

Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem

Systematischer Review –
2. Update 2010



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 020/ update 2010
ISSN online 1998-0469

Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem

Systematischer Review –
2. Update 2010



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Februar 2010

Projektteam

Projektbearbeitung: Dr. med. Anna Nachtnebel, MSc
Projektleitung: Dr.med. Anna Nachtnebel, MSc

Projektbeteiligung:

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons)
Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

Korrespondenz: Dr. med. Anna Nachtnebel, MSc, anna.nachtnebel@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden: Nachtnebel A.: Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem – Systematischer Review – Update 02/2010, Decision Support Document. 2010; 20/Update 2010

Interessenskonflikt

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

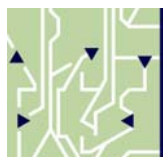
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 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 Document Nr. 020/ update 2010
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008 & Updates 2009.....	5
2 Update 2010.....	6
2.1 Literatursuche.....	6
2.2 Darstellung der Studienergebnisse	6
2.3 Beurteilung der Wirksamkeit & Sicherheit.....	8
2.4 Stärke der Evidenz.....	8
2.5 Diskussion.....	9
2.6 Empfehlung.....	9
3 Literaturverzeichnis.....	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Darstellung der Studienergebnisse (2010)	7
Tabelle 2.4-1: Profile of evidence –Comparative efficacy and safety of endobronchial valve implantation	8
Tabelle 2.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage.....	9

1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008 & Updates 2009

Die endobronchiale Ventilimplantation ist eine Alternative zur chirurgischen Lungenvolumsreduktion bei PatientInnen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Erst bei fortgeschrittenem Lungenemphysem mit nicht-tolerabler Kurzatmigkeit und nach Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten ist sie indiziert. Therapeutisches Ziel ist eine Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen.

Indikationsstellung & therapeutisches Ziel

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 Volumsverkleinerung dieser Emphysemareale erreicht, die Überblähung nimmt ab und erleichtert die Atmung.

Beschreibung der Leistung

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

Fragestellung des unveröffentlichten systematischen Review 2008 & Update 2009

Die endobronchiale Ventilimplantation wurde bereits 2008 in einem unveröffentlichten Review und 2009 in einem Update [1] klinisch untersucht. Die Evidenzlage war in beiden Berichten auf 9 unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien mit insgesamt 218 PatientInnen beschränkt. Zwar waren die Ergebnisse zwischen den Studien einigermaßen konsistent, die vorhandene Evidenz aber nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der Intervention beurteilen zu können.

2008 & 2009: 9 Vorher-Nachher Studien

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

kein Nachweis für klinisch relevante Besserung

Das vorliegende Update 2010 beschreibt die Studienlage und Evidenz seit Veröffentlichung des Updates 2009.

2 Update 2010

2.1 Literatursuche

Suchstrategie & Datenbanken

Das 2009 erstellte Update wird an dieser Stelle aktualisiert, d.h. es wird mittels gleicher/adaptierter Suchstrategie für die formulierte Fragestellung (PIKO) in den ausgewählten Datenbanken nach neuer Evidenz gesucht und eine neuerliche Evaluierung vorgenommen.

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2009-2010 und kontrollierte Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 19 bibliographische Zitate vor, vier weitere wurden durch Handsuche gefunden.

2.2 Darstellung der Studienergebnisse

keine unkontrollierten Studien

Nach Begutachtung der Literatur konnten keine kontrollierten Studien gefunden werden. Die bereits im Update 2009 erwähnte „Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial“ (VENT- Studie), eine randomisiert kontrollierte Studie, ist nach wie vor nicht in einem wissenschaftlichen Journal veröffentlicht. Es wurde daher keine weitere Studie aufgenommen und die folgenden Tabellen unverändert aus dem Update 2009 entnommen.

Tabelle 2.2-1: Darstellung der Studienergebnisse (2010)

Autor, Jahr, Referenznummer	Toma 2003	Sabanathan 2003	Snell 2003	Yim 2004	Venuta 2005	Hopkinson 2005	De Oliveira 2006	Wan 2006	Wood 2007
Land	UK	UK	AUS	HK	I	UK	BR	HK	USA
Sponsor	Wissenschaftlicher Fonds	Nicht ersichtlich	Nicht ersichtlich	Industrie	Industrie	Wissenschaftlicher Fonds, Industrie	Industrie	Nicht ersichtlich	Industrie
Studiendesign	Unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie								
Patientenanzahl	8	8	10	21	13	19	19	98	30
Ventile/Pat.	Ø 3	NV	Ø 7	Ø 4	Ø 4	NV	Ø 4	Ø 4	Ø 6
Alter Patienten	Ø 59 (43-69)	NV	51-69	NV	Ø 56 (32-71)	Ø 59	Ø 68 (51-88)	Ø 63	Ø 64 (42-78)
Dauer Eingriff	Ø 60 min (30-150)	Ø 67,5 min (30-90)	Ø 115 min (52-137)	NV	Ø 45 min (20-95)	NV	30-90 min	NV	Ø 65 min (15-125)
Beobachtungsdauer (Monate)	1	NV	1	3	3	1	24	3	6
Outcome 1 Monat* FEV ₁ **	+ 0,27 (p=0,03)	NV	+ 0,02 (n.s.)	+ 0,11 (n.s.)	+ 0,35 (p<0,01)	+ 0,09 (n.s.)	- 1,3 (n.s.)	NV	NV
6MWT***	NV	NV	+ 6 m (n.s.)	+ 55 m (p=0,01)	+ 152 m (p=0,01)	NV	+ 43 m (p=0,03)	NV	NV
Outcome 3 Mon.* FEV ₁ **	NV	NV	NV	+ 0,19 (p<0,01)	+ 0,25 (p=0,01)	NV	NV	+ 0,06 (p=0,01)	NV
6MWT***	NV	NV	NV	+ 70 m (p<0,01)	+ 187 m (p<0,01)	NV	NV	+ 37 m (p<0,01)	NV
SGRQ****	NV	NV	NV	+ 23 (p<0,01)	NV	NV	+ 4 (p=0,04)	NV	+ 7 (p=0,01)
Dropout-Rate	0/8	0/8	0/10	1/21	2/13	0/19	14/19	0/98	2/30
Komplikationen	2/8	NV	5/10	6/21	3/13	2/19	5/19	38/98	13/30

NV = keine Daten aus Studie ablesbar, n.s. = nicht signifikant

* Veränderung zwischen Messung präinterventionell und 1 Monat bzw. 3 Monaten danach; Verbesserungen sind mit +, Verschlechterungen mit – gekennzeichnet

** FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s (ein Maß für Lungenfunktion)

*** 6MWT = 6-min. walking test (6-minütiger Gehetest; misst, wie viele Meter die PatientInnen in 6 Minuten schaffen)

**** SGRQ = St George Respiratory Questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen für PatientInnen mit Atemproblemen)

2.3 Beurteilung der Wirksamkeit & Sicherheit

RCT Daten nur vom Hersteller publiziert

Da neuerlich keine kontrollierten Studien gefunden wurden, besteht die derzeitige Evidenz weiterhin aus 9 Vorher-Nachher Studien.

Einige Daten der VENT Studie sind zwar zugänglich, allerdings sind diese nur unvollständig und in einer vom Hersteller des Ventils verfassten Zusammenfassung verfügbar [2]. Die wichtigsten Ergebnisse werden im Folgenden zwar kurz dargestellt, sollten aber mit Zurückhaltung interpretiert werden.

statistisch signifikante Verbesserung für Interventionsgruppe...

321 PatientInnen wurden in einem 2:1 Verhältnis entweder zur Interventionsgruppe (endobronchiales Ventil) oder zur medikamentösen Kontrollgruppe randomisiert. Die Differenz der prozentuellen Änderung sowohl der Lungenfunktion (FEV1: +6,8%, p=0.002) als auch des 6 MWT (+5,8%, p=0.019) war nach 6 Monaten für die Interventionsgruppe statistisch signifikant besser als für die Kontrollgruppe [2]. Auch bei krankheitsspezifischen Parametern zur Messung der Lebensqualität (z.B. St. Georges Respiratory Questionnaire) fanden sich bessere Ergebnisse für die Interventionsgruppe. Komplikationen wurden nach 6 Monaten zunächst häufiger in der Ventilgruppe gefunden, nach einem Follow-up von 12 Monaten zeigte sich allerdings kein Unterschied mehr.

allerdings kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen

Im Studienprotokoll [3] war eine 15% Verbesserung des FEV1 und eine 20% Verbesserung der 6MWT Distanz als klinisch relevanter Unterschiede festgelegt worden. Trotz statistischer Signifikanz wurde keiner dieser klinisch relevanten Schwellenwerte erreicht [4].

2.4 Stärke der Evidenz

Re-Evaluierung erst nach der Publikation des RCT empfohlen

Anhand der vorliegenden Daten kann keine Einschätzung der methodischen Qualität der VENT Studie vorgenommen werden, sodass die vollständige Publikation der VENT Studie abzuwarten bleibt. Da auch keine weiteren kontrollierten Studien als neue Evidenz identifiziert werden konnten, unterscheidet sich die Beurteilung der Stärke der Evidenz unter Anwendung des Schemas der GRADE Working Group nicht vom Evidenzprofil aus dem Update 2009 und ist in Tab. 2 noch einmal dargestellt.

Tabelle 2.4-1: Profile of evidence –Comparative efficacy and safety of endobronchial valve implantation

Number of studies/ patients	Design	Methodological quality	Consistency of results	Immediacy	Size of effects	other modifying factors*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
comparative efficacy							
no evidence							
comparative safety							
no evidence							

*low rate of incidence or imprecise data; strong or very strong association; high risk of reporting bias; dose-response gradient; residual confounding plausible.

2.5 Diskussion

Publizierte Daten aus kontrollierten Studien zur endobronchialen Ventilimplantation sind weiter ausständig, sodass die beste verfügbare Evidenz nach wie vor lediglich aus Vorher-Nachher Studien besteht.

Daten aus RCTs weiterhin ausständig

Ergebnisse der bisher unpublizierten VENT-Studie, einer randomisiert kontrollierten Studie, sind in einer vom Hersteller verfassten Zusammenfassung auf der Homepage der „U.S. Food And Drug Administration“ (FDA) verfügbar [2].

Im Dezember 2008 kam die FDA zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der endobronchialen Ventilimplantation nicht bewiesen sei und lehnte das Verfahren ab. Ein potentieller Nutzen für bestimmte Patientensubgruppen sei zwar möglich, allerdings müsste dieser erst durch weitere Daten belegt werden [5].

FDA lehnt Verfahren ab

Die Schlussfolgerungen einer vom belgischen „Health Care Knowledge Centers“ verfassten systematische Übersichtsarbeit sind ähnlich: die derzeitige Datenlage belegt einen geringen klinischen Nutzen dem aber Bedenken bezüglich der Sicherheit des Verfahrens gegenüberzustellen sind [4]. Ob bestimmte PatientInnensubgruppen von diesem Verfahren profitieren könnten, muss erst in weiterführenden Studien geklärt werden.

potentieller Benefit für Subgruppen möglich, aber noch nicht etabliert

2.6 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird weiterhin *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um abschätzen zu können, ob die Leistung einen Netto-Nutzen für PatientInnen bringt. In Tab. 2.6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

nach wie vor keine Aufnahme in den Leistungskatalog

Tabelle 2.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

3 Literaturverzeichnis

1. Wild, C., *Endobronchiale Ventilimplantation beim Lungenemphysem - Update 2009*. 2009, LBI-HTA: Wien.
2. Emphasys Medical Inc., *Emphasys Zephyr Endobronchial Valve System Sponsor's Executive Summary*. 2008.
3. Strange, C., et al., *Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction*. BMC Pulmonary Medicine, 2007. 7: p. 10.
4. van Brabandt, H. and M. Neyt, *Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema. A rapid Health Technology Assessment*. 2009, Belgian Health Care Knowledge Centre,: Brussels.
5. U.S. Food and Drug Administration. *Anesthesiology and Respiratory Therapy Devices Panel Meeting*. 2008 [cited 2010 08.02.]; Available from:
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/AnesthesiologyandRespiratoryTherapyDevicesPanel/ucm123785.htm>.