

Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem

Systematischer Review

3. Update 2014



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr. 20/3. Update
ISSN online: 1998-0469

Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem

Systematischer Review

3. Update 2014



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2014

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ med. Anna Nachtnebel, MSc

Projektbearbeitung: Mag.^a Johanna Breuer

Dr.ⁱⁿ med. Anna Nachtnebel, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier

Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie
Universitätsklinikum Marburg

Interne Begutachtung: Dr.ⁱⁿ rer.nat. Agnes Kisser, Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Claudia Wild

Korrespondenz

Johanna Breuer, johanna.breuer@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Breuer J., Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem. 3. Update 2014. Decision Support Dokument Nr. 20/Update 2014. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/themen/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at/>“ zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 20/3. Update 2014

ISSN-online: 1998-0469

© 2014 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	6
1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008 und der Updates 2009 & 2010	7
1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung	7
1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien	8
1.3 Wirksamkeit und Sicherheit	9
1.4 Empfehlung	9
2 Update 2014	11
2.1 Literatursuche und –auswahl	11
2.1.1 Fragestellung	11
2.1.2 Einschlusskriterien	11
2.1.3 Literatursuche	12
2.1.4 Literatúrauswahl	13
2.2 Darstellung der Studienergebnisse	14
2.3 Wirksamkeit	18
2.4 Sicherheit	19
2.5 Qualität der Evidenz	21
2.6 Diskussion	23
3 Empfehlung	27
4 Literaturverzeichnis	29
Appendix	31
Search strategy for Embase	31
Search strategy for Medline via Ovid	32
Search strategy for CRD	33
Search strategy for Cochrane	34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)	13
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.2-1: Einschlusskriterien des systematischen Reviews 2008	8
Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria	11
Tabelle 2.2-1: Endobronchial valve implantation: Results from randomised controlled trials	15
Tabelle 2.2-2: Endobronchial valve implantation: Results from nonrandomised observational studies	16
Tabelle 2.5-1: Evidence profile: Efficacy and safety of endobronchial valves in patients with emphysema	22
Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	27

Abkürzungsverzeichnis

AE.....	Adverse event
CI.....	Confidence interval
COPD.....	Chronic obstructive pulmonary disease
FDA.....	Food and Drug Administration
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second
GRADE.....	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
LVR.....	Lung volume reduction
QoL	Quality of life
RCT.....	Randomised controlled trial
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
6MWT	6-minutes walking test

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine progrediente, irreversible Atemwegserkrankung. In fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung ist die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität betroffener PatientInnen stark reduziert. Die endobronchiale Ventilimplantation ist eine Alternative zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei PatientInnen mit COPD und zielt darauf ab erkrankungsbedingte Symptome zu lindern, eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu verhindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Das Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der endobronchialen Ventilimplantation bei PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem im Vergleich zu medikamentöser Therapie, offener chirurgischer Lungenvolumenreduktion oder einer Scheinintervention zu bewerten.

COPD schränkt Leistungsfähigkeit und Lebensqualität ein

Ventilimplantation ist Behandlungsalternative für COPD-PatientInnen

Ziel ist Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit

Methode

Eine systematische Literaturrecherche wurde in unterschiedlichen Datenbanken durchgeführt und durch eine Handsuche mittels SCOPUS ergänzt. Weiters wurden zwei Hersteller kontaktiert, deren Produkte derzeit kommerziell erhältlich sind. Die Literatursauswahl erfolgte durch zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte durch eine Wissenschaftlerin und wurde von einer zweiten Wissenschaftlerin kontrolliert. In beiden Fällen wurden Differenzen durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst.

systematische Literaturrecherche in Datenbanken

Handsuche in SCOPUS

Anfrage an Hersteller

Ergebnisse

Insgesamt wurden 11 Studien identifiziert, welche den vorab definierten Einschlusskriterien entsprachen, wobei es sich um 3 randomisiert kontrollierte Studien sowie um 8 Beobachtungsstudien handelt. Im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit zeigen die Studienergebnisse keinen positiven Effekt der endobronchialen Ventilimplantation auf relevante Endpunkte im Vergleich zu medikamentöser Therapie.

11 Studien: 3 RCTs, 8 Beobachtungsstudien

kein Effekt auf relevante Endpunkte

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention „endobronchiale Ventilimplantation bei PatientInnen mit Lungenemphysem“ gleich wirksam, aber weniger sicher ist als die medikamentöse Therapie. Neue Studien werden möglicherweise Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird aus diesem Grund im Jahr 2016 empfohlen. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.

Ventilimplantation gleich wirksam, aber weniger sicher

Aufnahme in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

Executive Summary

COPD restricts physical performance and QoL

valve implantation as treatment alternative for patients with COPD

evaluation of efficacy and safety

systematic literature search in databases

hand search in SCOPUS

contacting of manufacturers

11 studies: 3 RCTs, 8 observational studies

no effect on relevant outcomes

valve implantation equally effective, but less secure

inclusion into hospital benefit catalogue currently not recommended

Background and research question

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive, irreversible respiratory disease. In an advanced stadium the physical performance and quality of life of affected patients is severely reduced. Endobronchial valve implantation is an alternative to surgical lung volume reduction in patients with COPD and aims to alleviate disease-related symptoms, to prevent the deterioration of pulmonary function and to improve quality of life. This systematic review aims to evaluate the efficacy and safety of endobronchial valve implantation in patients with severe emphysema compared to standard medical care, open surgical lung volume reduction or sham intervention.

Methods

A systematic literature search was performed in different databases and supplemented by a manual search using SCOPUS. Furthermore, two manufacturers of commercially available products were contacted. Two review authors independently selected the literature. In addition, one review author extracted data from the included studies and a second review author controlled the extracted data regarding completeness and accuracy. In cases of disagreement, consensus was achieved through discussion or by involving a third person.

Results

A total of 11 studies were identified that met the pre-specified inclusion criteria. Of these, 3 were randomised controlled trials and 8 observational studies. In terms of efficacy and safety, the trials did not show a positive effect of endobronchial valve implantation on relevant outcomes compared to standard medical care.

Conclusion and recommendation

The available evidence suggests that the investigated intervention „endobronchial valve implantation in patients with pulmonary emphysema“ is equally effective but less safe than the drug therapy. New studies may have an impact on the estimate of effect. A re-evaluation is proposed in 2016. Currently, the inclusion of endobronchial valve implantation into the hospital benefit catalogue is not recommended.

1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008 und der Updates 2009 & 2010

1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung

Bei der chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) handelt es sich um eine progrediente, irreversible Atemwegserkrankung. COPD ist eine der weltweit häufigsten Todesursachen und soll bis 2030 von dem sechsten auf den dritten Platz der führenden Todesursachen vorrücken [1]. Etwa 1 % der Gesamtbevölkerung soll an COPD leiden, wobei die Häufigkeit in Personen ab 40 Jahren deutlich höher ist. Der Anteil der COPD-Erkrankten an der über 40-jährigen Bevölkerung wird in Österreich auf 10,6 % geschätzt [2]. Da Rauchen einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von COPD ist, waren lange primär Männer von dieser Erkrankung betroffen. In den letzten Jahrzehnten ist allerdings eine deutliche Zunahme der COPD-Mortalität bei Frauen zu beobachten. Als Gründe dafür werden steigender Tabakkonsum sowie die höhere Lebenserwartung bei Frauen genannt [3].

Durch die Schadstoffe entstehen zum einen Entzündungen und andererseits wird das Lungengewebe zerstört und überbläht (= Lungenemphysem). Der Schweregrad der Erkrankung wird in 4 Stadien unterteilt (COPD-GOLD Stadien 1: leicht – 4: sehr schwer) und ist neben Symptomen wie Husten oder Atemnot abhängig von der Lungenfunktion, die anhand des FEV₁-Tests erhoben wird. Mit dem FEV₁-Test wird das Luftvolumen ermittelt, das nach maximaler Einatmung innerhalb einer Sekunde maximal ausgeatmet wird. Liegt eine leichte COPD vor, so beträgt der FEV₁-Wert ≥ 80 % des Soll-Wertes, bei einer schweren oder sehr schweren COPD (Stadium 3 oder 4) kann nur noch ≥ 30 % bis < 50 % bzw. < 30 % des Soll-Wertes exhaliiert werden [4, 5]. Zur Feststellung der physischen Belastbarkeit betroffener PatientInnen wird unter anderem der 6-Minuten-Gehtest herangezogen (gesunde Personen legen bei diesem Test eine Gehstrecke zwischen 400-700 Meter zurück) [6]. Die Lebensqualität wird bei PatientInnen mit COPD vielfach mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) gemessen. Dabei handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument, das die Auswirkungen der Erkrankung auf die allgemeine Gesundheit, den Alltag und das Wohlbefinden misst [7]. PatientInnen mit COPD Stadium 3 oder 4 sind chronisch mit Sauerstoff unterversorgt und leiden unter schwerer Atemnot, weshalb ihre körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität stark eingeschränkt sind [8, 9].

Zur Milderung der COPD Symptomatik stehen konservative Behandlungsmöglichkeiten wie die medikamentöse Behandlung (beispielsweise mit Bronchodilatoren oder Glukokortikoiden) oder Sauerstoffgabe zur Verfügung. Daneben kann bei fortgeschrittenen Stadien auch eine chirurgische Intervention wie die Lungenvolumenreduktion durchgeführt werden, bei der erkrankte, aufgeblähte (emphysematöse) Lungenbereiche entfernt werden, um die Atmung zu erleichtern [5, 10].

COPD ist progredient und irreversibel

eine der häufigsten Todesursachen weltweit

in Österreich ca. 11 % der über 40-jährigen Bevölkerung betroffen

Hauptrisikofaktor: Rauchen

Erkrankung wird in 4 Stadien unterteilt: von leicht – schwer

pulmonale Funktion wird mit FEV₁-Test erhoben

physische Belastbarkeit wird mit 6-Minuten-Gehtest untersucht

Lebensqualität wird mit St. George's Respiratory Questionnaire gemessen

körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sind im Stadium 3-4 stark eingeschränkt

Therapiemöglichkeiten: Medikamente, Sauerstoff, Lungenvolumenreduktion

<p>therapeutisches Ziel: Symptomlinderung, Lungenfunktions- aufrechterhaltung, Verbesserung der Lebensqualität</p> <p>endobronchiale Ventilimplantation wird bronchoskopisch durchgeführt</p> <p>Voraussetzung: keine kollaterale Ventilation</p> <p>mögliche Komplikationen: Pneumothorax, Infektionen, Blutungen</p> <p>Hersteller: Pulmonx und Spiration/Olympus</p> <p>Produkte CE-zertifiziert, FDA lehnte Antrag auf Marktzulassung 2008 ab</p>	<p>Die endobronchiale Ventilimplantation ist bei PatientInnen im COPD Stadium 3 oder 4 mit fortgeschrittenem Lungenemphysem und nicht-tolerabler Kurzatmigkeit sowie nach Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten indiziert. Therapeutisches Ziel ist, erkrankungsbedingte Symptome zu lindern, eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu verhindern und die Lebensqualität der PatientInnen zu steigern.</p> <p>Die/der PatientIn erhält bronchoskopisch ein oder mehrere kleine Ventile in die Bronchien des am meisten betroffenen Lungenlappens eingesetzt. Dieses Einwegventil verhindert, dass die inspiratorische Atemluft in die emphysematösen Abschnitte gelangt. Die Luft kann jedoch durch dieses Ventil abgeatmet werden. Somit wird eine Volumenverkleinerung dieser Emphysemareale erreicht, die Überblähung nimmt ab und erleichtert so die Atmung [11]. Daher sollte vor dem Eingriff festgestellt werden, ob „Kurzschlussverbindungen“ (kollaterale Ventilation) zwischen den Lungenlappen existieren. Unter kollateraler Ventilation wird die Ventilation unter Umgehung der normalen bronchialen Atemwege verstanden, die so den Wirkmechanismus der Lungenventile untergraben können [10, 12]. Als Komplikationen können Pneumothorax (= Schrumpfung der Lungenoberfläche), Infektionen (z. B. Pneumonie) oder Blutungen auftreten.</p> <p>Zurzeit werden die Ventile zur Implantation in die betroffenen Lungensegmente von zwei Firmen hergestellt – Pulmonx stellt das Produkt Zephyr® her, Spiration/Olympus produziert das IBV® Valve System. Beide Produkte sind in vergleichbaren Größen erhältlich und das Verfahren zur Implantation ist ähnlich [13]. Zephyr® wurde im Jahr 2003 CE-zertifiziert [14], das IBV® Valve System im Jahr 2006¹. Die FDA lehnte den Antrag auf Marktzulassung für Zephyr® im Jahr 2008 ab [15].</p>
---	--

1.2 Fragestellung, Einschlusskriterien

**Fragestellung und
Einschlusskriterien des
systematischen Review
2008 und der Updates
2009 & 2010**

Ist die endobronchiale Ventilimplantation bei PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem eine wirksame und sichere Alternative zu chirurgischer Lungenvolumenreduktion (LVR) oder konservativer Therapie?

In Tabelle 1.2-1 sind die Einschlusskriterien für relevante Studien des ursprünglichen Berichts und der Updates zusammengefasst.

Tabelle 1.2-1: Einschlusskriterien des systematischen Reviews 2008

Population	PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem
Intervention	Endobronchiale Ventilimplantation
Kontrollintervention	(1) Chirurgische Lungenvolumenreduktion (2) Konservative Behandlung
Outcomes	Lungenfunktion, physische Belastbarkeit, Lebensqualität, Komplikationen während oder nach Eingriff, Mortalität
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien für Sicherheit: alle Studien

¹ Information laut Hersteller übermittelt via Mail am 13.12.2013

1.3 Wirksamkeit und Sicherheit

Die endobronchiale Ventilimplantation wurde erstmals 2008 (in einem damals unveröffentlichten Review), sowie 2009 und 2010 in Updates [16, 17] einer Bewertung unterzogen. Als Evidenz lagen in den Berichten 9 unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien mit insgesamt 218 PatientInnen vor. Zwar waren die Ergebnisse zwischen den Studien einigermaßen konsistent, die vorhandene Evidenz aber nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der Intervention beurteilen zu können.

Evidenzlage:
9 unkontrollierte
Vorher-Nachher Studien

1.4 Empfehlung

Da zum Zeitpunkt der Evaluierungen im Jahr 2008, 2009 und 2010 keine kontrollierten Studien vorlagen, konnte die Frage nach der Wirksamkeit der endobronchialen Ventilimplantation nicht verlässlich beantwortet werden. Daher wurde die Aufnahme der Leistung in den Leistungskatalog weder 2008, 2009 noch 2010 empfohlen.

in Ermangelung
kontrollierter Studien
– keine Aussage zu
Wirksamkeit möglich,
keine Empfehlung

2 Update 2014

2.1 Literatursuche und -auswahl

Die Suchstrategie des letzten Updates von 2010 wird beibehalten und dessen Ergebnisse mit den Resultaten der seither publizierten Studien ergänzt. Unterschiede in den Einschlusskriterien bestehen insofern, als dass in diesem Update für die Bewertung der Wirksamkeit lediglich randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen werden. Als möglicher Komparator wird zudem eine Scheinintervention herangezogen. Für die Bewertung der Sicherheit werden zudem prospektive kontrollierte Studien und Fallserien mit ≥ 20 PatientInnen berücksichtigt.

**gleiche Suchstrategie,
restriktivere
Einschlusskriterien**

2.1.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die endobronchiale Ventilimplantation bei PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem im Vergleich zu medikamentöser Therapie, offener chirurgischer Lungenvolumenreduktion oder einer Scheinintervention?

PIKO-Frage

2.1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.1-1 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien
für Studien**

Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria

Population	Patients with advanced emphysema
Intervention	Endobronchial valve implantation
Control	1) Medical standard therapy 2) Lung volume reduction (LVR) 3) Sham intervention
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✳ FEV₁ ✳ 6MWT ✳ Quality of life
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Mortality ✳ Any serious adverse events ✳ Pneumothorax ✳ Pneumonia ✳ Valve migration ✳ Acute exacerbation of COPD ✳ Dyspnoea ✳ Bronchitis
Study design	
Efficacy	Randomised controlled trials
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Randomised controlled trials ✳ Prospective non-randomised controlled trials ✳ Prospective case-series (patient cut off ≥ 20 patients)

2.1.3 Literatursuche

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken und
Websites**

Die systematische Literatursuche wurde am 12.12.2013 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ The Cochrane Library
- ✿ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)

**Literatursuche
eingeschränkt auf
Zeitraum 2010 bis 2013**

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum 2010 bis 2013, und in Medline und Embase auf prospektive bzw. randomisiert kontrollierte Studien, sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 149 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie befindet sich im Anhang.

**Handsuche:
24 Treffer**

Die systematische Literatursuche wurde durch eine Handsuche mittels SCOPUS am 24.01.2014 ergänzt, wodurch zusätzlich 24 Arbeiten identifiziert werden konnten.

**weitere 86 Quellen
durch Hersteller
übermittelt**

Von den Herstellern (Pulmonx, Spiration/Olympus) der gängigsten Produkte (Zephyr[®], IBV[®] Valve System), die im November 2013 kontaktiert wurden, konnten weitere 86 Quellen identifiziert werden.

2.1.4 Literatursauswahl

Insgesamt standen 233 Quellen für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen (JB, AN) unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.1-1 dargestellt:

Literatursauswahl

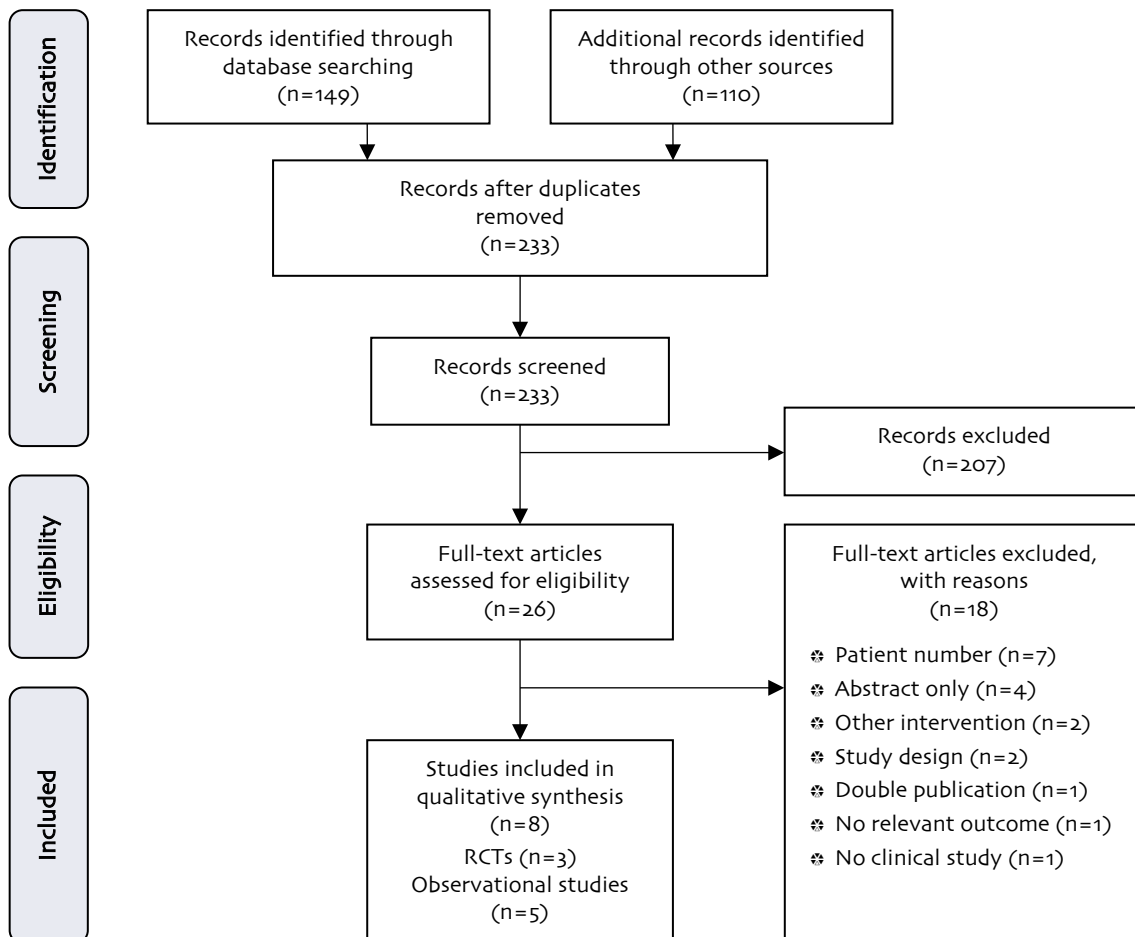


Abbildung 2.1-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

Zusätzlich wurden aufgrund der präziser definierten Sicherheits-Endpunkte 3 Studien aus dem früheren Review/Updates herangezogen und genauer extrahiert. Alle anderen Studien der bisherigen Updates wurden aufgrund der neuen Evidenzlage und der neu definierten Einschlusskriterien nicht berücksichtigt.

2.2 Darstellung der Studienergebnisse

Datenextraktion	Die Datenextraktion wurde von einer Person (JB) durchgeführt. Eine zweite Person (AN) überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.
Qualitätsbeurteilung der Studien	Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen (JB, AN) unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [18].
11 Studien: 3 RCTs und 8 Beobachtungsstudien	Zur Beantwortung der Fragestellung liegen 3 randomisiert kontrollierte Studien und 5 Beobachtungsstudien vor, die im Rahmen der für dieses Update durchgeführten Literatursuche identifiziert wurden. 3 weitere Beobachtungsstudien aus den vorangegangenen Updates wurden berücksichtigt (die den definierten Einschlusskriterien entsprachen). Die Studiencharakteristika und Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst. Ergebnisse der Beobachtungsstudien sind in Tabelle 2.2-2 zusammengefasst.
wichtige Endpunkte für Wirksamkeit	Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Wirksamkeit</i> wurden extrahiert [19-21]: <i>Wirksamkeit:</i> <ul style="list-style-type: none"> ✿ FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second ✿ 6MWT = 6 minutes walking test ✿ Lebensqualität
wichtige Endpunkte für Sicherheit	Folgende <i>wichtige</i> Endpunkte zur <i>Sicherheit</i> wurden extrahiert [19-29]: <ul style="list-style-type: none"> ✿ Mortalität ✿ Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen ✿ Pneumothorax ✿ Pneumonie ✿ Ventil-Migration ✿ Akute Verschlechterung von COPD ✿ Dyspnoe ✿ Bronchitis
entscheidende Endpunkte für Wirksamkeit	Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung wurden folgende <i>entscheidende</i> Endpunkte herangezogen: <i>Wirksamkeit:</i> <ul style="list-style-type: none"> ✿ FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second ✿ 6MWT = 6 minutes walking test ✿ Lebensqualität
entscheidende Endpunkte für Sicherheit	<i>Sicherheit:</i> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Mortalität ✿ Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen ✿ Interventions-assoziierte Nebenwirkungen (Pneumothorax und Ventil-Migration)

Tabelle 2.2-1: Endobronchial valve implantation: Results from randomised controlled trials

Author, year, reference number	Ninane (2012) [19]	Sciurba (2010) [20] VENT study	Herth (2012) [21] European arm of the VENT study
Country	Europe (7 sites in 6 countries)	USA (31 centres)	Europe
Sponsor	Spiration Inc.	Pulmonx	Pulmonx
Intervention/Product	Bronchoscopy and valve placement/ IBV [®] valve	Bronchoscopy and valve placement/ Zephyr [®] endobronchial valve	Bronchoscopy and valve placement/ Zephyr [®] endobronchial valve
Comparator	Sham bronchoscopy	Standard medical care	Standard medical care
Study design	Prospective, randomised, multicentre, single-blinded, sham-controlled study	Randomised, multicentre, controlled study	Randomised, multicentre, controlled study
Number of patients, n	73 (I: 37 vs C: 36)	321 (I: 220 vs C: 101)	171 (I: 111 vs C: 60)
Number of valves placed/patient, mean \pm SD	7.3 \pm 2	3.8 (range 1-9)	3
Age of patients, mean \pm SD (yrs)	I: 61 \pm 7 C: 62 \pm 6	I: 65 \pm 7 C: 65 \pm 6	I: 60 \pm 8 C: 60 \pm 7
FEV ₁ mean \pm SD at baseline (litres)	I: 0.99 \pm 0.35 vs C: 0.88 \pm 0.29	I: 0.87 \pm 0.26 vs C: 0.84 \pm 0.25	I: 0.91 \pm 0.29 vs C: 0.94 \pm 0.30
6MWT mean \pm SD at baseline (metres)	I: 337 \pm 106 vs C: 346 \pm 123	I: 334 \pm 87 vs C: 351 \pm 83	I: 341 \pm 108 vs C: 360 \pm 117
Follow-up (months)	At 3 and 6 months	At 6 and 12 months	At 3, 6 and 12 months
Loss to follow-up, n (%)	I: 4 (10) vs C: 1 (3)	I: 42 (19) vs C: 28 (28)	I: 8 (7) vs C: 2 (3)
Outcomes			
Efficacy (I vs C)			
FEV ₁ mean \pm SD at follow up (litres)	0.90 \pm 0.34 vs 0.87 \pm 0.34 (p=0.07)	NR	NR
FEV ₁ mean change from baseline (litres)	-0.09 vs -0.01	0.04 vs -0.03	NR
FEV ₁ mean absolute % change from baseline at 6 months (95 %CI)	NR	4.3 (1.4-7.2) vs -2.5 (-5.4-0.4) (p<0.05)	7 \pm 20 (SD) vs 0.5 \pm 19 (SD) (p=0.07)
6MWT mean \pm SD at follow up (metres)	344 \pm 118 vs 353 \pm 131 (p=0.41)	NR	NR
Change from baseline at 6 months (metres)	Mean 7 vs 7	Median 9.3 (95 % CI:-0.5-19.1) vs -10.7 (95 % CI:-29.6-8.1) (p=0.02)	Mean 15 \pm 91 vs 10 \pm 78 (p=0.70)
Quality of life (measured with SGRQ) ² , mean change in score from baseline \pm SD (score 0-100)	-4.3 \pm 16.2 vs -3.6 \pm 10.7 (p=0.84)	(at 6 months) -2.8 (95 % CI:-4.7--1.0) vs 0.6 (95 % CI:-1.8-3.0) (p=0.04)	(at 6 months) -5 \pm 14 vs 0.3 \pm 13 (p<0.05)

² the St. George's Respiratory Questionnaire has a score from 0-100; the higher the score, the worse quality of life

Author, year, reference number	Ninane (2012) [19]	Sciurba (2010) [20] VENT study	Herth (2012) [21] European arm of the VENT study
Safety (I vs C) ≤ 3 months follow up			
Mortality, n (%)	1 (3) vs 0 (0)	2 (1) vs 0 (0)	1 (1) vs 1 (2)
Any serious AE, n (%)	7 (19) vs 4 (11)	9 (4) vs 0 (0)	NR
Pneumothorax, n (%)	0	3 (1) vs 0 (0)	5 (5) vs 0 (0)
Pneumonia, n (%)	NR	5 (2) vs 2 (2)	4 (4) vs 1 (2)
Valve migration, n (%)	0	8 (4) vs 0 (0)	NR
Acute exacerbations of COPD, n (%)	11 (30) vs 8 (22)	17 (8) vs 1 (1)	47 (42) vs 28 (47)
Dyspnoea, n (%)	3 (8) vs 0 (0)	NR	NR
Bronchitis, n (%)	1 (3) vs 1 (3)	NR	NR

Abbreviations: 6MWT = 6 minutes walking test, AE = adverse event, C = control, CI = confidence interval, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, FEV1 = forced expiratory volume in 1 second, n = number, I = intervention, NR = not reported, SD = standard deviation, SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire, yrs = years

Tabelle 2.2-2: Endobronchial valve implantation: Results from nonrandomised observational studies

Author, year, reference number	Yim (2004) [22]	Wood (2007) [23]	Springmeyer (2009) [24]	Sterman (2010) [25]	Gompelmann (2010) [26]	Venuta (2012) [27]	Herth (2013) [28]	Eberhardt (2012) [29]
Country	China	USA (5 centres)	USA (13 centres)	USA (11 sites)	Germany	Italy	Germany, Netherlands, Sweden (5 centres)	Germany
Sponsor	Emphasys (now Pulmonx)	Spiration Inc.	Spiration Inc.	Spiration Inc.	Pulmonx	NR	Pulmonx	Olympus Europe Holding
Intervention/Product	Bronchoscopy and valve placement/ Emphasys (now Pulmonx)	Bronchoscopy and valve placement/ IBV [®] valve	Bronchoscopy and valve placement/ IBV [®] valve	Bronchoscopy and valve placement/ IBV [®] valve	Bronchoscopy and valve placement/ Zephyr [®] endo-bronchial valve	Bronchoscopy and valve placement/ Zephyr [®] endo-bronchial valve	Bronchoscopy and valve placement/ Zephyr [®] endo-bronchial valve	Bronchoscopy and valve placement/ IBV [®] valve
Study design	Prospective, uncontrolled, single-centre	Prospective, uncontrolled, multi-centre	Prospective, uncontrolled, multi-centre	Prospective, uncontrolled, multi-centre	Prospective, uncontrolled, single-centre	Prospective, uncontrolled, single-centre	Prospective, uncontrolled, multi-centre	Prospective, single-centre ³
Number of patients, n	21	30	98	91	25	40	96	22

³ this study randomised patients to either unilateral or bilateral valve placement. Thus, the comparator was not relevant for answering the research question and the study was only used for safety

Author, year, reference number	Yim (2004) [22]	Wood (2007) [23]	Springmeyer (2009) [24]	Sterman (2010) [25]	Gompelmann (2010) [26]	Venuta (2012) [27]	Herth (2013) [28]	Eberhardt (2012) [29]
Number of valves placed/patient, n	Total of 87	Mean± SD 6.5 ± 1.6 (range 5-10)	Total of 659	Mean 6.7 (range 3-11)	NR	Mean 3.6 (total of 142)	Mean 3.5 (range 1-9)	Unilateral group: Mean 3.4 (range 3-4) Bilateral group: Mean 5.3 (range 4-11)
Age of patients (yrs)	69 ± 7	64 ± 10	65 ± 8	Mean 65 (range 42-79)	65 ± 9	61 ± 10	63 ± 9	Unilateral group: Mean± SD 63 ± 8 Bilateral group: Mean± SD 63 ± 8
Follow-up (months)	3	6	12	12	1	32 ⁴	1	3
Loss to follow-up, n (%)	1 (5)	2 (7)	NR	0	0	NR	8 (8)	0
Outcomes								
Safety								
Mortality, n (%)	0	0	1 (1)	2 (2)	0	0	2 (2)	0
Any serious AE, n (%)	6 (30)	2 (7)	8 (8)	7 (8)	1 (4)	NR	19 (20)	NR
Pneumothorax, n (%)	4 (19)	0	8 (8)	6 (7)	2 (8)	1 (3)	8 (8)	1 (5)
Pneumonia, n (%)	NR	4 (6)	NR	6 (7)	1 (4)	2 (5)	1 (1)	NR
Valve migration, n (%)	NR	0	0	0	1 (4)	NR	NR	0
Acute exacerbations of COPD, n (%)	NR	4 (6)	NR	2 (2)	NR	NR	7 (7)	4 (18)
Dyspnoea, n (%)	NR	3 (4)	5 (5)	8 (9)	1 (4)	NR	1 (1)	NR
Bronchitis, n (%)	NR	3 (4)	NR	2 (2)	NR	NR	NR	NR

Abbreviations: AE = adverse event, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, n = number, NR = not reported, yrs = years

⁴ Periprocedural safety outcomes are displayed here

2.3 Wirksamkeit

**3 RCTs mit insgesamt
565 PatientInnen liegen
für Wirksamkeit vor**

**Vergleich von
Implantation mit
medizinischer
Standardbehandlung und
Schein-Bronchoskopie**

**Durchschnittsalter:
60-65 Jahre
3-7 Ventile pro PatientIn
implantiert**

**Follow-Up zwischen
3 und 12 Monaten**

**Einschlusskriterien in
3 RCTs unterschiedlich:
mit/ohne Rehabilitation,
mit/ohne kollateraler
Ventilation**

**Wirksamkeit anhand
FEV₁-Test, 6MWT,
SGRQ erhoben**

**Ergebnisse zu FEV₁:
nicht einheitlich**

**Ergebnisse zu 6MWT:
nicht einheitlich**

3 randomisiert kontrollierte Studien [19-21] konnten zur Beurteilung der Wirksamkeit von endobronchialer Ventilimplantation bei PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem identifiziert werden. Die Studien wurden in Europa und den USA durchgeführt. Den PatientInnen wurden dabei im Rahmen einer Bronchoskopie Ventile (IBV[®] valve [19] oder Zephyr[®] endobronchial valve [20, 21]) implantiert. Als Kontrolle diente in 1 Studie (IBV[®] valve) eine Schein-Bronchoskopie [19] während 2 Studien die Zephyr[®] endobronchial valve mit medizinischer Standardbehandlung verglichen [20, 21]. Insgesamt wurden 565 PatientInnen in den 3 RCTs untersucht. In den jeweiligen Interventionsgruppen wurden zwischen 37 und 220 PatientInnen behandelt, die durchschnittlich 60-65 Jahre alt waren. Die Durchschnittszahl der implantierten Ventile pro PatientIn betrug zwischen 3-7 Ventile. In den Kontrollgruppen wurden zwischen 36 und 101 PatientInnen behandelt, deren Alter ebenfalls zwischen 60-65 Jahre betrug. In den Interventionsgruppen konnten zwischen 7 % und 19 % der PatientInnen im Rahmen der Nachbeobachtungszeit nicht mehr erreicht werden, in den Kontrollgruppen zwischen 3 % und 28 % der PatientInnen. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug in den 3 Studien zwischen 3 und 12 Monaten [19-21]. Die Einschlusskriterien für die PatientInnenrekrutierung wichen zwischen den 3 RCTs voneinander ab. So wurden sowohl PatientInnen eingeschlossen, die zuvor ein Lungenrehabilitationsprogramm absolviert hatten [21] als auch PatientInnen, die vorab keine Rehabilitation gemacht hatten [19, 20]. In 2 der 3 RCTs [20, 21] wurden zudem PatientInnen mit und ohne kollaterale Ventilation eingeschlossen.

Die Wirksamkeit wurde in den 3 RCTs mit folgenden Tests gemessen: mit dem FEV₁-Test (*forced expiratory volume in 1 second*), mit dem 6MWT (*six minutes walking test*) sowie die Lebensqualität mit dem SGRQ (*St. George's respiratory questionnaire*).

Forciertes expiratorisches Volumen

Alle 3 RCTs (insgesamt 565 PatientInnen) untersuchten das forcierte expiratorische Volumen mithilfe des FEV₁-Tests, wobei die 3 RCTs widersprüchliche Ergebnisse zeigten. In einem RCT [19] wurde ein Rückgang des FEV₁-Wertes in beiden Studiengruppen (Interventionsgruppe -0,09 Liter vs. Kontrollgruppe -0,01 Liter) beobachtet ($p=0,07$). In der zweiten Studie [20] wurde ein signifikant erhöhter FEV₁-Wert in der Interventionsgruppe (Zunahme von 4,3 %) und ein reduzierter FEV₁-Wert in der Kontrollgruppe (Rückgang um 2,5 %) berichtet ($p<0,05$). Der dritte RCT [21] zeigte eine leichte Verbesserung der FEV₁-Ergebnisse sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe (7 % verglichen mit 0,5 %; $p=0,07$).

6-Minuten-Gehtest

Die Ergebnisse der 3 RCTs (insgesamt 565 PatientInnen) in Bezug auf den 6-Minuten-Gehtest zeigten in zwei Studien eine statistisch nicht signifikante Zunahme der Gehstrecke sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe. Einmal wurde in beiden Gruppen die Gehstrecke um jeweils 7 Meter verlängert [19] und in einer weiteren Studie kam es zu einer Erhöhung der Distanz um 15 Meter in der Interventionsgruppe und um 10 Meter in der Kontrollgruppe [21]. Andererseits wurde im RCT von Scirba et al. [20] eine Verbesserung um 9 Meter in der Interventionsgruppe und eine Verschlechterung um 11 Meter in der Kontrollgruppe festgestellt ($p=0,02$).

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in 3 RCTs (insgesamt 565 PatientInnen) anhand des St. George's Respiratory Questionnaire erhoben. Die Ergebnisse zeigen durchwegs eine Verbesserung der Lebensqualität (zwischen -2,8 und -5 Punkten auf der Skala) in den Interventionsgruppen der 3 RCTs [19-21]. Die Scores der Kontrollgruppen zeigten hingegen einerseits eine Verbesserung (um -3,6 Punkte) [19], andererseits jedoch auch eine Verschlechterung der Lebensqualität (um 0,6 bzw. 0,3 Punkte) [20, 21].

Ergebnisse zu Lebensqualität: gewisse Verbesserung

2.4 Sicherheit

3 randomisiert kontrollierte Studien [19-21] und 8 Beobachtungsstudien [22-29] konnten zur Beurteilung der Sicherheit von endobronchialer Ventilimplantation bei PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem identifiziert werden. Die Studien wurden in China, Europa und den USA durchgeführt. Insgesamt wurden 988 PatientInnen untersucht. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug zwischen 60-69 Jahren. Durchschnittlich wurden pro PatientIn zwischen 3-7 Ventile implantiert. In insgesamt 5 Studien wurden IBV[®] Ventile eingesetzt [19, 23-25, 29], während die Implantation in 5 Studien mit Zephyr[®] Ventilen durchgeführt wurde [20, 21, 26-28]. In der Studie von Yim et al. [22] wurden Ventile der Firma Emphasys verwendet, die mittlerweile vom Hersteller Pulmonx übernommen wurde. Zwischen 0 % und 8 % der PatientInnen konnten im Rahmen der Nachbeobachtungszeit nicht mehr erreicht werden. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug zwischen 1 und 12 Monaten.

3 RCTS und 8 Beobachtungsstudien mit insgesamt 997 PatientInnen

**Durchschnittsalter: 60-69 Jahre
3-7 Ventile pro PatientIn implantiert**

Follow-up zwischen 1 und 12 Monaten

Mortalität

Alle Studien machten Angaben zu Mortalität, wobei diese in den Beobachtungsstudien bei einer Nachbeobachtungszeit von 1-12 Monaten zwischen 0 % und 2 % betrug [22-29]. Bei den kontrollierten Studien [19-21] wurden Mortalitätsraten von 1 %-3 % in den Interventionsgruppen im Vergleich zu 0 %-2 % in den Kontrollgruppen beobachtet [19-21].

Mortalität zwischen 0 % und 3 % nach 1-12 Monaten

Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen

Im Rahmen des Ventilimplantationsverfahrens bzw. in der Zeit danach kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen. Diese wurden als Ereignisse definiert, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machten oder verlängerten und zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes führten. In 8 der 11 Studien wurden schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen beschrieben (insgesamt 755 PatientInnen) [19, 20, 22-26, 28]. Die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen betrug bei einer Nachbeobachtungszeit von 1-12 Monaten zwischen 4 % und 30 % in den Beobachtungsstudien. Bei den kontrollierten Studien [19, 20] betrug die Rate in der Interventionsgruppe zwischen 4 % und 19 % und in der Kontrollgruppe zwischen 0 % und 11 % (bei einer Gesamtzahl in beiden Gruppen von 394 PatientInnen).

schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen zwischen 0 % und 30 % nach 1-12 Monaten

Pneumothorax zwischen 0 % und 19 % nach 1-12 Monaten	Pneumothorax Zu Pneumothorax wurden in allen Studien Angaben gemacht [19-29]. In einem Nachbeobachtungszeitraum von 1-12 Monaten wurde von einer Rate zwischen 0 % bis 19 % berichtet. Bei den kontrollierten Studien [19-21] wurden in der Interventionsgruppe Pneumothoraxraten von 0 %-5 % im Vergleich zu 0 % in den Kontrollgruppen beobachtet.
Pneumonie zwischen 1 % und 7 %	Lungenentzündung Das Auftreten einer Lungenentzündung wurde in 7 der 11 Studien berichtet (insgesamt 783 PatientInnen) [20, 21, 23, 25-28]. Lungenentzündungen wurden in den unkontrollierten Studien bei 1 % bis zu 7 % der PatientInnen beobachtet. Bei 2 der 3 RCTs [20, 21] wurden in der Interventionsgruppe Raten zwischen 2 % und 4 % berichtet. In der Kontrollgruppe lag das Auftreten von Lungenentzündung bei 2 %.
Ventilmigration zwischen 0 % und 4 %	Ventil-Migration Über eine Ventil-Migration berichteten 7 der 11 Studien (insgesamt 660 PatientInnen) [19, 20, 23-26, 29]. Insgesamt betrug die Rate der Ventil-Migrationen zwischen 0 % und 4 % in den Beobachtungsstudien. In 2 der 3 RCTs [19, 20] wurde die Ventil-Migration thematisiert, wobei die Angaben in der Interventionsgruppe zwischen 0 %-4 % rangierten.
akute Exazerbation der COPD zwischen 1 % und 47 %	Akute Exazerbation der COPD Eine akute Exazerbation der COPD wurde in 7 der 11 Studien berichtet (insgesamt 804 PatientInnen) [19-21, 23, 25, 28, 29], wobei zwischen 2 %-18 % der PatientInnen in den Beobachtungsstudien eine Verschlechterung der Symptomatik erlitten. In den RCTs [19-21] wurde in der Interventionsgruppe in 8 %-42 % und in der Kontrollgruppe zwischen 1 %-47 % eine Zunahme der Beschwerden festgestellt.
Dyspnoe zwischen 0 % und 9 %	Dyspnoe In 6 der 11 Studien wurde Dyspnoe erwähnt (insgesamt 413 PatientInnen) [19, 23-26, 28]. Insgesamt berichteten zwischen 1 % bis 9 % der PatientInnen in den unkontrollierten Studien über Atemnot, während sich in dem einzigen RCT [19], die Angaben in der Interventionsgruppe auf 8 % und in der Kontrollgruppe auf 0 % belaufen.
Bronchitis zwischen 2 % und 4 %	Bronchitis Bronchitis wurde in 3 der 11 Studien erwähnt (insgesamt 194 PatientInnen) [19, 23, 25]. Die Gesamtrate betrug dabei zwischen 2 %-4 % in den Beobachtungsstudien. Wiederum wurde in nur einem RCT auf Bronchitis eingegangen [19]. Die Prozentangaben in der Interventions-, als auch in der Kontrollgruppe beliefen sich dabei auf jeweils 3 %.

2.5 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte für jeden Endpunkt und jede Studie durch zwei WissenschaftlerInnen (JB, AN) unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [30]. Folgende Klassifizierungen und Definitionen wurden benutzt, um die Qualität der Evidenz zu beurteilen:

- ✿ *hoch*: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✿ *mittel*: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ *niedrig*: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✿ *sehr niedrig*: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle 2.5-1 dargestellt. Die vorliegende Evidenz der randomisiert kontrollierten Studien [19-21] ist als moderat bis niedrig, jene der 8 Beobachtungsstudien [22-29] als sehr niedrig zu bewerten.

**Qualität der Evidenz
nach GRADE**

RCTs: moderat - niedrig

**Beobachtungsstudien:
sehr niedrig**

Tabelle 2.5-1: Evidence profile: Efficacy and safety of endobronchial valves in patients with emphysema

No of studies/patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy							
FEV₁ (l)							
3/565	RCT	Change from baseline: -0.09 to 0.04 vs -0.01 to -0.03 [19, 20] Mean absolute % change 4.3 to 7 vs -2.5 to 0.5 [20, 21]	Serious limitations (-1) ¹	No important inconsistency ²	Direct	No	Moderate
6-minute walking test (m)							
3/565	RCT	+7 to +15 vs -11 to +10	Serious limitations (-1) ¹	No important inconsistency ²	Direct	No	Moderate
Quality of life (St. George's Respiratory Questionnaire, score)							
3/565	RCT	-5 to -2.8 vs -3.6 to 0.6	Serious limitations (-1) ¹	No important inconsistency ²	Direct	No	Moderate
Safety							
Mortality (%)							
3/565	RCT	1 to 3 vs 0 to 2	Serious limitations (-1) ^{1,3}	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-1) ⁴	Low
8/423	Observational studies	0 to 2	Serious limitations (-1) ⁵	No important inconsistency	Direct	No	Very low
Any serious AEs (%)							
2/394	RCT	4 to 19 vs 0 to 11	Serious limitations (-1) ¹	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-1) ⁴	Low
6/361	Observational studies	4 to 30	Serious limitations (-1) ⁵	No important inconsistency ⁶	Direct	Publication bias likely (-1) ⁷	Very low
Procedure related AEs (Pneumothorax, valve migration) (%)							
3/565	RCT	0 to 5 vs 0	Serious limitations (-1) ¹	No important inconsistency	Direct	Imprecise data (-1) ⁴	Low
8/423	Observational studies	0 to 19	Serious limitations (-1) ⁵	No important inconsistency ⁶	Direct	Publication bias likely (-1) ⁷	Very low

Abbreviations: AE = adverse event, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, l = litre, m = metres, RCT = randomised controlled trial

- 1 = no appropriate blinding, no appropriate/unclear randomisation; sample sizes were smaller than calculated; unclear if ITT analysis was conducted; differences in baseline characteristics; high drop out rate
- 2 = even though differences in treatment effect were observed, the strength of evidence was not downgraded, since differences may be explained by heterogeneous study population, comparators, differences in intervention
- 3 = short follow-up periods
- 4 = few events

- 5 = all observational studies were downgraded from low to very low quality because of lack of control group
- 6 = despite rather different results, the strength of evidence was not downgraded since differences can be explained due to differences in follow-up, patient characteristics, publication dates
- 7 = sample sizes and follow-up do not allow to capture rare side-effects associated with this intervention

2.6 Diskussion

Die endobronchiale Ventilimplantation stellt neben konservativen Therapiemöglichkeiten und der chirurgischen Lungenvolumenreduktion eine weitere Behandlungsoption für PatientInnen mit Lungenemphysem dar. Ziel dieser therapeutischen Interventionen ist es, erkrankungsbedingte Symptome zu lindern, eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu verhindern und die Lebensqualität zu steigern [31].

Im Zuge der durchgeführten Literatursuche konnten 3 randomisiert, kontrollierte Studien [19-21] und 8 prospektive, nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien [22-29] identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Die Gesamtzahl an TeilnehmerInnen betrug 988 PatientInnen. In 2 der 3 RCTs wurde die medikamentöse Standardtherapie [20, 21] als Komparator zur Ventilimplantation herangezogen bzw. in 1 wurde eine Schein-Bronchoskopie [19] durchgeführt.

Die Wirksamkeit der endobronchialen Ventilimplantation wurde anhand der Lungenfunktion (gemessen durch den FEV₁-Test), anhand der physischen Belastbarkeit (gemessen durch den 6MWT) sowie anhand der Lebensqualität (gemessen durch den SGRQ) untersucht [19-21].

Die Ergebnisse hinsichtlich der Lungenfunktion (FEV₁) zeigten widersprüchliche Veränderungen des FEV₁-Wertes, da ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nur in einer Studie nachgewiesen wurde [20]. Allerdings war selbst in dieser Studie die Veränderung des FEV₁ (0,04 Liter vs -0,03 Liter) unterhalb des als klinisch-relevant definierten Schwellenwerts für FEV₁ (Änderung von 0,10-0,14 Liter in wöchentlicher Testung) [13, 32].

In Bezug auf Veränderungen der physischen Belastbarkeit gemessen anhand des 6MWT, wurde wiederum nur in einer Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (medikamentöser Standardtherapie) gezeigt [20], während die beiden anderen kontrollierten Studien eine Verbesserung in beiden Gruppen beobachteten. Da für den 6MWT die klinisch relevante Distanz 30 Meter beträgt [6], in der Studie von Sciruba et al. [20] allerdings nur eine Zunahme von 9 m verzeichnet wurde, ist auch dieses Ergebnis von fraglicher Relevanz für PatientInnen.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität (SGRQ) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in 2 Studien [20, 21] (-5 Punkte bis -2,8 Punkte vs -3,6 bis 0,6 Punkte). Beim SGRQ Test spricht man ab einer Verbesserung um 4 Punkte auf der 100 Punkte Skala von einem klinisch relevanten Ergebnis [32, 33]. Die Evidenz hinsichtlich des SGRQ Tests schließt demnach einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität nicht aus.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der 3 RCTs hinsichtlich der Wirksamkeit mit einer Ausnahme keine positiven Effekte der endobronchialen Ventilimplantation bei den gemessenen patientInnenrelevanten Endpunkten im Vergleich zu medikamentöser Therapie. Die Effekte waren von keiner oder unklarer klinischer Relevanz [19-21].

Ventilimplantation zielt auf Symptomlinderung, Lungenfunktionsaufrechterhaltung und Steigerung der Lebensqualität ab

3 RCTs und 8 Beobachtungsstudien als relevant identifiziert insgesamt 988 PatientInnen

Wirksamkeit der Ventilimplantation untersucht anhand:

Lungenfunktion (FEV₁): widersprüchliche Ergebnisse, statistisch signifikant in 1 Studie, nicht klinisch relevant

physische Belastbarkeit (6MWT): keine eindeutige Richtung, statistisch signifikant in 1 Studie, nicht klinisch relevant

Lebensqualität (SGRQ): statistisch signifikanter Unterschied in 2 Studien, geringe klinische Relevanz

kein positiver Effekt auf patientInnenrelevante Endpunkte nachweisbar, keine oder unklare klinische Relevanz

<p>schwierige Bewertung von Sicherheitsaspekt aufgrund von unzureichender Unterscheidung von Mortalität</p> <p>eingriffsassoziierte Nebenwirkungen in Interventionsgruppe hoch</p>	<p>Hinsichtlich Sicherheit ist eine differenzierte Bewertung der interventionsassoziierten Mortalität nur bedingt möglich, da die Daten und Angaben in den extrahierten Studien kaum eine Unterscheidung zwischen interventionsassoziierten Mortalität und Gesamtmortalität zulassen. Nichtsdestotrotz sind die angegebenen Raten der Interventionsgruppe relativ niedrig (1-3 %) und durchaus vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe (0-2 %). Jegliche schwerwiegende Nebenwirkung trat allerdings häufiger bei mit dem Lungenventil Behandelten auf (4 %-19 % vs 0-11 %). Auch in den Beobachtungsstudien wurden gravierende Komplikationen bei bis zu 30 % der PatientInnen berichtet. Eingriffsassoziierte Nebenwirkungen (hier definiert als Pneumothorax und Ventilmigration) waren erwartungsgemäß, und bedingt durch medikamentöse Standardtherapie als Vergleichstherapie in zwei Studien, häufiger in der Interventionsgruppe. Da PatientInnen mit einem Pneumothorax eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Atelektase (ein bei der Ventilimplantation erwünschter kollabierter Lungenabschnitt) haben, stellt Pneumothorax nicht nur eine relevante Nebenwirkung dar, sondern kann auch ein Zeichen für Wirksamkeit sein [13].</p>
<p>Verfügbarkeit von Langzeitdaten nicht gegeben</p>	<p>Generell ist festzuhalten, dass Langzeitdaten der endobronchialen Ventilimplantation bezüglich der erwähnten Endpunkte fehlen, da die Nachbeobachtungsdauer in den kontrollierten Studien relativ kurz ist (zwischen 3 und 12 Monaten) [19-29]. Aus diesem Grund bleibt unklar, ob sich die Ergebnisse über einen längeren Zeitraum hin verbessern oder verschlechtern.</p>
<p>Studienqualität eingeschränkt</p>	<p>Daneben ist auch insgesamt die Qualität der eingeschlossen RCTs aufgrund von fehlender oder unklarer Randomisierung, fehlender Verblindung, fehlender oder unklarer Intention-to-treat Analysen und teilweise beträchtlich hohem „Loss to follow-up“ eingeschränkt.</p>
<p>Kostenangaben: zwischen 1.500 € und 1.700 €</p>	<p>Als Kosten für die endobronchiale Implantation von Ventilen fallen zwischen 1.500 € [34] und 1.700 €⁵ pro Ventil an: in der Regel werden 4-6 Ventile pro PatientIn benötigt. Somit belaufen sich die Kosten der Ventile auf 1.500 € bis 10.200 €, worin weitere Kosten für den Eingriff selbst und den dadurch notwendigen Krankenhausaufenthalt nicht berücksichtigt sind. Die Kosten sind in Anbetracht des geringen, maximal zu erwartenden Effektes hoch.</p>
<p>endobronchiale Ventilimplantation als Therapieoption zu chirurgischer Lungenvolumenreduktion</p>	<p>Da die chirurgische Lungenvolumenreduktion mit einem hohen Mortalitätsrisiko behaftet ist [35] und nur für wenige PatientInnen infrage kommt [13], stellt die endobronchiale Ventilimplantation eine Therapieoption für jene PatientInnengruppen dar, für die die chirurgische Lungenvolumenreduktion kontraindiziert ist. Einerseits könnten PatientInnen nicht nur <i>statt</i> LVR mit endobronchialen Ventilen behandelt werden, sondern auch inoperable PatientInnen könnten mittels endobronchialer Ventilimplantation behandelt werden. Nachdem in keiner der komparativen Studien LVR direkt mit Lungenventilen verglichen wurde, ist zwar denkbar, dass der bronchoskopische Eingriff sicherer als der chirurgische ist, Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit dieser Interventionen sind allerdings nicht möglich.</p>
<p>bei welcher PatientInnengruppe indiziert?</p>	<p>Zur besseren Einschätzung der Wirksamkeit gilt für zukünftige Forschungsarbeiten herauszufinden, für welche PatientInnen die endobronchiale Ventilimplantation indiziert ist. Diskutiert wird dabei einerseits, dass durch kollaterale Ventilation keine ausreichende Volumenreduktion der überblähten Lungenareale mit Lungenventilen erreicht werden kann, sodass vor dem Ein-</p>

⁵ Information laut Spezifizierung der Einreichunterlagen übermittelt via Mail am 9.12.2013

griff das Ausmaß der kollateralen Ventilation mittels Bronchoskopie und dem Chartis® System festgestellt werden soll [36]. Darüber hinaus werden auch weitere Faktoren, wie etwa der Kompletverschluss eines Lungenlappens im Vergleich zu inkompletten Verschlüssen zweier kontralateralen Lappen diskutiert, die Einfluss auf die Wirksamkeit der Intervention haben. Auch wird ein hauptsächlich im oberen Lungenlappen lokalisiertes Emphysem als Kriterium genannt, um PatientInnen auszuwählen, die von der Intervention besonders profitieren könnten [13, 36, 37].

Auf Basis der vorliegenden klinischen Evidenzlage kann die endobronchiale Ventilimplantation weiterhin nicht als Standardtherapie zur Behandlung von PatientInnen mit Lungenemphysem gelten.

**endobronchiale
Ventilimplantation nicht
als Standardtherapie**

3 Empfehlung

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *derzeit* nicht empfohlen. In Tabelle 3-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 3-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen .
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit</i> nicht empfohlen .
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen .

Begründung:

Die vorhandene Evidenz *deutet darauf hin*, dass die untersuchte Intervention „endobronchiale Ventilimplantation bei PatientInnen mit Lungenemphysem“ *gleich wirksam, aber weniger sicher* ist als die medikamentöse Therapie. Neue Studien werden möglicherweise Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird aus diesem Grund im Jahr 2016 empfohlen.

Auf der Webseite www.clinicaltrials.gov⁶ sind derzeit folgende Studien registriert, die zurzeit durchgeführt werden oder PatientInnen rekrutieren:

- ❖ **NCT01869205**: Korea; unkontrollierte Phase III Studie; endobronchiale Ventilimplantation (Pulmonx); 20 PatientInnen; Fertigstellung im April 2014
- ❖ **NCT02025205**: Deutschland, Niederlande, Österreich; Wirksamkeitsstudie Zephyr[®] (Pulmonx); einarmige, multizentrische Studie; 49 PatientInnen; Fertigstellung im Juni 2014
- ❖ **NCT01989182**: China; prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von endobronchialer Ventilimplantation (Spiration Valve); 100 PatientInnen; Fertigstellung im September 2014
- ❖ **NCT01812447**: USA; prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zur Wirksamkeit von endobronchialer Ventilimplantation (Spiration Valve); 270 PatientInnen; Fertigstellung im September 2015
- ❖ **NCT00475007**: USA; prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie zur Wirksamkeit von endobronchialer Ventilimplantation (Spiration Valve); 300 PatientInnen; Fertigstellung im Oktober 2015
- ❖ **NCT02022683**: Schweden; prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von endobronchialer Ventilimplantation (Pulmonx); 78 PatientInnen; Fertigstellung im August 2016

**vergleichbare
Wirksamkeit, aber
weniger sicher**

**Re-Evaluierung 2016
empfohlen**

derzeit laufende Studien

⁶ Zugriff am 07.02.2014

- ✿ **NCT01796392:** USA; prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von endobronchialen Ventilimplantaten (Pulmonx); 183 PatientInnen; Fertigstellung im Dezember 2018
- ✿ **NCT01580215:** Deutschland; prospektive, multizentrische Kohortenstudie (long term follow-up); endobronchiale Ventilimplantation (Pulmonx); 2.000 PatientInnen; Fertigstellung im Juli 2019

**Informationsgewinn
durch laufende
Forschung**

Die derzeitige Forschungstätigkeit zeigt ein anhaltendes Interesse am Gebiet der endobronchialen Ventilimplantation. Es ist anzunehmen, dass durch die derzeit laufenden Studien in den kommenden Jahren neue Informationen generiert werden.

4 Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organization. Chronic respiratory diseases – Burden of COPD. 2013 [03. March 2014]; Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
- [2] Gesundheit Österreich GmbH. Themenqualitätsbericht COPD. Wien: 2013.
- [3] Bundesärztekammer KB, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD – v1.9. 2012.
- [4] Rennard S. Uptodate. Chronic obstructive pulmonary disease: definition, clinical manifestations diagnosis and staging. 2014 [02.03.2014]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?source=search_result&search=GOLD+COPD&selectedTitle=1~150.
- [5] Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. Berlin: de Gruyter; 2013.
- [6] McCormack. Uptodate. Overview of pulmonary function testing in adults. 2014 [02.03.2014]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-pulmonary-function-testing-in-adults?source=search_result&search=6MWT&selectedTitle=1~76.
- [7] American Thoracic Society. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). 2014 [02.03.2014]; Available from: <http://www.thoracic.org/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>.
- [8] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease – NICE clinical guideline. 2010 [28.02.2014]; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf>.
- [9] Vogelmeier C, Buhl R, Criée C, Gillissen A, Kardos P, Köhler 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). 2007 [28.02.2014]; Available from: http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/LL__COPD_2007.pdf?cntmark.
- [10] Ferguson G. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. 2014 [02.03.2014]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/management-of-stable-chronic-obstructive-pulmonary-disease?source=search_result&search=fissure+integrity+COPD&selectedTitle=1~150.
- [11] Gasparini S, Zucata L, Bonifazi M, Bolliger C. Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration*. 2012;84:250-63.
- [12] Voshaar T. Collateral Ventilation. *Pneumologie*. 2008;62(6):355-60.
- [13] Shah PL, Herth FJF. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*. 2013.
- [14] PulmonX. PulmonX launches Zephyr® 4.0 Low Profile Endobronchial Valve. 2013 [25.02.2014]; Available from: <https://pulmonx.com/en/news/pulmonx-launches-zephyr-4o-low-profile-endobronchial-valve/>.
- [15] U.S. Food and Drug Administration (FDA). CDRH Advisory Meeting Materials Archive. 2008 [26.02.2014]; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfadvisory/details.cfm?mtg=706>.
- [16] Wild C. Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem – Update 2009. Wien: LBI-HTA, 2009.
- [17] Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem – Update 2010. Wien: LBI-HTA, 2010.
- [18] Gartlehner G. Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. 2009.

- [19] 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):1319-25.
- [20] Scuirba 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):1233-44.
- [21] Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon J-M, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1334-42.
- [22] Yim AP, Hwong TM, Lee TW, Li WW, Lam S, Yeung TK, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(6):1564-73. Epub 2004/06/03.
- [23] Wood DE, McKenna RJ, Jr., Yusen RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(1):65-73.
- [24] Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thoracic surgery clinics*. 2009;19(2):247-53, ix-x. Epub 2009/08/11.
- [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):222-33.
- [26] 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):419-25.
- [27] Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D'Andrilli A, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1084-9.
- [28] Herth FJF, 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):302-8.
- [29] 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):900-8.
- [30] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [31] Stratakos G, Emmanouil P, Gasparini S. Novel modalities and agents in bronchoscopic lung volume reduction. *Current Drug Targets*. 2013;14(2):253-61.
- [32] Van Brabant H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid health technology assessment. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2009.
- [33] Chang ET. Endobronchial valves for emphysema [5]. *N Engl J Med*. 2011;364(4):382.
- [34] 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. Gothenburg: The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) Region Vastra Gotaland; 2013.
- [35] Van Raemdonck D, Ninane V. Lung volume reduction for severe emphysema: do we need a scalpel or a scope? *Eur*. 2010;19(117):242-7.
- [36] Barua A, Vaughan P, Wotton R, Naidu B. Do endobronchial valves improve outcomes in patients with emphysema? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;15(6):1072-6.
- [37] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure overview of insertion of endobronchial valves (with or without assessment for collateral ventilation) for lung volume reduction in emphysema. 2012 [17.02.2014]; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12139/44743/44743.pdf>.

Appendix

Search strategy for Embase

No.	Query Results	Results	Date
#4.	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'lung emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema' OR 'emphysema'/exp OR 'severe emphysema' OR 'severe emphysemas' OR 'copd'/exp OR copd AND ('bronchoscopic volume reduction' OR 'bronchoscopic lung volume reduction' OR 'endoscopic lung volume reduction' OR 'valve implant' OR 'valve implants' OR 'valve implantation' OR 'valve implantations' OR 'bronchial prostheses' OR 'intra-bronchial valve' OR 'endobronchial valve' OR 'endobronchial valves') AND [13-2-2010]/sd AND ('case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'observational study'/de OR 'pilot study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND 'human'/de	118	12 Dec 2013
#3.	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'lung emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema' OR 'emphysema'/exp OR 'severe emphysema' OR 'severe emphysemas' OR 'copd'/exp OR copd AND ('bronchoscopic volume reduction' OR 'bronchoscopic lung volume reduction' OR 'endoscopic lung volume reduction' OR 'valve implant' OR 'valve implants' OR 'valve implantation' OR 'valve implantations' OR 'bronchial prostheses' OR 'intra-bronchial valve' OR 'endobronchial valve' OR 'endobronchial valves') AND [13-2-2010]/sd AND ('case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'major clinical study'/de OR 'methodology'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'observational study'/de OR 'pilot study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	123	12 Dec 2013
#2.	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'lung emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema' OR 'emphysema'/exp OR 'severe emphysema' OR 'severe emphysemas' OR 'copd'/exp OR copd AND ('bronchoscopic volume reduction' OR 'bronchoscopic lung volume reduction' OR 'endoscopic lung volume reduction' OR 'valve implant' OR 'valve implants' OR 'valve implantation' OR 'valve implantations' OR 'bronchial prostheses' OR 'intra-bronchial valve' OR 'endobronchial valve' OR 'endobronchial valves') AND [13-2-2010]/sd	310	12 Dec 2013
#1.	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'lung emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema'/exp OR 'pulmonary emphysema' OR 'emphysema'/exp OR 'severe emphysema' OR 'severe emphysemas' OR 'copd'/exp OR copd AND ('bronchoscopic volume reduction' OR 'bronchoscopic lung volume reduction' OR 'endoscopic lung volume reduction' OR 'valve implant' OR 'valve implants' OR 'valve implantation' OR 'valve implantations' OR 'bronchial prostheses' OR 'intra-bronchial valve' OR 'endobronchial valve' OR 'endobronchial valves')	398	12 Dec 2013

Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to January Week 2 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 16, 2014>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <January 16, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>	
	Search Strategy:
1	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/(34460)
2	COPD.mp. (24128)
3	exp Pulmonary Emphysema/(13516)
4	exp Emphysema/(10636)
5	severe emphysema.mp. (547)
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 (53364)
7	bronchoscopic lung volume reduction.mp. (75)
8	bronchoscopic volume reduction.mp. (6)
9	endoscopic lung volume reduction.mp. (27)
10	valve implant\$.mp. (3056)
11	bronchial prostheses.mp. (2)
12	intra bronchial valve\$.mp. (6)
13	endobronchial valve\$.mp. (92)
14	(bronchial adj2 (valve* or prosth*))mp. (30)
15	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (3248)
16	6 and 15 (147)
17	(„19932274“ or „19923881“ or „19662969“ or „19659835“ or „19259905“ or „19084426“ or „17711594“ or „17711594“).ui. (7)
18	16 not 17 (140)
19	exp Clinical Trial/or double-blind method/or (clinical trial* or ran-domized controlled trial or multicenter study).pt. or exp Clinical Trials as Topic/or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab. (1102977)
20	((systematic adj3 literature) or systematic review* or meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or „cochrane database of systematic reviews“.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (176845)
21	19 or 20 (1218240)
22	18 and 21 (38)

17.01.2014

Search strategy for CRD

Endobronchiales Ventil (MEL-Update 2013 JB)	
1	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive EXPLODE ALL TREES
2	(COPD)
3	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Emphysema EXPLODE ALL TREES
4	MeSH DESCRIPTOR Emphysema EXPLODE ALL TREES
5	(severe emphysema [*])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(volume reduction)
8	(valve implant [*])
9	(bronchial prosthesis [*])
10	(intra bronchial valve [*])
11	(endobronchial valve [*])
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#6 AND #12
14	[*] WHERE LPD FROM 13/02/2010 TO 12/12/2013
15	#13 AND #14
8 Hits	

12.12.2013

Search strategy for Cochrane

Search Name: Endobronchiale Ventilimplantation	
Last Saved: 12/12/2013 18:15:08.967	
Description: MEL-Update 2013 (JB)	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] ex-plode all trees
#2	„COPD“
#3	MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Emphysema] explode all trees
#5	„severe emphysema“
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	„bronchoscopic lung volume reduction“
#8	„bronchoscopic volume reduction“
#9	„endoscopic lung volume reduction“
#10	„valve implant“
#11	„bronchial prosthesis“
#12	„intra bronchial valve“
#13	„endobronchial valve“
#14	„endobronchial valve“
#15	„endobronchial valves“
#16	#7 or #10 or #13 or #14 or #15
#17	#6 and #16 from 2010 to 2013 (Word variations have been searched)
10 Hits	