.

(2) Die interdisziplinäre Konferenz nach Absatz 1 ist nicht erforderlich, wenn ein Wechsel eines endobronchialen Klappensystems geplant ist.

(3) Die Besetzung der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 1 kann durch das Krankenhaus sowohl unter Heranziehung dort angestellter Ärztinnen und Ärzte als auch durch Formen von Kooperationen mit externen Ärztinnen und Ärzten sichergestellt werden.

(4) Im Rahmen der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 1 ist festzustellen und zu dokumentieren, dass für eine Indikationsstellung die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Nachweis eines schweren Lungenemphysems in der Computertomographie,
- Funktioneller Nachweis einer schweren Lungenüberblähung,
- Präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten.

PatV	GKV-SV
<p>(5) Der Patientin und dem Patienten ist das Ergebnis der interdisziplinären Konferenz mit allen wesentlichen Aspekten zum Abwägungsprozess zur Eignung des jeweiligen bronchoskopischen Verfahrens, zu Risiken, zu Nebenwirkungen und zu wahrscheinlichen Folgen darzulegen.</p> <p>(6) Die Anforderungen nach Absatz 4 und 5 sind in einer Standard Operating Procedures (SOP) im Rahmen des internen Qualitätsmanagements niederzulegen.</p>	<p>(5) Die Anforderungen nach Absatz 4 sind in Standard Operating Procedures (SOP) im Rahmen des internen Qualitätsmanagements niederzulegen.</p>

## § 4 Strukturelle Anforderungen

(1) <sup>1</sup>Das Krankenhaus (DKG) / Der Krankenhausstandort (GKV-SV) verfügt über eine Fachabteilung für Pneumologie oder eine Fachabteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt Pneumologie. <sup>2</sup>Sofern in Bundesländern keine Teilgebiete wie Pneumologie im Feststellungsbescheid ausgewiesen werden, gelten solche Abteilungen als Fachabteilungen oder Schwerpunkte im Sinne der Richtlinie, die organisatorisch abgegrenzt, von Fachärztinnen oder -ärzten der genannten Fachrichtung ständig

verantwortlich geleitet werden und über die jeweiligen besonderen Behandlungseinrichtungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen.

DKG	GKV-SV
(2) <sup>1</sup> Wird eine Patientin oder ein Patient wegen einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion stationär versorgt, muss die periinterventionelle ärztliche Versorgung in der Fachabteilung nach Absatz 1 24 Stunden am Tag (Bereitschaftsdienst möglich) sichergestellt werden.	(2) <sup>1</sup> Die ärztliche Versorgung in der Fachabteilung nach Absatz 1 muss 24 Stunden am Tag (Bereitschaftsdienst möglich) sichergestellt werden.

<sup>2</sup>Dies beinhaltet die Möglichkeit zur Anlage einer Thoraxdrainage und zur Durchführung einer Bronchoskopie in Notfallsituationen. <sup>3</sup>Erfolgt die ärztliche Versorgung nach Satz 1 nicht durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie, ist zusätzlich ein Rufbereitschaftsdienst mit eben dieser Qualifikation sicherzustellen.

(3) Das Krankenhaus (DKG) / Der Krankenhausstandort (GKV-SV) hält für die Versorgung periinterventioneller Komplikationen eine Intensivstation mit der Möglichkeit zur maschinellen Beatmung vor.

(4) <sup>1</sup>In dem Krankenhaus (DKG) / Krankenhausstandort (GKV-SV) muss für die Versorgung auftretender Komplikationen die Möglichkeit einer thoraxchirurgischen Intervention bestehen. <sup>2</sup>Hierfür muss zumindest über Kooperationsvereinbarungen ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie hinzugezogen werden können.

(5) Es sind Festlegungen zum Komplikationsmanagement von Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion im Rahmen des internen Qualitätsmanagements zu treffen (Standard Operating Procedures – SOP). Im Falle von Kooperationsvereinbarungen sind diese Bestandteil der Vereinbarung.

## § 5 Nachweisverfahren

DKG	GKV-SV
(1) <sup>1</sup> Der Nachweis der Erfüllbarkeit der Mindestanforderungen im Falle der Leistungserbringung ist anhand des Vordrucks nach Anlage II (Checkliste) gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen zumindest einmal jährlich zu erbringen. <sup>2</sup> Eine Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einem Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion darf erst erfolgen, wenn der Nachweis nach Satz 1 erfolgt ist.	(1) <sup>1</sup> Der Nachweis der Erfüllung der Mindestanforderungen ist in jedem Einzelfall anhand des Vordrucks nach Anlage II (Nachweisformular) gegenüber der Krankenkasse der Patientin oder des Patienten innerhalb von zwei Wochen nach dem Eingriff zu erbringen. <sup>2</sup> Die Übermittlung des Nachweises nach Satz 1 hat standortbezogen in schriftlicher Form oder unter Nutzung einer qualifizierten Signatur zu erfolgen. <sup>2</sup> Zudem ist in jedem Einzelfall der Vordruck nach Anlage III (Checkliste) auszufüllen und in der Patientenakte abzulegen.
(2) <sup>1</sup> Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck nach Anlage II (Checkliste) vor Ort zu überprüfen. <sup>2</sup> Bis spätestens vier Wochen vor der Prüfung hat die den MDK beauftragende	(2) <sup>1</sup> Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Krankenhausstandorten die Richtigkeit der Angaben vor Ort zu überprüfen. <sup>2</sup> Bis spätestens vier Wochen vor der Prüfung hat die den MDK beauftragende Krankenkasse dem Krankenhaus eine

Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.	Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.
	(3) Alle notwendigen Unterlagen sind, um die Richtigkeit der Angaben im Rahmen des Nachweisverfahrens beurteilen zu können, für Prüfungen des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) vorzuhalten.

#### **GKV-SV**

##### **§ 6 Folgen der Nichterfüllung der Mindestanforderungen und Dokumentationspflichten**

(1) <sup>1</sup>Die Nichterfüllung von Mindestanforderungen führt zu einem Wegfall des Vergütungsanspruchs. <sup>2</sup>Die durchsetzende Stelle gemäß QFD-RL sind die Krankenkassen.

(2) Im Falle einer Nichterfüllung von Mindestanforderungen darf keine Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einem Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion zur Anwendung kommen.

#### **GKV-SV / PatV**

##### **§ 7 Veröffentlichung und Transparenz**

Die Anzahl der erbrachten Leistungen nach dieser Richtlinie ist im strukturierten Qualitätsbericht der Krankenhäuser standortbezogen und aufgeschlüsselt nach Art der bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion darzustellen.

#### **GKV-SV / PatV**

##### **§ 8 Überprüfung der Richtlinie**

Der G-BA überprüft zwei Jahre nach dem Inkrafttreten dieser Richtlinie auf Basis der Entwicklung der Behandlungsfallzahlen die Ausgestaltung des Nachweisverfahrens.

## Anlage I

Grundgesamtheit: die Richtlinie gilt für alle Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit einem der durch folgende Codes definierten Verfahren durchgeführt wird<sup>1</sup>:

<b>OPS 2019</b>	
<b>5-339.5</b>	<b>Implantation oder Wechsel eines endobronchialen Klappensystems, endoskopisch</b>
5-339.50	1 Ventil
5-339.51	2 Ventile
5-339.52	3 Ventile
5-339.53	4 Ventile
5-339.54	5 oder mehr Ventile
<b>5-339.8</b>	<b>Einlegen von endobronchialen Nitinolspiralen, bronchoskopisch</b>
5-339.80	1 bis 2 Nitinolspiralen
5-339.81	3 bis 4 Nitinolspiralen
5-339.82	5 bis 6 Nitinolspiralen
5-339.83	7 bis 8 Nitinolspiralen
5-339.84	9 bis 10 Nitinolspiralen
5-339.85	11 bis 12 Nitinolspiralen
5-339.86	13 bis 14 Nitinolspiralen
5-339.87	15 bis 16 Nitinolspiralen
5-339.88	17 oder mehr Nitinolspiralen
<b>5-339.7</b>	<b>Einführung von polymerisierendem Hydrogelschaum, bronchoskopisch</b>
5-339.70	In 1 pulmonales Subsegment
5-339.71	In 2 pulmonale Subsegmente
5-339.72	In 3 pulmonale Subsegmente
5-339.73	In 4 oder mehr pulmonale Subsegmente

<sup>1</sup> Der G-BA nimmt die durch die jährliche Aktualisierung des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information erforderlichen OPS-Anpassungen in der Anlage I der Richtlinie vor.

<b>5-339.2</b>	<b>Destruktion von erkranktem Lungengewebe</b>
5-339.21	Durch thermische Dampfablation, bronchoskopisch

"

- II. Am Tag nach Inkrafttreten des Teil B. - Besonderer Teil Zweiter Abschnitt der Richtlinie nach § 137 Absatz 3 SGB V (MDK-QK-RL), der die Kontrolle der hier festgelegten Maßnahmen zur Qualitätssicherung spezifiziert, wird Ziffer I. § 5 Absatz 2 wie folgt neu gefasst:

„Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, nach den Vorgaben der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 137 Abs. 3 SGB V (MDK-QK-RL) auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i. V. m. § 275a SGB V die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses (DKG) / Krankenhausstandortes (GKV-SV) vor Ort zu überprüfen.“

- III. Die Richtlinie gemäß Ziffer I. tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.
- IV. Die Änderung gemäß Ziffer II. tritt am Tag nach der Veröffentlichung des Teil B. - Besonderer Teil Zweiter Abschnitt der Richtlinie nach § 137 Absatz 3 SGB V (MDK-QK-RL) im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Anlage II (Position DKG)**

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien  
zum Beschluss über eine „Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der  
bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem  
gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V“**

**Selbsteinstufung:**

Die medizinische Einrichtung \_\_\_\_\_

in \_\_\_\_\_

erfüllt im Falle der Leistungserbringung die Voraussetzungen für die Erbringung der Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

**Allgemeine Hinweise:**

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

Die Facharztbezeichnung richtet sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließt auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

## Abschnitt A Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität

### A1 Anforderungen an die Indikationsstellung

Die Indikationsstellung für ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch:

- Eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie  ja  nein
  
- Eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatz-Weiterbildung Röntgendiagnostik des Thorax  ja  nein
  
- Eine Fachärztin oder einen Facharzt für Thoraxchirurgie  ja  nein

### A2 Strukturelle Anforderungen

Das Krankenhaus verfügt über folgende Fachabteilungen, wobei solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne der Richtlinie gelten, die organisatorisch abgegrenzt, von Fachärztinnen oder -ärzten der genannten Fachrichtung ständig verantwortlich geleitet werden und über die jeweiligen besonderen Behandlungseinrichtungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen:

- Pneumologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Die periinterventionelle ärztliche Versorgung in der Fachabteilung ist 24 Stunden am Tag (Bereitschaftsdienst möglich) sichergestellt, wenn eine Patientin oder ein Patient wegen einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion stationär versorgt wird.</li><li>○ Es ist zusätzlich ein Rufbereitschaftsdienst durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie sichergestellt, wenn die ärztliche Versorgung nicht durch eine Fachärztin oder einen Facharzt mit eben dieser Qualifikation erfolgt.</li></ul>	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
- mit Möglichkeit zur Anlage einer Thoraxdrainage und zur Durchführung einer Bronchoskopie in Notfallsituationen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
- Intensivstation mit der Möglichkeit zur maschinellen Beatmung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
- Möglichkeit, eine Fachärztin oder einen Facharzt für Thoraxchirurgie zumindest über Kooperationsvereinbarungen zur Versorgung auftretender Komplikationen hinzuziehen.	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
- Standard Operating Procedures (SOP) zum Komplikationsmanagement werden im Rahmen des internen Qualitätsmanagements vorgehalten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein



## **Abschnitt B Unterschriften**

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

---

Ort	Datum	Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung
-----	-------	---

---

Ort	Datum	Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses
-----	-------	--

**Anlage II (Position GKV-SV)**

des Beschlussentwurfs des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V

**Mindestanforderungen im Einzelfall gemäß § 5 Absatz 1 der „Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V“**

Die medizinische Einrichtung \_\_\_\_\_

in \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Nummer/Kennzeichen des Standorts gemäß des Standortverzeichnisses nach § 293 Absatz 6 SGB V)

erfüllt zum Zeitpunkt der Leistungserbringung die Voraussetzungen für die Erbringung der

**„Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion“**

bei

\_\_\_\_\_  
(krankenhausinternes Kennzeichen des Versicherten nach § 301 Abs 1 Nr.1 SGB V)

\_\_\_\_\_  
(Krankenversicherternummer nach § 291 Abs 2 Nr 5)

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

\_\_\_\_\_

Ort                      Datum                      Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

### **Anlage III (Position GKV-SV)**

#### **Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien zum Beschluss über eine „Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V“**

**Zum Verbleib in der Akte des Patienten**

#### **Selbsteinstufung:**

Im Fall der Behandlung von \_\_\_\_\_

erfüllt der Krankenhausstandort die Voraussetzungen für die Erbringung der Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

#### **Allgemeine Hinweise:**

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

Die Facharztbezeichnung richtet sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließt auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

## Anforderungen an die Indikationsstellung

Die Indikationsstellung für ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch:		
Eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatz-Weiterbildung Röntgendiagnostik des Thorax	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Eine Fachärztin oder einen Facharzt für Thoraxchirurgie	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Im Rahmen der interdisziplinären Konferenz wird festgestellt, dass für eine Indikationsstellung die folgenden Kriterien erfüllt sind:		
Nachweis eines schweren Lungenemphysems in der Computertomographie	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
funktioneller Nachweis einer schweren Lungenüberblähung	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Das Ergebnis der interdisziplinären Konferenz wird in der Patientenakte dokumentiert.	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein

## Strukturelle Anforderungen

Das Krankenhaus verfügt über folgende Fachabteilungen, wobei solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne der Richtlinie gelten, die organisatorisch abgegrenzt, von Fachärztinnen oder -ärzten der genannten Fachrichtung ständig verantwortlich geleitet werden und über die jeweiligen besonderen Behandlungseinrichtungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen:		
Pneumologie oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
<ul style="list-style-type: none"> <li>mit 24-stündiger Arztpräsenz (Bereitschaftsdienst möglich) oder einem Rufbereitschaftsdienst, wenn die präsenzte Ärztin oder der präsenzte Arzt nicht eine Fachärztin oder ein Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie ist</li> </ul>	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
<ul style="list-style-type: none"> <li>mit Möglichkeit zur Anlage einer Thoraxdrainage und zur Durchführung einer Bronchoskopie in Notfallsituationen</li> </ul>	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Intensivstation mit der Möglichkeit zur maschinellen Beatmung	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Möglichkeit, eine Fachärztin oder einen Facharzt für Thoraxchirurgie, ggf. über Kooperationsvereinbarungen zur Versorgung auftretender Komplikationen hinzuziehen	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
Standard Operating Procedures (SOP) zur Indikationsstellung in der interdisziplinären Konferenz liegen vor	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein

Ort, Datum

Verantwortliche Ärztin / Verantwortlicher Arzt



# Tragende Gründe

## **zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2**

Vom **Beschlussdatum**

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zu § 1 (Rechtsgrundlage) und § 2 (Ziele) .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu § 3 (Indikationsstellung).....</b>	<b>2</b>
2.2.1	Zu Absatz 1 .....	2
2.2.2	Zu Absatz 2 .....	3
2.2.3	Zu Absatz 3 .....	3
2.2.4	Zu Absatz 4 .....	3
2.2.5	Zu Absatz 5 .....	4
2.2.6	Zu Absatz 6 .....	4
<b>2.3</b>	<b>Zu § 4 (Strukturelle Anforderungen).....</b>	<b>4</b>
2.3.1	Zu Absatz 1 .....	4
2.3.2	Zu den Absätzen 2 bis 5 .....	5
<b>2.4</b>	<b>Zu § 5 (Nachweisverfahren) .....</b>	<b>6</b>
<b>2.5</b>	<b>Zu § 6 Folgen der Nichterfüllung der Mindestanforderungen und Dokumentationspflichten .....</b>	<b>7</b>
<b>2.6</b>	<b>Zu § 7 Veröffentlichung und Transparenz.....</b>	<b>7</b>
<b>2.7</b>	<b>§ 8 Überprüfung der Richtlinie.....</b>	<b>8</b>
<b>2.8</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>10</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 des Fünften Buches des Sozialgesetzbuches (SGB V) kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser grundsätzlich einheitlich für alle Patientinnen und Patienten Vorgaben zur Qualitätssicherung durch Richtlinien der Qualitätssicherung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V erlassen. Er kann insbesondere Kriterien für die indikationsbezogene Notwendigkeit und Qualität der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Leistungen bestimmen. Dabei sind auch Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Die Beratungen zum Methodenbewertungsverfahren „Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“ nach § 137c SGB V im G-BA haben aufgezeigt, dass der Einsatz der Methode aus drei wichtigen Schritten besteht: der Indikationsstellung und Auswahl der Prozedur, dem eigentlichen Eingriff und der Nachsorge. Es wurde zudem festgehalten, dass die kritischen Aspekte dabei nicht im Eingriff selbst liegen, dessen technische Anforderungen vergleichsweise niedrig sind. Voraussetzung für den Behandlungserfolg sind vielmehr eine sorgfältige Indikationsstellung sowie auch eine Einrichtungsstruktur, die die Beherrschung eingriffsbezogener Komplikationen bei den schwerkranken Patientinnen und Patienten erlaubt.

Daher hat der G-BA am 20.12.2018 beschlossen, im Rahmen eines gesonderten Verfahrens Beratungen zur Erstellung einer Richtlinie zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V aufzunehmen.

### **2.1 Zu § 1 (Rechtsgrundlage) und § 2 (Ziele)**

Die Richtlinie soll der Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen interdisziplinären Versorgung der Patientinnen und Patienten dienen. Dafür werden zur Sicherung der Struktur- und Prozessqualität Anforderungen gestellt, die das Ziel haben, Behandlungsrisiken und unerwünschte Behandlungsfolgen zu minimieren.

Die Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion werden stationär durchgeführt. Aus diesem Grund wird diese Richtlinie abweichend vom Grundsatz des sektorenübergreifenden Richtlinienerlasses nach § 136 Absatz 2 Satz 1 SGB V nur für den stationären Sektor erlassen.

### **2.2 Zu § 3 (Indikationsstellung)**

#### **2.2.1 Zu Absatz 1**

Es bedarf einer sorgfältigen Auswahl der Patientinnen und Patienten, für die ein Verfahren der Lungenvolumenreduktion eine geeignete Therapieoption darstellt. Absatz 1 sieht daher vor Indikationsstellung zu einem Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion eine interdisziplinäre Fallkonferenz vor. Bei dieser sollen die beteiligten Fachärztinnen und Fachärzte prüfen, ob die Kriterien nach Absatz 2 kumulativ erfüllt sind.

Es muss mit ausreichender diagnostischer Sicherheit sowohl radiologisch als auch funktionell nachgewiesen werden, dass ein schweres Lungenemphysem vorliegt und dass die COPD als Grunderkrankung mit medikamentösen oder anderen nicht-invasiven Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden kann, bevor ein invasiver Eingriff in Erwägung gezogen wird. Überdies soll das für die Patientin oder den Patienten geeignetste Verfahren der Lungenvolumenreduktion ausgewählt werden.

Die Beteiligung einer Fachärztin oder eines Facharztes für Innere Medizin und Pneumologie sichert zum einen die Expertise des funktionellen Nachweises einer schweren Lungenüberblähung. Außerdem wird durch die Fachkenntnis dieser Facharztgruppe zu den möglichen Behandlungsoptionen der COPD mit schwerem Lungenemphysem die präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten sichergestellt.

Durch Teilnahme einer Fachärztin oder eines Facharztes für Radiologie oder einer Fachärztin oder eines Facharztes für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik des Thorax an der interdisziplinären Beratung soll sichergestellt werden, dass die funktionell erhobene Diagnose einer schweren Lungenüberblähung auch radiologisch nachvollzogen werden kann. Darüber hinaus dient die Expertise der radiologischen Bestimmung des Schweregrads des Lungenemphysems, der Bestimmung des Verteilungsmusters des Lungenemphysems und ggf. der unterstützenden Aussage zur Fissurintegrität.

Die Einbindung einer Fachärztin oder eines Facharztes für Thoraxchirurgie ist vor allem für den Abwägungsprozess relevant, ob für eine Patientin oder einen Patienten ein chirurgisches oder ein bronchoskopisches Verfahren der Lungenvolumenreduktion besser geeignet ist.

Grundsätzlich ist es wünschenswert, dass die interdisziplinäre Fallkonferenz in Form einer Präsenzveranstaltung, also in Anwesenheit der Vertreter der erforderlichen Fachdisziplinen durchgeführt wird. Diese Vorgabe schließt jedoch nicht aus, dass die genannten Fachärztinnen oder Fachärzte auch telemedizinisch beispielsweise in Form einer Videokonferenz in die interdisziplinäre Beratung eingebunden werden können.

### **2.2.2 Zu Absatz 2**

Es ist bekannt, dass Ventile, die bronchoskopisch mit dem Ziel der Lungenvolumenreduktion eingesetzt wurden, dislozieren oder nach einer gewissen Zeit in ihrer Funktionalität eingeschränkt sein können. Dies kann einen Ventil-Wechsel erforderlich machen. Da in diesen Fällen die grundsätzliche Indikationsstellung zur bronchoskopischen LVR mittels Ventilen bereits erfolgt ist, wird mit diesem Absatz klargestellt, dass bei einem Eingriff, bei dem lediglich der Wechsel eines endobronchialen Klappensystems vorgesehen ist, keine erneute interdisziplinäre Konferenz erforderlich ist.

### **2.2.3 Zu Absatz 3**

Mit diesem Absatz wird klargestellt, dass es sich bei den Teilnehmerinnen oder Teilnehmern der interdisziplinären Konferenz nicht um angestellte Fachärztinnen oder Fachärzte des Krankenhauses handeln muss, sondern auch Formen von Kooperationen mit externen Fachärztinnen und Fachärzten möglich sind.

### **2.2.4 Zu Absatz 4**

Durch Überprüfung der in Absatz 2 genannten Kriterien wird sichergestellt, dass die Indikation für ein bronchoskopisches Verfahren der Lungenvolumenreduktion nur bei Patientinnen und Patienten mit einem schweren Lungenemphysem und Überblähung zum Einsatz kommt. Das Vorhandensein des Lungenemphysems wird funktionell und radiologisch bestätigt. Darüber hinaus müssen nach Einschätzung der an der Konferenz teilnehmenden Fachärztinnen und Fachärzte die konservativen Behandlungsmöglichkeiten im Einzelfall präinterventionell ausgeschöpft worden sein. Dies bedeutet, dass die Symptome wie Atemnot oder pulmonal bedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit nicht oder nur noch unzureichend durch diese Maßnahmen beeinflusst werden können. Die konservativen Behandlungsmöglichkeiten umfassen zum Beispiel die medikamentöse Therapieeskalation, Schulungsmaßnahmen, die Rauchabstinenz und die pneumologische Rehabilitation. Dabei ist es nicht zwingend notwendig, dass alle möglichen Maßnahmen kumulativ bereits zur

Anwendung gekommen sind. Insbesondere die Durchführung der pneumologischen Rehabilitation hängt oftmals davon ab, ob die Patientin oder der Patient hierzu in der Lage ist.

**PatV**

**2.2.5 Zu Absatz 5**

Der Patientin und dem Patienten ist das Ergebnis der interdisziplinären Konferenz mit allen wesentlichen Aspekten zum Abwägungsprozess zur Eignung des jeweiligen bronchoskopischen Verfahrens, zu Risiken, zu Nebenwirkungen und zu wahrscheinlichen Folgen darzulegen. Hiervon unberührt sind die nach § 630e BGB bestehenden Aufklärungspflichten des Behandelnden. Die Aufklärung soll einer partizipativen Entscheidungsfindung dienen.

**2.2.6 Zu Absatz 6**

In Standard Operating Procedures (SOP) sind die Verantwortlichkeiten festzulegen und einheitliche Vorgehensweisen zu verankern. SOP sollen zu einem kontinuierlichen Verbesserungsprozess beitragen und helfen, Fehler zu vermeiden. Sie machen Arbeitsabläufe nach innen und außen transparent und sind Teil des dokumentierten Qualitätsmanagementsystems.

**2.3 Zu § 4 (Strukturelle Anforderungen)**

In § 4 werden die einzelnen strukturellen Anforderungen festgelegt, die von einem Krankenhaus erfüllt werden müssen, um ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion durchzuführen.

GKV-SV	DKG
<p>Das Verständnis des Begriffs „Fachabteilung“ in dieser Richtlinie umfasst die ständig verantwortliche Leitung durch einen Facharzt/eine Fachärztin der genannten Qualifikationen und die Verfügbarkeit der jeweiligen besonderen Behandlungseinrichtungen. Dazu wird vorausgesetzt, dass ein angestellter Facharzt/Fachärztin mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.</p>	<p>Das Verständnis des Begriffs „Fachabteilung“ in dieser Richtlinie umfasst die ständig verantwortliche Leitung durch einen Facharzt/eine Fachärztin der genannten Qualifikationen und die Verfügbarkeit der jeweiligen besonderen Behandlungseinrichtungen.</p>

**2.3.1 Zu Absatz 1**

Absatz 1 normiert, dass Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion, in einem Krankenhaus mit einer Fachabteilung für Pneumologie oder einer Fachabteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt Pneumologie durchgeführt werden müssen. Dem G-BA ist bekannt, dass sich Bundesländer bei der Ausweisung von Fachabteilungen nicht immer an den Gebiets- bzw. Schwerpunktbezeichnungen orientieren, etwa, weil eine Rahmenplanung durchgeführt wird. Es wird daher vorkommen, dass die Teilgebiete wie Pneumologie nicht im Feststellungsbescheid eines Bundeslandes mit der Ausweisung der Fachabteilungen des Krankenhauses enthalten sind, Krankenhäuser aber durchaus über die genannten Fachabteilungen verfügen. In diesen Fällen ist vom Krankenhaus nachzuweisen,



dass es sich bei den vorhandenen Fachabteilungen um organisatorisch abgegrenzte, von einer Fachärztin oder einem Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie ständig verantwortlich geleitete Bereiche mit für den jeweiligen Fachbereich besonderen Behandlungseinrichtungen handelt. Die Vorgabe soll sichern, dass eine umfassende fachlich spezifische Expertise bei der Betreuung der schwerkranken Patientinnen und Patienten vorhanden ist.

### 2.3.2 Zu den Absätzen 2 bis 5

DKG	GKV-SV
<p>Bei den bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion handelt es sich um planbare Eingriffe, für die in jedem Einzelfall die entsprechende Notfallversorgung bereitgehalten werden muss. Die Vorgaben in den Absätzen 2 bis 5 sollen daher sicherstellen, dass etwaige schwerwiegende Komplikationen, die sich aus der Anwendung eines der Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion ergeben können und periinterventionell oder im unmittelbaren periinterventionellen Verlauf auftreten, adäquat behandelt werden können, wenn eine Patientin oder ein Patient wegen einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion stationär versorgt wird.</p>	<p>Die weiteren Vorgaben in den Absätzen 2 bis 5 sollen sicherstellen, dass etwaige schwerwiegende Komplikationen, die sich aus der Anwendung eines der Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion ergeben können, adäquat behandelt werden können. Zwar handelt es sich bei den bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion um planbare Eingriffe. Dennoch muss für diese in jedem Einzelfall die entsprechende fachärztliche Versorgung sowie die Notfallversorgung bereitgehalten werden. In seltenen Fällen treten auch Monate später Komplikationen auf, die im Zusammenhang mit dem Eingriff stehen. Dazu zählen Pneumonien im Gewebe hinter den eingebrachten Ventilen oder Coils, Dislokationen von Ventilen und Blutungen.</p>

Aus den bislang zu den einzelnen Verfahren vorliegenden Studien und den Erkenntnissen aus der praktischen Anwendung ist bekannt, dass sich das Komplikationsspektrum der einzelnen Verfahren unterscheidet. Trotz dieser Unterschiede werden die folgenden interventionsbezogenen Komplikationen beschrieben: Pneumothoraces, Hämoptysen, Exazerbationen einer COPD, pulmonale Infektionen, pulmonale Inflammationsprozesse sowie Dislokationen nach der Einlage von Ventilen.

In Anbetracht der in der Regel schwer erkrankten Patientinnen und Patienten, die häufig auch Komorbiditäten aufweisen, wird festgelegt, dass die Möglichkeit bestehen muss, Patientinnen und Patienten bei Bedarf intensivmedizinisch zu versorgen. Dies schließt für den Fall einer respiratorischen Insuffizienz, die aus den genannten Komplikationen resultieren kann, auch die Möglichkeit einer Beatmung ein.

Ebenso wird festgelegt, dass die Möglichkeit zur Durchführung einer Bronchoskopie in Notfallsituationen bestehen muss. Diese kann vor allem bei postinterventionell auftretenden Hämoptysen erforderlich sein.

Insbesondere nach der Einlage von Ventilen ist das Auftreten von Pneumothoraces bei bis zu 23% der Patientinnen oder Patienten beschrieben<sup>1</sup>, wobei das Auftreten eines Pneumothorax teilweise sogar als Surrogat für den Erfolg der Maßnahme verstanden werden kann<sup>2</sup>. Da es sich aber bei einem Pneumothorax um ein Krankheitsbild handelt, welches

<sup>1</sup> Valipour, A. et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 1073-1082.

<sup>2</sup> Gompelmann D et al. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. Dtsch Arztebl Int 2014; 111 (49): 827-833.

einen bedrohlichen Verlauf nehmen kann, wird das Bestehen der Möglichkeit zur Anlage von Thoraxdrainagen als strukturelle Anforderung determiniert.

Selten können Verläufe auftreten, die thoraxchirurgisch versorgt werden müssen. Es muss daher mindestens eine Kooperation mit einer Fachärztin oder einem Facharzt der Thoraxchirurgie bestehen, die oder der bei Bedarf hinzugezogen werden kann. Das Hinzuziehen einer Thoraxchirurgin oder eines Thoraxchirurgen ist am ehesten im Verlauf eines postinterventionell aufgetretenen Pneumothorax erforderlich. Für die Akutbehandlung dieser Komplikation ist zunächst die Anlage einer Thoraxdrainage notwendig, die keiner thoraxchirurgischen Expertise bedarf. In der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Spontanpneumothorax und postinterventionellem Pneumothorax“<sup>3</sup> wird die Hinzuziehung einer Thoraxchirurgin oder eines Thoraxchirurgen bei persistierendem Luftleck (> 5 Tage) oder ungenügender Entfaltung der Lunge empfohlen.

In Standard Operating Procedures (SOP) sind Verantwortlichkeiten festzulegen und einheitliche Vorgehensweisen zu verankern. SOP sollen zu einem kontinuierlichen Verbesserungsprozess beitragen und helfen, Fehler zu vermeiden. Sie machen Arbeitsabläufe nach innen und außen transparent und sind ein Teil des dokumentierten Qualitätsmanagementsystems.

## 2.4 Zu § 5 (Nachweisverfahren)

Der Beschluss enthält in § 5 Absatz 3 Satz 1 eine Regelung zur Berechtigung des MDK, im Auftrag einer Krankenkasse die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses vor Ort zu prüfen. Diese entspricht dem üblichen Vorgehen zu Prüfungen des MDK zum Zeitpunkt der Beschlussfassung. Seit dem KHSG ist indes in § 137 Absatz 3 i.V.m § 275a SGB V vorgesehen, dass der G-BA Einzelheiten der Kontrollen des MDK zur Einhaltung der Qualitätsanforderungen in Krankenhäusern in einer Richtlinie zu regeln hat. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 die Richtlinie gemäß § 137 Absatz 3 SGB V zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung nach § 275a SGB V, die in seiner Erstfassung den Allgemeinen Teil A der RL enthält, beschlossen. Sobald diese MDK-Qualitätskontroll-RL des G-BA mit Allgemeinem und maßgeblichem Besonderem Teil in Kraft ist, sollen sich die Prüfungen des MDK nach eben dieser Richtlinie richten. In Ziffer II des Beschlusses wird daher eine neue Formulierung der Prüfungsvorgabe in § 5 Absatz 2 festgelegt, die die zunächst beschlossene Regelung des § 5 Absatz 2 mit Inkrafttreten der einschlägigen Richtlinie nach § 137 Absatz 3 SGB V ersetzt. Ein gesonderter Beschluss des G-BA zur diesbezüglichen Anpassung ist daher nicht erforderlich.

### GKV-SV

In Absatz 1 ist beschrieben, dass der Nachweis der Erfüllung der Mindestanforderungen in jedem Einzelfall mit dem Formular gemäß Anlage II gegenüber der Krankenkasse der Versicherten erbracht werden muss. Dies gilt sowohl für die Anforderungen an die Indikationsstellung im Einzelfall als auch für die Rahmenbedingungen, unter denen die Intervention selbst durchgeführt wird. Für die Sicherheit der Patienten ist es erforderlich, dass die durchführenden Ärztinnen und Ärzte sich im Zusammenhang mit jeder einzelnen Anwendung vergewissern, dass die Mindestanforderungen erfüllt sind. Zur Unterstützung der Prüfung dient die Checkliste in Anlage III, die in der Patientenakte verbleibt. Zweitens wird auch die Krankenkasse als durchsetzende Stelle gemäß der QFD-RL darüber informiert, dass die Mindestanforderungen für eine richtliniengemäße Durchführung vorgelegen haben. Unberührt von dem Nachweis im Einzelfall gilt, dass die Mindestanforderungen gemäß § 4 jederzeit erfüllt sein müssen.

<sup>3</sup> S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Spontanpneumothorax und postinterventionellem Pneumothorax. AWMF-Register Nummer 010-007, Stand: 2018.

## **2.5 Zu § 6 Folgen der Nichterfüllung der Mindestanforderungen und Dokumentationspflichten**

### **GKV-SV**

Zu Absatz 1: In der Konsequenz und gemäß der QFD-RL führt die Nichterfüllung von Mindestanforderungen zu einem Wegfall des Vergütungsanspruchs für die Leistung, die in der Anlage OPS-Codes operationalisiert ist. Hierüber muss die Krankenkasse Kenntnis erlangen, so dass sie dies entsprechend durchsetzen kann.

Zu Absatz 2: Im Sinne des Patientenschutzes wird hier klargestellt, dass das Krankenhaus diese Leistung nicht erbringend darf, wenn es die Mindestanforderungen nicht erfüllt. Es erscheint nicht akzeptabel, ein Krankenhaus Leistungen erbringen zu lassen, obwohl es die Mindestanforderungen nicht erfüllt und in der Folge lediglich die Vergütung durch die Krankenkasse nicht erfolgt.

### **GKV-SV / PatV**

## **2.6 Zu § 7 Veröffentlichung und Transparenz**

Im strukturierten Qualitätsbericht der Krankenhäuser nach § 136 b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V sind patientenrelevante, insbesondere Informationen zur Patientensicherheit darzustellen. Er ist somit das Medium, um die geforderte Transparenz der Leistungserbringung und Qualitätssicherung des Krankenhauses für den Patienten herzustellen. In welcher Form und mit welchem Inhalt eine Darstellung der Umsetzung der Mindestanforderungen nach dieser Richtlinie (insbes. die Art und Anzahl der erbrachten Leistungen) zu erfolgen hat, regelt der G-BA in einem separaten Beschluss, da der G-BA gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V einen Beschluss über Inhalt, Umfang und Datenformat des von Krankenhäusern zu erstellenden strukturierten Qualitätsberichtes zu fassen hat.

## 2.7 § 8 Überprüfung der Richtlinie

Das hier gewählte Nachweisverfahren im Einzelfall wurde zur Einführung verwendet, weil es bei der niedrigen Fallzahl als am praktikabelsten erscheint vor dem Hintergrund der Tatsache, dass ein EDV-basiertes, kontinuierliches Nachweissystem, wie es zurzeit im Unterausschuss Qualitätssicherung des G-BA konzipiert wird, nicht mit der Einführung zur Verfügung steht, sondern frühestens zwei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie in den Regelbetrieb überführt werden kann. Daher wird hier festgelegt, dass der G-BA auf der Basis der Fallzahlentwicklung darüber entscheidet, ob das Nachweisverfahren weiterentwickelt werden soll.

## 2.8 Würdigung der Stellungnahmen

*[Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.]*

## 3. Bürokratiekostenermittlung

*[Dieses Kapitel wird insgesamt vor Beschlussfassung ergänzt und gemäß Beschlussfassung angepasst.]*

### **Position DKG:**

Gemäß § 91 Absatz 10 SGB V ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO die in den Beschlussskizzen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss regelt Maßnahme zur Qualitätssicherung bei Verfahren der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem.

§ 5 Absatz 1 sieht vor, dass der Nachweis der Erfüllung der in Anlage II genannten Anforderungen anhand eines Vordrucks (Checkliste nach Anlage II) gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft der Sozialleistungsträger nach § 18 Absatz 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) zumindest einmal jährlich erfolgt.

§ 5 Absatz 2 sieht vor, dass der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) berechtigt ist, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in der Checkliste vor Ort zu überprüfen. Derartige Prüfungen finden anlassbezogen statt, sofern begründeter Zweifel an der Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck besteht.

Da das Standardkosten-Modell zur Ermittlung von Bürokratiekosten regelhaftes Verhalten der Normadressaten unterstellt, sind Aufwände, die im Zuge einer Vor-Ort-Prüfung des MDK entstehen, in solchen, d.h. anlassbezogenen Fällen, nicht Bestandteil der Bürokratiekostenermittlung. Das Vorhalten der dem Nachweisverfahren zugrundeliegenden Unterlagen durch das Krankenhaus hingegen wird in der folgenden Aufstellung der für die Erfüllung der Informationspflicht notwendigen Standardaktivitäten mittels der Standardaktivität „Archivieren“ berücksichtigt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die für die Erfüllung des Nachweisverfahrens erforderlichen Standardaktivitäten:

Standardaktivität	Komplexität	Zeitwert [Minuten]	Qualifikationsniveau	Kosten je Vorgang
Einarbeitung in die Informationspflicht	komplex	120	hoch	106,60 €
Beschaffung von Daten	komplex	120	hoch	106,60 €
Überprüfung der Daten und Eingaben	mittel	15	hoch	13,30 €
Fehlerkorrektur (10% der Fälle)	mittel	10	hoch	0,89 €
Formulare ausfüllen (Ausfüllen der Checkliste, Anlage II)	mittel	15	hoch	13,30 €
Datenübermittlung (Übermittlung von Anlage II)	einfach	1	mittel	0,46 € zzgl. 1,45 € Porto
Archivieren (auch für evtl. MDK-Prüfung)	mittel	2	mittel	0,93 €
<b>Gesamt</b>		<b>283</b>		<b>243,53 €</b>

Die im Dezember 2018 durch das Statistische Bundesamt veröffentlichte Zeitwerttabelle für die Wirtschaft sieht für die Standardaktivität „Einarbeitung in die Informationspflicht“ bei einem komplexen Schwierigkeitsgrad einen Zeitwert von 60 Minuten vor. Vor dem Hintergrund, dass zur Einarbeitung sämtliche Beschlussunterlagen des G-BA eingehend geprüft und ggf. auch aufbereitet werden müssen, weicht der G-BA in diesem Punkt von der Zeitwerttabelle für die Wirtschaft ab.

Da die Überprüfung der Daten und Eingaben sowohl durch die unterzeichnende Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung als auch durch die Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses erfolgen muss, wird abweichend von den in der Zeitwerttabelle aufgeführten 8 Minuten ein Aufwand von 15 Minuten angenommen. Dies begründet auch die Abweichung von der Zeitwerttabelle in der Standardaktivität Formulare ausfüllen.

Unter Berücksichtigung der aktuell verwendeten Tarifwerte des Statistischen Bundesamtes für hohes Qualifikationsniveau (53,30 Euro/h) bzw. mittleres Qualifikationsniveau (27,80 Euro/h) und einer Fallzahl 170 Krankenhäusern entstehen aus dem Nachweisverfahren Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt rund 41.400,10 Euro jährlich.

Durch die Vorgabe in § 3, dass die Indikationsstellung für ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch Fachärztinnen und Fachärzte drei verschiedener Fachdisziplinen erfolgt, wird darüber hinaus für jede Patientin und jeden Patienten das Erfordernis der Standardaktivität „Interne Sitzung“ festgelegt. Im Standardkostenmodell wird bei mittlerer Komplexität ein Zeitwert von 60 Minuten angenommen. Da aber davon auszugehen ist, dass die Befundbesprechung und Entscheidungsfindung diesen Zeitrahmen in der Regel nicht ausfüllen, geht der G-BA nur von einer 30-minütigen Dauer aus. Das Qualifikationsniveau ist hoch. Bei geschätzten 2.200 Interventionen pro Jahr ergibt sich somit ein zusätzlicher Aufwand von 175.890 €.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

<b>Datum</b>	<b>Gremium</b>	<b>Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt</b>
20.12.2018	G-BA	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens
13.06.2019	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	UA MB	Abschließende Beratung
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

#### 5.      **Fazit**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt in seiner Sitzung am **TT. Monat 2019** die Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2

Berlin, den **TT. Monat 2019**

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zu der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V ‘**

<b>Olympus Deutschland GmbH</b>	
<b>01.07.2019</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
§ 3 (2) Anlage 1 OPS Code 5-339.5 Tragende Gründe 2.2.2	An genannten Stellen wird die Bezeichnung endobronchiale Klappensysteme genutzt stellvertretend für EBV-Ventile der Firma Pulmonx und IBV / SVS-Ventile der Firma Spiration / Olympus. Formal entsprechen aber nur die EBV-Ventile einem Klappensystem. Die IBV-Ventile werden im G-BA Urteil zur ELVR aufgrund der vergleichbaren Funktion gleich bewertet, die Form des IBV-Ventils entspricht aber keinem Klappensystem, sondern hat die Form eines Schirmchens. Aus Gründen der Neutralität schlagen wir daher die Verwendung eines übergeordneten Begriffs wie z.B. endobronchiale Ventilsysteme vor. Dies wird beiden Ventilsystemen gerecht.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Olympus Deutschland GmbH		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Ich nehme teil</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme teil" ein</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme nicht teil" ein</b>





**Stellungnahme zu der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V ‘**

<b>Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG), Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik</b>	
<b>04.07.2019</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Seite 16, Absatz 7:</b> Entscheidend für die Indikationsstellung einer Ventiltherapie sei aber vor allem die Fissurintegrität, während das Verteilungsmuster des Lungenemphysems eine geringere Bedeutung hätte. Die Diagnostik vor Indikationsstellung solle mittels <b>quantitativer</b> Computertomografie erfolgen. Die Wertigkeit der bronchoskopischen Messung der Kollateralventilation wurde von den Experten uneinheitlich bewertet. Es sei aber hervorzuheben, dass die Diagnostik in diesem Bereich eine hohe Dynamik und ständige Weiterentwicklung aufweise.	Die quantitative Auswertung der Computertomographie spielt vor allem bei der Beurteilung der Verteilung eine wichtige Rolle. Die Emphysemverteilung ist aber weniger wichtig als die Begutachtung der Fissuren, welche entweder visuell oder mit Software-Unterstützung erfolgen kann. Eine Software-unterstützte Auswertung ist dennoch nicht zwingend erforderlich und wird auch nicht vergütet. Als einziges Qualitätsmerkmal bzw. Anforderung an Radiologie ist eine lückenlose CT-Darstellung des gesamten Thorax mit dünnen 1 mm Schichten und ebenfalls dünn-schichtig rekonstruierten Reformatierungen.
<b>Seite 16, Absatz 8:</b> Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die	Die Begutachtung der CT Bilder durch die Teleradiologie darf nur in Ausnahmefällen erfolgen. Da die oben erwähnte Fissurintegrität nur von einem erfahrenen Thoraxradiologen begutachtet werden kann, muss die Wahl des Teleradiologen entsprechend auf die Kollegen mit dieser Expertise fallen.  Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik beinhaltet keine CT-Fachkunde, die hier notwendig ist.

**Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG), Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik**

**04.07.2019**

Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik **IN AUSNAHMEFÄLLEN** teleradiologisch hinzugezogen **oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet** werden könne.

**Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung**

**Deutsche Röntgengesellschaft e.V., Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik**

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Ich nehme teil</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



**Stellungnahme zu der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V ‘**

<b>IGES Institut GmbH für PulmonX Corporation</b>	
<b>05.07.2019</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>

<p>Folgender Änderungsvorschlag (in fett):</p> <p>§3 Indikationenstellung (4) Im Rahmen der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 1 ist festzustellen und zu dokumentieren, dass für eine Indikationsstellung die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nachweis eines schweren Lungenemphysems in der <b>HR-Computertomographie sowie Ausschluss einer Kollateralventilation durch Kombination von Fissurenanalyse und bronchoskopischer Platzierung eines Ballons an den Ort der geplanten Ventil-Einlage (Chartis-Messung)</b></li><li>- Funktioneller Nachweis einer schweren Lungenüberblähung</li><li>- Präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten</li></ul>	<p><b>1. Tragende Gründen zum Beschluss der Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung</b></p> <p>Der G-BA betonte in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung vom 20.12.2018 [G-BA 2018], dass eine Ventiltherapie nur dann wirksam sein kann, wenn keine kollaterale Ventilation (also „Fissurintegrität“) besteht.</p> <p>Eine Kollateralventilation verhindert die beabsichtigte Entlüftung und somit die Volumenreduktion bis Atelektase des geschädigten Lungenabschnittes durch die Ventilimplantation.</p> <p>So wird in den Tragenden Gründen explizit ausgeführt, dass kollaterale Ventilation eine Kontraindikation für die Einlage von Ventilen darstellt (siehe Punkt 3.2.2.1). Dies wird ebenda auch durch weitere Hinweise auf aktuelle Leitlinien und Expertenkonsensus bestätigt (vergl. hierzu S.8., Referenzen 16, 17, 18) [Nice 2017] [GOLD 2017] [Slebos 2017]:</p> <p>In Punkt 3.2.3. zur Expertenanhörung wird weiter ausgeführt, dass die Experten insbesondere auf die differentialdiagnostische Indikation zur Ventiltherapie eingegangen seien, nämlich, dass eine Fissurintegrität vorliegen müsse, d.h. keine kollaterale Ventilation vorliegen dürfe.</p> <p>Zur Methode der Ermittlung der Fissurintegrität beschreibt der G-BA in Abschnitt 3.2.2.1 im Detail:</p> <p>„Zur Diagnostik der Fissurintegrität existieren verschiedene Methoden:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. die visuelle Fissurenanalyse von Schichtbildern einer hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) der Lunge, bei der der Radiologe etwa 300 – 500 CT-Einzelschnittbilder durchsehen muss,</li><li>2. die digitale Fissurenanalyse auf Basis einer HR-CT, bei der spezielle Analysesysteme zum Einsatz kommen oder</li><li>3. die Untersuchung mit einem endoskopischen Messsystem. Bei dieser funktionellen Fissurenanalyse wird nach bronchoskopischer Platzierung eines Ballons an den Ort der geplanten Ventil-Einlage über Blockade des Luftstroms untersucht, ob eine Kollateralventilation besteht.“</li></ol>
--	--

## 2. Leitlinie

Die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) sieht für die Festlegung der Behandlungsindikation eine Chartis-Messung der Kollateralventilation vor (Seite 55; Differentialindikatoren für interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems) [AWMF 2018].

## 3. Expertenkonsensus

Auch das Update einer Expertenempfehlung zur endoskopischen Lungenvolumen aus dem Jahr 2019 sieht bei einem Fissure Completeness Scores (FCS) zwischen 80-95% eine Chartis-Messung vor [Herth 2019] (vergl. Seite 4; Assessment to evaluate the collateral flow).

## 4. Aktuelle Studien zur Diagnostik und Indikationsstellung bei EBV-Therapie

1. Das Fehlen von Kollateralventilation zwischen Ziel- und Nachbarlappen ist nachweisbar eine entscheidende Voraussetzung für den Erfolg einer EBV-Therapie. In der klinischen Routine stehen zwei diagnostische Optionen zur Verfügung [Koster 2016]:

- Die Vollständigkeit der interlobären Fissuren im HR-CT gilt als Surrogatparameter für die Abwesenheit von Kollateralventilation.
- Mit einem bronchoskopisch geführten Ballonkatheter („Chartis-Messung“) kann die Kollateralventilation direkt gemessen werden.

In dieser Studie wurden CT-Daten von vier prospektiven Studien (217 Patienten) gepoolt und mit semiautomatischer Software analysiert. Die Vollständigkeit der interlobären Fissuren wurde in einem prozentualen Score („Fissure Completeness Score“/ FCS) erfasst und mit einer Volumenreduktion > 350 ml im Ziellappen als Goldstandard verglichen. In einer ROC-Analyse wurden optimale Grenzwerte für vollständige Fissuren (Responder) und unvollständige Fissuren (Non-Responder) ermittelt. Eine Subgruppe mit teilweise vollständigen Fissuren wurde identifiziert, in der die Fissurenanalyse eine geringe Treffsicherheit zeigte. In dieser Gruppe wurde der komplementäre Nutzen der Chartis-Messung bestimmt.

Als optimaler Grenzwert für eine vollständige Fissur ergab sich ein FCS >95%, für eine unvollständige Fissur ein FCS <80%. Eine teilweise vollständige Fissur ist damit durch einen FCS zwischen 80% und 95% gekennzeichnet. Der positive Vorhersagewert (PPV) für vollständige Fissuren lag bei 88,1%, der negative Vorhersagewert (NPV) bei 92,9%, die Treffsicherheit bei 89,2%. In der Gruppe mit teilweise vollständigen Fissuren zeigte die Chartis-Messung ein PPV von 82,3%, ein NPV von 84,6% und eine Treffsicherheit von 83,3%.

Die Kombination von Fissurenanalyse und Chartis-Messung bei unklaren Fissurenbefunden erlaubt eine optimale Patientenauswahl für

	<p>eine Therapie mit EBV und reduziert gleichzeitig die Zahl der erforderlichen Bronchoskopien und damit die Belastung der Patienten.</p> <p>2. Eine Studie aus 2019 [Klooster 2019] kommt zu dem Ergebnis, dass durch HR-CT, einer quantitativen CT-Analyse (QCT) und unter Anwendung eines Fissure Completeness Scores (FCS) Patienten für eine Therapie präselektiert werden können. Patienten mit inkompletten Fissuren und einem FCS &lt;83% können von der EBV-Therapie ausgeschlossen werden. Wenn der FCS für die rechte Lunge &gt; 83% und für die linke Lunge zwischen 83% und 95% liegt, ist zur verbesserten Indikationstellung eine Chartis-Messung durchzuführen. Bei einem FCS &gt; 95% kann Chartis in individuellen Einzelfällen indiziert sein.</p> <p>3. Eine Meta-Analyse aus 2019 [Hartmann 2019] fokussierte sich auf vier RCTs zur Zephyr EBV-Therapie (TRANSFORM, IMPACT, LIBERATE, STELVIO) die Chartis-Messung nutzten, um Patienten als CV (Kollateralventilation)-negativ zu klassifizieren und in die jeweiligen Studien zu inkludieren. In diesen vier RCTs wurden insgesamt 448 Patienten randomisiert, für die ein signifikanter und klinisch relevanter Nutzen der EBV nachgewiesen werden konnte.</p> <p>Da der Nutzen der EBV von der präzisen Indikationsstellung abhängt, werden die erweiterte Patientenselektion sowie verbesserte Methoden zur Identifikation des Ziellappens Schwerpunktthemen künftiger Therapie und Forschung sein.</p> <p>4. Eine weitere aktuelle Meta-Analyse [Labarca 2019] fasst zusammen, dass in 7 RCTs die EBV-Therapie mit Verwendung von Zephyr Ventilen und in 5 RCTs mit Zephyr nur Patienten ohne Kollateralventilation (Nachweis per Chartis-Analyse) eingeschlossen wurden. Im Ergebnis wird für alle eingeschlossenen Studien festgestellt, dass die Zephyr EBV-Therapie über eine Betrachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität sowie der klinischen Parameter führt und zwar sowohl bei schwerem Emphysem mit homogener sowie heterogener Verteilung.</p> <p>Entscheidendes Differenzierungsmerkmal ist dabei immer der Ausschluss einer Kollateralventilation mittels Chartis-Analyse.</p> <p>In den „Tragenden Gründen“ sollte dementsprechend die hier dargestellte Argumentation Eingang finden, z.B. könnte Abschnitt 2.2.4 (zu Absatz 4) ergänzt werden durch Einfügen nach:</p> <p>„Das Vorhandensein des Lungenemphysems wird funktionell und radiologisch bestätigt.“ von:</p> <p>“Hierzu ist eine visuelle Fissurenanalyse mittels HR-CT bzw. eine digitale Fissurenanalyse auf Basis einer HR-CT sowie ggf. die Untersuchung mit einem endoskopischen Messsystem zur funktionellen Fissurenanalyse nach bronchoskopischer Platzierung eines Ballons an den Ort der geplanten Ventil-Einlage über Blockade des Luftstroms zum Ausschluss einer Kollateralventilation erforderlich.“</p>
<p>Folgende Stellungnahme insbesondere zur Position des GKV-SV:</p>	<p>Wir schließen uns im Absatz (1) im Wesentlichen der Auffassung der DKG an; der Satz 2 sollte ersatzlos gestrichen werden:</p>

<p>§5 Nachweisverfahren</p> <p>(1) Der Nachweis der Erfüllbarkeit der Mindestanforderungen im Falle der Leistungserbringung ist anhand des Vordrucks nach Anlage II (Checkliste) gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen <del>zum</del> <b>mindest</b> einmal jährlich zu erbringen. <del>2Eine Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einem Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion darf erst erfolgen, wenn der Nachweis nach Satz 1 erfolgt ist.</del></p>	<p>Die entsprechende Checkliste (Anlage II – Position der DKG) sollte - wie auch der Nachweis von Strukturvoraussetzungen z.B. für einzelne OPS-Komplexleistungen - im Rahmen der jährlichen Budgetverhandlungen vom Krankenhaus vorgelegt werden. Dazu dokumentiert das Krankenhaus das Vorliegen der Strukturvoraussetzungen in der jeweiligen Checkliste und bringt diese den Krankenkassen bereits vor der eigentlichen Verhandlung zur Kenntnis. Sie sollten am Schluss auch der Budgetvereinbarung beigelegt und so fester Bestandteil der Vereinbarung werden. Die Checklisten werden von der Geschäftsführung/ Vorstand/ Krankenhausleitung und ggf. auch von der Leitung des betroffenen Behandlungsbereichs unterzeichnet. Diese können für die Richtigkeit der Angaben auch verantwortlich gemacht werden.</p> <p>Zur Streichung von Satz 2 siehe auch den Vorschlag zur Einführung eines §8 im Weiteren.</p> <p>Wir kritisieren zu Satz (1) den Vorschlag des GKV-SV:</p> <p>Die vom GKV-SV in jedem Einzelfall geforderte Übermittlung (gemäß der Anlage II (Position GKV-SV) unterstellt, dass die Strukturvoraussetzungen zur Erbringung der Leistung einer starken Variabilität unterliegen, was nicht der gelebten Praxis in den Kliniken entspricht und im Hinblick auf die vorgenannte Budgetvereinbarung und die notwendige Planbarkeit der LVR nicht realistisch ist. Es ist nicht nachzuvollziehen, warum für das Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion ein abweichendes Vorgehen gegenüber dem Nachweis sonstiger Strukturvoraussetzungen für ausgewählte Krankenhausleistungen eingeführt werden soll.</p> <p>Der Aufwand einer Papier-gestützten fallweisen Übermittlung gemäß der Anlage II (Position GKV-SV) würde darüber hinaus die Bürokratiekosten (3. Kapitel „Bürokratiekostenermittlung“ - Tragende Gründe zum Beschluss über eine Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion) deutlich erhöhen.</p>
<p>Ergänzungsvorschlag:</p> <p>§8 Übergangsregelung</p> <p>Bis zum xx.xx.20xx kann das Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumentherapie auch von Krankenhäusern mit einer Fachabteilung Pneumologie oder einer Fachabteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt für Pneumologie erbracht werden, die diese Leistungen bereits im Zeitraum vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinie erbracht haben.</p>	<p>Den bisherigen Leistungserbringern soll über einen Zeitraum von 6 Monaten ausreichend Gelegenheit gegeben werden, die erforderlichen Strukturvoraussetzungen zu schaffen, insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etablierung der interdisziplinären Konferenz für die Indikationsstellung</li> <li>- Ggf. Abschluss einer Kooperationsvereinbarung (Thoraxchirurgie)</li> <li>- Entwicklung einer Standard Operating Procedure (SOP) im Rahmen des internen Qualitätsmanagements</li> <li>- Abschluss des Nachweisverfahren und ggf. Prüfung durch den Medizinischen Dienstes der Krankenkassen.</li> </ul>

	<p><b>5. Literatur:</b></p> <p>G-BA (2018) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem vom 20. Dezember 2018.</p> <p>GOLD (2017) From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <a href="http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd">http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd</a>.</p> <p>NICE (2017) Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. Interventional procedures guidance. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ipg10051">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ipg10051</a></p> <p>Slebos DJ et al. (2017) Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. <i>Respiration</i>. 2017;93(2):138-150</p> <p>AWMF (2018) S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) – Registernr. 020-006. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und Deutsche Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. <i>Pneumologie</i> 2018; 72: 253–308. Online <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html</a> (Abruf 27.6.2019)</p> <p>Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Valipour A, Sciruba F, Shah PL; Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019; <i>Respiration</i>. 2019;97(6):548-557</p> <p>Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH et al.; Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools; <i>Respiration</i>. 2016;92(3):150–7.</p> <p>Klooster K, Koster, TD, Glösenkamp C. et al.; Chartis Measurement Is of Additional Diagnostic Value to CT Fissure Completeness Score for the Assessment of Endobronchial Valve Treatment in Severe Emphysema; <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2019;199:A2633</p> <p>Hartmann JE, Vanfleteren LEGW, van Rikxoort EM et al.; Endobronchial Valves für severe emphysema; <i>Eur. Respir. Rev.</i> 2019; 28:180121</p> <p>Labarca G, Uribe JP, Pacheco C, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves für Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis; <i>Respiration</i>, Received: February 5, 2019</p>

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>IGES Institut GmbH für PulmonX Corporation</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil.</b>





**Stellungnahme zu der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V ‘**

<b>Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie</b>	
<b>28.06.2019</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
betrifft: §1 Qualitätssicherung in der Lungenvolumenreduktion: In allen Verfahren, d.h. auch vor einem chirurgischen Verfahren, sollte die medizinische Indikation und das zu verwendete Verfahren im Rahmen einer interdisziplinären Besprechung festgelegt werden.	Es existiert kein nachvollziehbarer Grund, weshalb nur vor interventionellen Verfahren eine interdisziplinäre Besprechung notwendig sein soll, während dieselben ohne interdisziplinäre Besprechung operiert werden können. Es stehen verschiedene Behandlungsverfahren zur Verfügung, die in Abh. von den Untersuchungsbefunden zum Einsatz kommen können. Eine optimale Auswahl des Verfahrens ist in allen Fällen in einer interdisziplinären Beratung möglich. Dies sollte auch den Patienten, die vom Thoraxchirurgen für ein chirurgisches Verfahren ausgewählt wurden, zur Verfügung gestellt werden.
betrifft: §3 Medizinische Indikationsstellung: Es sind neben den lungenfunktionellen Parametern, denen nur eine geringe patientenorientierte Bedeutung zukommt, klinisch relevante Eingangskriterien festzulegen: Nachweis der Rauchabstinenz der Patienten für mind. 6 Monate. Nachweis einer intensiven präinterventionellen Rehabilitation	Die einfache Formulierung, dass alle medizinischen Maßnahmen ausgeschöpft wurden, genügt nicht. Es gibt in allen Studien klare Festlegungen für die Vorbereitung auf den Einsatz der Methoden zur LVR. Die Raucherentwöhnung und ein intensives körperliches Training unter kompetenter Anleitung führen zur Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität. Nicht selten kann der Einsatz der LVR, deren Effekt zeitlich begrenzt ist, hinausgezögert werden. Aus diesem Grunde sollten diese Grundvoraussetzungen definitiv in jedem Fall vorliegen.
betrifft: §4 Strukturelle Voraussetzungen: Die Patienten sollen in Kliniken behandelt werden, die eine 24/7 Stunden Facharztkompetenz in Thoraxchirurgie und Pneumologie vorhalten.	Die LVR soll vollständig interdisziplinär geplant und durchgeführt werden (s. Kommentar 1) ohne Begrenzung auf die interventionellen Methoden. Dies kann theoretisch durch Videokonferenzen und Kooperationsverträge möglich gemacht werden. In der Realität ist eine effektive und gute Zusammenarbeit jedoch nur durch genau definierte Strukturen mit Qualitätsstandards und Auditierung zu erreichen. Auch sollte der Patient die Möglichkeit erhalten sowohl mit dem Pneumologen als auch mit dem Thoraxchirurgen zu sprechen. Um ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten sind SOPs festzulegen, wobei bestimmte strukturelle Voraussetzungen, wie radiologische Methoden und spezielle Kenntnisse in der Beatmungsmedizin (Nicht invasive Beatmung und Weaning) in jedem Fall zur Verfügung stehen müssen. Auch die Behandlung von Komplikationen nach interventionellen und chirurgischen Verfahren erfordern eine enge regelmäßige Zusammenarbeit. Zum Vergleich dürfen wir auf die hohe Qualität der Versorgung in den von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Lungenkrebszentren verweisen. Diese strukturellen Voraussetzungen und hoch spezialisierten Kenntnisse lassen sich realistisch nur in Krankenhäusern

<b>Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie</b>	
--	--

<b>28.06.2019</b>	
-------------------	--

	abbilden, die sowohl vollständige pneumologische inklusive beatmungstherapeutische als auch thoraxchirurgische Kompetenz kontinuierlich vor Ort anbieten. Der bisher vorgeschlagene Text erlaubt eine einfache Umgehung der Standards.
§7 Die Anzahl der erbrachten Leistungen bezieht sich auf alle Eingriffe zur Lungenvolumenreduktion	s.o.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

**Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.**

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme teil" ein</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme teil" ein</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme nicht teil" ein</b>



**Stellungnahme zu der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V ‘**

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>11.07.2019</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>§ 3 Absatz 4, 3. Spiegelstrich</b> <i>„Präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten“</i></p> <p><b>GKV Checkliste</b> (Anlage 4 zu diesem Entwurf) <i>„Anforderung an die Indikationsstellung (...) präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten“</i></p> <p><b><u>Änderungsvorschlag:</u></b> Hinzufügen eines Hinweises zur Klarstellung, was der Begriff Ausschöpfung in der Praxis bedeutet in Anlehnung an die Formulierung aus den Tragenden Gründen:</p> <p>„Die Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten bedeutet, dass die Symptome wie Atemnot oder pulmonal bedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit nicht oder nur noch unzureichend durch diese Maßnahmen beeinflusst werden können. Dabei ist es nicht notwendig, dass alle möglichen Maßnahmen kumulativ bereits zur Anwendung gekommen sind, sondern nur diejenigen, welche patientenindividuell indiziert und möglich waren.“</p>	<p>Es ist hervorzuheben, dass die Ausschöpfung der Behandlungsmöglichkeiten patientenindividuell sehr unterschiedlich sein kann und anhand der einschlägigen Leitlinien bestimmt werden muss.</p> <p>Zur Vermeidung von Missverständnissen über die Tragweite des Begriffs „präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten“ und zur Umsetzung der Rationale des G-BA, wie sie in den Tragenden Gründen auf Seite 3 (Ziffer 2.2.4) skizziert wird, schlagen wir den nebenstehenden Hinweis vor.</p> <p>Aus der Erläuterung in den Tragenden Gründen ergibt sich, dass sich die Ausschöpfung nicht auf die ausnahmslose Anwendung aller Maßnahmen bezieht, sondern nur auf solche Maßnahmen, bei denen patientenindividuell festgestellt wurde, dass ihre Anwendung die Erkrankung positiv beeinflussen kann, und die Maßnahme für den Patienten auch durchführbar ist.</p>
<p><b>§ 3 Absätze 5 und 6</b></p> <p><i>„Die Anforderungen nach Absatz 4 und 5 sind in einer Standard Operating Procedure (SOP) im Rahmen des internen</i></p>	<p>Für die Einführung der Standard Operating Procedures (SOPs) ist den Krankenhäusern/Krankenhausstandorten eine Übergangsfrist von wenigstens sechs Monaten nach Inkrafttreten des Beschlusses einzuräumen. Nur auf diese Weise kann gewährleistet werden, dass die jeweili-</p>

11.07.2019

Qualitätsmanagements niederzulegen.“

und

**§ 4 Absatz 5**

„Es sind Festlegungen zum Komplikationsmanagement von Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion im Rahmen des internen Qualitätsmanagements zu treffen (Standard Operating Procedures – SOP). Im Falle von Kooperationsvereinbarungen sind diese Bestandteil der Vereinbarung.“

**Vorschlag:**

Ergänzung einer Übergangsfrist als „§ 9 Übergangsfrist“

**Die gemäß dieser Richtlinie erforderlichen Standard Operating Procedures sind binnen sechs Monaten nach Inkrafttreten dieses Beschlusses zu implementieren.**

gen Häuser nach Veröffentlichung des Beschlusses eine angemessene Zeit zur Anpassung ihrer SOPs und Strukturen an die Anforderungen dieser Richtlinie haben.

Dieses Vorgehen ist in der Praxis auch üblich, der G-BA hat es beispielweise im Hinblick auf den Erlass einer Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gewählt (Beschluss aus dem Januar 2015, Übergangsregelung bis zum Juni 2016).

**§ 4 Absatz 2**

„Erfolgt die ärztliche Versorgung nach Satz 1 nicht durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie, ist zusätzlich ein Rufbereitschaftsdienst mit eben dieser Qualifikation sicherzustellen.“

**Änderungsvorschlag:**

Annahme des DKG-Vorschlags und Streichung des dritten Satzes.

Der Vorschlag der DKG ist ausreichend zur Umsetzung des Normziels, das heißt die Sicherstellung der Qualität der Behandlung von Patienten mit den BLVR-Methoden. Der GKV-SV-Vorschlag hat dagegen eine überschießende Tendenz, weil er auch Zeiträume betrifft, in denen kein BLVR-Patient periinterventioneller Betreuung bedarf.

Im Übrigen ist durch die in § 4 dieser Richtlinie aufgestellten strukturellen Anforderungen, insbesondere im Hinblick auf das Vorhandensein einer Fachabteilung für Pneumologie oder einer Fachabteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt Pneumologie, sichergestellt, dass die BLVR-Patienten in einer entsprechenden Fachabteilung unter ständiger pneumologischer Leitung behandelt werden.

Die Sicherstellung und Ausgestaltung eines Bereitschaftsdienstes für Fachabteilungen ist in den anwendbaren Landeskrankenhausplänen geregelt. Hervorzuheben ist dabei, dass die Bereitschaft in einer Fachabteilung nicht zwingend durch einen Facharzt der jeweiligen Fachrichtung erfolgen muss, soweit zu jeder Zeit eine adäquate Versorgung eintretender Komplikationen gewährleistet werden kann. Die zusätzliche Rufbereitschaft eines Facharztes wird daneben nicht gefordert.

Vielmehr ist es in der Praxis üblich, dass der Bereitschaftsdienst auch durch einen Arzt wahrgenommen werden kann, der zwar kein Facharzt ist, jedoch über eine ausreichende Weiterbildung verfügt und die Ver-

11.07.2019

	<p>sorgung eintretender Komplikationen theoretisch und praktisch beherrscht („Facharztstandard“). Der Status als Fachabteilung wird durch diesen Umstand nicht berührt.</p> <p>Dies wird so auch von der Rechtsprechung anerkannt, die den Status als Fachabteilung unter diesen Voraussetzungen auch ohne Anwesenheit bzw. Rufbereitschaft eines entsprechenden Facharztes als gewährleistet ansieht (vgl. die ständige Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs: BGH Z 88, S. 248, 254; NJW 1993, S. 2989; NJW 2000, S. 2754, 2758).</p> <p>Im Hinblick auf die Pneumologie erscheint dies zur Gewährleistung der flächendeckenden Versorgungssicherheit fast zwingend, da von 201.800 im stationären Bereich in Deutschland tätigen Ärzten allein 521 zum Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie weitergebildet sind (Bundesärztekammer, Statistik mit Stand 31. Dezember 2018, <a href="https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2018/Stat18AbbTab.pdf">https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2018/Stat18AbbTab.pdf</a>). Hinzukommt, dass 89.779 Ärzte im stationären Bereich beispielsweise gar keinen Facharztstitel tragen und nach den Vorgaben des GKV-SV keinen Bereitschaftsdienst ohne flankierenden Rufdienst durch einen Facharzt leisten könnten.</p>
<p>§ 5  <u><b>Annahme des Vorschlags der DKG unter Ablehnung des Vorschlags des GKV-SV:</b></u></p> <p><i>„Der Nachweis der Erfüllbarkeit der Mindestanforderungen im Falle der Leistungserbringung ist anhand des Vordrucks nach Anlage II (Checkliste) gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen zumindest einmal jährlich zu erbringen.“</i></p>	<p>Legt man die vom G-BA im Rahmen der Bürokratiekostenabschätzung ermittelten Werte zu Grunde, so ergibt sich bei einer offenbar angenommenen Fallzahl von 170 durch das vom GKV-SV vorgeschlagene einzelfallbezogene Nachweisverfahren ein Mehraufwand von EUR 41.400,10 jährlich. Nicht nachvollziehbar ist dabei, wie diese Fallzahl ermittelt wurde. Sie entspricht nicht den im Rahmen der Expertenanhörung genannten Fallzahlen der BLVR-Methoden und den historisch ermittelten Daten anhand der abgerechneten Prozeduren. In den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss vom 20. Dezember 2018 heißt es diesbezüglich etwa: „In Deutschland gibt es ca. 360.000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium ≥ 3). Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000 – 15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.“ Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die jährlichen Gesamtkosten des einzelfallbezogenen Nachweisverfahrens für alle Methoden der BLVR tatsächlich deutlich höher liegen werden.</p> <p>Der finanzielle und bürokratische Mehraufwand könnte wesentlich verringert werden, indem der Nachweis der Strukturanforderungen als jährliche Pflicht definiert wird. Dem Vorschlag der DKG folgend, würde das jeweilige Krankenhaus die Erfüllung der strukturellen Anforderungen einmal im Jahr vorab gegenüber den Kostenträgern darlegen. Bei unterjährigen Veränderungen bestünde zudem eine Anzeigepflicht des Krankenhauses.</p> <p>Da die strukturellen Anforderungen im Wesentlichen die Infrastruktur des jeweiligen Hauses betreffen und nicht den individuellen Patienten, ist die patientenindividuelle Nachweispflicht ein vermeidbarer bürokratischer Mehraufwand für Leistungserbringer und Kostenträger gleichermaßen. Eine jährliche Überprüfung würde hier dem Normzweck der</p>

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>	
<b>11.07.2019</b>	
	Qualitätssicherung und Überprüfbarkeit zur Durchsetzung verhelfen und gleichzeitig Kosten und Aufwand wesentlich reduzieren.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>BTG/PneumRx GmbH</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil.</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	





**Stellungnahme zu der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V ‘**

<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</b>	
<b>12.07.2019</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>§1 Absatz 2</p> <p>Die Richtlinie gilt gleichermaßen für die im Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V des G-BA „Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“ ausgesetzten Beschlüsse.</p> <p><u>Änderungsvorschlag</u> Die Richtlinie gilt gleichermaßen für die im Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V des G-BA „Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“ ausgesetzten <b>oder zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht beratenen</b> Beschlüsse nach <b>Anlage I.</b></p>	<p>Wir möchten drauf hinweisen, dass es für zwei Methoden, nämlich die „Einführung von polymerisierendem Hydrogelschaum, bronchoskopisch“ und „Destruktion von erkranktem Lungengewebe, durch thermische Dampfablation, bronchoskopisch“, derzeit keinen G-BA Beschluss, weder ausgesetzt noch beschieden, gibt. Deshalb erscheint es angezeigt, diesen Paragraphen so umzuformulieren, dass auch diese beiden Methoden bereits vor G-BA Beschluss von der Qualitätsrichtlinie erfasst werden.</p> <p>Es stellt sich weiterhin die Frage, warum sich die Richtlinie zur Qualitätssicherung nur auf bronchoskopische Verfahren der Lungenvolumenreduktion beschränkt, insbesondere da bei Einleitung des Verfahrens und Beauftragung des Unterausschuss Methodenbewertung durch den GBA-Auftrag am 20.12.18 keine Differenzierung zwischen chirurgischer Lungenvolumenreduktion (LVRS) und bronchoskopischer Lungenvolumenreduktion (BLVR) erfolgte. Es existiert kein nachvollziehbarer Grund, weshalb nur vor interventionellen Verfahren eine interdisziplinäre Besprechung notwendig sein soll, während Patienten mit geplanter LVRS ohne interdisziplinäre Besprechung operiert werden können. Es stehen verschiedene Behandlungsverfahren der Lungenvolumenreduktion zur Verfügung, die im Grundsatz derselben Patientengruppe angeboten werden können. Für eine optimale Auswahl des Verfahrens ist in allen Fällen eine interdisziplinäre Beratung notwendig. Dies sollte auch den Patienten, die vom Thoraxchirurgen für ein chirurgisches Verfahren ausgewählt wurden, zur Verfügung gestellt werden.</p>
<p>§3 (1) Die Indikationsstellung für ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion nach Anlage I erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie,</li><li>- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatz-Weiterbildung Röntgendiagnostik des Thorax und</li></ul>	<p><b>Indikationskonferenz</b></p> <p>In Anbetracht der rapide fortschreitenden technischen Entwicklungen sollte eine Konferenz unter Hinzuziehung externer Ärzte auch als Telekonferenz möglich sein, falls alle Beteiligten Zugriff auf sämtliche für den Entscheid relevanten Befunde haben.</p>

12.07.2019

- eine Fachärztin oder einen  
Facharzt für Thoraxchirurgie.

Änderungsvorschlag

§ 3 (1) Die Indikationsstellung für ein Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion nach Anlage I erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz, **die auch als Telekonferenz durchgeführt werden kann, wenn alle Beteiligten Zugriff auf sämtliche für den Entscheid relevanten Befunde haben**, durch:

- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin mit der Schwerpunktbezeichnung Pneumologie bzw. eine Fachärztin oder ein Facharzt für Pneumologie,
- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie und
- eine Fachärztin oder einen Facharzt für Thoraxchirurgie.

§3 (4) Im Rahmen der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 1 ist festzustellen und zu dokumentieren, dass für eine Indikationsstellung die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Nachweis eines schweren Lungenemphysems in der Computertomographie,
- Funktioneller Nachweis einer schweren Lungenüberblähung,
- Präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten.

Änderungsvorschlag:

Im Rahmen der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 1 ist festzustellen und zu dokumentieren, dass für eine Indikationsstellung die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Nachweis eines schweren Lungenemphysems in der **hochauflösenden** Computertomographie
- **Ausschluss einer Kollateralventilation vor Ventilimplantation**

Ein hochauflösendes CT ist die Basis für eine digitale Fissurenanalyse als Anhalt für eine vorhandene Kollateralventilation.

Die Frage des Vorhandenseins einer Kollateralventilation ist von hoher Bedeutung für die Auswahl des Verfahrens zur Lungenvolumenreduktion, da bei Vorliegen einer Kollateralventilation (am Sichersten zu bestimmen durch Kombination von digitaler Fissurenanalyse und ggf. endoskopischer Messung einer Kollateralventilation) im zu behandelnden Lungenlappen eine klinische Besserung durch Ventilimplantation nicht zu erwarten ist.

Wir möchten betonen, dass die Ausschöpfung der Behandlungsmöglichkeiten patientenindividuell sehr unterschiedlich sein kann. Manche Behandlungsoptionen, wie bspw. eine Sauerstofftherapie, ist für manche Patienten mit dieser Erkrankung möglicherweise entsprechend der einschlägigen Leitlinien kontraindiziert. Wir möchten deshalb hervorheben, dass es nicht notwendig ist, wie der G-BA in seinen Tragenden Gründen bereits ausführt, „[...]dass *alle möglichen Maßnahmen kumulativ bereits zur Anwendung gekommen sind.*“ Wir verstehen die Ausschöpfung der präinterventionellen Behandlungsmöglichkeiten in Übereinstimmung mit dem G-BA als „[...]dass die Symptome wie Atemnot oder pulmonal bedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit nicht oder nur noch unzureichend durch diese Maßnahmen beeinflusst werden können.“

12.07.2019

- Funktioneller Nachweis einer schweren Lungenüberblähung  
- Präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten

Hinzufügen eines Fußnotenverweises zur Klarstellung, was der Begriff Ausschöpfung in der Praxis bedeutet in Anlehnung der Formulierung aus den Tragenden Gründen:

„Die Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten bedeutet, dass die Symptome wie Atemnot oder pulmonal bedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit nicht oder nur noch unzureichend durch diese Maßnahmen beeinflusst werden können. Dabei ist es nicht zwingend notwendig, dass alle möglichen Maßnahmen kumulativ zur Anwendung gekommen sind. Das inhalative Zigarettenrauchen sollte allerdings definitiv beendet und der Nichtraucherstatus des Patienten durch Bestimmung des Carboxyhämoglobins (CO-Hb) im Blut oder des stabilen Nikotin-Metaboliten Cotinin im Serum oder Urin erfasst worden sein“

Zugleich halten wir es allerdings, auf Grund des positiven Effekts auf Lungenfunktion, Lebensqualität, Belastbarkeit und Mortalität für notwendig, eine Beendigung des inhalativen Zigarettenrauchens als Bedingung explizit aufzuführen.

§3 (5)  
Der Vorschlag der PatV kann entfallen

Der Vorschlag (5) der PatV ist inhaltlich sinnvoll und notwendig, wird aus unserer Sicht jedoch über die gesetzlich vorgeschriebene Aufklärungspflicht vor einem Eingriff abgedeckt und muss daher nicht explizit aufgeführt werden.

§4 Absatz (2)  
Erfolgt die ärztliche Versorgung nach Satz 1 nicht durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie, ist zusätzlich ein Rufbereitschaftsdienst mit eben dieser Qualifikation sicherzustellen.

Änderungsvorschlag  
Streichen des Satzes

Durch die zuvor bereits aufgestellten Anforderungen, ist sichergestellt, dass die Patienten nur in einer Fachabteilung für Pneumologie unter ständiger pneumologischer Leitung behandelt werden. Ein Präsenzbereitschaftsdienst ist sicherzustellen. Dies ist auch in den unterschiedlichen Landeskrankenhausplänen so festgelegt. Die Bereitschaft muss aber nicht durch einen Facharzt für Pneumologie erfolgen. Es muss sichergestellt werden, dass die entsprechenden Maßnahmen ergriffen werden können, die bei den auftretenden Komplikationen notwendig sind. Dies ist aber auch durch Ärzte möglich, die ausreichend weitergebildet sind und die Patientenbehandlung bei Komplikationen beherrschen. Dies ist nicht zwangsläufig an die Ablegung der Weiterbildungsprüfung gebunden. Dies gewährleistet den Facharztstatus auch ohne Anwesenheit/Rufbereitschaft eines Facharztes für Pneumologie. Dieses Vorgehen entspricht auch der ständigen Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs.

12.07.2019

	(BGH Z 88, S. 248 [254]; NJW 1993, S. 2989; NJW 2000, S. 2754 [2758]).
<p>§5(1) <u>Annahme des Vorschlags der DKG:</u></p> <p>§5 (1) Der Nachweis der Erfüllbarkeit der Mindestanforderungen im Falle der Leistungserbringung ist anhand des Vordrucks nach Anlage II (Checkliste) gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen <del>zum</del> <u>mindest</u> einmal jährlich zu erbringen.</p> <p><del>2Eine</del> <del>Versorgung von Patientinnen und Patienten mit einem Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion darf erst erfolgen, wenn der Nachweis nach Satz 1 erfolgt ist.</del></p>	<p>Wir schließen uns im Absatz (1) im Wesentlichen der Auffassung der DKG an; der Satz 2 sollte ersatzlos gestrichen werden: Die entsprechende Checkliste (Anlage II – Position der DKG) sollte - analog des Nachweises von Strukturvoraussetzungen anderer OPS-Komplexleistungen - im Rahmen der jährlichen Budgetverhandlungen vom Krankenhaus vorgelegt werden. Gemäß dem Vorschlag der DKG würde das Krankenhaus die Erfüllung der strukturellen Anforderungen einmal im Jahr darlegen und sich bei Veränderungen zu einer Anzeige derselben verpflichten. Da die strukturellen Anforderungen hauptsächlich die Infrastruktur betreffen und nicht den individuellen Patienten, ist die Pflicht, diese bei jedem Patienten wieder zu belegen, ein vermeidbarer bürokratischer Mehraufwand für Kostenträger und Leistungserbringer. Eine jährliche Überprüfung im Rahmen der Budgetverhandlungen schafft dagegen Synergien und reduziert Bürokratiekosten.</p>
<p>Ergänzungsvorschlag: §8 Übergangsregelung Bis zum xx.xx.20xx kann das Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumentherapie auch von Krankenhäusern mit einer Fachabteilung Pneumologie oder einer Fachabteilung für Innere Medizin mit einem Schwerpunkt für Pneumologie erbracht werden, die diese Leistungen bereits im Zeitraum vor dem Inkrafttreten dieser Richtlinie erbracht haben.</p>	<p>Den bisherigen Leistungserbringern sollte, analog früherer Richtlinien zur Qualitätssicherung (z.B. Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen) über einen Zeitraum von 6 Monaten ausreichend Gelegenheit gegeben werden, die erforderlichen Strukturvoraussetzungen zu schaffen, insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entwicklung der notwendigen Standard Operating Procedures (SOPs)</li> <li>- Etablierung der interdisziplinären Konferenz</li> <li>- Ggf. Abschluss einer Kooperationsvereinbarung (Thoraxchirurgie )</li> </ul>
	<p><b>5. Literatur:</b></p> <p>Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, et al.; Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction.; Respirology. 2014;19:524-30</p> <p>AWMF (2018) S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) –</p>

**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.**

**12.07.2019**

Registernr. 020-006. Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und Deutsche Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie 2018; 72: 253–308. Online <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html> (Abruf 27.6.2019)

Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. Respiration. 2016;92(3):150-7.

Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Valipour A, Sciruba F, Shah PL; Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019; Respiration. 2019;97(6):548-557

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

**Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.**

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Ich nehme teil.</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme teil" ein</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme nicht teil" ein</b>

# Wortprotokoll



## **einer Anhörung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V**

Vom 22. August 2019

<b>Vorsitzende</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:03 Uhr
<b>Ende:</b>	11:41 Uhr
<b>Ort:</b>	Geschäftsstelle des G-BA Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

**Teilnehmer der Anhörung**

**Olympus Deutschland GmbH**

Frau Opalka

Herr Scherbaum

**PulmonX Inc.**

Herr Prof. Dr. Kersting (IGES Institut GmbH)

Herr Erath

**Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V. (DGT)**

Herr Prof. Dr. Stoelben

**BTG International Germany GmbH**

Herr Szemjonneck

Frau Rott

**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**

Herr Prof. Dr. Hetzel

Herr Dr. Darwiche



Beginn der Anhörung: 11:03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen! Ich darf Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu dieser mündlichen Anhörung begrüßen. Zunächst vielen Dank, dass Sie den Weg zu uns gefunden haben. Es geht um unsere Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Lungenemphysem.

Gestatten Sie mir, bevor ich Sie namentlich begrüße, ein paar Vorbemerkungen. Wir erzeugen von dieser mündlichen Anhörung ein Wortprotokoll. Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, bitte ich Sie jetzt um ein Handzeichen. – Wenn das nicht der Fall ist, gehe ich davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Das hat zwei Konsequenzen, nämlich erstens, dass ich Sie bitte, vor Ihrem Wortbeitrag Ihren Namen zu nennen, möglichst auch die Organisation, für die Sie da sind; das erleichtert das Leben für unseren Stenografen. Ich bitte Sie zweitens, regelmäßig das Mikrofon zu benutzen, damit wir Sie gut verstehen können.

Beginnen wir mit der namentlichen Begrüßung. Wir fangen an mit Herrn Professor Hetzel sowie Herrn Dr. Darwiche für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Es geht weiter mit der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Herrn Professor Stoelben. Es folgt das IGES Institut, in diesem Fall die PulmonX Corporation, mit Herrn Professor Kersting und Herrn Erath. Wir machen weiter mit Olympus Deutschland, da begrüße ich Frau Opalka und Herrn Scherbaum. Dann haben wir noch für BTG International, Frau Rott und Herrn Szemjonneck. Ihnen allen einen schönen guten Morgen!

Eine weitere Vorbemerkung. Wir bedanken uns für Ihre schriftlichen Stellungnahmen. Ich kann Ihnen versichern, dass wir diese gelesen und gewürdigt haben, sodass – viele von Ihnen, die hier schon einmal teilgenommen haben, wissen das – wir Sie bitten, die Stellungnahme nicht in Gänze vorzulesen, sondern sich auf wesentliche Aspekte zu konzentrieren. Möglicherweise gibt es Neues. Vielleicht kann man sich aufeinander beziehen. Dann ist es für uns alle gedeihlicher und erquicklicher. – Wer möchte beginnen? – Dann übergebe ich das Wort an Herrn Professor Stoelben.

**Herr Prof. Dr. Stoelben (DGT):** Guten Morgen! Wir sind jetzt primär zur Qualität angesprochen worden. Die Volumenreduktion bezieht sich auf alle Patienten mit einem Lungenemphysem. Im Prinzip stehen an erster Stelle die Diagnostik und die Auswahl des Therapieverfahrens. Dazu gehört auch die chirurgische Lungenvolumenreduktion, die vom G-BA für würdig befunden wurde. Was ich glaube, ist, dass die Qualitätssicherung zu kurz greift. Das heißt, wenn man eine Qualitätssicherung einführt, sollte man sie am Anfang der Diagnostik oder der Therapie beginnen und dann im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit entscheiden, welches Verfahren für den Patienten optimal ist. Deswegen setzt die Qualitätssicherung, so wie sie jetzt formuliert worden ist, viel zu spät ein. Das ist unser Hauptpunkt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer möchte fortfahren? Dazu gab es auch von anderen eine Positionierung. – Ja.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Wir sehen das im Prinzip ganz genauso. Die Behandlung des Lungenemphysems ist eine interdisziplinäre Aufgabe, die maßgeblich durch die ärztlichen Kollegen gemeinsam getroffen wird sowohl in der Indikationsstellung als auch hinterher in der Betreuung der Patienten. Auch wir sehen, dass es eine Qualität sein sollte, die zentrumsbasiert ist. Ich glaube, wir werden Patienten an Zentren behandeln, die sowohl für eine chirurgische Lungenvolumenreduktion als auch für eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion in Frage kämen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Weitere Stellungnahmen, vielleicht zu diesem Punkt? – Wenn das nicht der Fall ist: Wer möchte fortfahren, gerne auch mit anderen Aspekten? – Herr Dr. Darwiche.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Vielleicht noch zwei wesentliche Punkte, die ich unterstreichen möchte, wie man eine qualitativ hochwertige und erfolgreiche Betreuung und Versorgung der Patienten mit Lungenemphysem erreichen kann, weil diese Patienten doch sehr unter ihrer Erkrankung leiden und in ihrem alltäglichen Leben schwer eingeschränkt sind. Was ganz besonders wichtig ist, ist eine interdisziplinäre Konferenz – so wie wir das in unserer Stellungnahme ausgeführt haben – und dass im Rahmen dieser Konferenz alle Informationen vorliegen, um eine richtige Entscheidung treffen zu können, dass die Konferenz maßgeblich besetzt wird mit Thoraxchirurgen, Pneumologen und die Radiologen, dass eben alle Informationen vorliegen in dem Sinne, dass alle konservativen Maßnahmen geprüft worden sind. Es müssen nicht alle umgesetzt werden, aber es muss geprüft werden, ob noch Verbesserungspotenzial besteht. Auch für die Frage, ob eine Kollateralventilation vorliegt, sollte man Anhaltspunkte haben. Das ist für uns ein entscheidender Punkt.

Der zweite Punkt ist die Versorgung nach der Behandlung; auch die ist sehr bedeutsam. Es kann, wenn auch selten, zu Komplikationen kommen; die müssen zeitnah fachärztlich behandelt werden. Daher ist es wichtig, dass man für diesen Zeitraum die Behandlungskompetenz für Komplikationen vorhält. Konkret am Beispiel Thorax heißt das, man muss in diesem Zeitraum jederzeit jemanden haben, der in der Lage ist, eine Thoraxdrainage zu machen. Es ist aus unserer Sicht unerheblich, ob das ein Pneumologe oder ein Thoraxchirurg ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für die Positionierung. – Wer möchte fortfahren? – Herr Professor Stoelben.

**Herr Prof. Dr. Stoelben (DGT):** Der praktische Punkt ist: Wenn man die Qualitätssicherung in die Klinik einführen möchte, muss man sicherstellen, dass das auch tatsächlich gelebt wird. Als Beispiel möchte ich die Lungenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft anführen. Durch die Struktur, die gefordert wird, und die Qualität der Leistung, die geprüft wird, ist sichergestellt, dass das Verfahren für die Lungenemphysempatienten so läuft, wie das vorgegeben ist. Das ist natürlich ein sehr aufwendiges Verfahren. Die Qualität, die daraus resultiert, hat dazu geführt, dass immer mehr Patienten in diesen Zentren behandelt werden, und das ist wünschenswert.

Die Beschreibung der Qualitätsanforderungen, die Sie vorgelegt haben, fordert nur eine Zusammenarbeit zwischen Pneumologen und Thoraxchirurgen. Ich glaube nicht, dass man damit sicherstellen kann, dass die Qualität auch so umgesetzt wird. Ich glaube, man sollte das präziser formulieren, indem man festlegt, wie die Kooperation aussehen soll, das heißt, welche Strukturen erforderlich sind. Idealerweise arbeiten Thoraxchirurgen und Pneumologen in der

gleichen Klinik, um die tagtägliche Zusammenarbeit sicherzustellen. Es muss sichergestellt werden, dass 24 Stunden pro Tag und sieben Tage die Woche Facharztstandards sowohl für Thoraxchirurgie als auch für Pneumologie gegeben sind. Diese Qualitätsanforderungen sollten präziser formuliert sein, damit sichergestellt ist, dass es im alltäglichen Leben passiert. Andernfalls müsste man ein sehr aufwendiges Kontrollsystem installieren. Ich bin mir nicht sicher, ob das möglich ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Hetzel.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Ich möchte ergänzen, es ist sicherlich zwingend erforderlich, dass Thoraxchirurgie und Pneumologie für die Indikationsqualität zusammenkommen. Für das Komplikationsmanagement bedarf es, wie Herr Dr. Darwiche schon gesagt hat, eines Kollegen, der die Komplikationen vor Ort beherrschen kann. Ein Thoraxchirurg ist nicht an jedem Standort zwingend erforderlich, so wie Sie das in Ihrem Beschlussentwurf auch vorgesehen haben. Es muss schriftlich fixiert eine Kooperationsvereinbarung geben, so wie wir es auch beim Lungenkrebs haben. Es gibt standortübergreifend arbeitende zertifizierte Lungenkrebszentren.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer möchte zu diesem Punkt ergänzen oder widersprechen oder zustimmen, je nachdem? – Wenn das nicht der Fall ist, dann gebe ich das Wort an Herrn Szemjonneck.

**Herr Szemjonneck (BTG):** Wir würden uns da in unserer Stellungnahme auf zwei Aspekte konzentrieren und uns im ersten Aspekt den Vorrednern anschließen, wenn es um die fachärztliche Rufbereitschaft geht, wie es in § 4 des Entwurfs vorgesehen ist. Auch wir meinen, dass die Behandlungsqualität für BLVR-Patienten in einer pneumologischen Fachabteilung ohne zusätzliche Rufbereitschaft eines Facharztes für Pneumologie ausreichend sichergestellt werden kann. Die Landeskrankenhauspläne definieren die strukturellen Anforderungen an eine Fachabteilung im Krankenhaus. Dabei ist allgemein anerkannt, dass der Bereitschaftsdienst durch jeden Arzt wahrgenommen werden kann, wenn er über eine ausreichende Weiterbildung verfügt und die Versorgung eintretender Komplikationen beherrscht. Das ist genau das, was die Vorredner ausgeführt haben. Die Rufbereitschaft eines Facharztes über diesen allgemein anerkannten sogenannten Facharztstandard hinaus wird in den Landeskrankenhausplänen nicht gefordert. Man kann es auch am Beispiel der transbronchialen Biopsien, einer anderen Prozedur in der Lunge, verdeutlichen. Zur Gewebeentnahme wird bei dieser Prozedur die Integrität der Lunge des Patienten absichtlich verletzt. Dies führt statistisch gesehen in etwa 6 bis 10 Prozent der Fälle zu einem Lungenkollaps, dem sogenannten Pneumothorax, also einer Komplikation. Diese Komplikation wird im Krankenhausalltag unter Wahrung des Facharztstandards ausreichend versorgt. Im Vergleich dazu treten bei unserem Produkt lediglich bei 5 bis 9 Prozent der Coil-Patienten, also leicht weniger bis zum selben Maß, solche Pneumothoraxien auf. Das bedeutet, dass, wenn bei den beispielhaft genannten Biopsiepatienten der Facharztstandard als ausreichend angesehen wird, er auch bei den BLVR-Patienten so angewendet werden kann.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer möchte ergänzen? – Ich kann jetzt nicht sagen, dass wir so ganz einheitliche Aussagen erhalten haben. – Herr Professor Stoelben.

**Herr Prof. Dr. Stoelben (DGT):** Ich möchte einen Kommentar dazu abgeben, wie gut die qualitative Versorgung im Notfall sein soll. Ich denke, wir haben in den Krankenhäusern jeden Tag durchaus den Anspruch, den Patienten auf Facharztniveau zu behandeln. Das gilt für den Notfallpatienten, das gilt für den Patienten, der in der Klinik behandelt wird und eine Komplikation zu einer Operation aufweist. Ich glaube nicht, dass der vor Gericht ohne den Facharzt bestehen würde. Deshalb finde ich die Formulierung sehr schwierig. Ich glaube schon, dass wir den Facharzt fordern sollten; denn jeder Patient, der zu einem niedergelassenen Kollegen geht, wird von einem Facharzt behandelt. Wenn man das Niveau absenkt, wird es sehr schwierig, zu definieren, ob der Kollege die entsprechende Erfahrung hat, speziell für ein solches Verfahren, das es nicht an jeder Klinik gibt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Hetzel.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Ich denke, wir müssen jetzt trennen. Was die Durchführung der Behandlung angeht, brauchen wir selbstverständlich den Facharzt, für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion den Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie und für das Chirurgische den Thoraxchirurgen. Für das Komplikationsmanagement, das im Wesentlichen die Behandlung des Pneumothorax mit endoskopischen Methoden betrifft, muss der Arzt, der im Notfall Komplikationen behandelt, eine Thoraxdrainage legen können. Im ganz seltenen Fall muss er bronchoskopieren können. Diese materielle Qualitätsanforderung muss gegeben sein. Natürlich ist es leichter, wie Sie vor Gericht sagen, wenn der Anscheinsbeweis, die formelle Qualifikation, der Facharzt, vorhanden ist, aber das über 24 Stunden überall und immer vorzuhalten, wird schwer realisierbar sein. Pneumothorax behandeln, das kann auch ein Nichtfacharzt. Aber wer die Aufgabe überträgt, außerhalb der regulären Arbeitszeit, der muss die Gewähr haben, dass der, der zum Bereitschaftsdienst eingeteilt ist, die Komplikation behandeln kann.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Weitere Stellungnahmen und Kommentare? – Ja.

**Herr Erath (PulmonX):** Wir wollten zu dem Thema der Diagnose, zu den Tools, Stellung beziehen. (Die weiteren Ausführungen sind akustisch nicht zu verstehen)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Ich muss jetzt hier eine kleine Unterbrechung machen, weil wir ein echtes Problem haben: Wir hier vorne können Sie praktisch nicht verstehen. Ich kann mich dafür nur entschuldigen. Wir hatten schon bei der letzten Anhörung des Unterausschusses Methodenbewertung hier unglaubliche Probleme mit der Mikrofonanlage. Ich bitte, das jetzt auch zu Protokoll zu nehmen. Es hat sich nichts daran verbessert. Mir ist ein Rätsel, wie die das im Unterausschuss Arzneimittel machen. Ich kann Sie jetzt nur bitten, so laut wie möglich zu brüllen.

(Heiterkeit)

Das ist mir extrem unangenehm, das kann ich Ihnen versichern, allein, ich weiß im Moment keine andere Lösung. Die Technik sagt, sie kann uns gerade nicht helfen. Ich kann Ihnen versichern, dass ich nach dieser Sitzung mit Hochdruck versuchen werde, eine Verbesserung zu erzielen; jetzt gerade geht es nicht. Trotzdem bitten wir Sie, die Mikrofone zu benutzen, weil manchmal noch ein kleiner Rest einer Effektmodifikation zu beobachten ist. – Wer möchte fortfahren mit sonorer Stimme? – Herr Kersting.

**Herr Prof. Dr. Kersting (IGES):** Ich würde gerne noch ergänzen, was Herr Erath eben vorge-  
tragen hat. In der STELVIO-Studie ist nachgewiesen worden, dass bei 84 Patienten, die über  
90 Prozent der Fissurintegrität nachgewiesen hatten, doch immerhin noch 13 Patienten aus-  
gesondert werden konnten, für die eine endoskopische Lungenvolumenreuktion nicht hätte  
durchgeführt werden sollen, weil sie keinen Effekt gebracht hätte. Das heißt also, es geht nicht  
nur darum, den positiven Nutzen für die physiologische Messung herauszuschälen, sondern  
auch einen möglichen Schaden von dem Patienten abzuwenden. Das ist durch die Literatur-  
stellen, die wir angeführt haben, gut belegt. Deswegen ist es unabdingbar, dass in die Formu-  
lierung des Beschlusses aus unserer Sicht hineinkommt, dass dieses Instrument, das weder  
in den Tragenden Gründen noch im Beschluss selber genannt worden ist, eingeführt wird und  
tatsächlich auch benannt wird.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Gibt es Kommentare zu dieser konkreten  
Forderung? – Nein. Wer möchte dann fortfahren? – Die BTG.

**Herr Szemjonneck (BTG):** Wir haben einen zweiten Aspekt, der noch nicht angesprochen  
wurde, das ist die Handhabbarkeit des Nachweises der Qualitätsanforderungen im Klinikalltag.  
Aus unserer Sicht ist es ausreichend, dass die Qualitätsanforderungen jährlich nachgewiesen  
und überprüft werden, um so Leistungserbringer und Kostenträger vor allzu großer Bürokratie  
zu bewahren und die Kosten im Rahmen zu halten. Wenn man sich den Entwurf anschaut,  
sieht man, dass alle vorgeschlagenen Qualitätsanforderungen die Infrastruktur des Kranken-  
hauses betreffen, das heißt, sie sind weitestgehend unabhängig vom behandelten Patienten.  
Kurzfristige Schwankungen oder Veränderungen sind eher nicht zu erwarten. Grundlegenden  
strukturellen Änderungen – als Beispiel kann man die Schließung eines Fachbereiches nen-  
nen – könnte man im Übrigen mit einer Anzeigepflicht Rechnung tragen. Das heißt, ein Mehr-  
nutzen für den Patienten im individuellen Nachweis, der zum Teil im Entwurf gefordert wird,  
gegenüber dem jährlichen Nachweis ist aus unserer Sicht nicht erkennbar. Dazu kommt, dass  
die im Entwurf genannten Bürokratiekosten das reale Budget bei Weitem noch übersteigen  
dürften. Als Beispiel sei genannt, dass im Jahre 2017 etwa 2.700-mal BLVR-Prozeduren ko-  
diert worden sind. Die Coil-Behandlung, die Behandlung mit unserem Produkt allein, haben  
wir – das müssen wir sagen – wegen des damals laufenden Methodenbewertungsverfahrens  
in einem schwierigen Marktumfeld immerhin noch 650-mal kodiert. Der Entwurf geht insge-  
samt von 170 Fällen pro Jahr aus. Ich glaube, dieser Zahlenunterschied verdeutlicht, dass die  
tatsächliche Fallzahl die angenommene weit übersteigen dürfte. Deswegen meinen wir, dass  
aus Kosteneffizienz der jährliche Nachweis ausreichen dürfte.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Gibt es Anmerkungen von anderer Seite  
dazu? – Herr Dr. Darwiche.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Als auch mit der Dokumentation beauftragte Ärzte können wir das  
nur maximal unterstützen. Inzwischen ist es ja schon so, dass die Patienten sich vorwiegend  
an die Zentren wenden, das heißt, dass zum Beispiel in den Zentren in Deutschland ein sol-  
cher Eingriff einmal pro Woche stattfindet. Mein Appell, meine Bitte wäre, uns mit einem quasi  
Einzelkostenvorantrag zu verschonen. Auch den Patienten würde das nicht gerecht werden.  
Wir unterstützen sehr, dass das jährlich ausreicht. Man kann ja überlegen, wie man das quan-  
titativ macht, aber bitte nicht Einzelfalldokumentation.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Hetzel.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (FG DGP):** Wie in unserer Stellungnahme dargelegt, schlagen wir vor, dass in jährlichen Budget- und Entgeltverhandlungen die Strukturqualität zur Leistungserbringung dargelegt wird.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Professor Kersting.

**Herr Prof. Dr. Kersting (IGES):** Es ist darauf hingewiesen worden, dass die Kriterien für die Qualitätssicherung, die nachzuweisen sind – es ist insbesondere für den Thoraxchirurgen angesprochen worden –, klar sein müssen. Dafür soll es ja Standard Operating Procedures geben. Das ist im Beschluss bereits so vorgesehen, und das ist auch eine sehr begrüßenswerte Maßnahme. Sie ergänzt das, was Herr Dr. Darwiche vorgetragen hat.

Auf was wir in unserer Stellungnahme hingewiesen haben – das möchte ich explizit noch einmal ansprechen – ist, dass es notwendig ist, dass ein solcher Regelungsbeschluss, der ein Verfahren, das über sieben Jahre läuft, zum Abschluss bringt, auch die Übergangsregelung umfasst. Wir haben in den meisten Beschlüssen, die vom G-BA gefällt worden sind – denken Sie an CAVI –, solche Übergangsregelungen eindeutig vereinbart, weil ansonsten die Gefahr besteht, dass die Diskussion, die seit vier oder fünf Jahren im Vergütungssektor extrem läuft, weil man sagt: „Diese Methode hat kein Potenzial, es ist experimentell“, weitergeführt wird und in den Bereich der Kriterien hineindiffundiert, die jetzt für die Qualitätssicherung angelegt werden, um im Nachhinein, ex post, zu sagen: „Die Forderungen, die jetzt aufgeführt werden, hätten schon 2017 erfüllt werden müssen.“ Das ist natürlich ausgesprochen schwierig, weil möglicherweise SOPs in 2017 noch gar nicht definiert worden sind, sondern erst jetzt die Abteilungen, die irgendwann davon Kenntnis erhalten, aufgebaut werden können. Deswegen ist es aus unserer Sicht definitiv unbedingt notwendig, dass solche Übergangsregelungen, wie sie auch in anderen G-BA-Beschlüssen bei schwierigen und interventionellen Verfahren enthalten sind, in die Richtlinie eingeführt werden. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Wer möchte fortfahren? Weitere Aspekte, andere Aspekte? – Frau Opalka.

**Frau Opalka (Olympus):** Wir haben eine formale Anmerkung. Die beiden Ventilsysteme sind in ihrer Wirkweise als gleich bewertet worden. In dem Beschluss wird von Klappensystemen gesprochen, wobei formal nur ein Ventil ein Klappenventil ist und das andere sich einfach in der Form unterscheidet. Wie gesagt, die Wirkungsweise ist die gleiche. Von daher würden wir vorschlagen, für die Ventile einen neutralen Begriff zu wählen und nicht von Klappensystemen zu sprechen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Okay. Vielen Dank, ganz konkreter Hinweis. – Weitere Aspekte? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich die Runde für Fragen seitens der Bänke eröffnen wollen. Wer möchte starten? – DKG.

**DKG:** Eine Frage zur Zusammenstellung der interdisziplinären Fallkonferenz. Wir hatten das derart vorgeschlagen, dass anstelle eines Radiologen auch ein Pneumologe mit Zusatzweiterbildung an dieser Konferenz teilnehmen kann; damit waren wir Hinweisen von Experten gefolgt. Das haben jetzt aber nicht nur die Radiologen abgelehnt, sondern auch die Pneumologen. Ich würde gern von Ihnen wissen, warum aus Ihrer Sicht diese Zusatzweiterbildung nicht ausreichend ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Hetzel.

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Die Zusatzweiterbildung Radiologie deckt das konventionelle Röntgen ab. Zentral für die Indikationsqualität ist hier aber die computertomografische Messung des Schweregrades eines Lungenemphysems. Das fällt unstrittig in das Gebiet Radiologie. Es fällt uns Pneumologen schwer, das so auszusprechen; denn wir glauben, dass wir die Emphysemdiagnostik so gut können wie die Radiologie. Aber wir müssen aus formellen Gründen – weil wir als Nichtradiologen nicht befugt sind, CTs durchzuführen und CTs zu befunden – in der Konferenz den Radiologen dabei haben. Es kommt noch ein weiterer Punkt dazu: Es ist der Fachgesellschaft ein Anliegen, dass die CT-radiologische Emphysemdiagnostik zukünftig industrieunabhängig durchgeführt wird. Derzeit erfahren wir große Unterstützung durch die Industrie, aber das sollte langfristig auch durch die Gebietsradiologen geleistet werden können, was derzeit nicht flächendeckend der Fall ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frage beantwortet? – Weitere Fragen seitens der Träger? – DKG.

**DKG:** Noch einmal zu der interdisziplinären Fallkonferenz. Sie haben es vorhin schon angesprochen, aber ich würde gerne nachfragen: Ist es aus Ihrer Sicht tatsächlich notwendig, dass man für die Indikationskriterien, die in dieser Konferenz von den Experten besprochen werden sollen, eine SOP braucht, oder ist es dieser Konferenz nicht immanent, genau die Indikationskriterien gemeinsam zu besprechen?

**Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP):** Es gibt in der wissenschaftlichen Literatur für die versorgungsmedizinische Anwendung Best Practice Papers. Das sind unsere SOPs, die kann man für die praktische Handhabung auf Checklisten herunterbrechen und für die Patienten strukturiert in der Konferenz anwenden. Das ist der Plan, der hinter solchen Vorgaben steht. Aber im Zeitalter des Qualitätsmanagementssystems brauchen wir für diese anspruchsvolle und aufwendige Methode Verfahrensanweisungen, die auf dem aktuellen Stand der Erkenntnisse immer wieder überarbeitet und angepasst werden.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank für diese klare Positionierung. – Weitere Fragen? – Patientenvertretung.

**PatV:** Halten Sie es für sinnvoll und wünschenswert, an die Kliniker gerichtet, dass auch die Patienten an dieser Konferenz teilnehmen und dazu dokumentiert aufgeklärt werden?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Dr. Darwiche.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Das ist eine schwierige Frage, aber eine berechtigte Frage. Ich mache den Analogschluss aus den Tumorkonferenzen. Da ist es manchmal schon schwierig, weil da sehr offen diskutiert wird. Es ist tatsächlich nicht immer ganz einfach, wenn Patienten dabei sind. Trotzdem ist es so, dass wir das auf besonderen Wunsch machen; es kommt sehr selten vor. Ich würde das in diesem Fall nicht komplett ausschließen, weil es bei einer Emphysemkonferenz aus meiner Erfahrung deutlich einfacher ist als bei einer Tumorkonferenz. Aber es ist jetzt nichts, was man quasi komplett öffnen sollte. Ich glaube, der Patient hat auch das Recht auf Nichtwissen, wenn man ihm hinterher die Entscheidung erläutert.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich könnte mir vorstellen, das induziert eine Rückfrage. Bitte, Patientenvertretung.

**PatV:** Ich glaube, es ist legitim, dass man bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung, die es ja letztendlich ist, vergleichbar auch mit einer Tumorerkrankung, bei der man auch nicht mehr weichspülen kann, dass der Patient vielleicht eine Grippe hat oder mehr hustet als normal, sondern dass man korrekt und konkret informieren muss – nicht umsonst gibt es ja auch eine Palliativmedizin und inzwischen auch eine Leitlinie dazu –, klar sagen muss, dass es letztendlich eine, vielleicht die letzte Chance ist bei einer letztendlich zum früheren Tod führenden Erkrankung. Das ist kein Stripping von Venen oder so etwas. Das sollte man auch klarmachen können. Das ist schwierig, aber das ist unser ärztlicher Beruf; wir sind alle zeitlich nur befristet da. Aber das muss man klarmachen können. Da muss man nicht nur Fachbegriffe erwähnen können. Dass das in der Konferenz offen erfolgt, ist auch klar. Aber das muss man transparent machen können. Nicht beantwortet haben Sie die Frage, ob dokumentiert wird, dass der Patient aufgeklärt wird, oder ob das nur fallweise geschieht oder wenn er es fordert.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Stoelben.

**Herr Prof. Dr. Stoelben (DGT):** Ich möchte dem Ranking zustimmen. Der Patient hat als primäres Symptom Luftnot, und das wird als existenzielle Bedrohung empfunden. Insofern haben Sie völlig recht. Das ist durchaus vergleichbar mit einem Tumorpatienten. Das ist wirklich eine schwere Erkrankung. Die Diskussion der Tumorkonferenz oder in diesem Fall der Fallkonferenz ist auf hohem medizinisch-wissenschaftlichen Niveau. Es werden Röntgenbilder gezeigt, es werden Zahlen diskutiert. Ich glaube nicht, dass der Patient dort an der richtigen Stelle ist.

Der zweite Punkt ist: Das Gespräch zwischen Arzt und Patient ist ein sehr persönliches Gespräch unter vier Augen. In einer Konferenz mit fünf oder sechs Kollegen wird man kein gutes Gespräch führen können. Deshalb bin ich Ihrer Meinung: Man muss mit dem Patienten das ausführlich und im Detail besprechen, aber mit dem Arzt seiner Wahl, und dieses Gespräch sollte sehr gut sein. Man kann darüber diskutieren, wie man das dokumentiert. Aber ihm kommt ein sehr hoher Stellenwert zu. Ich glaube, es wäre sicher sinnvoll, dass die Qualitätssicherung speziell auf dieses Gespräch abheben könnte.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Patientenvertretung.

**PatV:** Vielleicht noch eine Nachfrage. Sie hatten sich gegen den Vorschlag der Patientenvertretung ausgesprochen, dass die Ergebnisse dem Patienten explizit darzulegen sind, weil Sie gesagt haben, es wäre schon im allgemeinen Aufklärungsteil. Ich verstehe das so, dass Sie das schon befürworten; denn gerade haben Sie gesagt, dass es doch sinnvoll wäre.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Natürlich muss man den Patienten aufklären über die Erkrankung, auch über die Entscheidung, die letztendlich in einer Konferenz getroffen wurde. Ich glaube nicht, dass es zielführend oder hilfreich ist, die ganze Diskussion, die in einer solchen Konferenz stattfindet, als Patient zu erleben. Aber natürlich hat der Patient nicht nur das Recht, sondern wir haben auch die Pflicht, dem Patienten das Ergebnis darzulegen, auch zu begründen, warum das Ergebnis so aussieht, vor allem dann, wenn es negativ ist. Patienten reagieren häufig mit Unverständnis, wenn wir sagen: „Es gibt kein Verfahren, von dem wir glauben, dass wir Ihnen helfen können“, oder: „Die Risiken sind größer als die Chancen“. Dann müssen wir das auch ablehnen. Auf diese Darlegung hat der Patient natürlich ein Recht.



**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frage beantwortet? – Gut. – Weitere Fragen, andere Aspekte? – Patientenvertretung.

**PatV:** Nachfrage: Dass es sein Recht ist, ist Konsens. Wird das auch dokumentiert?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wer möchte das beantworten? – Herr Professor Stoelben.

**Herr Prof. Dr. Stoelben (DGT):** Ich denke, dass in jeder guten Praxis das Gespräch mit dem Patienten dokumentiert wird. Sie wissen, wie hoch die Anforderungen sind. Wenn Sie die Intervention durchführen, muss der Patient ausführlich über Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt werden; das muss auch schriftlich dokumentiert werden. Ich glaube, der Anspruch dort ist sehr hoch.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frage beantwortet? – Weitere Fragen, weitere Aspekte? – DKG.

**DKG:** Noch einmal eine Frage zu der Übergangsfrist, die von einigen Stellungnehmern gefordert worden ist. In der Richtlinie gibt es drei Aspekte, die einer Vorbereitung bedürften. Das wäre einmal die SOP für das Komplikationsmanagement, die Etablierung der interdisziplinären Fallkonferenz, gegebenenfalls über Kooperationsverträge, eventuell kommt noch die SOP für die interdisziplinäre Fallkonferenz hinzu. Würden Sie einmal, vielleicht auch aus Sicht der Klinik, erläutern, wie lange es dauern kann, bis so etwas etabliert wird, und woran es scheitern könnte, dass es nicht ganz so schnell geht.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wer möchte beantworten? – Eigentlich hoffen wir ja, dass Sie das alles schon haben.

**Herr Prof. Dr. Stoelben (DGT):** Ich denke, im Rahmen der Beurteilung der Verfahren ist eine solide wissenschaftliche Aufarbeitung der Daten geschehen. Diese wissenschaftliche Aufarbeitung ist die Grundlage für die SOPs; denn wir leiten unsere Maßnahmen auf wissenschaftlicher Basis ein. Insofern ist es meiner Ansicht nach durchaus möglich, die SOPs in der Größenordnung von drei bis sechs Monaten fertigzustellen. Die können konzentriert werden. In der Regel ist das Teil des Qualitätssicherungssystems Krankenhaus, das heißt, es geht zur Geschäftsführung, sodass wir effektiv von einer Größenordnung von sechs Monaten sprechen können.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Sehen das die anderen auch so? – Frage beantwortet? – Weitere Fragen, Kommentare? – Wenn das nicht der Fall ist, bedanke ich mich ganz herzlich bei Ihnen dafür, dass Sie hier hergefunden haben. Ich entschuldige mich explizit noch einmal für die technischen Störungen bei Ihnen, insbesondere auch bei unserem Stenografen, für den das dann wirklich ausgesprochen unangenehm ist. Wir werden uns um Verbesserung bemühen. Mehr kann ich leider nicht sagen. Vielen Dank und gute Heimreise!

Schluss der Anhörung: 11:41 Uhr



# Beschlussentwurf

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation**

Vom T. Monat 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat 2019 beschlossen:

Das gemäß § 137c SGB V eröffnete Bewertungsverfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem wird bezogen auf die Verfahren der Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Applikation von Polymerschaum sowie der Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Thermoablation gemäß 2. Kapitel § 9a Absatz 2 VerfO eingestellt.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Tragende Gründe

## **zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation**

Vom TT. Monat JJJJ

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Beratungsverfahren.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Evidenzlage.....</b>	<b>4</b>
2.2.1	Evidenzlage zur BLVR mittels Applikation von Polymerschaum .....	4
2.2.2	Evidenzlage zur BLVR mittels Thermoablation .....	6
<b>2.3</b>	<b>Einschätzung von Fachexperten .....</b>	<b>7</b>
2.3.1	Expertenanhörung .....	7
2.3.2	Schriftliche Experten-anfrage.....	8
<b>2.4</b>	<b>Laufende Studien.....</b>	<b>8</b>
2.4.1	Laufende Studien zur BLVR mittels Applikation von Polymerschaum .....	8
2.4.2	Laufende Studien zur BLVR mittels Thermoablation.....	9
<b>2.5</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>12</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Der G-BA kann ein Bewertungsverfahren nach 2. Kapitel § 9a Absatz 2 seiner Verfahrensordnung (VerfO) auf Beschluss des Plenums auch ohne Rücknahme des Antrags einstellen, wenn aus rechtlichen, methodischen oder medizinischen Gründen kein Bedarf einer Regelung nach § 135 Absatz 1 oder § 137c SGB V besteht. Der Einstellungsbeschluss ist zu begründen und mit seiner Begründung im Internet zu veröffentlichen.

## **2. Beratungsverfahren**

Die Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 27. März 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt. Der Antrag umfasst die Bewertung chirurgischer und bronchoskopischer Verfahren.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 15.02.2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist und damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt. Am 20.12.2018 wurde die Erforderlichkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion sowohl für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen als auch – für eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten – für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem durch den G-BA bestätigt.

Der Antrag umfasste zudem die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Applikation von Polymerschäum sowie die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Thermoablation. Die hier gegenständliche Bewertung bezieht sich ausschließlich auf diese Verfahren.

### **2.1 Medizinischer Hintergrund**

Das Lungenemphysem (LE) zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer fortschreitenden Krankheit, die behandelbar, aber derzeit nicht heilbar ist. Beim LE ist die Lunge überbläht und das Lungengewebe distal der terminalen Bronchiolen irreversibel zerstört, so dass kleine Alveolen sich zu größeren Blasen verbinden. In diesen Arealen ist die für den Gasaustausch zur Verfügung stehende Oberfläche erheblich verkleinert. Durch die Vergrößerung des Lungenvolumens (LV) bei gleichzeitig vermindertem Gasaustausch wird sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens die Atemmuskulatur verstärkt beansprucht und ist dadurch schneller ermüdbar. Zudem wird davon ausgegangen, dass die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die noch am Gasaustausch beteiligten Abschnitte ausüben und in ihrer Funktion weiter einschränken. Die betroffenen Patientinnen und Patienten leiden vor allem unter zunehmender Atemnot mit nachlassender körperlicher Belastbarkeit, chronischem Husten und wiederholten akuten Verschlechterungen (Exazerbationen). Beim schweren LE ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt.

Bei COPD-Patientinnen und Patienten mit schwerem LE existieren nach Ausschöpfung medikamentöser und unter Berücksichtigung anderer nicht-invasiver Therapieverfahren (u.a. pneumologische Rehabilitation bei Patientinnen und Patienten, die dazu in der Lage sind) nur wenige weitere Therapieoptionen.

Bei sehr weit fortgeschrittenem LE kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. Die transplantierte Lunge kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen und eine bessere Funktion aufweisen. Aufgrund der sehr eingeschränkten Verfügbarkeit an geeigneten Spenderorganen und aufgrund häufig bestehender Komorbiditäten bei dieser Patientengruppe ist eine Transplantation jedoch nur selten durchführbar. Überdies birgt der Eingriff ein hohes Komplikationspotenzial und bedingt außerdem eine anschließende lebenslange Immunsuppression.

Eine weitere Therapieoption stellen die Verfahren der Lungenvolumenreduktion (LVR) dar. Das Ziel der LVR ist es, das Volumen der nicht mehr wesentlich am Gasaustausch beteiligten Lungenabschnitte zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Areale zu schaffen. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden. Zusätzlich soll die Atemmuskulatur durch Optimierung der Atemmechanik entlastet werden. Prinzipiell wird zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterschieden.

In Deutschland gibt es ca. 360.000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium  $\geq 3$ ).<sup>1</sup> Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.

Die chirurgische LVR hat in der Behandlung der Patienten mit schwerem LE einen stabilen Platz in der Versorgung. Daher hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

Bei der chirurgischen LVR handelt es sich um ein invasives Verfahren, das nur bei wenigen ausgewählten Patientinnen und Patienten in Frage kommt. Daher wurden bronchoskopische Verfahren entwickelt, die zum einem weniger invasiv sind und zum anderen die Patientengruppen erreichen sollen, die die Indikationskriterien für die chirurgische LVR nicht erfüllen. Zu diesen Verfahren gehören die bronchoskopische LVR mit endo- beziehungsweise intrabronchialen Ventilen, Spiralen (Coils), Polymerschaum und Wasserdampf (thermische Dampfablation). Für die bronchoskopischen Verfahren werden die Fissurintegrität und das Verteilungsmuster des Emphysems als wichtige Parameter im Rahmen der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens herangezogen.

Die bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion können in blockierende (Ventile) oder nicht blockierende (Coils, Polymerschaum, Wasserdampf) Verfahren unterteilt werden. Als weiteres Unterscheidungsmerkmal wird die Reversibilität gesehen. Ventile können meist auch nach längerer Liegedauer entfernt werden. Dies ist bei Coils in Einzelfällen und für einen Zeitraum innerhalb von vier Wochen nach Implantation beschrieben<sup>2</sup>. Die Behandlung mit Polymerschaum oder Wasserdampf ist immer irreversibel.

Gegenstand des vorliegenden Beschlussvorhabens ist zum einen das bronchoskopische Lungenvolumenreduktionsverfahren mittels Applikation von Polymerschaum zum anderen das bronchoskopische Lungenvolumenreduktionsverfahren mittels Thermoablation. Bei ersterem wird ein synthetischer Schaum in die Bronchialäste eingebracht, der dort aushärtet und die Bronchien und eventuelle Kollateralen irreversibel verschließt. Die Luft im verschlossenen Lungenabschnitt wird vom umgebenden Gewebe resorbiert. Bei der Thermoablation, die auch als bronchoskopische Vaporthérapie (BTVA) bezeichnet wird, wird heißer Wasserdampf

---

<sup>1</sup> Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 2609-2614.

<sup>2</sup> Gompelmann D et al. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. Dtsch Arztebl Int 2014; 111 (49): 827-33.

zielgerichtet in das geschädigte Lungenparenchym instilliert. Dies führt zunächst zu einer lokalen Entzündungsreaktion und im weiteren Verlauf zur lokalen Fibrose und irreversiblen Narbenbildung mit einer Schrumpfung des überblähten Lungenanteils. Bei beiden Verfahren sollen die verursachten Atelektasen und die Narbenbildung bewirken, dass überblähte Lungenanteile von der Ventilation abgetrennt werden und den noch funktionsfähigen Arealen mehr Raum verbleibt. Die Fibrose wird bei beiden Verfahren über einen Entzündungsprozess bewirkt, der jedoch nur in begrenztem Ausmaß steuerbar ist und daher zu Nebenwirkungen führen kann.

Evidenzlage Für die Bewertung der Evidenz zu den gegenständlichen Verfahren der bronchoskopischen LVR hat der G-BA den Abschlussbericht der von ihm beauftragten Bewertung 14-04 des IQWiG als eine Grundlage herangezogen<sup>3</sup>.

### 2.1.1 Evidenzlage zur BLVR mittels Applikation von Polymerschaum

Das IQWiG konnte für seine Bewertung lediglich eine randomisierte, kontrollierte Studie identifizieren (Come 2015)<sup>4</sup>. In diese multizentrische, nicht verblindete Studie sollten ursprünglich 300 Patientinnen und Patienten mit oberlappenbetonten, schweren, fortgeschrittenen Lungenemphysem eingeschlossen werden, allerdings wurde die Rekrutierung nach Randomisierung von 95 Teilnehmenden aus wirtschaftlichen Gründen beendet.

95 Patienten wurden randomisiert (61 Intervention: 34 Kontrolle). Es war vorgesehen, dass die Teilnehmenden 12 Monate nachbeobachtet werden sollten, der primäre Endpunkt war die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>). Als sekundäre Endpunkte wurden die Gesamtmortalität, Atemnot, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität und alle Kategorien unerwünschter Ereignisse erhoben. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen lediglich Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte (3 und 6 Monate nach Randomisierung sowie zum Zeitpunkt des Studienabbruchs) vor. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch nicht alle randomisierten Patienten 3 beziehungsweise 6 Monate nachbeobachtet worden, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu den beiden Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten.

In Bezug auf die Wirksamkeits-Endpunkte ergibt sich nach Einschätzung des IQWiG folgendes Bild:

- **Gesamtmortalität:** Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs liegen keine verwertbaren Daten vor.
- Zur **kardiovaskulären Morbidität und Mortalität** wurden in Come 2015 keine verwertbaren Daten berichtet.
- **COPD-Symptome** (ausschließlich Atemnot, erfasst mit dem mMRC): Hinsichtlich des mMRC zeigten sich nach 3 Monaten, jedoch nicht nach 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe – dies sowohl mit der Analyse der Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad. Somit ergibt sich hinsichtlich des mMRC nach 3 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum, während sich nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ergibt. Insgesamt ergibt sich nach Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Atemnot als

---

<sup>3</sup> IQWiG 2017, a.a.O.

<sup>4</sup> Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. Eur Respir J 2015; 46(3): 651-662.

berichtetes COPD-Symptom kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie.

- **Exazerbationen:** In Come 2015 wurde nicht berichtet, bei wie vielen Patienten pro Behandlungsgruppe Exazerbationen auftraten. Hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen wurde zwar die Anzahl betroffener Patienten pro Behandlungsgruppe für aufeinanderfolgende Monate berichtet, jedoch fehlt die Angabe, wie viele Patienten jeweils ausgewertet wurden. Daher liegen nach Einschätzung des IQWiG keine verwertbaren Daten vor.
- **Körperliche Belastbarkeit:** Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich nach 6 Monaten sowohl in der Responderanalyse als auch im Vergleich der medianen Änderungen seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Polymerschaumgruppe. Somit ergibt sich nach Einschätzung des IQWiG hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests nach 6 Monaten ein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt zugunsten der Polymerschaumgruppe. Daher lässt sich nach Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie ableiten.
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (gemessen mit dem SGRQ): Hinsichtlich des SGRQ zeigten sich in den Analysen der Mediandifferenzen nach 3 und 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe. Dagegen zeigten sich in den Responderanalysen (Responsekriterium: Verbesserung um mindestens die MID, also 4 Punkte) keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Daher wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht relevant bewertet. Somit ergibt sich nach Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

(Weitere) unerwünschte Ereignisse:

In der IQWiG-Bewertung wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Atemversagen, Emphyeme, Hämoptysen, Pneumothoraces, Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

Für die unerwünschten Ereignisse Atemversagen, Emphyeme, Hämoptysen, Pneumothoraces, Lungenentzündungen sowie für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie bei einzelnen Patienten führten, lagen keine verwertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten der Polymerschaumgruppe nach 6 Monaten. Somit ergibt sich hinsichtlich der UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten.

Daher ergibt sich nach Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten sowie zum Zeitpunkt des Studienabbruchs. Insgesamt ergibt sich daraus nach Einschätzung des IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Schaden der BLVR mit Polymerschaum im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

Ergänzend stellt der G-BA an dieser Stelle dar, dass in der Interventionsgruppe zwei Todesfälle auftraten. Ein Patient verstarb an einem Herzinfarkt in Folge einer Exazerbation, zu der es ca. 40 Tage nach der Intervention kam. Ein weiterer Patient verstarb an einer erworbenen Pneumonie mit nachfolgender Sepsis 65 Tage nach Intervention. Weitere drei Patienten der Interventionsgruppe erlitten Atemversagen, welches eine invasive Beatmung, z. T. mit Tracheotomie erforderte. In der Kontrollgruppe traten derartige Ereignisse nicht auf. Die

Aussagekraft dieser Ereignisse ist aber begrenzt, da diese von den Autoren nicht der unmittelbaren periprozeduralen Phase zugeordnet werden.

### 2.1.2 Evidenzlage zur BLVR mittels Thermoablation

Das IQWiG konnte für seine Bewertung eine multizentrische randomisierte, kontrollierte, nicht verblindete Studie zum Vergleich der bronchoskopischen LVR (BLVR) mit thermischer Dampfablation versus keine zusätzliche Therapie identifizieren (STEP-UP)<sup>5,6,7</sup>.

Die Studienpopulation setzte sich aus Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 75 Jahren mit schwerem, fortgeschrittenem Lungenemphysem (funktionell und CT-radiologisch nachgewiesen) zusammen. Die Patientinnen oder Patienten hatten eine heterogene Emphysemverteilung mit Oberlappen-Prädominanz. In der Prüflinterventionsgruppe wurde jeweils das am stärksten betroffene Segment der beiden oberen Lungenlappen in 2 separaten bronchoskopischen Behandlungen im Abstand von ungefähr 13 Wochen mit thermischer Dampfablation behandelt, um eine Okklusion zu erreichen.

Die Beobachtungsdauer betrug insgesamt 12 Monate. Primärer Endpunkt war die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 6 Monaten sowie die FEV<sub>1</sub> nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtmortalität, Atemnot, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit sowie unerwünschte Ereignisse. Das mittlere Alter der 70 eingeschlossenen Patientinnen oder Patienten betrug mehr als 60 Jahre. Eine Patientin oder ein Patient der Interventionsgruppe wurde noch vor der ersten Behandlung durch den behandelnden Arzt ausgeschlossen und eine Patientin oder ein Patient der Kontrollgruppe brach zwischen der ersten und zweiten Visite seine Studienteilnahme ab. Insgesamt wurde die Intervention bei 45 Patientinnen oder Patienten durchgeführt und 24 Patientinnen oder Patienten wurden in die Kontrollgruppe randomisiert.

Das IQWiG stellte einen Effekt der Intervention für die folgenden Endpunkte fest:

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** Es zeigte sich zu allen 3 Zeitpunkten (3, 6 und 12 Monate nach Studienbeginn) hinsichtlich der Änderungen der Mittelwertdifferenzen des St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) im Vergleich zum Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der BLVR-Gruppe mit thermischer Dampfablation. Auch die Responderanalysen nach 3 und 6 Monaten zeigten sowohl für eine Verbesserung um eine Minimal important Difference von 4 als auch von 8 Punkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe. Somit ergibt sich nach Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu allen 3 Auswertungszeitpunkten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Dampfablation. Insgesamt lässt sich nach Einschätzung des IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.
- **Schwerwiegende Exazerbationen:** Nach 6 Monaten traten in der BLVR-Gruppe mit thermischer Dampfablation deutlich mehr Patientinnen oder Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Exazerbation auf als in der Kontrollgruppe ohne zusätzliche

---

<sup>5</sup> Herth, F. J. F. et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 4, 185–193 (2016).

<sup>6</sup> Shah PL et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month result. *Lancet Respir Med* 4, e44-e45 (2016).

<sup>7</sup> Gompelmann, D. et al. Lung Volume Reduction with Vapor Ablation in the Presence of Incomplete Fissures: 12-Month Results from the STEP-UP Randomized Controlled Study. *Respiration* 92, 397–403 (2016).



Therapie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. 11 von 46 Patienten in der Interventionsgruppe hatten mindestens eine schwerwiegende Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte (24%), in der Kontrollgruppe war es ein Patient von 24 (4%). Für die Auswertungszeitpunkte nach 3 und nach 12 Monaten wurden keine Daten berichtet. Nach Einschätzung des IQWiG lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

Hinsichtlich der weiteren untersuchten Endpunkte konnte das IQWiG keinen Effekt ableiten:

- **Gesamtmortalität:** In der Anzahl der beobachteten Todesfälle zeigte sich nach 6 und 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ist nach Einschätzung des IQWiG bei unzureichender Datenlage nicht ableitbar.
- **COPD-Symptome:** Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem Modified Medical Research Council (mMRC) erfasst wurde. Auch in diesem Punkt lässt sich nach Einschätzung des IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.
- **Körperliche Belastbarkeit:** Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, die anhand der Änderungen der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests seit Studienbeginn ermittelt wurde, zeigten sich zu keinem der 3 Auswertungszeitpunkte statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Insgesamt kann nach Einschätzung des IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie abgeleitet werden.
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:** Es lagen keine verwertbaren Daten für die Auswertungszeitpunkte 3 oder 12 Monate nach Randomisierung vor. Nach 6 Monaten zeigte sich für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Lungenentzündungen, Pneumothoraces, Hämoptysen sowie jegliche schwerwiegende respiratorische unerwünschte Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich nach Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Insgesamt kann nach Einschätzung des IQWiG bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie abgeleitet werden.

## 2.2 Einschätzung von Fachexperten

### 2.2.1 Expertenanhörung

Der G-BA hat im Rahmen seines Bewertungsverfahrens einen Fragenkatalog an Fachgesellschaften gesandt und am 15.12.2017 eine Expertenanhörung durchgeführt (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum gegenständlichen Bewertungsverfahren). Im Folgenden werden die für das Beratungsverfahren relevanten Kernaussagen dargestellt:

Im Rahmen der Anhörung betonten die Fachexperten, dass mit bronchoskopischen LVR-Methoden erstmals eine Therapie für Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehe, für die bislang keine wirksamen Therapieangebote zur Verfügung standen. Die COPD mit einem schweren Lungenemphysem sei in diesem Punkt vergleichbar mit einem onkologischen Krankheitsbild in einer Palliativsituation. Die Experten äußerten, dass für die bronchoskopischen Verfahren der LVR aufgrund der geringeren Invasivität zwar mehr Patientinnen und Patienten in Frage kämen als für die chirurgische LVR. Dennoch seien nicht

mehr als 5% der Patientinnen und Patienten mit einer COPD überhaupt für eine bronchoskopische LVR geeignet.

Die Experten betonten die hervorgehobene Bedeutung einer sorgfältig abgewogenen Indikationsstellung, welche für alle Verfahren der LVR gelte und wesentlich beeinflusse, ob der Nutzen der Methode die Nebenwirkungseffekte übertrifft.

Die Experten wiesen darauf hin, dass bei einer Indikationsstellung für ein bronchoskopisches Verfahren in der Regel zunächst Ventile in Erwägung und erst im Falle einer Nichteignung der Patientin oder des Patienten andere Verfahren in Betracht gezogen werden sollten. Denn die Ventile böten die umfassendste Datenlage aller bronchoskopischen Verfahren und seien vor allem wegen ihrer Reversibilität zu bevorzugen. Ventile kämen jedoch nur bei fehlender Kollateralventilation zum Einsatz.

Hinsichtlich des Einsatzes von Polymerschäum und der Thermoablation führten die Experten aus, dass ein Vorteil in der intralobären Behandlungsoption zu sehen sei. Dadurch könnten anders als bei Ventilen und Coils Nachbarsegmente, die besser erhalten sind, noch bewahrt werden. Zur Schaumapplikation stellten die Experten fest, dass die ersten großen Studien mit Schaum an Nebenwirkungsraten gescheitert waren. Ein inzwischen biochemisch modifizierter Schaum wurde zum Zeitpunkt der Anhörung in einer kleinen Dosisfindungs-Studie (STAGE NCT02877459) erprobt. Aktuell stehe zur Behandlung mit Polymerschäum allerdings kein maßgebliches Medizinprodukte auf dem deutschen Markt zur Verfügung.

Insgesamt betonten die Experten die gegenwärtig geringe Versorgungsrelevanz der beiden gegenständlichen Therapieoptionen

## **2.2.2 Schriftliche Expertenfrage**

Im März 2019 erfolgte eine schriftliche Anfrage an den Berlin-Brandenburger Lungenemphysem-Register e.V. zum Stellenwert der Behandlung mit Polymerschäum und Wasserdampf. Die Experten führen in ihrer Antwort unter anderem aus, „dass erheblich kompromittierte Patienten nicht behandelt werden sollten, da auch bei sequentieller Therapie und damit geringerer Dosis pro Therapiesitzung die Behandlung zu risikobehaftet sein könnte. Wichtig scheint zu sein, dass ausreichendes Restlungengewebe vorliegen sollte, so dass nur Patienten mit einer DLCO >20% beiden Verfahren zugeführt werden sollten. Die Autoren glauben, dass auch Patienten mit einem Unterlappen betontem Lungenemphysem prinzipiell profitieren dürften, wobei dies in RCT Studien noch überprüft werden muss. Außerdem sind engmaschige Nachkontrollen nach stationärer Entlassung unbedingt notwendig, um entzündliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen, um rechtzeitig eine schnelle Behandlung einzuleiten. Ein Vorteil zu den Coils oder der Ventiltherapie könnte sein, dass mit Polymerschäum oder BTVA eine segmentale Behandlung des Lungenemphysems möglich ist, also beide Verfahren bei Emphysemtypen mit einer intralobären Heterogenität evtl. vorteilhafter sein könnten. Dafür fehlen jedoch Vergleichsstudien.“

## **2.3 Laufende Studien**

### **2.3.1 Laufende Studien zur BLVR mittels Applikation von Polymerschäum**

In seinem Abschlussbericht konnte das IQWiG keine laufende Studie identifizieren, in der die Applikation von Polymerschäum zum Einsatz kommt.

Nach Informationen der befragten Fachexperten und nach Recherche der Fachberatung Medizin des G-BA gibt es zum Polymerschäum aktuell keine laufende randomisierte Studie. Im Studienregister [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wurde 08/2016 eine einarmige prospektive Studie registriert (NCT02877459), die zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine vollständige Rekrutierung

ausweist<sup>8</sup>. Dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass 14 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen worden sind, um die Sicherheit des Aeriseal-Systems zu untersuchen. Eine Ergebnispublikation konnte bislang nicht identifiziert werden.

### 2.3.2 Laufende Studien zur BLVR mittels Thermoablation

In seinem Abschlussbericht konnte das IQWiG keine laufende Studie identifizieren, in der die Thermoablation zum Einsatz kommt.

In einer im Rahmen des laufenden Bewertungsverfahrens durchgeführten Update-Recherche identifizierte die Fachberatung Medizin des G-BA aber eine geplante Studie. In diesen RCT (Efficacy and safety of bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in patients with heterogeneous emphysema, ChiCTR1800015960) sollen 30 Patientinnen oder Patienten in einer 1:2 Randomisierung eingeschlossen werden. Prüflintervention ist die Thermoablation im Vergleich zur konventionellen Standardtherapie. Als primärer Endpunkt sollen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst werden. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Parameter der Lungenfunktion, 6-Minuten-Gehtest, Lebensqualität anhand des SGRQ sowie COPD-Exazerbationen. Der Studienabschluss ist für Juni 2020 vorgesehen. Entsprechend den Angaben aus dem Studienregister (<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=26898>) hat die Rekrutierung (Stand: August 2019) jedoch noch nicht begonnen.

## 2.4 Zusammenfassende Bewertung

Mit Ausübung ihres Antragsrechts haben die Antragsberechtigten diejenigen Bewertungen von Methoden angestoßen, die sie seinerzeit für die Versorgungssteuerung als relevant betrachtet haben. Nach Aufnahme der Beratungen wurde durch mehrere Hinweise deutlich, dass die bisherige Datenlage eine abschließende Evidenzbewertung nicht zulässt, aber die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion sowohl mittels Applikation von Polymerschäum als auch mittels Thermoablation beim schweren Lungenemphysem derzeit nur in einer sehr geringen Fallzahl zur Anwendung kommt. Dies wurde von den befragten Experten ausgeführt und entspricht den seitens des G-BA ermittelten Angaben aus den Qualitätsberichten. Die aus diesen Quellen ermittelte Fallzahl ergab für die durchgeführten Schaumapplikationen (OPS 5-339.7): 2014 = 4, 2015 = 10, 2016 = 2 und 2017 = 12. Für die durchgeführten bronchoskopischen Thermoablationen (OPS 5-339.21) ergab die Abfrage folgende Fallzahlen: 2014 = 121, 2015 = 94, 2016 = 107, 2017 = 103.

Bei der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschäum besteht zusätzlich der Umstand, dass das gegenständliche Verfahren seitens des Herstellers aktuell als „in der Entwicklung“ dargestellt wird<sup>9</sup> und nur in ausgewählten Ländern Europas im Rahmen einer begrenzten Markteinführung erhältlich ist<sup>10</sup>.

Ergebnisse der Updaterecherchen der Fachberatung Medizin des G-BA zeigten, dass es zu den Verfahren keine Studienaktivitäten gibt, die in absehbarer Zeit eine abschließende Nutzenbewertung des G-BA ermöglichen. Auch die Studie ChiCTR1800015960 zur Thermoablation ist hierfür aufgrund ihres gewählten primären Endpunkts verbunden mit der geringen Fallzahl als nicht geeignet anzusehen.

Vor dem Hintergrund der insgesamt geringen Versorgungsrelevanz sieht es der G-BA aus medizinischen Gründen nicht als erforderlich an, das Bewertungsverfahren nach § 137c

<sup>8</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02877459> (abgerufen am 15.08.2019)

<sup>9</sup> <https://www.pulmonx.com/de/ous/fachkreise/produktueberblick/in-der-entwicklung/> (abgerufen am 15.08.2019)

<sup>10</sup> <https://www.pulmonx.com/de/ous/fachkreise/produktueberblick/kommerzielle-verfuegbarkeit/> (abgerufen am 15.08.2019)

SGB V für die Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation beim schweren Lungenemphysem fortzuführen. Es besteht aus seiner Sicht kein Bedarf einer Regelung nach § 137c SGB V. Das Bewertungsverfahren zu diesen Verfahren wird daher gemäß 2. Kapitel § 9a Absatz 2 der VerfO aus medizinischen Gründen eingestellt.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden. Die vom G-BA am XX.XX.2019 beschlossene Richtlinie QS bronchoskopische LVR (BLVR-QS-RL) ist auch im Rahmen der Leistungserbringung der bronchoskopischen LVR mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation zu beachten.

Die Beobachtungspflicht nach 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO bleibt von der Einstellung der Methodenbewertung unberührt.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
27.03.2013		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
18.07.2013	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kapitel § 5 Abs. 1 VerfO Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
26.06.2014	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
27.11.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
07.01.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
27.11.2014	UA MB	Auftragsempfehlung IQWiG, vgl. 1. Kapitel § 18 Abs. 2 VerfO
18.12.2014	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 VerfO
07.02.2017		IQWiG-Abschlussbericht an G-BA

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
29.06.2017	UA MB	Der UA MB vereinbart, das Verfahren mittels Teilbeschlüssen zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion einerseits und zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion andererseits zu gliedern.
TT.MM.JJJJ	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 Verfo) über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)
TT.MM.JJJJ	UA MB	Anhörung
	UA MB	abschließende Beratungen
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

## **5. Fazit**

Das Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V wird für die Methode Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Applikation von Polymerschaum beim schweren Lungenemphysem sowie für die Methode Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Thermoablation beim schweren Lungenemphysem nach dem 2. Kapitel § 9a Absatz 2 VerfO eingestellt, da aus medizinischen Gründen zum jetzigen Zeitpunkt kein Bedarf an einer Regelung besteht.

Berlin, den XX. XX 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Formular zur Abgabe von Stellungnahmen über eine Einstellung der Methodenbewertung  
gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische  
Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von  
Polymerschaum sowie mittels Thermoablation**

<b>Uptake Medical Technologies Inc.</b>
<b>23.10.2019</b>

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Nutzenfeststellung der Bronchoskopischen Dampfablation hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	Das IQWiG hat in seinem Abschlußbericht (N14-04) zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem für die Bronchoskopische Dampfablation (BTVA) einen gesundheitsbezogenen Nutzen hinsichtlich der Lebensqualität festgestellt (Seite 29). Dieser Effekt ist dauerhaft und ist in den 12-Monatsdaten der Step-Up Studie wie auch in der Registerstudie (NCT03318406) belegt. Hingegen stellen die im IQWiG Bericht aufgeführten Nebenwirkungen wie Exazerbationen transiente Ereignisse dar, welche sich einerseits gut behandeln lassen und somit nur einen kurzzeitigen Effekt darstellen. Nach Einschätzung des Herstellers überwiegt in der Gesamtbetrachtung der Nutzen einer langfristig verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber den transienten, gut behandelbaren Nebenwirkungen für die Patienten, die mit bronchoskopischer Dampfablation behandelt wurden.
Klinische Relevanz	Die klinische Relevanz der Bronchoskopischen Dampfablation ist gegeben, da das Verfahren aktuell an den für BLVR spezialisierten pneumologischen Fachkliniken in Deutschland regelmäßig eingesetzt wird. Diese sind: Ruhrlandklinik Essen, Thoraxklinik Heidelberg, Krankenhaus zum Roten Kreuz Bad Cannstatt, Lungenklinik Hemer, Asklepios Fachklinik München-Gauting, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Charité Berlin-Mitte, DRK Klinikum Berlin, Klinikum Nürnberg, Klinikum Bayreuth, Sana Klinik Hof, Uniklinik Halle und Lungenfachklinik Immenhausen.
Leitlinien	Aufgrund Ihrer klinischen Relevanz bei der Regelversorgung von Patienten mit schwerem Lungenemphysem wurde die BTVA 2018 in die national Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie aufgenommen (siehe Anhang A).  Nach intensiver Prüfung und aufgrund der positiven STEP-UP Studie ist die die bronchoskopische Dampfablation seit 2019 in die internationalen GOLD Leitlinien aufgenommen worden (siehe Anhang B).
Effektivität der Behandlung	Bei der BTVA werden nur die am stärksten durch das Emphysem geschädigten Lungenareale behandelt. Dies geschieht auf segmentaler oder sogar sub-segmentaler Ebene. Dadurch wird umliegendes, gesünderes Lungengewebe geschont, anders als bei der Einlage von Ventilen oder Coils.
Neueste Studienergebnisse	In der BTVA-Registerstudie (NCT03318406) wurden zwischen 2018 und 2019 mittlerweile Daten von mehr als 300 Behandlungsfällen

	<p>aufgenommen.</p> <p>Die Daten von 82 Patienten, bei denen eine Kontrolle nach 90 Tagen durchgeführt wurde, wurden auf der International Fachtagung der Europäischen Gesellschaft für Lungenheilkunde am 2.10.2019 in Madrid vorgestellt (A. Valipour <i>et al</i>, Real world safety of bronchoscopic thermal vapor ablation in a multinational registry, Oral presentation, Session 534, ERS Congress 2019, Madrid, siehe Anhang C). Es zeigt sich – wie in der STEP-UP-Studie eine Verbesserung der Lebensqualität (SGRQ-score) um 9,1 Punkte, und eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> um 50ml. Die Rate von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug 17% gegenüber 20% in der STEP-UP-Studie.</p>
Laufende Studien	<p>In Bezug auf die in den tragenden Gründen aufgeführte schriftliche Expertenmeinung (2.2.2) verweisen wir auf die aktuell am Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführte Studie zur BTVA beim homogenen Emphysem (NCT03670121: A Pilot Study to Assess Treatment of Patients with Homogeneous Emphysema using Sequential Segmental Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation - NEXT STEP). Die Studie wird Ende Oktober 2019 abgeschlossen, Zwischenergebnisse werden zurzeit ausgewertet.</p>
Langzeit-Behandlung	<p>Beim schweren Lungenemphysem handelt es sich um eine fortschreitende Erkrankung. Durch den sequenziellen Behandlungsansatz der BTVA werden immer nur die am schwersten geschädigten Areale behandelt. Dies erlaubt eine wiederholte Behandlung und somit wiederholte, klinische Verbesserungen der Symptomatik über einen längeren Zeitraum. Die BTVA ist das einzige BLVR Verfahren, das diese Langzeitbehandlung ermöglicht. Ein Fallbeispiel findet sich in Anhang D.</p>
Alleinige Behandlungsoption	<p>Bei Emphysempatienten mit kollateraler Ventilation und einer Nickelallergie kommt die BTVA als einziges Verfahren zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion in Frage, das darüber hinaus ein geringes Nebenwirkungsprofil aufweist. Gleiches gilt für Patienten, bei denen Ventile nicht (mehr) wirken und deshalb explantiert werden. Hier bietet die BTVA eine schonende und letzte Behandlungsalternative.</p>

Anlagen:

A: Nationale Leitlinie COPD der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (2018)

B: GOLD-Leitlinie 2019

C: Präsentation ERS 2019 zum BTVA Register

D: Fallbeispiel für multiple Behandlungen mittels Dampfablation, Lungenklinik Hemer



**Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung  
(voraussichtlicher Termin: 28.11.2019)**

<b>Uptake Medical Technologies Inc.</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen mit 2 Personen teil</b>



**Formular zur Abgabe von Stellungnahmen über eine Einstellung der Methodenbewertung  
gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische  
Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von  
Polymerschaum sowie mittels Thermoablation**

**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.**

**18.10.2019**

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Das gemäß § 137c SGB V eröffnete Bewertungsverfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem wird bezogen auf die Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (LVR) mittels Applikation von Polymerschaum sowie der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (LVR) mittels Thermoablation zur Erprobung gemäß §137e SGB V ausgesetzt.</p>	<p>Der G-BA hat mit Beschluss vom 15.02.2018 bzw. vom 20.12.2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR bzw. die bronchoskopische LVR mit Einlage von Ventilen als auch – für eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten – die Einlage von Spiralen (Coils) für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich ist und damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.</p> <p>Bei der chirurgischen LVR handelt es sich um ein invasives Verfahren, das nur bei ausgewählten Patientinnen und Patienten in Frage kommt. Die bronchoskopischen Verfahren sind zum einen weniger invasiv. Zum anderen sollen sie Patientengruppen erreichen, die die Indikationskriterien für die chirurgische LVR nicht erfüllen. Die endoskopischen Verfahren der Ventil- bzw. Coilimplantation kommen allerdings nicht für alle Patienten mit einem fortgeschrittenen Emphysem in Frage. Der Vorteil der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaumapplikation und Thermoablation liegt einerseits darin begründet, dass beide Verfahren, im Gegensatz zur Lungenvolumenreduktion mit Ventilen, unabhängig vom Vorliegen einer kollateralen Ventilation sind. Im Gegensatz zur LVR mit Coils können beide Verfahren auch bei ausgeprägter Parenchymdestruktion zur Anwendung kommen. Zudem bieten beide Verfahren exklusiv die Möglichkeit einer gezielt segmentalen Behandlung. Dies ist von besonderer Bedeutung bei Patienten, die innerhalb eines Lungenlappens noch recht gut erhaltene Lungensegmente besitzen, die durch alternative Verfahren der Lungenvolumenreduktion in ihrer Funktion beeinträchtigt würden. Das Vorliegen einer kollateralen Ventilation und das Fehlen eines für eine Lungenvolumenreduktion geeigneten Lungenlappens sind die häufigsten Gründe, warum ein Patient für eine Ventil- bzw. Coilimplantation abgelehnt werden muss. [1]</p> <p>Ohne die Möglichkeit einer endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaumapplikation oder Thermoablation ergäbe sich bei diesen Patienten mit schwergradigem Lungenemphysem, bei denen eine chirurgische Lungenvolumenreduktion oder eine Lungenvolumenreduktion mit Ventilen oder Coils nicht in Frage kommt, keine sinnvolle</p>

Behandlungsalternative, so dass eine klinische Notwendigkeit dieser Verfahren zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion besteht.

Für den Polymerschaum liegen Daten aus der multizentrischen RCT Studie (ASPIRE) vor, die aus finanziellen Gründen vorzeitig abgebrochen werden musste, bevor die Endpunkte erreicht wurden. COME et al. veröffentlichte 2015 im European Respiratory Journal Teil-Ergebnisse nach 3 und 6 Monate Follow-up, dass ca. 50% der Patienten mit einem OL betontem Lungenemphysem von dem Verfahren profitierten (signifikante Verbesserung FEV1, Dyspnoe-Score, 6MGT im Vgl. zur Kontrollgruppe). Es wurden zwei Todesfälle in der Behandlungsgruppe dokumentiert, die jedoch nicht signifikant zur Kontrollgruppe waren. Weitere Komplikationen waren meist entzündlich bedingt, wie Pneumonien, PAIR (post-treatment acute inflammatory response) und COPD - Exazerbationen.[2]

Die Wirksamkeit der Thermoablation (BTVA) ist besser dokumentiert. Es liegen bisher Resultate einer multizentrischen RCT Studie (STEP-UP) vor (Herth et al. Lancet Resp J 2016). In dieser Studie sind nur Patienten mit einem Oberlappen betonten Lungenemphysem eingeschlossen worden. Es zeigten sich nach 6 und 12 Monaten signifikante Verbesserungen der Lebensqualität (SGRQ) und der Lungenfunktion (FEV1, VC und RV). Es fielen als Hauptnebenwirkung überschießende Entzündungsreaktionen auf. [3,4]

Laut den ermittelten Angaben aus den Qualitätsberichten wurden 2016 insgesamt 109 Eingriffe (107 zur bronchoskopischen Thermoablationen und 2 zur Polymerschaumapplikation) durchgeführt. Die Anzahl dieser Eingriffe erreicht somit 30% der Eingriffe zur Coil- und 10% der Eingriffe zur Ventilimplantation im Vergleichsjahr. [5] In Anbetracht der Tatsache, dass beide Verfahren nur für das oberlappenbetonte Emphysem und nur an ausgewählten Zentren zur Verfügung stehen, liegt somit eine erhebliche Versorgungsrelevanz vor. Eine zukünftige Behandlung auch in Segmenten der Unterlappen ist denkbar und Gegenstand einer aktuellen Studie mit bronchoskopischer Thermoablation (clinicaltrials.gov, NCT03670121).

Aus Sicht der DGP besteht somit zusammenfassend die klinische Notwendigkeit der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaumapplikation oder Thermoablation. Insbesondere für die Thermoablation liegt eine erhebliche Versorgungsrelevanz vor, so dass die Methoden der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaumapplikation und Thermoablation weiterhin das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. Da ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, sollte vor einer abschließenden Bewertung im Rahmen des § 137c SGB V eine Erprobung im Rahmen einer weiteren randomisiert-kontrollierten Studie durchgeführt werden.

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Polke M, Rötting M, Sarmand N, Krisam J, Eberhardt R, Herth FJF and Gompelmann D. Interventional therapy in patients with severe emphysema: evaluation of contraindications and their incidence. <i>Ther Adv Respir Dis</i> 2019;13:1–9.</li> <li>2. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. <i>Eur Respir J</i> 2015; 46(3): 651-662.</li> <li>3. Herth, F. J. F. et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2016;4:185–193.</li> <li>4. Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJ, Kontogianni K. Lung Volume Reduction with Vapor Ablation in the Presence of Incomplete Fissures: 12-Month Results from the STEP-UP Randomized Controlled Study. <i>Respiration</i>. 2016;92:397-403.</li> <li>5. Pietzsch JB, Busca R, Rott C, Geisler BP, Weber SA, Slebos DJ, Deslee G, Herth FJF. Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for Other European Countries. <i>Respiration</i>. 2019;97:34-41.</li> </ol>

**Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung  
(voraussichtlicher Termin: 28.11.2019)**

**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.**

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Ich nehme teil.</b>
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme teil" ein</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme nicht teil" ein</b>



## **PulmonX Corporation**

**Formular zur Abgabe von Stellungnahmen über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation**

<b>PulmonX Corporation</b>
<b>24.10.2019</b>

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p>Grundsätzlich wird der Einstellung des Verfahrens zugestimmt:</p> <p>„Das gemäß § 137c SGB V eröffnete Bewertungsverfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem wird bezogen auf die Verfahren der Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Applikation von Polymerschaum sowie der Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Thermoablation gemäß 2. Kapitel § 9a Absatz 2 VerfO eingestellt.“</p>	<p>Grundsätzlich wird der Einstellung des Verfahrens unter den hier dargestellten Annahmen zugestimmt:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Wir sehen bei der Einstellung ausschließlich als ausschlaggebend an, dass vom G-BA in den Tragenden Gründen für diese Entscheidung lediglich die "insgesamt geringe Versorgungsrelevanz" als Begründung angeführt wird; es daher also „aus medizinischen Gründen nicht als erforderlich“ angesehen wird, das Bewertungsverfahren nach § 137c SGBV für die Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Applikation von Polymerschaum beim schweren Lungenemphysem fortzuführen.</li><li>2. Es wird gleichwohl anheimgestellt, diese Beschlussfassung zu verschieben. PulmonX weist darauf hin, dass das Protokoll für eine große multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) bei Patienten mit Kollateralventilation (CV+) mit AeriSeal derzeit finalisiert wird (Beginn der Studie wird bereits 2020 erwartet, sobald die IDE - Investigational Device Exemption - von der FDA zugelassen ist).</li><li>3. Es wird weiter vorausgesetzt, dass der Hinweis in den Tragenden Gründen („<i>Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden.</i>“) als verbindlich im Rahmen der „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt im Krankenhaus“ anzusehen ist. Dies auch mit Blick auf die bestehende Anerkennung der Lungenvolumenreduktion mittels Applikation von Polymerschaum mit dem Status 1 als Neues Untersuchungs- und Behandlungsverfahren (NUB - Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2019: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) sowie der bereits regelhaft erbrachten Leistungen mit dem OPS Kodes 5-339.70, 5-339.71, 5-339.72, 5-339.73 in den vergangenen Jahren.</li><li>4. Auch leistungsrechtlich wird mit dieser Formulierung aus unserer Sicht klargestellt, dass diese Methode im</li></ol>

	<p>Krankenhaus angewandt werden kann und Versicherte im Rahmen einer Krankenhausbehandlung Anspruch auf die Versorgung mit dieser Methode haben, die das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Die Zusammenfassungen in Abschnitt 2.2.2 der Tragenden Gründe zur „Evidenzlage zur BLVR mittels Applikation von Polymerschaum“ belegen eindeutig das Nutzenpotenzial dieser Methode.</li> <li>6. Auch aus der schriftlichen Expertenanhörung wurde bestätigt, dass es „ein Vorteil zu den Coils oder der Ventiltherapie könnte....., dass mit Polymerschaum oder BTVA eine segmentale Behandlung des Lungenemphysems möglich ist, also beide Verfahren bei Emphysemtypen mit einer intralobaren Heterogenität vorteilhafter sein können und damit das Potenzial einer Behandlungsalternative gegeben ist (wenn die Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist). Die Experten meinten zudem, dass auch Patienten mit einem Unterlappen betontem Lungenemphysem prinzipiell profitieren könnten.</li> <li>7. Insoweit sind auch die Hinweise zu Mindestanforderungen und Indikationsstellung der neuen Qualitätsrichtlinie für diese Behandlungsmethode verbindlich (Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Qualitätssicherung bei Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V).</li> </ol>
<p>Tragende Gründe:  „Nach Informationen der befragten Fachexperten und nach Recherche der Fachberatung Medizin des G-BA gibt es zum Polymerschaum aktuell keine laufende randomisierte Studie.“</p>	<p>PulmonX weist darauf hin, dass das Protokoll für eine große multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) bei Patienten mit Kollateralventilation (CV+) mit AeriSeal derzeit finalisiert wird (Beginn der Studie wird bereits 2020 erwartet, sobald die IDE - Investigational Device Exemption - von der FDA zugelassen ist).</p>

**Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung  
(voraussichtlicher Termin: 28.11.2019)**

**Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.**

**Teilnahmeoptionen**

**Einladung**

**Ihre Rückmeldung zur Teilnahme**

Wir nehmen teil.

Eine gesonderte  
Einladung wird  
Ihnen zugesandt

**Wir nehmen teil.**



# Wortprotokoll



## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von Polymerschaum sowie mittels Thermoablation**

Vom 28. November 2019

<b><u>Vorsitzende:</u></b>	<b><u>Frau Dr. Lelgemann</u></b>
<b>Beginn:</b>	11:00 Uhr
<b>Ende:</b>	11:24 Uhr
<b>Ort:</b>	Geschäftsstelle des G-BA Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmer der Anhörung**

Angemeldete Teilnehmer für **Uptake Medical Technology, Inc.**

Prof. Dr. Ralf Eberhardt

Dr. Christian Rumpf

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)**

PD Dr. Kaid Darwiche

Dr. Christian Grah

Angemeldete Teilnehmer für **PulmonX Corporation**

Mikael Herrmann

Prof. Dr. Thomas Kersting MBA (**ITC Institut TakeCare GmbH als Bevollmächtigte**)

- Stenografisches Wortprotokoll -

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Einen schönen guten Morgen! Schön, dass Sie alle hier sind, ich glaube, wir sind zumindest beschlussfähig. Ich begrüße Sie ganz herzlich, insbesondere Herrn Vogel, meinen Stellvertreter. Ich begrüße auch Frau Tautz; vielen Dank, dass Sie hier sind.

Wir haben heute Morgen drei Anhörungen, sodass ich als Erstes wieder die Frage stelle: Gibt es irgendwelche drängenden Punkte, die besprochen werden müssen, bevor mit den Anhörungen starten können? -- Da das nicht der Fall ist, können wir mit der ersten Anhörung beginnen.

**Beginn der Anhörung:** 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Einen schönen guten Morgen! Ich darf Sie im Namen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Unterausschuss Methodenbewertung, herzlich zu der Anhörung begrüßen, und zwar geht es um die Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Applikation von Polymerschäum sowie mittels Thermoablation.

Vielleicht einige kurze Vorbemerkungen, bevor ich Sie namentlich begrüße: Wir erzeugen von dieser mündlichen Anhörung ein Wortprotokoll; das werden heute Frau Elminowski und Frau Kusche für uns erstellen. Von daher darf ich Sie bitten, bei jedem Wortbeitrag das Mikrofon zu benutzen und jeweils Ihren Namen zu sagen. Ich gehe einmal stillschweigend davon aus, dass Sie damit einverstanden sind, dass wir ein Wortprotokoll erzeugen. - Gut.

Ich darf Sie nun erst einmal persönlich begrüßen, und zwar sind bei uns für die Firma Uptake Medical Technology, Inc., Herr Professor Eberhardt und Herr Dr. Rumpf, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) Herr Dr. Darwiche und Herr Dr. Grah, für die Firma PulmonX Corporation Herr Mikael Herrmann und Herr Professor Kersting. Herzlich willkommen!

Nun mein üblicher Satz: Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen und gewürdigt, sodass ich Sie bitte, sich auf wesentliche Punkte zu fokussieren und insbesondere auf neue Entwicklungen einzugehen. Es ist also nicht erforderlich, die gesamte Stellungnahme hier noch einmal mündlich darzulegen.

Ich schlage vor, wir beginnen mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Wer von Ihnen möchte das Wort ergreifen? - Herr Darwiche.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Wir haben in letzter Zeit häufig über das Emphysem gesprochen. Hier geht es noch einmal um eine Methode, die etwas anders ist als die anderen Verfahren, und zwar kann man mit der Dampfablation auf segmentaler Ebene gezielt behandeln.

Ergänzend zur schriftlichen Stellungnahme möchten wir noch einmal auf die klinische Notwendigkeit dieses Verfahrens hinweisen. Aus unserer Sicht ist es ein Verfahren, das für Patienten zur Verfügung steht, die ein schweres Lungenemphysem haben, für die andere

Alternativen nicht zur Verfügung stehen, ein Verfahren, zu dem es eben keine Alternativen gibt.

Die Studien, die wir haben, und die klinischen Erfahrungen zeigen, dass das Verfahren eine Sicherheit hat und effektiv anwendbar ist. Es hätte für unsere Patienten, die wir behandeln, eine erhebliche Konsequenz, wenn dieses Verfahren nicht mehr zur Verfügung stünde. Die klinische Bedeutung der beiden Methoden ist erheblich und auch größer, als die Zahlen in der Versorgungsrealität aussagen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Gut. - Wer möchte fortfahren? - Herr Dr. Grah.

**Herr Dr. Grah (DGP):** Ich will nur kurz ergänzen. Aus Sicht der DGP ist es so, dass wir in der Versorgungsrealität ja die Verbindung zwischen Ober- und Unterlungenlappen haben, und wenn die gegeben ist, CV-Positivität genannt, haben wir eben nicht die Ventil-Volumenreduktion. Das heißt, wir haben keine minimalinvasive Methode.

Da gibt es jetzt zwei neue Aspekte: zum einen die Verschärfung der Situation durch das vom Markt genommene Verfahren mit den Coils, was für uns als sehr dringlich erscheinen lässt, dass wir hier die minimalinvasive Methode, mit der wir klinische Erfahrungen und Studienlage haben, als Verfahren vor dem Hintergrund des spürbaren Patientendrucks ausbauen wollen und müssen.

Wir sehen auf der anderen Seite die Entwicklung auch durch die kritische Reimbursement-Situation gebremst, die deswegen in den Zentren, die die Behandlung durchführen, derzeit eigentlich nicht richtig geregelt ist. Ich weiß, das gehört nicht hierher, ist aber ein Problem, das bekannt sein sollte.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Sie haben jetzt einen neuen Aspekt angesprochen. Können Sie dazu noch weiter ausführen? - Oder wer möchte da fortfahren? - Herr Kersting.

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX Corporation):** Kersting für die Firma PulmonX. Mit Datum vom 19. August hat die Firma Boston Scientific, die das Verfahren der Coils übernommen hat, mitgeteilt, dass eine „Discontinuation of elevare and bronchial coils systems“ stattfinden wird. Und zwar ist mit - wie wir erfahren haben - relativ unmittelbarer Wirkung die Distribution der Coils eingestellt worden.

Selbst in Zentren, die an Studien teilgenommen haben oder teilnehmen, ist die Versorgungssituation durch diesen Entschluss der Firma relativ schwierig und unübersichtlich geworden. Das ist sicherlich eine Folge des langwierigen Prozesses der Methodenbewertung, die sich bei diesem Verfahren natürlich ergeben hat. Das führt dazu, dass die auch durch den Beschluss in der Richtlinie des G-BAs festgelegte Indikation, für die die Coils in der Behandlung zugelassen waren, nunmehr entfällt, weil diese sozusagen auch von den Ventilen nicht abgedeckt werden kann. Dadurch entsteht eine erhebliche Versorgungslücke in bestimmten, ausgewählten Indikationsbereichen; ich glaube, das ist das, was auch von den Experten der DGP hier noch einmal vorgetragen worden ist.

Deswegen ist es wichtig, dass die Versorgungsrealität, die sich abbildet - in den Tragenden Gründen haben Sie Zahlen dazu genannt -, die wir im Moment haben, in Zukunft durch zwei Faktoren geprägt sein wird. Der eine Faktor ist, dass die Alternativmethode der Coils gar nicht

mehr vorhanden ist, und der zweite Faktor ist - er ist von beiden Herren angesprochen worden -, dass im Moment gerade für diese beiden Methoden eine Vergütung nicht vernünftig erzielt werden kann, sodass sie von den Kliniken eigentlich nur als Benefit-Methode angewandt werden kann, die nur in sehr beschränktem Umfang stattfinden kann.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Gut. Es ist aber auch schon richtig angemerkt worden, dass wir für die Vergütung ausnahmsweise einmal nicht zuständig sind.

Wer möchte fortfahren? - Herr Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (MedDevConsult):** Ich möchte nur kurz etwas zur klinischen Relevanz sagen. Ich bin auf Einladung der Firma Uptake Medical Technology, Inc. hier. Ich bin dort aber weder angestellt, noch erhalte ich ein Honorar, ich mache das hier also aus Überzeugung. Ich bin Sektionsleiter der Endoskopie und habe hier vor dem G-BA auch schon für die DGP für Ventile und Coils gesprochen.

Ich will nur noch einmal betonen, dass wir für unsere Patienten mit schwerem Lungenemphysem - wo wir jetzt reduzierte Möglichkeiten durch den Wegfall der Coils haben, aber auch schon vorher bei strengen Indikationsstellungen mit einer deutlich ungleichmäßigen Verteilung des Lungenemphysems hatten - dringend Verfahren brauchen, um eine Lungenvolumenreduktion minimalinvasiv durchzuführen. Und da fehlen bei den beiden Verfahren - und insbesondere bei der Thermoablation - quasi die klinischen Voraussetzungen, um dies sicher bei den Patienten durchzuführen und ihnen die einzige zusätzliche Therapieoption zu bieten, die wir jenseits der medikamentösen Therapie haben.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. Wobei: Sie haben unseren Beschlussentwurf gelesen? - Wir machen hier keinen Ausschluss. Ich wollte das nur noch einmal klarstellen. Das ist nicht das, was wir planen.

Wer möchte ergänzen? - Herr Rumpf.

**Herr Dr. Christian Rumpf (Uptake Medical Technology, Inc.):** Rumpf, Firma Uptake Medical. Ich möchte ergänzen, dass wir auch weiterhin die klinische Evidenz stärken, dass wir die Patienten, die aktuell behandelt werden, in eine Registerstudie einschließen und auch weitere Studien planen. Das ist in den Tragenden Gründen nicht erwähnt. Derzeit läuft auch eine Studie in Heidelberg, die dann ausgewertet werden wird. Wir werden hier also auch weiterhin investieren, um die klinische Evidenz weiter zu stärken.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Das ist wunderbar. - Herr Kersting.

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX Corporation):** Ich möchte ergänzen. Wir haben für das Verfahren der Schaumapplikation die Stage-Studie durchgeführt, die bisher keine Erwähnung in den Tragenden Gründen gefunden hat, wenn ich es richtig gelesen habe. Das ist eine Multi-Center-Studie, eine RCT, die abgeschlossen worden ist, die im Wesentlichen dazu dient, die Probleme, die auch in den Tragenden Gründen ausgiebig für die Frage zitiert worden sind „Was könnte bei der Anwendung eines solchen Verfahrens eventuell negativ sein?“, in den Griff zu bekommen. Es handelt sich im Wesentlichen um eine Applikationsart und eine Volumenfindung. Diese Studie ist abgeschlossen. Sie ist noch nicht publiziert, wird aber in den nächsten Monaten publiziert werden. Das ist also völlig klar.

Das Zweite - und da ergänze ich den Kollegen, der gerade gesprochen hat; wir haben das auch in unseren Begründungen dargestellt -: Es wird eine große multizentrische, multinationale randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit Kollateralventilationen stattfinden, wo der Schaum eingesetzt werden wird. Wir erwarten derzeit Antworten von der FDA für die investigational device exemption. Sobald diese vorliegt, wird die Studie durchgeführt werden. Wir erwarten, dass dies im Q1 oder Q2 2020 der Fall sein wird.

Dies bringt mich zu der Frage, wie wir - und das haben wir in unserer Stellungnahme auch zum Ausdruck gebracht - die Methode der Einstellung des Verfahrens im Moment zu bewerten haben. Wir haben - das ist unsere Interpretation, füge ich ausdrücklich hinzu - dem Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen entnommen, dass Sie deswegen einstellen, weil im Moment eine geringe klinische Relevanz für die Methoden vorhanden ist. Sie denken, man müsse sich nicht weiter damit beschäftigen. - Dazu haben wir eben schon einige Aussagen gehört. Das kann man akzeptieren, weil das die Versorgungsrealität der Vergangenheit auch in den Zahlen abbildet, die Sie dargestellt haben.

Das Zweite ist, dass Sie ausdrücklich - Sie haben das angesprochen, Frau Vorsitzende - die Einstellung gewählt haben. Das heißt, das Verfahren ist für die Zukunft ausdrücklich nicht aus dem Leistungskatalog der GKV ausgeschlossen. Und da es nicht ausgeschlossen ist, gehen wir auch implizit davon aus, dass gesehen wird - auch nach den Darstellungen in den Tragenden Gründen -, dass diese Methode das Potenzial einer Behandlungsalternative hat, wenn sie denn medizinisch indiziert ist, das heißt, wenn der Einsatz richtig gefasst wird. Dazu haben Sie den Satz formuliert: „Eine Änderung des Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden.“

Wir wissen auch aus der Anhörung zur Qualitätsrichtlinie für den Einsatz von endobronchialen Lungenvolumenreduktionsverfahren, dass sowohl der Dampf als auch der Schaum in den Anhang aufgenommen werden sollen, sodass sich also auch die Indikationseinschränkungen, die für diese Methoden gegeben werden, ausdrücklich auf diese beiden Methoden beziehen.

Wir würden es also sehr befürworten, wenn insbesondere auch angesichts der Situation, die von der DGP dargestellt worden ist, in den Tragenden Gründen ausdrücklich darauf hingewiesen würde, was mit der Einstellung des Verfahrens in diesem Falle gemeint ist, weil wir uns ansonsten in der Versorgungsrealität mit der Frage konfrontiert sähen, dass man Einstellung mit Ausschluss verwechselt.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, wobei: Sie haben unseren Satz ja schon gefunden und zitiert. Insofern haben wir uns dazu ja schon positioniert.

Dann eröffne ich die Runde für Fragen. - DKG.

**DKG:** Es gab ja Stimmen, die eine Erprobungsstudie befürwortet haben. Jetzt habe ich zunächst eine Frage zum Schaum. Wir haben Experten schriftlich in das Verfahren eingebunden, haben sie eingeladen, haben mit ihnen gesprochen, und unsere Erkenntnis ist, dass es momentan auf dem deutschen Markt einen Schaum so nicht gibt, dass die Produktion eingestellt worden ist, weil die Nebenwirkungen doch überwogen haben, und dass man an der Entwicklung eines neuen Schaums arbeitet. Können Sie etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX Corporation):** Das ist eine nicht richtige Information. Das ist meines Erachtens aber in den Tragenden Gründen richtig dargestellt worden.

Die Firma, die primär den Schaum hergestellt hat, ist von der Firma PulmonX übernommen worden, und das Produkt ist weiterhin am Markt. Es ist zugelassen, hat eine CE-Kennzeichnung und wird auch vertrieben. Allerdings ist die Firma PulmonX sehr darauf bedacht, dass dieses Verfahren tatsächlich indikationsgerecht angewandt wird. Deswegen wird das Produkt nur an ausgewählte Zentren geliefert, die das auch gewährleisten. Und es wird darauf geachtet, dass diejenigen, die das Verfahren anwenden, auch darüber berichten, und dass die Ergebnisse zusammengeführt werden.

Wir werden sehen - deswegen habe ich ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse der Stage-Studie publiziert werden -, dass das ein sicheres Verfahren ist. Das Medikament ist also erhältlich. Es ist zugelassen und kann angewendet werden. Es kann im Prinzip auch vergütet oder in die Vergütungsverhandlungen der Krankenhäuser aufgenommen werden, weil es den NUB-Status 1 hat.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Sind die Fragen beantwortet? - Gut. Weitere Fragen? - DKG.

**DKG:** Kurz zur Stage-Studie, die Sie angesprochen haben. Wir haben sie in den Tragenden Gründen schon erwähnt. Es ist eine Dosisfindungsstudie - richtig?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Herr Kersting.

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX Corporation):** Es ist eine Sicherheitsstudie, die durchgeführt wurde: the study intends to evaluate the safety of a modified stage-treatment-algorithm with an escalation of dose-using the air receipt system and a treatment of subjects with severe-emphysema.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Professor Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (Uptake Medical Technology, Inc.):** Vielleicht muss ich kurz etwas dazu sagen, denn ich bin der „Principal investigator“ der Stage-Studie.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Es ist eine Dosisfindungsstudie; das ist richtig. Sie wurde aufgenommen, um dieses Verfahren noch einmal zu evaluieren. Im letzten Jahr ist es in Deutschland nicht außerhalb von irgendwelchen klinischen Studien angewendet worden - auch das ist richtig -, weil wir die Dosisfindung noch nicht abgeschlossen haben. Die endgültige Datenauswertung steht noch aus. Bis dahin muss man abwarten. Das Verfahren unterscheidet sich aber komplett von der Thermoablation.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Gibt es weitere Fragen? - Die Patientenvertretung.

**PatV:** Sehen Sie aktuell eine große Lücke durch den Wegfall der Coils, die zu schließen ist, die akut schließbar ist oder die erst in Zukunft schließbar ist? Wie sehen Sie das als Kliniker?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Herr Dr. Darwiche.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Es gibt eine Lücke in der Versorgung von Patienten mit schwerem Emphysem, die eine Kollateralventilation haben. Nicht alle dieser Patienten sind operabel bzw. steht ihnen eine Operation zur Verfügung. Es war auch vorher nicht so, dass für alle Patienten die Coils die beste Methode darstellen. Insofern war es auch vorher schon so, dass wir in der Behandlung der Patienten ein Verfahren brauchen, das auf segmentaler Ebene, wenn das Emphysem halt so verteilt ist, das beste Verfahren darstellt.

Durch den Wegfall der Coils hat sich die Situation jetzt noch verschärft, und es wäre tatsächlich auch in der Versorgungsrealität, in den Verhandlungen vor Ort schwierig, das abzubilden, wenn diese Verfahren jetzt akut nicht zur Verfügung stünden. Das können wir nur im Sinne der Patienten betonen. Das gilt jetzt und auch in Zukunft.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Wobei ich mich noch einmal frage, welche Versorgungslücke wir jetzt hier reißen. - Herr Dr. Grah.

**Herr Dr. Grah (DGP):** Es gibt oder gab bisher einfach diese beiden Alternativen: die mit den Coils als eine Methode und den Dampf. Jetzt fällt eine weg. Wir müssen also an der Stelle auch die Besonderheiten, die bei der BTVA-Dampfmethode vorliegen, kennen: dass wir eben eine segmentale Behandlung haben, die jetzt aber auch noch die Frage der CV-Positivität als einzige Methode abdeckt. Das verschärft die Versorgungslücke.

Dennoch will ich noch einmal betonen, dass es aus unserer Sicht sehr wichtig ist, zu verstehen, dass eben nicht der Einstellungsbeschluss für uns die weitere Ausformung der Methoden ermöglicht, wir als Kliniker aus Sicht der DGP in den letzten Jahren aber in der Versorgungsrealität einfach kontinuierlich das Problem haben, dass das im Reimbursement oder in der Bewertung im Medizinischen Dienst so nicht verstanden wird. Insofern ist es aus unserer Sicht gut, wenn man das klarstellt.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ich wollte nur noch einmal deutlich machen, dass das an dieser Stelle sozusagen die Frage ist. - Gibt es weitere Fragen? - Ich hätte noch eine: Was sind die Gründe für die Einstellung des Vertriebs der Coils? - Professor Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (Uptake Medical Technology, Inc.):** Es gibt Aussagen der Firma, dass das rein kommerzielle Gründe hat. Die Sparte ist bei Boston Scientific als nicht so zukunftssträftig bzw. gewinnbringend eingeschätzt worden, weshalb die Studie eingestellt wurde. Es wurde ausdrücklich betont: Es gibt keine Safety-Gründe - also keine Sicherheitsgründe - oder Komplikationen, die zur Einstellung der Studie geführt haben. Und es gibt auch keine Gründe, dass irgendwelche Zwischenanalysen durchgeführt worden wären, die eine fehlende Effektivität nachgewiesen hätten. Grund sollen rein wirtschaftliche Umorientierungen des Unternehmens sein.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ich will den Hintergrund der Frage erläutern, weil: Wir hatten uns gefragt, ob das mit der neuen MDR zusammenhängen könnte oder völlig unabhängig davon ist. - Dr. Darwiche.

**Herr Dr. Darwiche (DGP):** Man kann da nur spekulieren. So richtig viele Informationen hat man von Boston auch nicht bekommen. Eine klare Information - ich kann jetzt nur für mich



sprechen, auch als Teilnehmer der ELEVATE-Studie - haben wir alle nicht bekommen. Boston ist ein sehr großes Unternehmen. Ich glaube, das ist für die tatsächlich eine Entscheidung, die relativ zügig getroffen wurde, und zwar allein aus wirtschaftlichen Erwägungen. Aber eine genaue Erläuterung haben wir nicht bekommen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank für diese Information. - DKG.

**DKG:** Ich hätte noch eine Frage zu dem Schaum. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass eine große randomisierte multinationale Studie geplant ist. Gibt es dazu schon nähere Informationen, die Sie auch dem G-BA zur Verfügung stellen könnten?

**Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX Corporation):** Sobald die Informationen aus dem Diskussionsprozess mit der FDA über die Rahmenbedingungen da sind, werden wir sie dem G-BA gern zur Verfügung stellen. Im Moment ist das leider durch das prozessuale Vorgehen nicht möglich.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? - Das ist nicht der Fall. Dann bleibt mir nur, Ihnen zu danken, dass Sie hier waren. Vielen Dank!

Schluss der Anhörung: 11:24 Uhr