

Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem

4. Update 2018

Zusammenfassung von
Cochrane Review 2017



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr. 20/4. Update
ISSN online: 1998-0469

Endobronchiale Ventilimplantation bei schwerem Lungenemphysem

4. Update 2018

Zusammenfassung von Cochrane 2017



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2018

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ med. Katharina Hawlik MSc

Projektbearbeitung: PD Dr. phil. Claudia Wild

Korrespondenz

claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Die vorliegende Zusammenfassung basiert auf

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

Wild, C. Endobronchiale Ventilimplantation bei schwerem Lungenemphysem. 4. Update 2018. Decision Support Dokument Nr. 20/Update 2018. 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.: 20/4. Update 2018

ISSN-online: 1998-0469

© 2018 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
Executive Summary	8
1 MEL 2008 & Updates 2009-14	9
1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung	9
2 Methode	11
2.1 Fragestellung, Einschlusskriterien	11
2.2 Literatursuche und -auswahl	11
2.3 Einschlusskriterien	12
2.4 Studienbewertung und Darstellung der Ergebnisse	12
3 Ergebnisse der Metaanalyse	13
3.1 Wirksamkeit	13
3.2 Sicherheit	16
3.3 Qualität der Evidenz	18
4 Diskussion	19
5 Empfehlung	21
6 Literaturverzeichnis	23
Appendix	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1-1: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, change in FEV ₁ (end of follow-up) [7], p106	14
Abbildung 3.1-2: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, change in FEV ₁ (stratified by collateral ventilation) [7], p109	14
Abbildung 3.1-3: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, 6 MWD change from baseline (end of follow-up) [7], p117	15
Abbildung 3.1-4: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, SGRQ change from baseline (end of follow-up) [7], p112	15
Abbildung 3.2-1: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, mortality (stratified per end of follow-up) [7], p110	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.3-1: Inclusion criteria	12
Tabelle 3.1-1: Studiencharakteristika	13
Tabelle 5-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	21
Tabelle A-1: Risk of bias – study level (RCTs)	25
Tabelle A-2: Quality of Evidence (GRADE)	26

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 zu bewerten.

COPD schränkt Leistungsfähigkeit und Lebensqualität ein

Ventilimplantation ist Behandlungsalternative für COPD-PatientInnen

Ziel ist Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit

Methode

Es wurde keine eigene systematische Literatursuche durchgeführt, sondern die Ergebnisse des Cochrane Reviews „Bronchoscopic lung volume reduction procedure for chronic obstructive pulmonary disease“ (2017) zusammengefasst.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Cochrane Review 2017

Ergebnisse

Insgesamt wurden im Cochrane Review 5 RCTs in Metaanalysen ausgewertet (703 PatientInnen). In allen drei Wirksamkeitsendpunkten (Lungenfunktion gemessen mit FEV₁, physische Belastbarkeit gemessen mit 6MWT und Lebensqualität gemessen mit SGRQ) zeigten sich klinisch relevante Verbesserungen über den vordefinierten „minimal important difference“ (MID) unter der Voraussetzung einer sorgfältigen Auswahl der PatientInnen (Ausschluss von PatientInnen mit Kollateralventilation). Kein Unterschied zeigte sich hingegen bei der Mortalität. Zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen (Pneumothorax, Hospitalisierung wegen Exazerbation der COPD, Pneumonie) zusätzlich zu Ventil-Migration und -entfernung kam es deutlich häufiger in der Interventionsgruppe.

5 RCTs : 703 Pts

**Wirksamkeit: Verbesserungen mit EBV in 3 Endpunkten
Sicherheit: deutlich mehr SAE**

nur bei Pts ohne Kollateralventilation

Schlussfolgerung und Empfehlung

Die vorhandene Evidenz *deutet darauf hin*, dass die untersuchte Intervention „endobronchiale Ventilimplantation bei ausgewählten PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem“ *wirksamer, aber weniger sicher* ist als die medikamentöse Therapie. Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *nur mit Einschränkung* empfohlen. Sie sollte nur in hoch-spezialisierten Zentren durch entsprechende erfahrene klinische ExpertInnen durchgeführt werden.

**Ventilimplantation wirksam bei ausgewählten Pts, aber weniger sicher
Aufnahme nur mit Einschränkung**

Executive Summary

Background and research question

COPD restricts physical performance and QoL

valve implantation as treatment alternative for patients with COPD

evaluation of efficacy and safety

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.

Methods

summary of results from Cochrane Review 2017

A separate systematic literature search was not performed, but the results of the Cochrane Review "Bronchoscopic lung volume reduction procedure for chronic obstructive pulmonary disease" (2017) are summarized.

Results

5 RCTs: 703 Pts
efficacy: improvements with EBV in 3 endpoints
safety: significantly more SAE only at Pts without collateral ventilation

Overall, Cochrane Review evaluated 5 RCTs in meta-analyses (703 patients). In all three efficacy endpoints (pulmonary function measured with FEV₁, physical exercise capacity measured with 6MWT and quality of life measured with SGRQ) clinically relevant improvements were found above the predefined "minimal important difference" (MID), assuming careful patient selection (exclusion of patients with collateral ventilation). There was no difference in mortality. Serious adverse events (pneumothorax, hospitalization due to exacerbation of COPD, pneumonia) in addition to valve migration and removal occurred significantly more frequently in the intervention group.

Conclusion and recommendation

valve implantation effective in selected patients, but less secure reimbursement only with restrictions

Evidence suggests that the intervention "endobronchial valve implantation (EBV)" is more effective but less safe than standard therapy in selected patients with severe emphysema. Inclusion in the service catalogue is only recommended with restrictions. It should only be performed in highly specialized centres by experienced clinical experts.

1 MEL 2008 & Updates 2009-14

1.1 Hintergrund, Leistungsbeschreibung

Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) handelt es sich um eine progrediente, irreversible Atemwegserkrankung. COPD ist eine der weltweit häufigsten Todesursachen. Etwa 1 % der Gesamtbevölkerung leidet an COPD, 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. 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.

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 exhalieren werden.

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). 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. 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.

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.

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.

COPD ist progredient und irreversibel

eine der häufigsten Todesursachen weltweit

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

Haupttrisikofaktor: 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

therapeutisches Ziel: Symptomlinderung, Lungenfunktionsaufrechterhaltung, Verbesserung der Lebensqualität

endobronchiale Ventilimplantation wird bronchoskopisch durchgeführt

Voraussetzung: keine kollaterale Ventilation

mögliche Komplikationen: Pneumothorax, Infektionen, Blutungen

Hersteller: Pulmonx und Spiration/Olympus

Produkte CE-zertifiziert, FDA lehnte Antrag auf Marktzulassung 2008 ab

EBV Zephyr®: 2008 von FDA abgelehnt, nun 2018 erneut eingereicht

Update 2018: nur zu endobronchialen Ventilen

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 Emphyseareale erreicht, die Überblähung nimmt ab und erleichtert so die Atmung. 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. Als Komplikationen können Pneumothorax (= Schrumpfung der Lungenoberfläche), Infektionen (z. B. Pneumonie) oder Blutungen auftreten.

Zurzeit werden Ventile zur Implantation in die betroffenen Lungensegmente von zwei Firmen hergestellt – Pulmonx stellt das Produkt Zephyr® EBV® (endobronchiale Ventile) her, Spiration/Olympus produziert das IBV® Valve System (intrabronchiale Ventile). Beide Produkte sind in vergleichbaren Größen erhältlich und das Verfahren zur Implantation ist ähnlich. Zephyr® wurde im Jahr 2003 CE-zertifiziert, das IBV® Valve System im Jahr 2006.

Update 2018:

Das IBV® Valve System ist derzeit in den USA nicht zugelassen oder in Zulassung.

Der Antrag auf FDA-Marktzulassung für das Zephyr®EBV wurde 2008 abgelehnt. Basierend auf einer laufenden IDE/ Investigational Device Exemption Studie (LIBERATE Trial, 190 PatientInnen aus 24 klinischen Zentren, Ende 2022¹) wurde im Jänner 2018 erneut ein Antrag auf FDA Marktzulassung eingereicht [1] und ist dementsprechend derzeit in den USA auch noch nicht zugelassen.

In den bisherigen MEL-Bewertungen [2-6] wurde endobronchiale und intrabronchiale Ventile gemeinsam bewertet. In diesem Update werden ausschließlich die Ergebnisse zu Zephyr® von Pulmonx zusammengefasst.

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796392>

2 Methode

2.1 Fragestellung, Einschlusskriterien

Wie wirksam und sicher ist die endobronchiale Ventilimplantation bei PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem im Vergleich zu medikamentöser Therapie?

Fragestellung

2.2 Literatursuche und -auswahl

Nachdem 2017 der Cochrane Review „Bronchoscopic lung volume reduction procedure for chronic obstructive pulmonary disease“ [7] erschien, indem ein Kapitel den Endobronchialen Ventilen gewidmet ist, wurde von einer weiteren systematischen Literatursuche abgesehen. Im Dezember 2017 wurden die Ergebnisse eines weiteren RCTs (TRANSFORM [8]) veröffentlicht.

**Basis:
Cochrane Review
Feb 2017 (5 RCTs)**

Von einer Aktualisierung der bestehenden Metaanalyse wurde aber – nach Abwägung – abgesehen, da eine solche die Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Ergebnisse erhöht [9, 10]. Zudem weichen die Ergebnisse der neuen Studie [8] nicht wesentlich von den bisher durchgeführten RCTs und deren Ergebnissen ab. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass durch eine weitere Metaanalyse aktuell kaum zusätzliche Erkenntnisse gewonnen werden können. Die Ergebnisse des rezent publizierten Cochrane Reviews [7] können weiterhin als gültig betrachtet werden.

**seitdem 1 weiterer RCT
(TRANSFORM)**

**gleiche Richtung der
Ergebnisse, daher keine
neue Metaanalyse**

2.3 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für Studien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zusammengefasst.

Tabelle 2.3-1: Inclusion criteria

Population	Patients with advanced emphysema
Intervention	Endobronchial valve implantation
Control	1) Medical standard therapy 2) 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
Study design	
Efficacy	Systematic Review Randomised controlled trials
Safety	Systematic Review Randomised controlled trials

2.4 Studienbewertung und Darstellung der Ergebnisse

Datenextraktion: 1 RCT

Die fünf im Cochrane Review [7] verwendeten Studien (VENT US 2010, VENT EU 2012, STELVIO 2015, IMPACT 2016 und BeLieVeR HIFi 2016) wurden mit dem Cochrane Risk of Bias (RoB) Tool bewertet (vgl. *Tabelle A1*). Die Qualität der Evidenz wurde mit GRADE bewertet (vgl. *A2*).

Endpunkte für Wirksamkeit

Als Evidenzgrundlage für die (LBI-HTA) Empfehlung wurden folgende *entscheidende* Endpunkte herangezogen:

Wirksamkeit:

- ✦ FEV₁ (forced expiratory volume in 1 second)
- ✦ 6MWT (6 minutes walking test)
- ✦ Lebensqualität (gemessen mit SGRQ)

Endpunkte für Sicherheit

Sicherheit:

- ✦ Mortalität
- ✦ Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen

3 Ergebnisse der Metaanalyse

3.1 Wirksamkeit

5 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 703 PatientInnen wurden in die Cochrane Metaanalyse einbezogen (*Tabelle 3.1-1*). Das Alter der PatientInnen betrug zwischen 58 Jahren und 65 Jahren, das Follow-up war zwischen 3 Monaten und 12 Monaten.

5 RCTs: 703 Pts

Tabelle 3.1-1: Studiencharakteristika

Studie/ RCT	n Pts I:K	Alter Jahre I:K	Intervention	Kontrolle	Follow-Up
BeLieVeR HIFi 2015	50 (25:25)	62:63	EBV- Zephyr	Sham	3 Monate
IMPACT 2016	93 (43:50)	64:63	EBV- Zephyr	optimal medical care	12 Monate
STELVIO 2015	68 (34:34)	58:59J	EBV- Zephyr	standard medical care	6 Monate
VENT EU 2012	171 (111:60)	60:60	EBV- Zephyr	standard medical care	12 Monate
VENT US 2010	321 (220:101)	65:65	EBV- Zephyr	standard medical care	12 Monate

Forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁)

Alle 5 RCTs (703 PatientInnen) berichteten Ergebnisse zum forcierten expiratorischen Volumen erhoben mithilfe des FEV₁-Tests anhand der Unterschiede von den Baseline-Werten in Prozent. In einigen Studien (BeLieVeR HIFi, IMPACT, VENT US) wurde die Minimal Important Difference/ MID für klinische Relevanz mit einem Unterschied von zumindest 15% benannt, in einer weiteren mit 10% (STELVIO). Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (endobronchiale Ventile). Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) beträgt 0,48 (95% CI; 0,32-0,64).

Diese Ergebnisse müssen aber mit Vorsicht interpretiert werden [7], da nicht alle Studien vorweg einen Nachweis einer kompletten interlobären Fissur suchten und entsprechend PatientInnen mit Kollateralventilation aus der Studie ausschlossen. Der Ausschluss dieser PatientInnengruppe hatte wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeitsergebnisse. Zudem zeigten alle Studien eine große Bandbreite in den Standardabweichungen (21,8% - 40,7%). Nicht zuletzt trug eine Studie (STELVIO) besonders zur Heterogenität bei, weil ihre Ergebnisse deutlich besser waren, als jene der anderen. Der Grund dafür dürfte im PatientInnen-Monitoring und dem proaktiven Austausch (zur Anpassung) von Ventilen während der laufenden Studie liegen.

Ergebnisse zu FEV₁:

Unterschied zugunsten von EBV

Verbesserungen deutlich über dem vordefinierten MID

trotzdem: vorsichtige Interpretation angeraten

Ein-/Ausschlusskriterien von PatientInnen Bandbreite Standardabweichungen Heterogenität der Studien

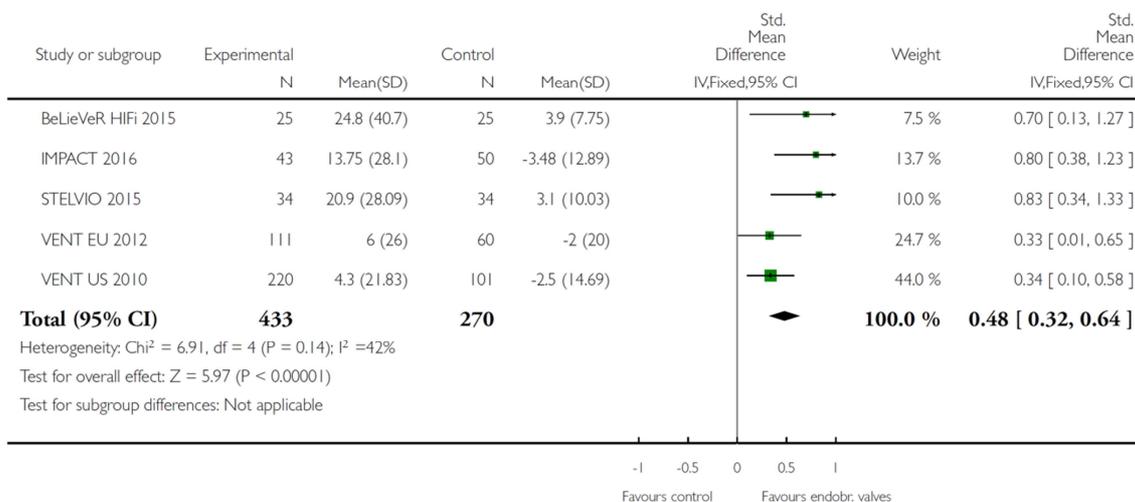


Abbildung 3.1-1: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, change in FEV₁ (end of follow-up) [7], p106

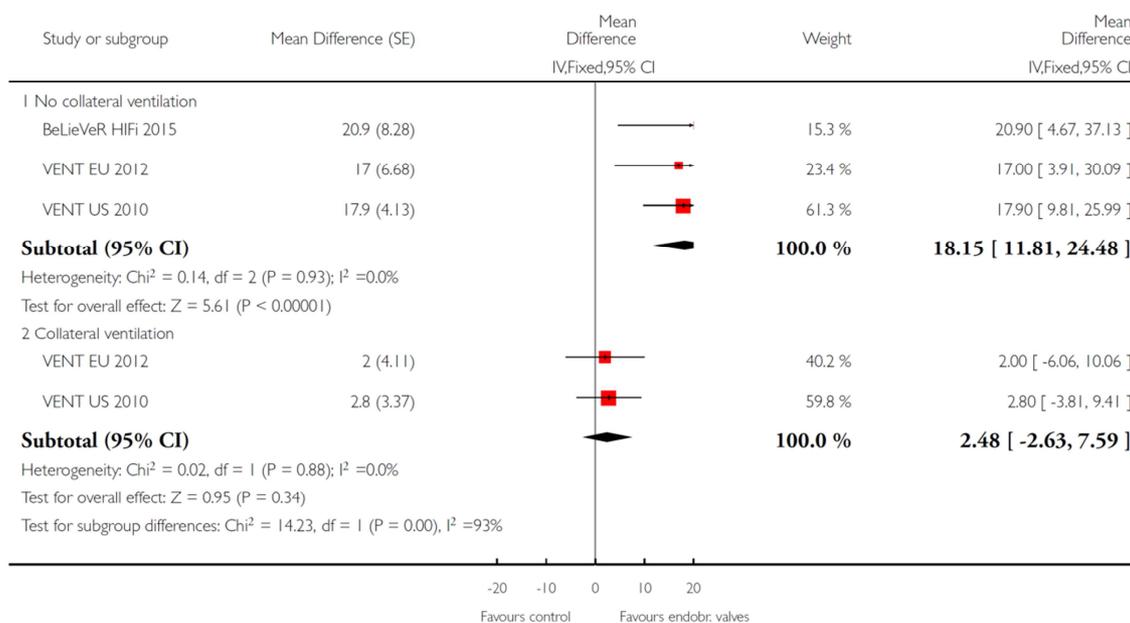


Abbildung 3.1-2: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, change in FEV₁ (stratified by collateral ventilation) [7], p109

6-Minuten-Gehtest (6MWD)

Ergebnisse zu 6MWT: Unterschied zugunsten von EBV

4 von 5 RCTs (379 PatientInnen) berichteten Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest und zeigten einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Interventionsgruppe (endobronchiale Ventile: mittlere Differenz 38,12 Meter, 95% CI; 8,68 – 67,56). Auch bei diesem Endpunkt zeigten alle Studien eine große Bandbreite in den Standardabweichungen und deutlich bessere Ergebnisse in einer Studie (STELVIO). In der ältesten Studie (VENT US 2010) zeigte sich kein MID von 15% zwischen den Gruppen.

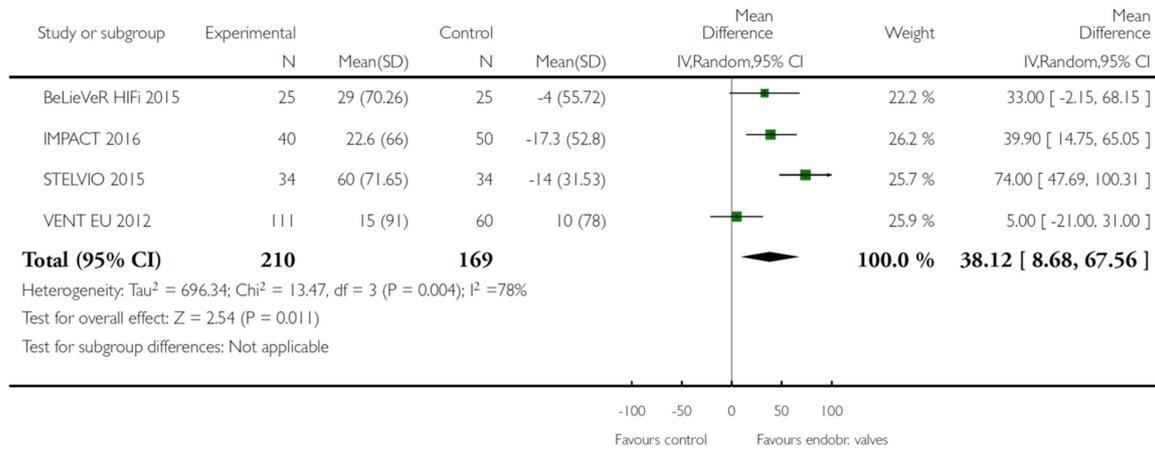


Abbildung 3.1-3: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, 6 MWD change from baseline (end of follow-up) [7], p117

Lebensqualität (SGRQ)

Die Lebensqualität wurde in allen 5 RCTs (insgesamt 695 PatientInnen) anhand des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) erhoben. Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (endobronchiale Ventile: mittlere Differenz -7,29; 95% CI; -11,12 - -3,45). Als MID wurde eine Verringerung um mindestens 4 Punkt definiert. Auch bei diesem Endpunkt zeigten alle Studien eine große Bandbreite in den Standardabweichungen und deutlich bessere Ergebnisse in einer Studie (STELVIO).

Ergebnisse zu Unterschied zugunsten von EBV

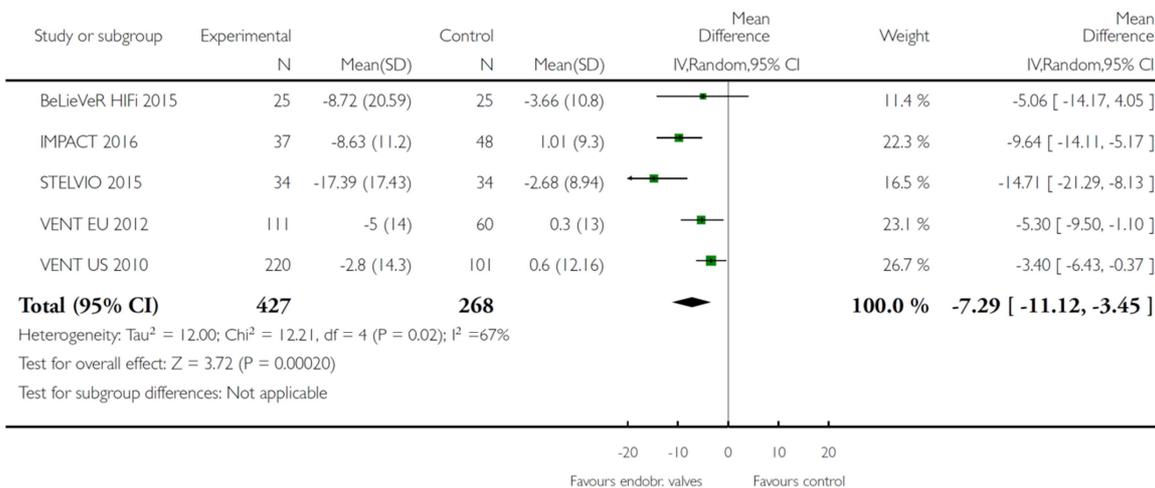


Abbildung 3.1-4: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, SGRQ change from baseline (end of follow-up) [7], p112

3.2 Sicherheit

Mortalität

Mortalität zwischen 0 % und 5,4 % nach 1-12 Monaten

Unterschied nach 12 Monaten: nicht signifikant

Alle 5 RCTs (703 PatientInnen) machten Angaben zu Mortalität, wobei die Nachbeobachtungszeit nur 3-12 Monaten betrug. Sie betrug zwischen 0% und 5,4%. Es wurden Daten zu 4 Messzeitpunkten berichtet: postoperativ, 90-Tage, 6 Monate und 12 Monate mit 3,12 (95% CI; 0,12 – 80,39), 2,17 (95% CI; 0,67 – 7,02), 2,04 (95% CI; 0,32 – 13,16) und 0,85 (95% CI; 0,33 – 2,22). Das Ergebnis zum Ende des Follow-Up ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (OR 1,07; 95% CI; 0,47 – 2,43).

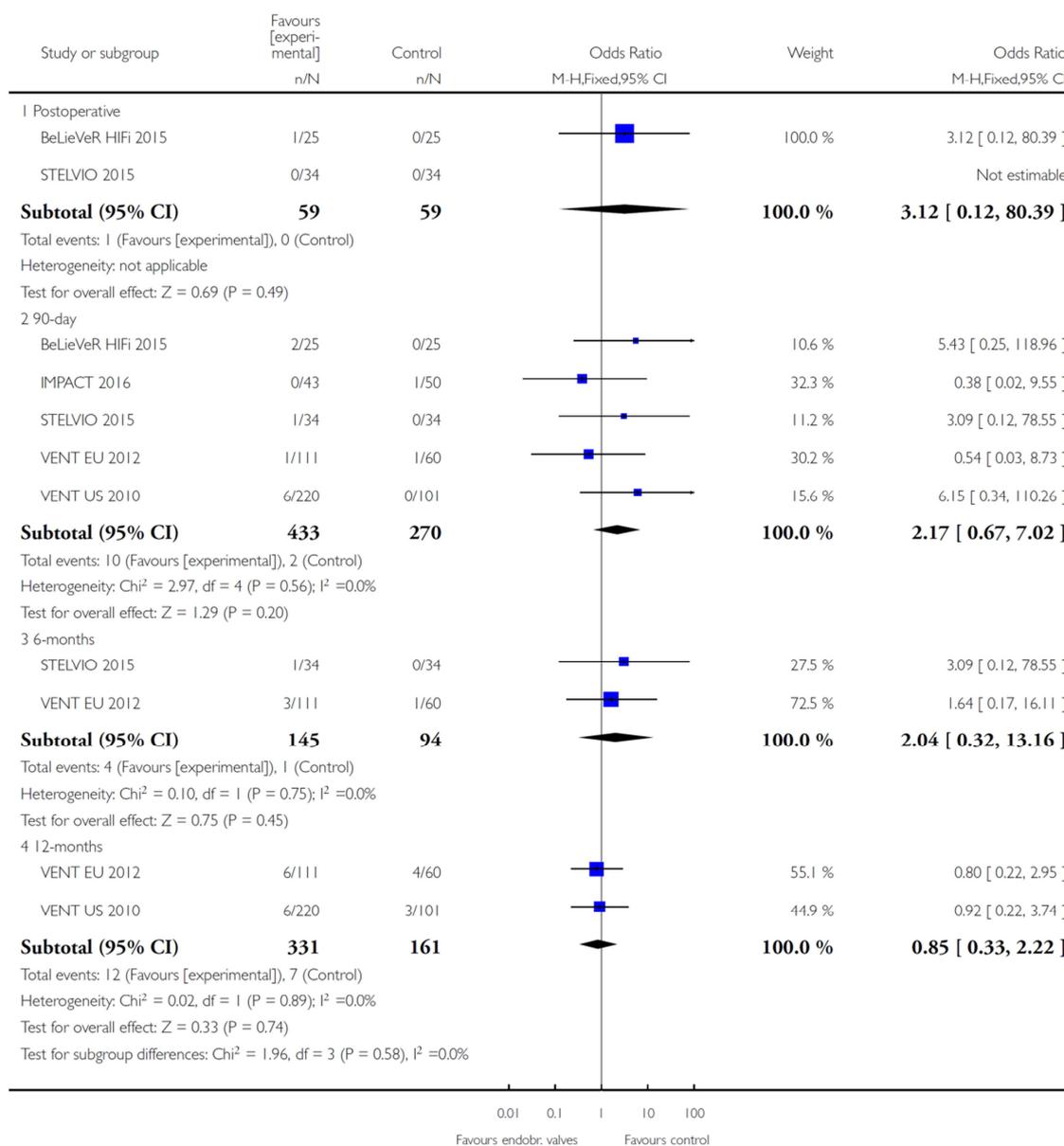


Abbildung 3.2-1: Metaanalyse Comparison EBV vs. medical care, mortality (stratified per end of follow-up) [7], p110

Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen

Im Rahmen des Ventilimplantationsverfahrens bzw. in der Zeit danach kann es zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Diese wurden als Ereignisse definiert, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machten oder verlängerten und zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes führten. In 3 von 5 RCTs wurden schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen beschrieben (insgesamt 482 PatientInnen). Diese wurden deutlich häufiger in der Interventionsgruppe (endobronchiale Ventile; OR 5,85; 95% CI; 2,16 – 15,84) berichtet. 2 Studien berichteten nicht in ausreichendem Detail (BeLieVeR HIFi, VENT EU).

BeLieVeR HIFi fand keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei Pneumothorax, Pneumonie, Exazerbationen, aber 16 % der PatientInnen erlebten einen Ventilauswurf, wobei bei 12% die Ventile ersetzt wurden. Bei 8% der PatientInnen mussten die Ventile entfernt werden.

IMPACT: Die Zahl der unerwünschten Nebenwirkungen betrug 76,7% in der Interventionsgruppe vs. 40% in der Kontrollgruppe, jene der schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen 44% vs. 12% zu Ungunsten von EBV, wobei Pneumothorax 25,6% vs. 0%; Exazerbation der COPD 76,7% vs 40% (aber keine Unterschiede bei Hospitalisierungen wegen Exazerbation), Ventil-Migration 11,6% die häufigsten Nebenwirkungen waren.

STELVIO: Die Zahl der schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen betrug 67,6% vs. 14,7% zu Ungunsten von EBV, wobei Pneumothorax 17,6%, Pneumonie 5,9%, Hospitalisierung wegen Exazerbation 11,8%, 20,6% Ventilentfernungen die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren.

VENT EU fand keine signifikanten Unterschiede bei Pneumothorax. Ventilmigration oder -auswurf wurde bei 12,6% der PatientInnen berichtet.

VENT US fand keine signifikanten Unterschiede bei Pneumothorax, aber bei Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbation der COPD. Bei 14,1% der PatientInnen mussten die Ventile entfernt werden wegen Migration, Pneumoniebehandlung, Haemoptyse (Bluthusten) etc.

schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen zwischen 0 % und 67,6 %

Unterschied zu Ungunsten von EBV

häufigste:

**Pneumothorax
Exazerbation der COPD
Pneumonie
Ventil-Migration
Ventilentfernung**

3.3 Qualität der Evidenz

Qualität der Evidenz nach GRADE

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 [11]. 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

5 RCTs: unterschiedlich je Endpunkt niedrig bis hoch

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in der Tabelle A2 (Appendix) dargestellt. Die vorliegende Evidenz der fünf randomisiert kontrollierten Studien wird im Cochrane Review als niedrig (% Veränderung im FEV₁, Veränderung SGRQ, Veränderung 6MWD), moderat (Mortalität) und hoch (Nebenwirkungen) bewertet [7].

4 Diskussion

Die endobronchiale Ventilimplantation stellt neben konservativen Therapiemöglichkeiten (Medikamente) und der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVR) eine weitere Behandlungsoption für PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem dar. Im vergangenen Jahrzehnt wurden unterschiedliche Techniken der endoskopischen LVR entwickelt und in HTAs bewertet [12]. Ziel all dieser therapeutischen Interventionen ist es, erkrankungsbedingte Symptome zu lindern, eine Verschlechterung der Lungenfunktion zu verhindern und die Lebensqualität zu steigern.

Die endoskopische Ventilimplantation erhielt 2003 die europäische Marktzulassung (CE-Zertifizierung), wurde aber 2008 von der FDA wegen Mangel an Wirksamkeit abgelehnt und wurde nun 2018 im Rahmen einer IDE/ Investigational Device Exemption Studie (Abschluss 2022) erneut in den US-amerikanischen Zulassungsprozess gebracht. Die frühen RCTs (VENT EU 2012 und VENT US 2010) und post-hoc Analysen zu unterschiedlichen PatientInnen Kohorten brachten wichtige Hinweise zur Selektion der PatientInnen. Die jüngeren Studien (BeLieVeR HIFi 2015, STELVIO 2015, IMPACT 2016) basieren auf eben den Erkenntnissen der strikteren PatientInnenselektion und zeigen daher klinisch relevante Ergebnisse.

In dem rezenten Cochrane Review (2017)[7] werden die Ergebnisse von 5 RCTs und 703 PatientInnen, wovon 433 mit endobronchialen Ventilen behandelt wurden, berichtet. 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) analysiert und zeigte in allen drei Funktionsbereichen nicht nur statistisch signifikante, sondern auch klinisch relevante Verbesserungen über den vordefinierten „minimal important differences“ (MID). Diese Ergebnisse müssen aber vor dem Hintergrund der breiten Konfidenzintervalle und Standardabweichungen mit Vorsicht interpretiert werden. Darüber hinaus wurde im Dez 2017 ein weiterer RCT (TRANSFORM) publiziert [8], der die Ergebnisse der im Cochrane Review analysierten 5 RCTs bestätigt.

Kein Unterschied zeigte sich dagegen bei der Mortalität.

Zu schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen kam es deutlich häufiger in der Interventionsgruppe: so wurden Pneumothorax (18-26%), Hospitalisierung wegen Exazerbation der COPD (12%), Pneumonie (6%), Ventil-Migration (12-14%) und Ventilentfernung (8-21%) beobachtet. Der post-interventionelle Pneumothorax ist aber nicht nur eine Hauptkomplikation, sondern auch ein Erfolgsparameter, da sie mit einer überdurchschnittlichen Volumenabnahme des behandelte Lungenlappens assoziiert ist [13, 14].

Als Kosten für die endobronchiale Implantation von Ventilen fallen zwischen 1.500 € und 1.700 € pro Ventil an: in der Regel werden 2-6 Ventile pro PatientIn benötigt.

Generell ist festzuhalten, dass die Nachbeobachtungsdauer in den kontrollierten Studien relativ kurz ist (zwischen 3 und 12 Monaten). Eine retrospektive Beobachtung von 33 PatientInnen über einen Zeitraum von 5 Jahren zeigte, dass in ausgewählten PatientInnen (vgl. unten), der Therapieerfolg auch anhaltend ist [15].

Ventilimplantation zielt auf Symptomlinderung, Lungenfunktionsaufrechterhaltung und Steigerung der Lebensqualität ab

**2003 EU-Marktzulassung
2008 US Ablehnung
2018 US erneute Einreichung: neue Erkenntnisse zur Selektion der Pts.**

**Cochrane Review 2017:
5 RCTs
433 mit EBV**

kein Unterschied: Mortalität

häufige SAE

2-6 Ventile pro PatientIn

**hoch-selektionierten
PatientInnengruppe**

Diese klinisch-relevanten Verbesserungen wurden in einer hoch-selektionierten PatientInnengruppe beobachtet. Prädiktoren für erfolgreiche Ventilimplantation sind [13].....bei PatientInnen

**keine/geringe
Kollateralventilation**

- ✿ mit intakter (vollständiger) interlobärer Fissur (Nachweis in der prä-interventionellen Dünnschicht-Computertomographie/HRCT) als Surrogat für
- ✿ Abwesenheit von Kollateralventilation,
- ✿ eine heterogene Emphysemverteilung, sowie
- ✿ ein korrekter vollständiger Verschluss der Bronchien.

**EBV nur bei
ausgewählten Pts nach
Aufklärung über SAE**

Auf Basis der vorliegenden klinischen Evidenzlage ist die endobronchiale Ventilimplantation nur zur Behandlung von hoch-selektionierten PatientInnen (durch ein mult-disziplinäres - in der Behandlung von Lungenemphysemen erfahrenes - Behandler-Team ausgewählt [16]) mit schwerem Lungenemphysem indiziert. Die PatientInnen müssen jedenfalls über die schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

5 Empfehlung

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird *nur mit Einschränkung* empfohlen. Sie sollte nur in hoch-spezialisierten Zentren durch entsprechende erfahrene klinische ExpertInnen durchgeführt werden.

nur in hoch-spezialisierten Zentren und durch erfahrene klinische ExpertInnen

In **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 5-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

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

Begründung:

Die vorhandene Evidenz *deutet darauf hin*, dass die untersuchte Intervention „endobronchiale Ventilimplantation bei ausgewählten PatientInnen mit schwerem Lungenemphysem“ *wirksamer, aber weniger sicher* ist als die medikamentöse Therapie.

größere Wirksamkeit, aber weniger sicher

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

derzeit laufende Studien

- ❖ **NCT01869205:** Korea; The Effect and Mechanism of Bronchoscopic Lung Volume Reduction by Endobronchial Valve in Korean Emphysema Patients, unkontrollierte Phase III Studie; (Pulmonx); 43 PatientInnen; abgeschlossen.
- ❖ **NCT01796392:** USA; Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema (LIBERATE Study) (LIBERATE), prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von endobronchialen Ventilimplantaten (Pulmonx); 190 PatientInnen; Fertigstellung im Dezember 2017, Follow-up 2022.
- ❖ **NCT01580215:** Deutschland; Long Term Follow up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema (LIVE), prospektive, multizentrische Kohortenstudie (Pulmonx); 628 PatientInnen; abgebrochen wegen Mangel an rekrutierten PatientInnen.
- ❖ **NCT02815683:** Niederlande, Bronchoscopic Emphysema Treatment in THE NetherLands (BREATHE-NL), prospektive Beobachtungsstudie, 500 PatientInnen; Fertigstellung 2021, resp. 2026.

FDA Zulassungsstudie

Die derzeitige Forschungstätigkeit zeigt ein anhaltendes Interesse am Gebiet der endobronchialen Ventilimplantation. Es ist anzunehmen, dass durch die derzeit laufenden Studien, aber auch das Niederländische Register (BREATHE-NL, vgl. oben) in den kommenden Jahren neue Informationen ins. auch Langzeitdaten generiert werden.

Informationsgewinn durch laufende Forschung

6 Literaturverzeichnis

1. Pulmonx News. Pulmonx submits Premarket Approval (PMA) Application to US FDA for Zephyr Endobronchial Valves as treatment for Emphysema. 2018 [07.02.2018]; Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20180109005951/en/Pulmonx-Submits-Premarket-Approval-PMA-Application-U.S>.
2. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem. unveröffentlicht: 2008.
3. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem. unveröffentlicht: 2009.
4. Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem. 2010.
5. Breuer J, Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem. 2014.
6. Wild C. Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem. unveröffentlicht: 2017.
7. van Agteren J, Hnin K, Grosser D, Carson K, BJ. S. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2(Feb 23).
8. Kemp S, Slebos D, 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):1535-43.
9. Imberger G, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. False-positive findings in Cochrane meta-analyses with and without application of trial sequential analysis: an empirical review. *BMJ Open*. 2016;6(8).
10. The Cochrane Collaboration. Repeated meta-analyses. 2018 [06.02.2018]; Available from: <http://methods.cochrane.org/repeated-meta-analyses>.
11. 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.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem. 2017.
13. Gompelmann D, Eberhard R, Herth F. Endoskopische Volumenreduktion bei COPD – eine kritische Bestandsaufnahme. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014;111(49):827-33.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k - Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). 2018.
15. Fiorelli A, Santoriello C, De Felice A, Ferrigno F, Carlucci A, De Ruberto E, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for heterogeneous emphysema: long-term results. *J Vis Surg*. 2017;3(170).
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. *Interventional procedures guidance [IPG600]*. 2017;Dec.

Appendix

Tabelle A-1: Risk of bias – study level (RCTs)

Trial	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias)		Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
			Patient	Medicinal personnel and other staff				
BelieVeR HIFI 2015	+	+	+	+	+	+	+	+
IMPACT 2016	+	+	-	-	?	+	+	+
STELVIO 2015	+	+	-	-	-	+	?	+
VENT EU 2012	?	?	-	-	?	+	+	?
VENT US 2010	?	?	-	-	?	+	+	?

Tabelle A-2: Quality of Evidence (GRADE)

Endobronchial coils + optimal medical care versus optimal medical care for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease						
Patient or population: Participants suffering from chronic obstructive pulmonary disease						
Setting: Hospital						
Intervention: Endobronchial coils + optimal medical care						
Comparison: Optimal medical care						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI or SD)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with optimal medical care	Risk with endobronchial coils				
% change from baseline in FEV ₁	The mean % change in FEV ₁ for optimal medical care ranged between -3.0% and 3.6%	The mean change in FEV ₁ in the intervention group was 10.88 more (95% CI, 5.20 to 16.55)	-	146 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
Mortality at end of follow-up	48 per 1,000	70 per 1,000	OR 1.49 (0.67 to 3.29)	461 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	
Units SGRQ change from baseline	The mean units SGRQ change for optimal medical care ranged between 0.25 and 1.5	The mean SGRQ change in the intervention group was 9.14 units fewer (95% CI, -11.59 to -6.70)	-	461 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
Change from baseline in lung function parameters other than FEV ₁	The mean L change in RV for optimal medical care ranged between -0.2 L and -0.1 L	The mean RV change in the intervention group was 0.32 L fewer (95% CI, -0.48 to -0.17 L)	-	461 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	The mean L change in TLC for optimal medical care was -0.09 L	The mean TLC change in the intervention group was 0.19 L fewer		146 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	
	The mean change in RV/TLC for optimal medical care ranged between -0.5 to 0	The mean change in RV/TLC in the intervention group was 3.74 fewer (95% CI -5.16 to -2.33)		415 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Meters change from baseline in 6MWD	The mean 6MWD change from baseline ranged between -23 meters and -3.2 meters	The mean 6MWD change from baseline in the intervention group was 30.85 meters more (-1.05 to 62.76 more)	-	461 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ⁵	
Adverse events at end of follow-up	230 per 1,000	391 per 1,000 (297 to 492)	OR 2.14 (1.41 to 3.23)	461 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Overall rates of adverse events were higher in the treatment condition compared to control. Lower respiratory tract infections, COPD exacerbations, pneumonia and pneumothorax were the most frequent adverse events
Cost effectiveness at end of follow-up	The mean costs in USD at end of follow-up for control was \$5,912.00 (SD 3,529.00)	The mean cost at end of follow-up in the intervention group was \$47,908.00 higher (\$47,879.00 to \$48,073.00)			⊕⊕⊕○ MODERATE ⁶	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; FEV₁: forced expired volume in one second; RV: Residual Volume; TLC: Total lung capacity; L: Liter; RCT: randomized controlled trial; 6MWD: Six-Minute Walking Distance; SMD: Standardized Mean Difference; MD: Mean Difference