

Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema

Abstract

Lung emphysema is a chronic, progressive and irreversible destruction of the lung tissue. Besides non-medical therapies and the well established medical treatment there are surgical and minimally invasive methods for lung volume reduction (LVR) to treat severe emphysema. This report deals with the effectiveness and cost-effectiveness of minimally invasive methods compared to other treatments for LVR in patients with lung emphysema. Furthermore, legal and ethical aspects are discussed.

No clear benefit of minimally invasive methods compared to surgical methods can be demonstrated based on the identified and included evidence. In order to assess the different methods for LVR regarding their relative effectiveness and safety in patients with lung emphysema direct comparative studies are necessary.

Keywords: bronchoscopy, obstructive lung diseases, lung volume reduction, lung volume reduction surgery, LVR, LVRS, pneumonectomy, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary emphysema

Daniela Pertl¹
Alexander Eisenmann¹
Ulrike Holzer¹
Anna-Theresa Renner¹
A. Valipour¹

¹ Gesundheit Österreich GmbH
(GÖG), Vienna, Austria

Summary

Health policy background

In German hospitals the incidence of treating lung emphysema was two cases per 100,000 inhabitants in 2011 (age standardised). In total 2,416 patients were classified as being affected by a lung emphysema. Patients with lung emphysema are often not visible in routine data because they are usually listed as patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Consequently, the incidence of COPD treatment is considerably higher (182 cases per 100,000 inhabitants in 2011). Based on estimations it can be assumed that currently 1,000,000 persons in Germany suffer from lung emphysema. Especially smokers over the age of 50 are affected. In 2011 1,257 deaths have been attributed to lung emphysema and 26,018 to COPD. This corresponds to the fifth most common cause of death in Germany.

The costs of a lung volume reduction (LVR) depend on the selected surgical or minimally invasive method. The reimbursement of an LVR is regulated in the German Entgeltkatalog (reimbursement catalogue) for diagnosis-related groups (DRG) for inpatient services. The LVR using endobronchial valves is the only minimally invasive endoscopic LVR that is regulated by the DRG-catalogue. Other minimally invasive techniques are currently not included in the catalogue, but hospitals can apply for reimbursement.

Scientific background

Lung emphysema is a chronic, progressive and irreversible destruction of the lung tissue with a hyperinflation of the alveoli distal to the bronchioli terminales. The development of a lung emphysema is influenced by endogenous (e.g. shortage of protease inhibitors, increased protease activity) and exogenous factors (e.g. tobacco smoking). The most common cause of lung emphysema is COPD, which is primarily caused by tobacco smoking and to a lesser extent by gases and vapours. Furthermore, a genetic disposition is supposed to play a role in the development of lung emphysema. In case of a suspect of lung emphysema, various pulmonary function tests are conducted to assess the condition of the lung. A high-resolution computer tomography of the lung is crucial in order to characterise the emphysema and to identify an adequate treatment strategy. Possible treatment methods for severe emphysema are non-medical therapies (e.g. tobacco smoking cessation, pulmonary rehabilitation, physiotherapy), the well-established medical treatment, as well as surgical and minimally invasive methods for LVR, such as valves, coils or hydrogel sealants. Minimally invasive methods to reduce a hyperinflated lung are continuously gaining relevance as they can avoid the complete opening of the thorax.

Legal and ethical aspects

Lung emphysema has considerable impact on the everyday and occupational life of the patients and their social surroundings. Supporting services as well as financial and in kind services, depending on the severity of the limitations, are defined by legislation and can be claimed before and after a lung volume reduction surgery. The patient selection for a LVR is especially sensitive as the surgery is a palliative treatment for severely ill patients.

Research questions

This report aims to assess the effectiveness and the costs of minimally invasive lung volume reduction surgery and discusses associated legal and ethical aspects. The following research questions are considered:

1. What is the effectiveness of minimally invasive procedures compared to other forms of LVR in patients with emphysema?
2. What is the cost-effectiveness of minimally invasive procedures compared to other forms of LVR in patients with emphysema?
3. What are the legal entitlements of patients after a LVR procedure in Germany?
4. Are there any ethical aspects that have to be considered when selecting suitable emphysema patients?
5. Are there any further legal or ethical aspects that have to be considered when conducting a minimally invasive LVR compared to other forms of LVR?

Methods

A systematic literature search in 34 international databases (e.g. MEDLINE and EMBASE) is conducted by linking different search terms, e.g. regarding different methods of LVR, the disease (lung emphysema), economics, study types as well as ethics and law. German and English publications are considered. No limitations are defined with respect to the year of publication. Additionally, the internet and the reference lists of the identified studies are searched systematically for relevant literature. The screening and selection of the abstracts and full texts are based on criteria defined ex ante. External and internal validity of the selected studies are assessed and presented according to a predefined set of criteria. In case of a lack of studies with high evidence grade, studies with a lower evidence grade are regarded. The quality of the studies regarding legal and ethical aspects is not assessed systematically.

Results

Based on the systematic literature search 2,257 abstracts are delivered. After the selection of relevant abstracts according to predefined selection criteria 182 full texts are ordered, of which 172 are available. Following the initial search an updated systematic search is conducted

and 190 additional abstracts are delivered. From the screened abstracts 27 studies are considered relevant of which 23 full texts are available. The additional, systematic internet search adds 59 relevant publications. After selection of the full texts, twelve publications are identified to answer the medical research question, five to assess the economic aspects and 27 to address the legal and ethical aspects.

Research question (1)

The available evidence (two randomized controlled multi-centre trials, RCT) shows that the use of unilateral endobronchial valves versus standard medical care achieves better results for the endpoints forced expiratory volume (FEV_1), physical ability measured by cycle ergometry, and self-assessed quality of life for patients with valve implantation (six and twelve months after intervention). The strength of evidence of these results is moderate. The effect on the six-minute walking test is unclear, as the study reports have contradicting results. The evidence strength for this endpoint is graded as low. One of the multi-center-RCT reports more favourable results regarding subjective dyspnoea after six months among patients undergoing LVR by endobronchial valves. The strength of evidence for this endpoint is graded as moderate. Study results regarding complications of endobronchial-valve therapy versus standard medical care are inconsistent and the grad of evidence is low. Contradictory results occur in patients with heterogenous emphysema, as patients with heterogenous emphysema benefit more from implantation of endobronchial valves in one trial, whereas in the other trial the heterogeneity does not influence the results considerably. This aspect has to be clarified in further trials. In conclusion, the bronchoscopic unilateral insertion of endobronchial valves is a safe treatment option, but the patient relevant added-value cannot be shown unambiguously as the results of the trials are contradictory.

One RCT comparing bronchoscopy with bilateral placement of valves in the upper lobe of the lung versus bronchoscopy without valve placement showed no significant differences regarding the lung function parameters (FEV_1 and total lung capacity), diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, carbon dioxide tension, dyspnoea, complications, self-assessed quality of life, health status and physical capacity (six-minute walking test) three months after the intervention. The evidence shows benefits of the valve implantation regarding oxygen tension, but disadvantages regarding residual volume, the ratio of the residual volume and the total lung capacity after three months. The strength of evidence is graded as moderate. In conclusion, bronchoscopy with bilateral implantation of valves in the upper lobe does not involve a higher risk than a bronchoscopy without implantation of valves. Neither does it however show any significant effects for the majority of the study population on the reported endpoints of the trial.

The available evidence (one RCT) on bronchoscopy with bilateral insertion of transbronchial stents (airway bypass) in the upper and lower lobe of the lung in patients with severe homogeneous emphysema does not give sufficient proof of positive medium- and long-term effects. If and how the observed results are a direct outcome of the intervention is unclear, as from one day after the surgery until six months after, the majority of the patients expectorated the stents, and the inserted stents lost their patency. Further research should aim to increase the durability and the retention period of the stents.

No sufficient evidence is available to evaluate the efficacy and safety of bronchoscopic thermal vapour ablation. Results from one uncontrolled intervention study show an improvement in FEV_1 , residual volume, six-minute walking test, self-assessed quality of life and subjective dyspnoea after six and twelve months. However, due to the missing control group, evidence is graded as low. Regarding the safety of the procedure, severe complications (mainly COPD exacerbations, pneumonia, acute respiratory disease, dyspnoea and cardiac insufficiency) occurred in about half of the patients within one year following the intervention. The strength of evidence for these safety endpoints is low as well.

Available evidence (one RCT and two prospective controlled intervention studies) does not show significant differences in the endpoints of length of surgery, complications, post-surgery pain, length of stay in intensive care unit, mortality after one and three months, need for mechanical ventilation after one month, FEV_1 after 24 months, living independently after four, twelve and 24 months and six-minute walking test after twelve and 24 months when comparing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with median sternotomy (MS). VATS is associated with benefits regarding the endpoints hospital length of stay and living independently one month after the surgery. However, after twelve months the MS shows benefits regarding the endpoints need to reoperate for air leaks, hypoxemia and FEV_1 . The strength of evidence of the above mentioned endpoints is graded as moderate. In conclusion, safety and efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and MS in bilateral severe emphysema patients are similar. No general advantage of one method over the other can be reported based on the investigated endpoints as the intervention effects of both methods are heterogeneous.

The effectiveness of a staged thoracoscopy (two separately conducted VATS) regarding the endpoints FEV_1 , residual volume, six-minute walking test, oxygen partial pressure (pO_2), diffusion capacity of the lung for carbon monoxide was not higher than that of a single bilateral LVR by MS. The same holds for the complications (mortality, air leaks, pneumonia, pneumothorax, need for ventilation) one year after the intervention. The evidence grade is regarded as low. Based on the identified literature, no relevant benefit of a staged VATS compared to a single bilateral LVR can be reported.

The interventions LVR using an endoscopic stapler (without resection of lung tissue) and LVR with resection

of lung tissues (standard procedure) show similar effects on FEV₁, six-minute walking test and subjective dyspnoea as well as prevalence of air leaks lasting more than seven days and two-year-survival rate in a non-randomized, controlled intervention study. The non-resectional method shortens the length of the surgery, of the anesthesia and of the hospital stay. The evidence grade for all endpoints is rated as low. Only one study on LVR with application of an endoscopic stapler without resection exists which shows no benefits compared to an LVR with resection. Hence, there is a need for further research on this subject. The available evidence (one RCT) on unilateral VATS using a laser to shrink the lung tissue versus unilateral VATS with resection of the lung tissue followed by stapling in patients with diffuse emphysema shows benefits of the former technique for the endpoints dyspnoea, need for oxygen and life quality after six months. The latter technique is associated with greater improvements in lung function parameters (FEV₁, forced vital capacity [FVC]) and delayed pneumothorax after four and six months. The strength of evidence is rated as moderate. No difference can be detected regarding operating time, hospital stay, air leaks persisting more than seven days, respiratory failure or deaths during the hospital stay. However, the evidence grade for these endpoints is low. Until now, the comparative effects of unilateral VATS using a laser to shrink the lung tissue and unilateral VATS with resection of the lung tissue followed by stapling have not been investigated in many studies. Direct comparison shows no clear benefit of one technique over the other. Furthermore, the complications that might occur are still undetermined.

Research question (2)

No full economic evaluations answering the economic research question on the cost-effectiveness of methods for LVR have been published. The included studies only mention the costs of different minimally invasive LVR procedures briefly but no in-depth analysis is provided. These studies mention that the cost of an endobronchial one-way valve lies between 2,200 and 5,000 Euro. The costs of a minimally invasive endoscopic procedure in general (one-way valves, hydrogel vapour, and transbronchial stents) are estimated to range from 12,000 to 20,000 US-Dollar (around 8,800 to 14,700 Euro) per operation.

Research question (3)

Depending on the grade of disability and/or need for care after a LVR patients are entitled to rehabilitation measures, financial benefits (sickness benefits, support sickness benefits, transitional allowance, travel allowance, reimbursement for domestic help and child care, long term care allowance) as well as benefits in kind such as extended home care.

Research question (4)

Possible ethical considerations regarding patient selection arise from the findings of a large-scale clinical trial that shows that surgical LVR (MS and VATS) is especially effective in patients with predominantly upper lobe emphysema and low preoperative physical capability (compared to medical therapy). Based on this, a surgical LVR is mainly recommended for this patient group. A clinical trial on minimally invasive endoscopic LVR for this patient group might be ethically questionable under the assumption that a minimally invasive procedure is less risky and at least as effective as the surgical LVR. This concern is based on the need for clinical and societal equipoise when conducting a clinical trial; this means that there must be clinical and societal uncertainty about the superiority of one intervention over the other to justify a clinical trial.

Research question (5)

Further legal and ethical aspects of minimally invasive interventions compared to other methods of LVR that should be regarded are: the duty of the physician to inform the patient, informed consent, and the issue of smoking cessation.

Discussion

Currently various methods are used for LVR without an established gold standard of treatment. Further research to improve and optimise patient selection is needed in order to achieve broader effectiveness. As there is no standardised method for LVR, it should also be investigated to what extent the experience of the surgeon and/or the surgical team affects the intervention outcomes. This HTA-report could not identify relevant studies on LVR using coils or hydrogel vapour that fulfilled the inclusion criteria. Hence, there is need for further research on these two techniques.

Complete cost-effectiveness studies are to be expected only after the clinical effectiveness of minimally invasive endoscopic methods for LVR is proven. To estimate the costs and effects of minimally invasive LVR over a longer period of time, health economic modelling is necessary. Based on the currently available data on the long-term effects of the intervention these estimations are subject to great parameter uncertainty, which would lead to a low robustness of the results.

Conclusions/Recommendations

Based on the identified and included evidence no clear benefit of minimally invasive methods (VATS, valves, stents, vapour ablation) compared to surgical methods (MS) can be demonstrated. However, it should be noted that appropriate studies have only been available for the comparison of VATS (minimally invasive, surgical LVR) and MS (surgical LVR). In order to thoroughly assess the

relative effectiveness and safety of different methods for LVR among patients with lung emphysema direct comparative studies are necessary.

It should be noted, that patients – depending on their disease pattern and the localisation of the emphysema – are not always suitable for all different kinds of LVR. It is possible that patients who were not considered suitable for surgical LVR might be treated with minimally invasive endoscopic methods.

Further research is needed to ascertain which intervention for LVR (surgical, minimally invasive surgical or minimally invasive endoscopic LVR) is most effective for which disease pattern (heterogeneous, homogeneous, diffuse emphysema) taking into account the localisation of the emphysema (uni- and bilateral, upper- and lower-lobe) and other patient characteristics. Current trials show promising results for minimally invasive methods, if the right patient group is selected (responders versus non-responders).

The economic evidence on minimally invasive endoscopic interventions for LVR is qualitatively and quantitatively insufficient. So far, there is a complete lack of health economic models that could depict the long-term costs and effects of these interventions.

Notes

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Corresponding author:

Daniela Pertl
Gesundheit Österreich GmbH, Stubenring 6, 1010 Vienna, Austria
Daniela.Pertl@goeg.at

Please cite as

Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT, Valipour A. Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *GMS Health Technol Assess.* 2014;10:Doc01. DOI: 10.3205/hta000117, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001174

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000117.shtml>

Published: 2014-10-01

The complete HTA Report in German language can be found online at: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf

Copyright

©2014 Pertl et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem

Zusammenfassung

Unter einem Lungenemphysem ist eine chronische, stetig voranschreitende und unwiderrufliche Zerstörung der Struktur des Lungengewebes zu verstehen. Neben nicht-medikamentösen Therapien und der etablierten medikamentösen Therapie stehen chirurgische und minimalinvasive Methoden zur Lungenvolumenreduktion bei fortgeschrittener Erkrankung als mögliche Behandlungsformen zur Verfügung.

Der vorliegende Bericht behandelt die Effektivität und die Kosteneffizienz minimalinvasiver Verfahren im Vergleich zu anderen Verfahren, die zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem angewandt werden, und diskutiert damit zusammenhängende ethische und rechtliche Fragestellungen.

Anhand der identifizierten eingeschlossenen Evidenz kann derzeit kein klarer Mehrwert der minimalinvasiven Verfahren gegenüber den chirurgischen nachgewiesen werden. Um die unterschiedlichen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem qualitätsgesichert hinsichtlich ihrer relativen Wirksamkeit und Sicherheit zu beurteilen, sind direkte Vergleichsstudien erforderlich.

Schlüsselwörter: Bronchoskopie, chirurgische Lungenvolumenreduktion, obstruktive Lungenkrankheiten, chronisch obstruktive Lungenkrankheiten, Lungenvolumenreduktion, LVR, LVRS, Pneumorektomie, pulmonales Emphysem

Daniela Pertl¹
Alexander Eisenmann¹
Ulrike Holzer¹
Anna-Theresa Renner¹
A. Valipour¹

¹ Gesundheit Österreich
GmbH, Wien, Österreich

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

In deutschen Krankenhäusern lag die Inzidenz der Behandlungen eines Lungenemphysems 2011 bei zwei Fällen pro 100.000 Einwohner (altersstandardisiert). Insgesamt wurden 2.416 Patienten als an einem Emphysem leidend klassifiziert. Häufig erscheinen Patienten mit Lungenemphysem in den Diagnosedaten der Krankenanstalten nicht als solche, da sie in der Regel als Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) gelistet werden. Die Inzidenzrate der Behandlung von COPD ist dementsprechend wesentlich höher als jene des Lungenemphysems (182 Fälle pro 100.000 Einwohner 2011). Laut Schätzungen ist davon auszugehen, dass in der gesamten Bundesrepublik derzeit rund 1.000.000 Menschen ein Lungenemphysem haben. Besonders betroffen sind Raucher ab dem 50. Lebensjahr. 2011 wurden 1.257 Todesfälle auf ein Lungenemphysem zurückgeführt, während COPD in 26.018 Fällen als Todesursache angeführt wurde und somit den fünfthäufigsten Grund für ein Ableben in Deutschland bildet.

Die Kosten einer Lungenvolumenreduktion (LVR) hängen grundsätzlich von der gewählten chirurgischen oder minimalinvasiven Methode ab. Die Vergütung der LVR ist im deutschen Entgeltkatalog für diagnosebezogene Fallgruppen (DRG) für stationäre Leistungen geregelt. Die LVR mittels eines endobronchialen Klappensystems (Ventile) ist derzeit die einzige minimalinvasive endoskopische LVR, die im DRG-Katalog geregelt ist. Andere minimalinvasive Verfahren finden sich nicht im Entgeltkatalog, von den einzelnen Krankenanstalten kann für diese Methoden ein Antrag auf Zusatzvergütung eingebracht werden.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Unter einem Lungenemphysem ist eine chronische, stetig voranschreitende und unwiderrufliche Zerstörung der Struktur des Lungengewebes mit Erweiterung der Lufträume distal der Endverzweigungen der Luftwege zu verstehen. Bei der Entstehung eines Lungenemphysems wirken endogene (z.B. Proteaseinhibitormangel, verstärkte Proteasenaktivität) und exogene Faktoren (z.B. Zigarettenrauchen) zusammen. Häufigste Ursache eines Lungenemphysems ist die COPD, die hauptsächlich durch Zigarettenrauch sowie zu einem geringeren Teil durch Gase und Stäube ausgelöst wird. Darüber hinaus ist eine genetische Disposition anzunehmen. Bei Verdacht auf ein Lungenemphysem wird mittels verschiedener Lungenfunktionstests der Zustand der Lunge erfasst. Eine hochauflösende Computertomografie der Lunge ist erforderlich, um das Emphysem zu charakterisieren und die Therapie darauf abzustimmen. Als mögliche Behandlungsformen bei fortgeschrittener Erkrankung stehen neben nicht-medikamentösen Therapien (z.B. Tabak-Rauchentwöhnung, pulmonale Rehabilitation, Physiotherapie) und der etablierten medikamentösen Therapie chirurgische und

minimalinvasive Methoden zur LVR zur Verfügung, wie z.B. Ventile, Coils oder Hydrogelschaum. Diese Methoden gewinnen zunehmend an Bedeutung. Der Brustkorb muss nicht mehr vollständig geöffnet, die überblähte Lunge kann mittels minimalinvasiver Verfahren behandelt werden. Der Therapieerfolg bei minimalinvasiven Methoden zur LVR ist von der Patientenselektion für das jeweilige Verfahren abhängig.

Rechtliche und ethische Aspekte

Ein Lungenemphysem hat erheblichen Einfluss auf das Alltags- und Berufsleben des Betroffenen sowie seines sozialen Umfelds. Emphysempatienten können vor, aber auch nach erfolgter LVR gesetzlich geregelte Unterstützungsleistungen sowie je nach Grad der Einschränkung Geld- und Sachleistungen nach dem Pflegegesetz in Anspruch nehmen. Da die LVR ein palliativer Eingriff für schwererkrankte Emphysempatienten ist, stellt die Auswahl von geeigneten Patienten eine schwierige Entscheidung für den behandelnden Arzt dar.

Forschungsfragen

Der vorliegende Bericht geht zum einen der Effektivität minimalinvasiver Verfahren zur LVR bei Patienten mit Lungenemphysem nach, betrachtet zum anderen die Kosten minimalinvasiver Verfahren zur LVR und diskutiert damit zusammenhängende ethische und rechtliche Fragestellungen.

Folgende Forschungsfragen werden operationalisiert:

1. Wie ist die Effektivität minimalinvasiver Verfahren im Vergleich zu anderen Verfahren, die zur LVR bei Patienten mit Lungenemphysem angewandt werden, zu bewerten?
2. Welche Kosteneffizienz zeigen minimalinvasive Verfahren im Vergleich zu anderen Verfahren zur LVR bei Patienten mit Lungenemphysem?
3. Welche Ansprüche (z.B. Rehabilitationsmaßnahmen, Hilfsmittel, Behinderungsgrad, Pflegegeld usw.) haben Patienten nach einer LVR in Deutschland?
4. Gibt es bei einer LVR mögliche ethische Bedenken in Hinblick auf die Auswahl von geeigneten Emphysempatienten?
5. Welche ethischen und rechtlichen Aspekte sind darüber hinaus bei der Anwendung minimalinvasiver Verfahren im Vergleich zu anderen Verfahren der LVR bei Patienten mit Lungenemphysem zu berücksichtigen?

Methodik

Es werden eine systematische Literatursuche sowie eine Aktualisierung dieser Suche in 34 internationalen Datenbanken durchgeführt (u.a. MEDLINE und EMBASE) mittels Verknüpfung von Suchbegriffen u.a. zu Verfahren zur LVR, zur Erkrankung (Lungenemphysem), zur Ökonomie, zu

Studientypen sowie zu Ethik und Recht. Es werden deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt. Eine Einschränkung des Publikationszeitraums erfolgt nicht. Ergänzend werden eine systematische Suche im Internet durchgeführt und Referenzlisten geprüft. Die Selektion der Zusammenfassungen und Volltexte erfolgt anhand vorab definierter Kriterien. Für die Beurteilung der Studienqualität werden einerseits die interne (das Biasrisiko) und andererseits die externe Validität (die Anwendbarkeit von Studienergebnissen auf Patienten außerhalb der Studienpopulation) bewertet. Dafür werden vorab definierte Kriterien herangezogen. Liegen keine entsprechenden Studien mit hohem Evidenzgrad vor, wird auf Studien mit niedrigerem Evidenzgrad zurückgegriffen. Für die ethischen und rechtlichen Fragestellungen entfällt eine Bewertung der Studienqualität in dieser Form.

Ergebnisse

Aufgrund der systematischen Literatursuche werden 2.257 Zusammenfassungen geliefert. Nach einer Selektion der Zusammenfassungen anhand vorab definierter Selektionskriterien werden 183 Volltexte bestellt, davon werden 172 zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der Aktualisierung der Literatursuche werden 190 Zusammenfassungen bestellt und geliefert. Nach Erstselektion werden 27 Volltexte bestellt, davon werden 23 geliefert. Durch die systematische Internetsuche werden 59 Publikationen ergänzt.

Nach der Selektion der Volltexte werden zwölf Publikationen für die medizinische Bewertung herangezogen, fünf Artikel werden zur Beantwortung der ökonomischen Fragestellung verwendet und 27 Texte der Bearbeitung ethischer und rechtlicher Aspekte zugeordnet.

Forschungsfrage (1)

Die vorliegende Evidenz (zwei randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studien [randomisierte kontrollierte Studie = RCT]) zeigt hinsichtlich des Einsatzes von unilateralen endobronchialen Ventilen versus einer medikamentösen Standardtherapie für die Endpunkte forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde ($FEV_{1,}$), Leistungsfähigkeit im Rahmen der Fahrradergometrie sowie selbstberichtete Lebensqualität bessere Ergebnisse für Patienten, denen Ventile eingesetzt wurden (sowohl sechs als auch zwölf Monate nach dem Eingriff). Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse ist moderat. Hinsichtlich des Endpunkts Sechs-Minuten-Gehtest ist der Effekt hingegen unklar, da die Studien hierzu widersprüchliche Ergebnisse berichten. Die Stärke der Evidenz für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft. Eine der Multicenter-Studien zeigt für den Endpunkt subjektive Atemnot im sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraum bessere Werte für Patienten nach dem Einsatz der Ventile. Die Stärke der Evidenz für dieses Ergebnis ist moderat. Hinsichtlich der Häufigkeit von Komplikationen beim Einsatz von unilateralen endobronchialen Ventilen im Vergleich

zur medikamentösen Therapie liegen uneinheitliche Studienergebnisse vor, und die Stärke der Evidenz ist niedrig. Widersprüchliche Resultate zeigen sich bei Patienten mit höhergradig heterogenem Emphysem. Sie profitieren in einer Studie von der Behandlung mit Ventilen mehr als Patienten mit einer weniger stark ausgeprägten Emphysem-Heterogenität. In einer anderen Studie werden die beobachteten positiven Effekte der Ventile vom Ausmaß der Heterogenität der Emphyseme nicht maßgeblich beeinflusst. Dieser Aspekt ist in weiteren Studien zu klären.

Zusammengefasst ist der bronchoskopische Einsatz von unilateralen endobronchialen Ventilen eine sichere Therapieoption, jedoch kann der patientenrelevante Nutzen aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Bei der Bronchoskopie mit bilateralem Einbringen von Ventilen in den Oberlappen versus Bronchoskopie ohne Einbringen von Ventilen bei schwerem Emphysem zeigt ein RCT keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Lungenfunktionsparameter ($FEV_{1,}$ Totale Lungenkapazität [TLC]), Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, Kohlenstoffpartialdruck, Atemnot, Komplikationen, selbstberichtete Lebensqualität, Gesundheitszustand sowie körperliche Belastungskapazität (Sechs-Minuten-Gehtest) drei Monate nach dem Eingriff. Die Stärke der Evidenz ist als moderat zu beurteilen. Hinsichtlich des Endpunkts Sauerstoffpartialdruck zeigt die Evidenz Vorteile, hinsichtlich des Endpunkts Residualvolumen sowie des Verhältnisses Residualvolumen zu Lungenkapazität jedoch Nachteile bei Einbringen von Ventilen gegenüber Nicht-Einbringen von Ventilen drei Monate nach dem Eingriff, wobei die Stärke der Evidenz als moderat zu beurteilen ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Bronchoskopie mit bilateralem Einbringen von Ventilen in den Oberlappen versus Bronchoskopie ohne Einbringen von Ventilen kein erhöhtes Sicherheitsrisiko in sich birgt, jedoch in Bezug auf die untersuchten Endpunkte für die meisten Patienten nicht wirksam ist.

Vorliegende Evidenz (ein RCT) zeigt keine ausreichend belegten mittel- bzw. langfristigen Effekte, die erkennen lassen, ob es vorteilhaft ist, eine Bronchoskopie mit bilateralem Einsetzen von transbronchialen Stents in Ober- und Unterlappen bei schwerem homogenem Emphysem durchzuführen. Ob und wie weit beobachtete Ergebnisse auf die Intervention zurückgeführt werden können, ist unklar, da ab dem ersten Tag nach dem Eingriff bis sechs Monate nach dem Eingriff bei einem Großteil der Patienten Stents ausgehustet wurden und sich die Durchgängigkeit der eingesetzten Stents verringert hat. Weitere Forschung in Richtung Verbesserung der Durchgängigkeit und längerfristiger Verbleibdauer der Stents in der Lunge ist zu betreiben.

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der bronchoskopischen thermischen Dampfablation liegt keine ausreichende Studienevidenz vor. Die Ergebnisse einer unkontrollierten Interventionsstudie zeigen für den sechs- und den zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeit-

raum eine Verbesserung hinsichtlich FEV₁, Residualvolumens, Sechs-Minuten-Gehtests, selbstberichteter Lebensqualität und subjektiver Atemnot nach der Anwendung der Dampfablation, jedoch ist die Evidenzstärke dieser Ergebnisse aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe niedrig. Hinsichtlich der Sicherheit werden schwerwiegende Komplikationen (v.a. COPD-Exazerbation, Pneumonie, Atemwegsinfekt, Atemnot, Herzinsuffizienz) bei etwa der Hälfte der Patienten im einjährigen Nachbeobachtungszeitraum festgestellt. Die Stärke der Evidenz ist für diese Endpunkte ebenfalls niedrig.

Vorliegende Evidenz (ein RCT und zwei prospektive kontrollierte Interventionsstudien) zeigt hinsichtlich der Intervention Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) versus Mediane Sternotomie (MS) bei bilateralem schwerem Emphysem keine wesentlichen Unterschiede für die Endpunkte Operationsdauer, Komplikationen, postoperative Schmerzen, Aufenthaltsdauer in Intensivabteilung, Mortalität nach einem Monat bzw. nach drei Monaten, Bedarf an mechanischer Beatmung nach einem Monat, FEV₁ nach 24 Monaten, unabhängige Lebensführung nach vier, zwölf bzw. 24 Monaten und Sechs-Minuten-Gehtest nach zwölf bzw. 24 Monaten. Vorteile zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausaufenthaltsdauer und unabhängige Lebensführung einen Monat nach dem Eingriff bei der Durchführung einer VATS. Jedoch weist die Intervention MS nach zwölf Monaten bessere Ergebnisse auf hinsichtlich der Endpunkte Durchführung von Re-Operationen aufgrund von Luftfisteln, Auftreten von Hypoxämie und FEV₁. Die Stärke der Evidenz für oben erwähnte Endpunkte ist als moderat einzustufen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die VATS und die MS bei bilateralem schwerem Emphysem jeweils eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zeigen, ein verallgemeinerbarer Vorteil für die Durchführung einer VATS oder MS kann aufgrund der untersuchten Endpunkte und der jeweils heterogenen Interventionseffekte für keine der beiden verglichenen Interventionen festgestellt werden.

Die vorliegende Evidenz (eine nicht randomisierte Interventionsstudie) zeigt im Vergleich der gestuften LVR (zwei separate unilaterale VATS) versus bilateraler Eingriff zur LVR mittels MS hinsichtlich Wirksamkeit (Endpunkte FEV₁, Residualvolumen, Sechs-Minuten-Gehtest, Sauerstoffpartialdruck, Kohlenstoffpartialdruck, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid) und Komplikationsrate (Mortalität, Luftfisteln, Pneumonie, Pneumothorax, Beatmungsbedarf) im einjährigen Nachbeobachtungszeitraum keine Unterschiede. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.

Insgesamt kann auf Basis der identifizierten Literatur für die gestufte VATS kein relevanter Vorteil gegenüber einer einzelnen bilateralen LVR mittels MS nachgewiesen werden.

Die Interventionen LVR durch Klammerung von Lungengewebe (ohne Resektion von Lungengewebe) versus LVR mit Resektion von Lungengewebe (Standardverfahren) zeigen im Rahmen einer nicht randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie gleiche Verbesserungen hinsichtlich FEV₁, Sechs-Minuten-Gehtests und subjektiver

Atemnot sowie keine Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit von Luftfisteln, die länger als sieben Tage bestehen, und auf die Zwei-Jahres-Überlebensrate. Für die nicht-resektionale LVR verkürzen sich die Operations-, die Anästhesie- und die Krankenhausaufenthaltsdauer. Für sämtliche Studienendpunkte ist die Stärke der Evidenz niedrig.

Zusammengefasst liegt zur LVR mittels Klammerung ohne Resektion von Lungengewebe nur ein Einzelbefund vor, der keine Vorteile gegenüber LVR mit Resektion von Lungengewebe liefert, weshalb für diese Intervention weiterer Forschungsbedarf gegeben ist.

Vorliegende Evidenz (ein RCT) zeigt für die Interventionen unilaterale VATS unter Verwendung eines Lasers zur Schrumpfung des Lungengewebes versus unilaterale VATS mit Resektion des Lungengewebes und anschließendem Klammerverschluss bei diffusem Emphysem Verbesserungen hinsichtlich der Endpunkte Atemnot, Bedarf an Sauerstoff und Lebensqualität nach sechs Monaten. Hinsichtlich der Endpunkte Lungenfunktionsparameter (FEV₁, Forcierte Vitalkapazität [FVC]) und Auftreten eines verzögerten Pneumothorax zeigt die VATS mit Resektion und Klammerverschluss nach sechs bzw. vier Monaten Vorteile. Die Stärke der Evidenz ist moderat. Keine Unterschiede lassen sich hinsichtlich der Endpunkte Operationsdauer, Krankenhausaufenthalt, Vorliegen von Luftfisteln (air leaks), die länger als sieben Tage bestehen, respiratorisches Versagen oder Todesfall während des Krankenhausaufenthalts zwischen den Interventionen feststellen, jedoch ist die Stärke der Evidenz für diese Endpunkte niedrig.

Die unilaterale VATS unter Verwendung eines Lasers zur Schrumpfung des Lungengewebes sowie die unilaterale VATS mit Resektion des Lungengewebes und anschließendem Klammerverschluss bei diffusem Emphysem wurden in Studien bisher kaum untersucht. Im direkten Vergleich konnte für keines der beiden Verfahren deutliche Vorteile nachgewiesen werden, darüber hinaus ist das Komplikationsprofil beider Verfahren unklar.

Forschungsfrage (2)

Zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfrage liegen keine vollständigen ökonomischen Evaluationen vor, wodurch keine Aussagen zur Kosteneffizienz von Verfahren zur LVR abgeleitet werden können. In den eingeschlossenen Studien werden lediglich Kosten verschiedener minimalinvasiver Verfahren zur LVR erwähnt. Aus diesen Studien geht hervor, dass pro eingesetztem endobronchialen Einwegventil Kosten zwischen 2.200 und 5.500 Euro anfallen. Die Kosten von minimalinvasiven endoskopischen Verfahren im Allgemeinen (Einwegventile, Hydrogelschaum, transbronchiale Stents) werden auf 12.000 bis 20.000 US-Dollar (ca. 8.800 bis 14.700 Euro) pro Operation geschätzt.

Forschungsfrage (3)

Je nach Grad der Behinderung bzw. der Pflegebedürftigkeit haben Patienten nach einer LVR Anspruch auf Rehabilitationsmaßnahmen, finanzielle Leistungen (Kranken-, Versorgungskranken-, Übergangs- oder Pflegegeld, Reisekosten, Kosten für eine Haushaltshilfe oder die Kinderbetreuung), aber auch auf Sachleistungen wie häusliche Pflegehilfe.

Forschungsfrage (4)

Mögliche ethische Bedenken in Hinblick auf die Auswahl von geeigneten Emphysepatienten für eine LVR ergeben sich auf Basis einer großangelegten klinischen Studie, die zeigt, dass die chirurgische LVR (MS und VATS) besonders wirksam an Patienten ist, bei denen vorwiegend der Lungenoberlappen betroffen ist und deren präoperatives körperliches Belastungsniveau niedrig ist (im Vergleich zur medikamentösen Therapie). Aus diesem Grund wird eine chirurgische LVR derzeit vor allem diesen Emphysepatienten nahegelegt. Ethisch bedenklich könnte die Durchführung einer klinischen Studie zu minimalinvasiven endoskopischen Verfahren für diese Subgruppe sein, da deren Nutzen-Risiko-Verhältnis sich schon bei der chirurgischen LVR als günstig erwies, und unter der Annahme, dass diese Verfahren risikoärmer, aber zumindest gleich wirksam sind, wie es die chirurgische LVR ist. Basis für diese Bedenken ist die Notwendigkeit von klinischer und gesellschaftlicher Equipose bei der Durchführung einer Studie; das bedeutet, es muss sowohl fachliche als auch gesellschaftliche Unsicherheit hinsichtlich der Überlegenheit eines Verfahrens gegenüber einem anderen bestehen.

Forschungsfrage (5)

Bei der Anwendung minimalinvasiver Verfahren im Vergleich zu anderen Verfahren der LVR bei Patienten mit Lungenemphysem zu berücksichtigen sind darüber hinaus die rechtlichen und ethischen Aspekte der Einwilligung des Patienten und die Aufklärungspflicht sowie die Raucherentwöhnung.

Diskussion

Der vorliegende HTA-Bericht (HTA = Health Technology Assessment) macht deutlich, dass derzeit mehrere unterschiedliche Interventionen bezüglich der LVR bei Patienten mit Lungenemphysem zum Einsatz kommen und kein Behandlungsstandard etabliert ist. Es ist weitere Forschung zum Thema Verbesserung und Optimierung der Patientenselektion zu betreiben, um eine breitere Effektivität zu erreichen. Da es wenige standardisierte Verfahren zur LVR gibt, sollte zusätzlich überprüft werden, inwieweit die Erfahrung des Operateurs bzw. Operationsteams mit dem jeweiligen Verfahren einen Einfluss auf die Interventionseffekte hat. Im vorliegenden HTA-Bericht konnten keine den Einschlusskriterien entsprechenden Studien

zu den Interventionen Coils (Spiralen) und Hydrogelschaum identifiziert werden, daraus ist weiterer Forschungsbedarf abzuleiten.

Erst wenn die klinische Effektivität minimalinvasiver endoskopischer Verfahren zur LVR nachgewiesen werden kann, sind umfassende Kosteneffektivitätsstudien zu erwarten. Um die Kosten und Effekte einer minimalinvasiven LVR über einen längeren Zeithorizont abschätzen zu können, sind gesundheitsökonomische Modellierungen nötig. Diese sind bei der derzeitigen Datenlage zu den Langzeitfolgen allerdings mit großer Parameterunsicherheit verbunden, was zu einer geringen Robustheit der Ergebnisse führen dürfte.

Schlussfolgerung/Empfehlung

Anhand der identifizierten eingeschlossenen Evidenz des vorliegenden Berichts kann derzeit kein klarer Mehrwert der minimalinvasiven Verfahren (VATS, Ventile, Stents, Dampfablation) gegenüber dem chirurgischen (MS) nachgewiesen werden, jedoch ist dabei zu berücksichtigen, dass nur für den Vergleich VATS (minimalinvasive chirurgische LVR) versus MS (chirurgische LVR) geeignete Studien identifiziert werden konnten. Um die unterschiedlichen Verfahren zur LVR (medikamentöse Therapie, chirurgische bzw. minimalinvasive endoskopische LVR) bei Patienten mit Lungenemphysem qualitätsgesichert hinsichtlich ihrer relativen Wirksamkeit und Sicherheit zu beurteilen, sind mehr direkte Vergleichsstudien erforderlich.

Dabei ist festzuhalten, dass die zu behandelnden Patienten aufgrund ihres Krankheitsbilds und der Lokalisation des Emphysems nicht für alle Verfahren der LVR geeignet sind; beispielsweise können mittels minimalinvasiver endoskopischer Verfahren auch Patienten behandelt werden, die sich nicht für eine chirurgische Intervention eignen würden.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um herauszufinden, welche Interventionen (chirurgische, minimalinvasive chirurgische oder minimalinvasive endoskopische LVR) für welches Krankheitsbild (heterogenes, homogenes, diffuses Emphysem) unter Berücksichtigung der jeweiligen Lokalisation des Emphysems (uni- sowie bilateral, Ober- bzw. Unterlappen) für welche Patientencharakteristika das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis liefert. So zeigen aktuelle Studien zur minimalinvasiven endoskopischen LVR vielsprechende Ergebnisse, wenn für dieses Verfahren geeignete Patienten ausgewählt werden (Responder bzw. Non-Responder).

Die ökonomische Evidenz zu minimalinvasiven endoskopischen Verfahren der LVR ist sowohl qualitativ als auch quantitativ unzureichend. Gesundheitsökonomische Modelle oder umfassende ökonomische Evaluationen, die die Kosten und Effekte von minimalinvasiven endoskopischen Verfahren zur LVR über einen längeren Zeithorizont betrachten, fehlen derzeit noch.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Korrespondenzadresse:

Daniela Pertl
Gesundheit Österreich GmbH, Stubenring 6, 1010 Wien,
Österreich
Daniela.Pertl@goeg.at

Bitte zitieren als

Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT, Valipour A. Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *GMS Health Technol Assess.* 2014;10:Doc01.
DOI: 10.3205/hta000117, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001174

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000117.shtml>

Veröffentlicht: 01.10.2014

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf

Copyright

©2014 Pertl et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.