

IQWiG-Berichte – Nr. 487

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Abschlussbericht

Auftrag: N14-04
Version: 1.0
Stand: 07.02.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2014

Interne Auftragsnummer:

N14-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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

Externe Sachverständige

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

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

Mitarbeiter des IQWiG¹

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

Schlagwörter: Pneumonektomie, Bronchoskopie, Pulmonales Emphysem, Nutzenbewertung

Keywords: Pneumonectomy, Bronchoscopy, Pulmonary Emphysema, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

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

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabellenverzeichnis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abbildungsverzeichnis

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

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

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

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

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

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

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

Die Selektion erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander.

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

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

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

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

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

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

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

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

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

Im Folgenden sind die Studiencharakteristika sortiert nach Vergleichen beschrieben.

4.2.1 Chirurgische LVR-Verfahren

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

Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

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

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

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

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

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

Vergleiche von LVRS-Varianten

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

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

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

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

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

4.2.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen

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

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum

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

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation

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

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

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

4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

4.3.1 Chirurgische LVR-Verfahren

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

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

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

4.3.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

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

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

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

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

4.4.1 Chirurgische LVR-Verfahren

Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

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

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

Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

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

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

Vergleiche von LVRS-Varianten

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

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

4.4.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents

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

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

Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation

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

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

4.5.1 Chirurgische LVR-Verfahren

4.5.1.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte

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

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

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

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

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

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

4.5.1.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

4.5.1.3 Laufende Studien

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

4.5.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

4.5.2.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5.2.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.5.2.3 Laufende Studien

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

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

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

4.6 Landkarte der Beleglage

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

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

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

(Fortsetzung)

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

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

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Subgruppenbetrachtungen

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

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

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

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

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

Vergleich chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Verfahren

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

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

Vergleiche chirurgischer LVR-Verfahren und bronchoskopischer LVR-Verfahren

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

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

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

6 Fazit

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

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

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

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

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

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

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

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

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

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

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

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

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

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

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

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Methodische Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.1 beschrieben.

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht folgende Änderungen:

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

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

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

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

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

A2 Details der Methoden

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

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

A2.1.1.1 Population

Eingeschlossen werden Patienten mit schwerem Lungenemphysem.

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

A2.1.1.4 Studientypen

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

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

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

A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

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

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

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

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

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

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Bibliografische Recherche

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

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

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

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

A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten

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

A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

A2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

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

A2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

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

A2.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

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

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

Mindestens folgende Hersteller beziehungsweise Vertriebspartner werden angefragt:

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

A2.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

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

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

A2.1.2.2.7 Information aus Anhörungen

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

A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

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

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

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

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

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

A2.1.3 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

A2.1.4 Informationssynthese und -analyse

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

A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

A2.1.4.2 Meta-Analysen

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

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [32].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben

eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist zu entnehmen.

Tabelle 15: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen ein-

bezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

Die Endpunkte „Krankenhausaufenthaltsdauer“ sowie „kognitive Fähigkeiten“ wurden zusätzlich betrachtet.

Auch wenn Patienten mit fehlenden Werten im Rahmen einer Responderanalyse mit einem angemessenen Ersetzungsverfahren berücksichtigt wurden, wurde diese Analyse nicht herangezogen, wenn der Anteil dieser zu ersetzenden Patienten mehr als 50 % betrug.

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

- Es wurden keine Änderungen durchgeführt.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Im Vergleich zum Vorbericht wurde folgende Spezifizierung der Methoden vorgenommen:

- Zur Berechnung eines gemeinsamen Schätzers aus Mittelwert- und Mediandifferenzen wurde die Standardabweichung für die Mediandifferenzen gemäß der Methodik des Cochrane Handbook [34] aus dem jeweiligen Interquartilsabstand abgeleitet. In Fällen, in denen aufgrund der Angaben zum Interquartilsabstand die Annahme der Normalverteilung nicht gerechtfertigt erschien, wurde auf die Berechnung der Standardabweichung und eines Gesamtschätzers verzichtet.

Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden vorgenommen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A3.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die Suche fand am 14.11.2016 statt.

Die Zitate der Dokumente zum Thema, die die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 14) verletzen und somit für die Bewertung nicht relevant waren, finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

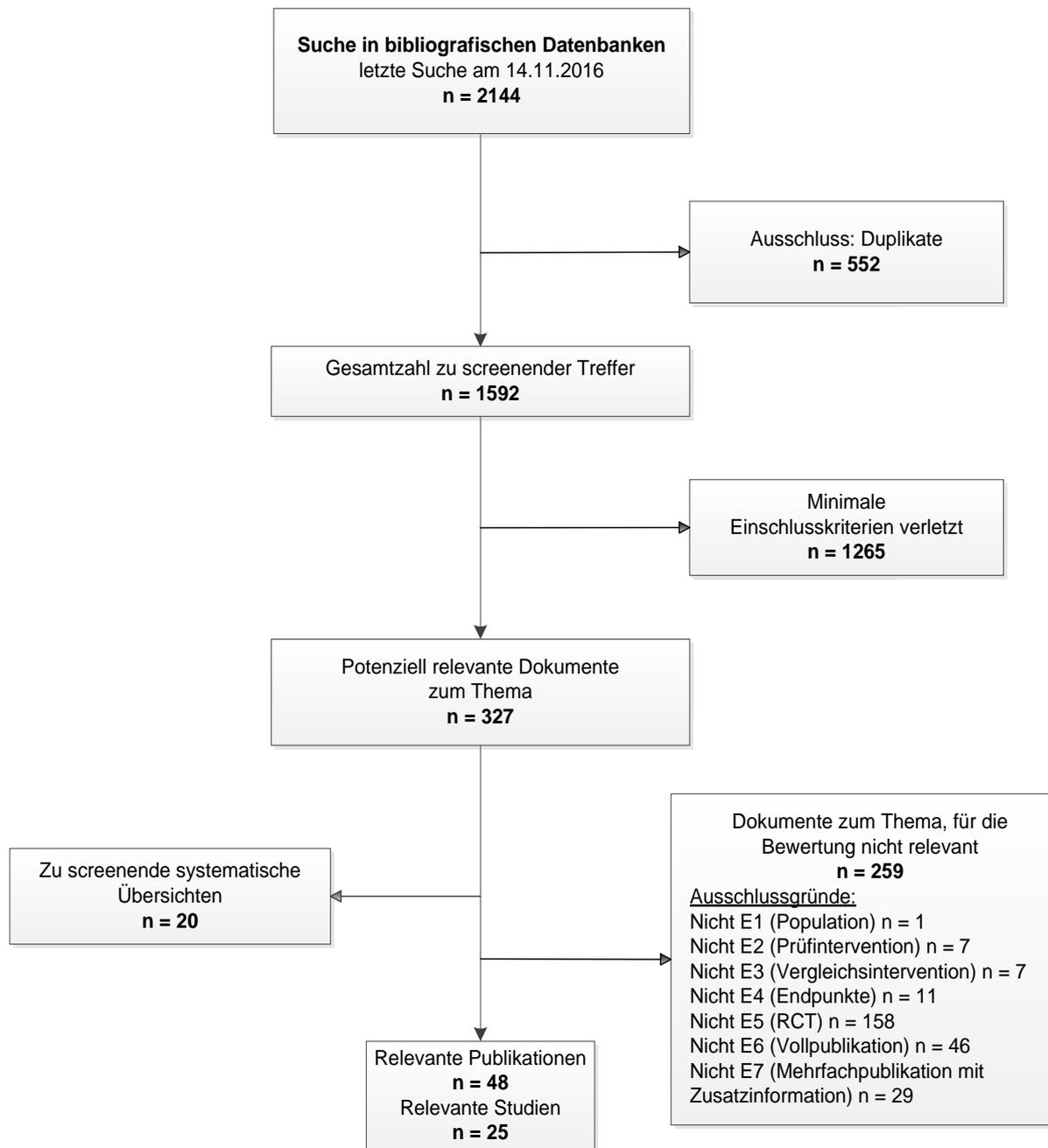


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

A3.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 20 relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2. Deren Sichtung ergab keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurden 2 weitere relevante systematische Übersichten [35,36] identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2. Deren Sichtung ergab keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Es wurden jedoch Hinweise auf potenziell relevante Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie gefunden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: In systematischen Übersichten identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studie	Studienregister	Studienregister ID	Status	Ort der Durchführung	Multizentrisch ja / nein / unklar
Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie					
Goodnight 2001 [37]	unklar	unklar	unklar ^b	USA	unklar
Lomas 1999 [38]	National Research Register	unklar	unklar ^c	Großbritannien	ja
Vaughan 2004 [39]	National Research Register	unklar	unklar ^c	Großbritannien	ja
<p>a: Bei Studien unklarer Relevanz handelt es sich um solche Treffer, die alle Kriterien für den Studieneinschluss wie in Tabelle 14 dargestellt erfüllen, ausgenommen das Vorliegen einer Vollpublikation. b: Angesichts des Alters des Abstracts von Goodnight 2001 ist davon auszugehen, dass diese Studie zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossen ist c: Das National Research Register ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr aktiv. Inhalt und Status dieses Studienregistereintrags konnten daher nicht geprüft werden. LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion</p>					

A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A2.1 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 17: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister ID	Studie(n) (Synonym)	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Chirurgische LVR-Verfahren			
NCT01020344	Clarenbach 2015	ClinicalTrials.gov [40]	nein
NCT00000606	Fishman 2003 (NETT)	ClinicalTrials.gov [41]	nein
Bronchoskopische LVR-Verfahren			
NCT01449292	Come 2015 (ASPIRE)	ClinicalTrials.gov [42]	nein
ISRCTN04761234	Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ISRCTN [43]	nein
NCT01822795	Deslee 2016 (REVOLENS)	ClinicalTrials.gov [44]	nein
NCT00995852	Eberhardt 2012	ClinicalTrials.gov [45]	nein
NCT00129584 ^a	Herth 2012 Sciurba 2010 (VENT)	ClinicalTrials.gov [46]	nein
NCT01719263	Herth 2016 (STEP-UP)	ClinicalTrials.gov [47]	nein
NTR2876	Klooster 2015 (STELVIO)	NTR [48]	nein
NCT00880724	Ninane 2012	ClinicalTrials.gov [49]	nein
NCT01608490	Sciurba 2016 (RENEW)	ClinicalTrials.gov [50]	nein
NCT00391612	Shah 2011 (EASE)	ClinicalTrials.gov [51]	nein
NCT01334307	Shah 2013 (RESET)	ClinicalTrials.gov [52]	nein
NCT02022683	TRANSFORM ^b	ClinicalTrials.gov [13]	nein
NCT02025205	Valipour 2016 (IMPACT)	ClinicalTrials.gov [53]	nein
DRKS00006980		DRKS [54]	nein
NCT00475007	Wood 2014	ClinicalTrials.gov [55]	nein
<p>a: Die Ergebnisse der europäischen VENT-Kohorte und die der amerikanischen VENT-Kohorte wurden in 2 separaten Publikationen veröffentlicht (Herth 2012 [56] und Sciurba 2010 [22]). Es liegt keine gemeinsame Auswertung vor.</p> <p>b: Die Studie läuft aktuell noch. Seitens des Herstellers wurde eine Interimsanalyse der 3-Monats-Ergebnisse von 23 der geplanten 78 Patienten zur Verfügung gestellt.</p> <p>DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien; LVR: Lungenvolumenreduktion; NTR: Nederlands Trial Register</p>			

Tabelle 18: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz^a

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status ^b	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Chirurgische LVR-Verfahren				
NCT00018525	SURG-014-00S	ClinicalTrials.gov	abgeschlossen	nein
Bronchoskopische LVR-Verfahren				
NCT01989182	TG1226SVS (REACH)	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01812447	EMPROVE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01796392	LIBERATE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT02823223	S2016-026-01	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT02879331	CYCLONE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01528267	BLVR mit Eigenblut	ClinicalTrials.gov	abgeschlossen	nein
NCT01457833	EBV versus IBV	ClinicalTrials.gov	unklar ^c	nein
NCT00716053	biologische LVR versus Sham	ClinicalTrials.gov	zurückgezogen ^d	nein
Vergleich LVRS (VATS) versus BLVR mit EBV				
ISRCTN19684749	CELEB	ISRCTN	laufend	nein
<p>a: Bei Studien unklarer Relevanz handelt es sich um solche Treffer in der Studienregisterrecherche, die alle Kriterien für den Studieneinschluss wie in Tabelle 14 dargestellt erfüllen, ausgenommen das Vorliegen einer Vollpublikation.</p> <p>b: zum Zeitpunkt der Recherche</p> <p>c: Eine Nachfrage beim Initiator dieser Studie ergab, dass sie noch nicht abgeschlossen ist.</p> <p>d: „This study has been withdrawn prior to enrollment.“</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>				

Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt. Weitere Informationen zu diesen Studien finden sich in Abschnitt A3.2.

Für 2 abgeschlossene Studien (NCT00018525 und NCT01528267) sowie eine Studie mit unklarem Status (NCT01457833) konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (siehe Tabelle 18) und es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Kapitel A7). Bezüglich der Studie NCT01457833 ergab die Antwort der Autoren, dass das Follow-up noch nicht erreicht sei und deshalb noch keine Daten vorliegen. Die Autorenanfragen zu den beiden abgeschlossenen Studien blieben unbeantwortet.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 14.11.2016 statt.

A3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA und der FDA wurden zu Medizinprodukten, die eine maßgebliche Rolle bei einem LVR-Verfahren spielen, keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

A3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossene Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Bei 2 Dokumenten handelte es sich um relevante systematische Übersichten. Diese wurden im Hinblick auf relevante Studien gescreent (siehe Abschnitt A3.1.2.1).

A3.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A2.1.2.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Olympus (Spiration), PneumRx GmbH, PulmonX GmbH und Uptake Medical die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Broncus Technologies unterschrieb diese nicht.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 19 bis Tabelle 21) dokumentieren die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden.

Tabelle 19: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Olympus (Spiration)

Studie	Verfügbare Dokumente
Ninane 2012	unvollständiger Studienbericht ^a [57]
a: Es liegt lediglich eine Kurzfassung des Studienberichts vor.	

Tabelle 20: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PneumRx GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
Sciurba 2016 (RENEW)	Studienbericht [58]
Shah 2013 (RESET)	Studienbericht [59]

Tabelle 21: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PulmonX GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
TRANSFORM	vorläufiger Studienbericht ^a [60]
Valipour 2016 (IMPACT)	vorläufiger Studienbericht [61]
VENT: Herth 2012 und Scieurba 2010	Statistical Analysis Plan [21]
VENT: Scieurba 2010	Studienbericht [62]
	Statistical Analysis Report [63]
VENT: Herth 2012	Studienbericht [64]
	Statistical Analysis Report [65]
a: Es liegt lediglich eine Interimsanalyse der 3-Monats-Ergebnisse für 23 der geplanten 78 Patienten vor.	

A3.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 5 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Kapitel A7 in Tabelle 232. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

A3.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

A3.1.2.8 Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente

Es wurden folgende relevante Dokumente zu bereits eingeschlossenen Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 22):

Tabelle 22: Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Come 2015 (ASPIRE)	Studienprotokoll ^a [66]
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	Studienprotokoll ^a [67]
Scieurba 2010 (VENT)	Studienprotokoll ^a [68]
Shah 2013 (RESET)	Studienprotokoll ^a [69]
a: Diese Dokumente wurden öffentlich zugänglich publiziert.	

Die zusätzlichen Dokumente sind bei der Sichtung der bereits identifizierten relevanten Studien gefunden worden.

A3.1.2.9 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 26 relevante Studien (80 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 23).

Die Studien Herth 2012 und Sciurba 2010 wurden in einem gemeinsamen Eintrag [46] auf ClinicalTrials.gov registriert, auch wurde ein gemeinsames Studienprotokoll publiziert [70]. Dennoch wurden sie im vorliegenden Bericht als 2 separate RCTs betrachtet, da sie 2 verschiedene Patientenkohorten untersuchten und sich zudem hinsichtlich der berichteten Endpunkte unterschieden.

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation ^a	Studienprotokoll / Designpublikation	Studienbericht	Studienregister-eintrag	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Sonstige
LVRS plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.3)						
Clarenbach 2015	ja [71,72]	nein	nein	ja [40]	nein	nein
Geddes 2000	ja [73]	nein	nein	nein	nein	[74]
Goldstein 2003	ja [75]	nein	nein	nein	nein	[76]
Fishman 2003 (NETT)	ja [19]	nein / ja [77]	nein	ja [41]	nein	[18,20,24,78-81]
Hillerdal 2005	ja [82]	nein	nein	nein	nein	nein
Miller 2006 (CLVR)	ja [83]	nein	nein	nein	nein	[84,85]
OBEST	ja [84]	nein	nein	nein	nein	nein
LVRS versus pneumologische Rehabilitation (Abschnitt A3.4)						
Criner 1999	ja [86]	nein	nein	nein	nein	nein
Pompeo 2000	ja [87]	nein	nein	nein	nein	[88]
Vergleiche von LVRS-Varianten – unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (Abschnitt A3.5)						
McKenna 1996	ja [89]	nein	nein	nein	nein	[90]
Vergleiche von LVRS-Varianten – bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler (Abschnitt A3.5)						
McKenna 2004	ja [91]	nein	nein	nein	nein	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation ^a	Studienprotokoll / Designpublikation	Studienbericht	Studienregister-eintrag	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Sonstige
BLVR mit Ventilen – EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.6)						
Herth 2012 (VENT)	ja [56,92]	ja [68] / ja [70]	ja [64]	ja [46]	nein	[21,65]
Klooster 2015 (STELVIO)	ja [93,94]	nein	nein	ja [48]	nein	nein
Sciurba 2010 (VENT)	ja [22,92]	ja [68] / ja [70]	ja [62]	ja [46]	nein	[21,63]
TRANSFORM	nein	nein	ja [60]	ja [13]	nein	nein
Valipour 2016 (IMPACT)	ja [95]	nein	ja [61]	ja [53,54]	nein	nein
BLVR mit Ventilen – EBV, unilateral versus Sham (Abschnitt A3.6)						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ja [96]	ja [67] / ja [97]	nein	ja [43]	nein	[98]
BLVR mit Ventilen – IBV, bilateral versus Sham (Abschnitt A3.6)						
Ninane 2012	ja [99]	nein	nein ^b [57]	ja [49]	nein	nein
Wood 2014	ja [100]	nein	nein	ja [55]	nein	nein
BLVR mit Ventilen – IBV, unilateral versus IBV, bilateral (Abschnitt A3.6)						
Eberhardt 2012	ja [101]	nein	nein	ja [45]	nein	nein
BLVR mit Spiralen – Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.7)						
Deslee 2016 (REVOLENS)	ja [102]	ja [103]	nein	ja [44]	nein	nein
Sciurba 2016 (RENEW)	ja [104]	nein	ja [58]	ja [50]	nein	nein
Shah 2013 (RESET)	ja [105]	ja [69] / nein	ja [59]	ja [52]	nein	nein
BLVR mit Polymerschaum – Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.8)						
Come 2015 (ASPIRE)	ja [106]	ja [66] / nein	nein	ja [42]	nein	nein
BLVR mit Airway-Bypass-Stents – Exhale-Airway-Bypass-Stents versus Sham (Abschnitt A3.9)						
Shah 2011 (EASE)	ja [107]	nein / ja [9]	nein	ja [51]	nein	nein
BLVR mit thermischer Dampfablation versus konservative Therapie (Abschnitt A3.10)						
Herth 2016 (STEP-UP)	ja [108-110]	ja [111]	nein	ja [47]	nein	nein
<p>a: in öffentlich zugänglicher Fachzeitschrift b: es liegt lediglich eine Kurzfassung des Studienberichts vor</p> <p>ASPIRE: AeriSeal System for Hyperinflation Reduction in Emphysema; BeLieVeR-HiFi: Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial Valves for Patients with heterogeneous Emphysema and intact interlobar Fissures; BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVRs: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; MS: mediane Sternotomie; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; VENT: Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial</p>						

A3.2 Laufende Studien

Es wurden insgesamt 7 Studien identifiziert, die zum Recherchezeitpunkt als laufende Studien registriert waren (siehe Tabelle 18 und Tabelle 24), wobei eine dieser Studien (TRANSFORM) anhand einer Interimsanalyse bereits in den vorliegenden Abschlussbericht eingeschlossen wurde (siehe Tabelle 17). 4 dieser 7 Studien (TRANSFORM, LIBERATE, REACH, EMPROVE) wurden von Herstellern initiiert, mit denen Vertraulichkeitsvereinbarungen abgeschlossen wurden. In 6 der 7 Studien werden ausschließlich bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR) untersucht: 3 Studien mit endobronchialen Ventilen (NCT02022683 [TRANSFORM], NCT01796392 [LIBERATE], NCT02823223 [S2016-026-01]), 2 Studien mit intrabronchialen Ventilen (NCT01989182 [REACH], NCT01812447 [EMPROVE]) und eine Studie mit Spiralen (NCT02879331 [CYCLONE]). Alle 5 Ventilstudien vergleichen eine unilaterale Ventilimplantation bei vollständiger Okklusion des Ziellungenlappens mit keiner zusätzlichen Therapie im Kontrollarm. Die Spiralstudie hingegen vergleicht die Implantation von 15 Spiralen in Ober- und Unterlappen gegen die Implantation von 10 Spiralen im Oberlappen. Die siebte laufende Studie (CELEB) hingegen vergleicht die LVRS gegen eine bronchoskopische LVR mit endobronchialen Ventilen.

Die betrachteten Patientenpopulationen, die Studiendauer sowie der voraussichtliche Studienabschluss aller 7 laufenden Studien mit insgesamt 821 Patienten sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Betrachtete Patientenpopulationen, Studiendauer sowie voraussichtlicher Studienabschluss der laufenden Studien

Studie	Patientenpopulation	(Geplante) Fallzahl	Studiendauer	Voraussichtlicher Studienabschluss
Bronchoskopische LVR mit Ventilen^a				
TRANSFORM ^{b, c} [13]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und ohne kollaterale Ventilation	78	unklar	09/2018
LIBERATE ^{b, d} [14]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	190	1 Jahr	12/2020
TG1226SVS (REACH) ^e [15]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	100	3 Monate	09/2016 ^f
EMPROVE ^e [16]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	270	6 Monate	09/2016 ^{g, h}
S2016-026-01 [12]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	72	6 Monate	07/2018
Bronchoskopische LVR mit Spiralen				
CYCLONE [17]	Patienten mit homogenem Lungenemphysem	35	6 Monate	12/2018
Chirurgische LVR versus bronchoskopische LVR				
CELEB [11]	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und ohne kollaterale Ventilation	76	1 Jahr	03/2019
<p>a: Bei den LVR-Verfahren mit Ventilen hat sich unabhängig vom Ventiltyp die Verwendung mit dem Ziel vollständiger Okklusion des behandelten Lungenlappens durchgesetzt.</p> <p>b: endobronchiale Ventile</p> <p>c: Die Ergebnisse einer Interimsanalyse wurden bereits in den vorliegenden Abschlussbericht eingeschlossen. Laut Hersteller wurde die Patientenrekrutierung im Juni 2016 abgeschlossen. Die Vollpublikation der 6-Monats-Daten wird für Mitte 2017 erwartet.</p> <p>d: Laut Hersteller wurde die Patientenrekrutierung im September 2016 abgeschlossen.</p> <p>e: intrabronchiale Ventile</p> <p>f: Laut Hersteller sind die Nachuntersuchungen nach 3 und 6 Monaten abgeschlossen. Die Vollpublikation dieser Daten wird für Mitte 2017 erwartet.</p> <p>g: voraussichtlicher Abschluss der Datenerhebung des primären Endpunkts</p> <p>h: Laut Hersteller ist die Patientenrekrutierung abgeschlossen. Der Abschluss der Nachuntersuchung nach 6 Monaten wird für Februar 2017 und die Vollpublikation der Studienergebnisse für Ende 2017 erwartet.</p> <p>LVR: Lungenvolumenreduktion</p>				

A3.3 Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
Clarenbach 2015	Parallel, unverblindet	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 3 Monate	11/2009 bis 04/2014	30	Schweiz	Universität Zürich	primär: FMD ^b weitere: körperliche Belastbarkeit
Geddes 2000	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 2 Jahre	04/1996 bis 02/1999	48	Groß- britannien	k. A.	primär: FEV1 ^b weitere: Gesamtmortalität, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Goldstein 2003	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 12 Monate	1997 bis 2001	55	Kanada	k. A.	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: körperliche Belastbarkeit, Gesamtmortalität
Fishman 2003 (NETT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 2 bis 6,5 Jahre	01/1998 bis 07/2002	1218	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute	primär: Gesamtmortalität ^b weitere: Atemnot, gesundheits- bezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit
Hillerdal 2005	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 12 Monate ^c	03/1997 bis 03/2000	106	Schweden	Chirurgische Zentren in Schweden	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: körperliche Belastbarkeit, Gesamtmortalität
Miller 2006 (CLVR)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 2 Jahre	07/1997 bis 01/2001	62 ^d	Kanada	k. A.	primär: HUI3 weitere: Gesamtmortalität, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
OBEST	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 8 Wochen Follow-up: 6 Monate	10/1998 bis 01/2002	35	USA	k. A.	primär: COPD-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamtmortalität, Atemnot, generische gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: In der Publikation wurden weitere Endpunkte als primär bezeichnet. In der vorliegenden Tabelle wurden ausschließlich solche Endpunkte als primäre aufgeführt, die in der Fallzahlplanung berücksichtigt wurden.</p> <p>c: Die weitere Behandlung war nur in den ersten 3 Monaten in beiden Behandlungsgruppen gleich, daher sind nur die Ergebnisse der ersten 3 Monate relevant.</p> <p>d: In Miller 2005 wurde die Zahl der randomisierten Patienten der CLVR-Studie dagegen mit 58 angegeben [84]. Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte diese Diskrepanz keinen Einfluss. Jedoch war es aufgrund dieser Diskrepanz nicht möglich, die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der in Miller 2005 gemeinsam berichteten Studien Miller 2006 (CLVR) und OBEST aus der dort ausschließlich berichteten gepoolten Analyse zu separieren. Die Einzelergebnisse zur Gesamtmortalität von Miller 2006 (CLVR) und OBEST wurden in Miller 2005 nicht berichtet.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FMD: (Beurteilung der peripheren Endothelfunktion durch eine) flussvermittelte Vasodilatation; HUI3: Health Utility Index 3; k. A.: keine Angaben; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 26: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Clarenbach 2015	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ uni- oder bilaterale LVRS mit VATS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere 	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Geddes 2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rauchentwöhnung ▪ Bronchodilatoren ▪ Prednisolon ▪ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall) ▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale LVRS mit MS oder VATS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere 	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Goldstein 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn möglich bilaterale LVRS mit MS (seltener) oder VATS von 20 bis 30 % der Lunge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere 	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Fishman 2003 (NETT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rauchentwöhnung ▪ Bronchodilatoren ▪ Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$) ▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale LVRS mit MS (n = 406)^a oder VATS (n = 174)^a von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere 	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Hillerdal 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ intensives körperliches Training mit Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung $\geq 95\%$) innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale LVRS mit MS (n = 42) oder VATS (n = 3) oder unilaterale LVRS mit Thorakotomie (n = 4) ▪ keine weitere ab dem 4. bis einschließlich 12. Monat nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung ▪ intensives körperliches Training mit Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung $\geq 95\%$) ab dem 4. bis einschließlich 12. Monat nach Randomisierung 	LVRS + intensives körperliches Training vs. intensives körperliches Training innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung
Miller 2006 (CLVR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medizinische Therapie entsprechend den Empfehlungen der ATS 1995 [112] und CTS 1992 [113] ▪ pneumologische Rehabilitation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LVRS mit MS von 20 bis 30 % der Lunge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere 	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
OBEST	<ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medizinische Therapie entsprechend den Empfehlungen der ATS 1995 [112] und CTS 1992 [113] ▪ pneumologische Rehabilitation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LVRS mit MS (n = 18^c) oder VATS (n = 6) von 20 bis 30 % der Lunge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere 	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
<p>a: 28 der 608 Patienten, die in die LVRS-Gruppe randomisiert wurden, wurden nicht operiert. 21 Patienten lehnten die LVRS ab und 7 Patienten wurden nach der Randomisierung als ungeeignet für die LVRS eingeschätzt.</p> <p>b: In der Designpublikation war angegeben, dass ca. 25 bis 30 % jedes Lungenflügels entfernt werden sollten [77].</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>ATS: American Thoracic Society; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CTS: Canadian Thoracic Society; k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MS: mediane Sternotomie; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; vs.: versus</p>				

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Clarenbach 2015	keine Angaben hinsichtlich einer Vorbehandlung vor Studienbeginn oder hinsichtlich einer Run-in-Phase	Nachweise des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ RV/TLC > 0,65 ▪ FEV1 < 35 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO < 40 % Soll 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Beschränkung hinsichtlich der Lokalisation beziehungsweise des Verteilungsmusters sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter 40 bis 75 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exazerbationen in den vorangegangenen 6 Wochen ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben
Geddes 2000	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Raucherentwöhnung ▪ Prednisolon (30 mg pro Tag über 2 Wochen) ▪ Bronchodilatoren ▪ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall) ▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken) während Run-in-Phase (6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation (Physiotherapie, Beschäftigungstherapie, Pflege, Ernährungsberatung, soziale Unterstützung) 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 > 500 ml Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO < 30 % Soll^b 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Beschränkung hinsichtlich der Lokalisation beziehungsweise des Verteilungsmusters sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 75 Jahre ▪ Sauerstofftherapie < 18 Stunden pro Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Shuttle-walking-Distanz < 150 m^b ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: kein Ausschlusskriterium

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Goldstein 2003	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medikamentöse Therapie ▪ mindestens 6 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen <p>während Run-in-Phase (6 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation (Schulung, psychosoziale Unterstützung, betreutes körperliches Training) 	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres heterogenes Lungenemphysem dokumentiert mit CT oder Ventilations-/Perfusionsscan <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 < 40 % Soll ▪ FEV1/FVC < 0,7 ▪ TLC > 120 % Soll ▪ Plethysmografie-TLC minus Diffusionskapazität-TLC > 1,5 l 	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Exazerbationen für mindestens 6 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben
Fishman 2003 (NETT)	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medikamentöse Therapie ▪ mindestens 4 Monate vor dem Screenen sowie während des Screenens Abstinenz vom Tabakrauchen <p>während Run-in-Phase (6 bis 10 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation (Evaluation der Bedürfnisse der Patienten, Klärung der Ziele bezüglich der Schulung und des körperlichen Trainings, körperliches Training [Extremitäten, Kräftigung], Schulung [Emphysem, medizinische Behandlung des Emphysems, NETT], psychosoziale Beratung, Ernährungsberatung) 	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorgeschichte und ärztliche Untersuchung konsistent mit dem Vorliegen eines Lungenemphysems ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit CT <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 ≤ 45 % Soll^c ▪ TLC ≥ 100 % Soll^c ▪ RV ≥ 150 % Soll^c 	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bilateral <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI ≤ 31,1 (Männer) oder ≤ 32,3 (Frauen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren^d: FEV1 ≤ 20 % Soll und entweder homogenes Lungenemphysem (CT) oder DLCO ≤ 20 % Soll ▪ DLCO nicht bestimmbar ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben^e ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT nach Rehabilitation ≤ 140 m

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Hillerdal 2005	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 3 Monate vor der Run-in-Phase Abstinenz vom Tabakrauchen <p>während Run-in-Phase (mindestens 6 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliches Trainingsprogramm 	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ radiologisch dokumentiertes Lungenemphysem sowie verminderte Zwerchfellbeweglichkeit ▪ diffuses Lungenemphysem dokumentiert mit CT mit schwerer betroffenen Anteilen (CT beziehungsweise Szintigrafie) <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 \leq 35 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren ▪ RV \geq 200 % Soll <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO $<$ 20 % Soll^h 	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen^f <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter $<$ 75 Jahre ▪ geringe Lebensqualität^g 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: kein Ausschlusskriterium
Miller 2006 (CLVR)	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medikamentöse Therapie <p>während Run-in-Phase (mindestens 6 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation 	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 \leq 40 % Sollⁱ nach Gabe von Bronchodilatoren ▪ DLCO \leq 60 % ▪ TLC \geq 120 % oder RV \geq 200 % 	<p>Emphysemverteilung: \neg^j</p> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot: CRQ-Score $<$ 5 ▪ Alter 40 bis 79 Jahre^k ▪ BMI 20 bis 30 kg/m²^l 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
OBEST	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medikamentöse Therapie während Run-in-Phase (8 Wochen): ▪ pneumologische Rehabilitation^m 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 < 40 % Soll ▪ FEV1 < 30 % Soll beziehungsweise 300 ml nach Gabe von Bronchodilatoren ▪ Diffusionskapazität (DLCO/VA) ≤ 60 % ▪ TLC > 125 % oder RV > 175 % 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen ▪ oberlappenbetont sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot: MRC-Score ≥ 1 ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 mⁿ ▪ Alter ≤ 75 Jahre ▪ 75 bis 125 % des idealen Körpergewichts 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: retrospektiv festgelegt nach dem Tod von 5 Patienten mit diesen Eigenschaften</p> <p>c: vor Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren</p> <p>d: retrospektiv festgelegt anhand einer geplanten Interimsanalyse</p> <p>e: In die Studie wurden 16 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen [80].</p> <p>f: Bei allen Patienten wurde eine bilaterale LVRS durchgeführt.</p> <p>g: keine weiteren Angaben</p> <p>h: Dieses Kriterium wurde auf Empfehlung des Sicherheitskomitees nach Einschluss der ersten 74 Patienten eingeführt.</p> <p>i: < 30 % laut Miller 2005</p> <p>j: nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium aufgeführt; 2 Patienten hatten ein homogenes Emphysem</p> <p>k: ≤ 80 Jahre laut Miller 2005</p> <p>l: 17–32 kg/m² laut Miller 2005</p> <p>m: 80 % Compliance erforderlich</p> <p>n: Es wurde ausschließlich eine untere Grenze der Einschränkung angegeben: Umrechnung der Angaben von Fuß in Meter (Umrechnungsfaktor: 3,28); eigene Berechnung</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FRC: funktionelle Residualkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; (m)MRC: (Modified) Medical Research Council; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem ^a (Anzahl [%])	Patienten mit oberlappenbetontem Lungenemphysem ^a / unterlappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrucher (Anzahl [%])
Clarenbach 2015								
LVRs	15	61 ^b (10) ^b	43 ^{b, c}	≥ 29 ^{b, d}	k. A.	k. A.	k. A.	1 (7) ^c
Kontrolle	15	65 ^b (6) ^b	31 ^{b, c}	≥ 46 ^{b, d}				2 (13) ^c
Geddes 2000								
LVRs	24	62 (56–67) ^e	29	k. A.	14 (58) ^c	8 (33) ^c /2 (8) ^c	k. A. ^f	1 (4) ^c
Kontrolle	24	60 (53–69) ^e	25		12 (50) ^c	9 (38) ^c /3 (13) ^c		k. A.
Goldstein 2003								
LVRs	28	65 (10) ^g	40 ^c	k. A.	0 (0) ^h	k. A.	k. A.	0 (0)
Kontrolle	27	65 (2) ^g			0 (0) ^h			0 (0)
Fishman 2003 (NETT)								
LVRs	608	67 (6)	42	k. A.	278 (46)	385 (63)/k. A.	10 (2)	k. A.
Kontrolle	610	67 (6)	36		274 (45)	405 (67)/k. A.	6 (1)	
Hillerdal 2005								
LVRs	53	62 (k. A.)	49 ^c	k. A.	0 (0) ^h	k. A.	8 (15) ^c	4 (8) ^c
Kontrolle	53		66 ^c		0 (0) ^h		6 (11) ^c	6 (11) ^c
Miller 2006 (CVLR)								
LVRs	32	64 (48; 78) ⁱ	31 ^c	7 ^{j, k} (23) ^{j, k}	k. A. ^l	k. A.	0 (0) ^h	k. A. ^m
Kontrolle	30	63 (50; 75) ⁱ	37 ^c	3 ^{j, k} (11) ^{j, k}			0 (0) ^h	
OBEST								
LVRs	24	63 (5)	63 ^c	3 ^k (13) ^k	0 (0) ^h	24 (100) ^h /0 (0) ^h	0 (0) ^h	k. A.
Kontrolle	11	66 (6)	36 ^c	3 ^k (27) ^k	0 (0) ^h	11 (100) ^h /0 (0) ^h	0 (0) ^h	

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Die Definitionen des homogenen beziehungsweise ober- und unterlappenbetonten Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231).

b: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten (ohne Studienabbrecher oder LTFU).

c: eigene Berechnung

d: Es wird lediglich die Anzahl der Patienten je Begleiterkrankung beschrieben, nicht aber die krankheitsübergreifende Anzahl an Patienten mit Begleiterkrankungen. Die genannten Begleiterkrankungen umfassen Bluthochdruck, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit.

e: Median (IQR)

f: In diese Studie wurden Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen, Geddes 2000, S. 240: „The patients were stratified according to [...] the presence or absence of α 1-antitrypsin deficiency as determined by serum immunoturbidometry.“

g: Standardfehler

h: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen

i: Minimum; Maximum

j: Angabe für die 58 Patienten (Auswertung nach 6 Monaten), die in Miller 2005 als Anzahl randomisierter Patienten genannt wurde (LVRS-Gruppe: 30 Patienten; Kontrollgruppe: 28 Patienten).

k: Die in der Publikation berichteten Begleiterkrankungen umfassen Bluthochdruck, Diabetes mellitus, vorausgegangene zerebrovaskuläre Ereignisse und Nierenerkrankung.

l: Aus den Angaben von Miller 2005 kann geschlossen werden, dass insgesamt mindestens 2 Patienten ein homogenes Lungenemphysem hatten. Jedoch blieb unklar, in welchen Studienarm diese Patienten randomisiert waren und ob sich unter den 4 zusätzlichen Patienten in Miller 2006 weitere Fälle befanden (Miller 2005 berichtete 58 randomisierte Patienten, Miller 2006 62 randomisierte Patienten).

m: Zur Anzahl der Studienabbrecher liegen widersprüchliche und unvollständige Angaben vor: Im Abstract von Miller 2006 ist angegeben „no patients were lost to follow-up“, während auf S. 316 berichtet wird, dass ein Patient die Einwilligung zurückzog und ein weiterer Patient fälschlicherweise aufgrund einer unerwarteten intraoperativ entdeckten malignen Lungenerkrankung aus der Studie ausgeschlossen wurde. Es ist unklar, ob dies die einzigen Studienabbrecher in der LVRS-Gruppe waren. Weiterhin fehlen Angaben zu Studienabbrechern in der Kontrollgruppe.

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; LTFU: Lost to Follow-up; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; SD: Standardabweichung

A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 29: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen ^a			
Clarenbach 2015	unklar ^b	unklar ^c	nein	unklar ^b	ja	ja	hoch
Geddes 2000	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^c	unklar ^b	ja	ja	hoch
Goldstein 2003	ja	unklar ^{b, d}	unklar ^c	unklar ^b	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	ja	<u>ja</u>	nein	nein	ja	ja	niedrig
Hillerdal 2005	ja	ja	unklar ^c	unklar ^b	ja	ja	niedrig
Miller 2006 (CLVR)	ja	ja	unklar ^c	unklar ^b	ja	ja	niedrig
OBEST	ja	ja	unklar ^c	unklar ^b	ja	ja	niedrig

a: Die Chirurgen konnten nicht verblindet werden.
b: keine Angaben
c: keine Angaben, inwieweit die Umschläge blickdicht und nummeriert waren
d: Bei einer unverblindeten Studie ist fraglich, ob die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, wenn eine feste Blockgröße von 4 verwendet wurde.

Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial

A3.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die für den Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie eingeschlossenen 7 Studien berichteten Ergebnisse für zahlreiche Auswertungszeitpunkte. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde die Ableitung der Effektaussagen auf die folgenden 4 Zeitpunkte beschränkt: 3 und 12 Monate sowie 3 und 5 Jahre nach Randomisierung. Infolge dieser Entscheidung blieben nahezu alle Ergebnisse der OBEST-Studie (N = 35) unberücksichtigt, da in dieser Studie ausnahmslos Ergebnisse für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung berichtet wurden. Die einzigen Ausnahmen stellen das Ergebnis zu Krankenhausaufenthalten sowie die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, für die der Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung als abweichender Zeitpunkt herangezogen wurde (siehe Abschnitt A3.3.3.6 und Abschnitt A3.3.3.10). Für die übrigen Endpunkte dieser Studie erübrigte sich eine Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Studie auf Endpunktebene. Die Auswahl der Auswertungszeitpunkte hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich eines der patientenrelevanten Endpunkte.

Die Ergebnisse von Fishman 2003 (NETT) wurden hauptsächlich in den folgenden 2 Publikationen berichtet: in Fishman 2003 sowie in Naunheim 2006. In beiden Publikationen wurden zu verschiedenen stetigen Endpunkten – Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht nur die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen berichtet, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Verstorbene Patienten und solche, die den Fragebogen nicht ausfüllten beziehungsweise den Test nicht durchführten, gingen als Nonresponder in die Responderanalysen ein. Es erscheint plausibel, dass dies insbesondere auf solche Patienten zutraf, die wegen der Schwere ihrer Erkrankung eine besonders schwere Atemnot, geringe körperliche Belastbarkeit beziehungsweise schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen. Daher ist dieses Vorgehen angemessen.

Aus der Publikation Fishman 2003 wurden die Ergebnisse der Responderanalysen nach 1 Jahr und nach 2 Jahren betrachtet. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden jedoch noch nicht alle randomisierten Patienten 1 Jahr beziehungsweise 2 Jahre nachbeobachtet, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu allen Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten. Aus der Publikation Naunheim 2006 mit einer längeren Nachbeobachtungszeit pro Patient wurden die Ergebnisse der Responderanalysen nach 1 Jahr sowie nach 3 und 5 Jahren betrachtet.

A3.3.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.3.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 30: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber ^a	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	hoch	unklar ^b	ja	ja	ja	hoch
Goldstein 2003	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Hillerdal 2005	niedrig	unklar ^b	ja	ja	ja	niedrig
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	unklar ^b	ja ^c / nein ^d	ja	ja	niedrig ^e / hoch ^d
OBEST	keine verwertbaren Daten ^e					
<p>a: Eine fehlende oder unklare Verblindung der Endpunkterheber wurde hinsichtlich der Gesamtmortalität als weniger problematisch betrachtet.</p> <p>b: keine Angaben</p> <p>c: bezüglich der Auswertung nach 3 und 24 Monaten</p> <p>d: unklare Anzahl berücksichtigter Patienten sowie diskrepante Angaben zwischen dem Anteil überlebender Patienten und den Kaplan-Meier-Kurven [85]</p> <p>e: In der Publikation wird lediglich die Gesamtmortalität nach 6 Monaten für OBEST und CLVR gemeinsam, nicht aber für die beiden Studien getrennt voneinander berichtet. Insgesamt traten 3 (6 %) Todesfälle in den beiden Interventionsgruppen und 2 (5 %) Todesfälle in den Kontrollgruppen auf. Da die separate Auswertung von CLVR nur nach einem und nach 3 Monaten erfolgte, ist daraus eine Berechnung der Todesfälle in OBEST nach 6 Monaten nicht möglich.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; LVRs: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

A3.3.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 31: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

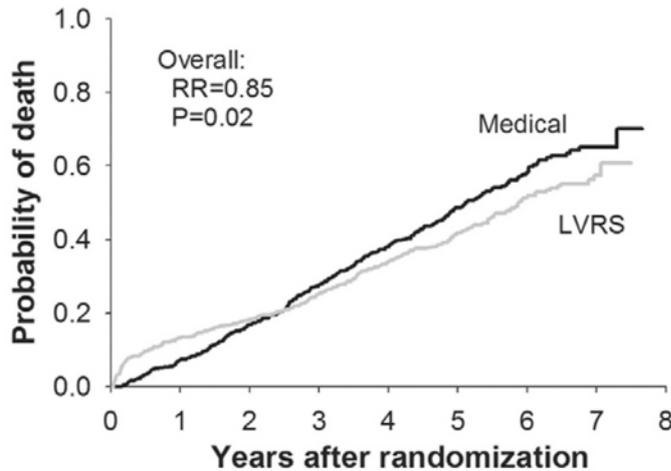
Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Todesfälle ^a (%)	
		Nach 3 Monaten	Nach 12 Monaten
Geddes 2000 LVRS Kontrolle	24 24	4 (17) ^b 1 (4) ^b	5 (21) 2 (8) p-Wert = 0,29 ^c
Goldstein 2003 LVRS Kontrolle	28 27	2 (7) ^b 0 (0)	4 (14) ^b 1 (4) ^b
Fishman 2003 (NETT) LVRS Kontrolle	608 610	48 ^d (8) 8 ^d (1) p-Wert < 0,001	82 ^{b, d} (13) ^{b, d} 46 ^{b, d} (8) ^{b, d}
Hillerdal 2005 LVRS Kontrolle	53 53	6 (11) ^b 0 (0)	- ^e
Miller 2006 (CLVR) LVRS Kontrolle	32 30	2 (6) 1 (3)	k. A.

a: Die Mortalität wurde in den Behandlungsgruppen unterschiedlich erfasst: in der LVRS-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Operation, in der Kontrollgruppe ab Randomisierung. Einzig die Ergebnisse der NETT-Studie nach 3 und 12 Monaten wurden in beiden Behandlungsgruppen gleichartig erfasst. Die Angaben der LVRS-Gruppe wurden dennoch verwendet unter der Annahme, dass der Eingriff zeitnah nach der Randomisierung erfolgte.
b: eigene Berechnung
c: Log-Rank-Test
d: Angaben aus Naunheim 2006 entnommen
e: Nur die Ergebnisse bis zu 3 Monate nach der Randomisierung werden berücksichtigt, da sich ab dann die weitere Behandlung zwischen den Gruppen unterschied: Nur die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin das körperliche Training.
CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial

Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die über ein Jahr nach der Randomisierung hinausgehen

Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die über ein Jahr nach der Randomisierung hinausgehen, wurden in 2 der 7 Studien berichtet: zum einen zu Fishman 2003 (NETT), die mit 1218 Patienten fast 80 % aller Patienten zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie einschloss, und zum anderen zu Miller 2006 (CLVR), die 62 Patienten einschloss. In beiden Studien wurden die Ergebnisse unter anderen in Form von Kaplan-Meier-Kurven berichtet (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3).

a.



No. at risk	
LVRS	608 526 496 454 352 227 122 29
Medical	610 564 507 441 335 210 99 29
Probability of death	
LVRS	0.13 0.18 0.25 0.34 0.42 0.52 0.57
Medical	0.08 0.17 0.28 0.38 0.49 0.58 0.65
Ratio	1.79 1.09 0.91 0.89 0.86 0.89 0.88
P	0.001 0.48 0.35 0.15 0.02 0.05 0.06

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven von Fishman 2003 (NETT) der Gesamtmortalität für bis zu 7 Jahre nach der Randomisierung (grau: LVRS-Gruppe, schwarz: Kontrollgruppe), entnommen aus Naunheim 2006.

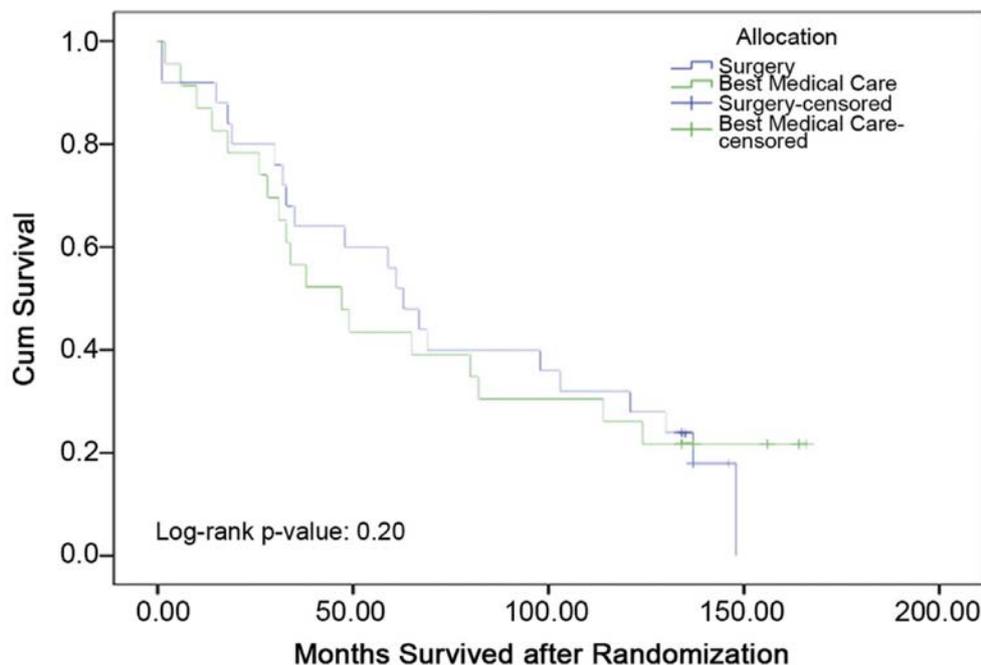


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven von Miller 2006 (CLVR) der Gesamtmortalität für bis zu 10 Jahre nach der Randomisierung (blau: LVRS-Gruppe, grün: Kontrollgruppe), entnommen aus Agzarian 2013.

Meta-Analysen und Effektaussagen zur Gesamtmortalität

Im Folgenden werden die Meta-Analysen zur Gesamtmortalität für die Zeitpunkte nach 3 und 12 Monaten präsentiert. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Meta-Analysen sowie hinsichtlich der Langzeitmortalität der Kaplan-Meier-Kurven und der Auswertungen pro Auswertungszeitpunkt.

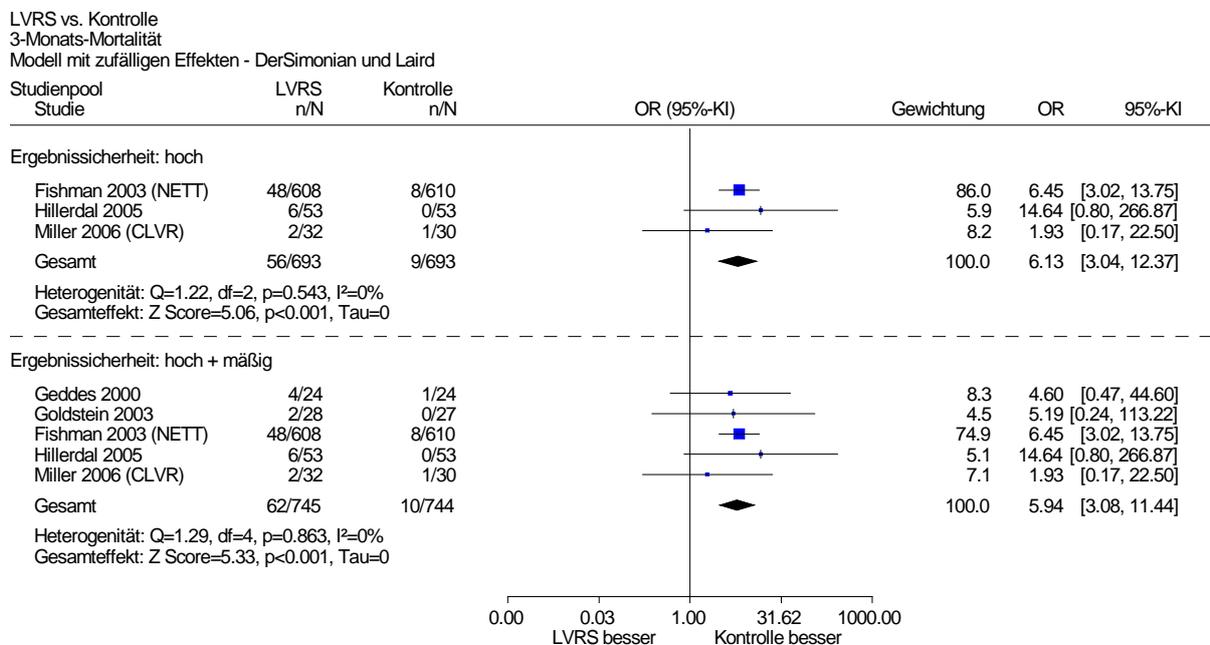


Abbildung 4: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

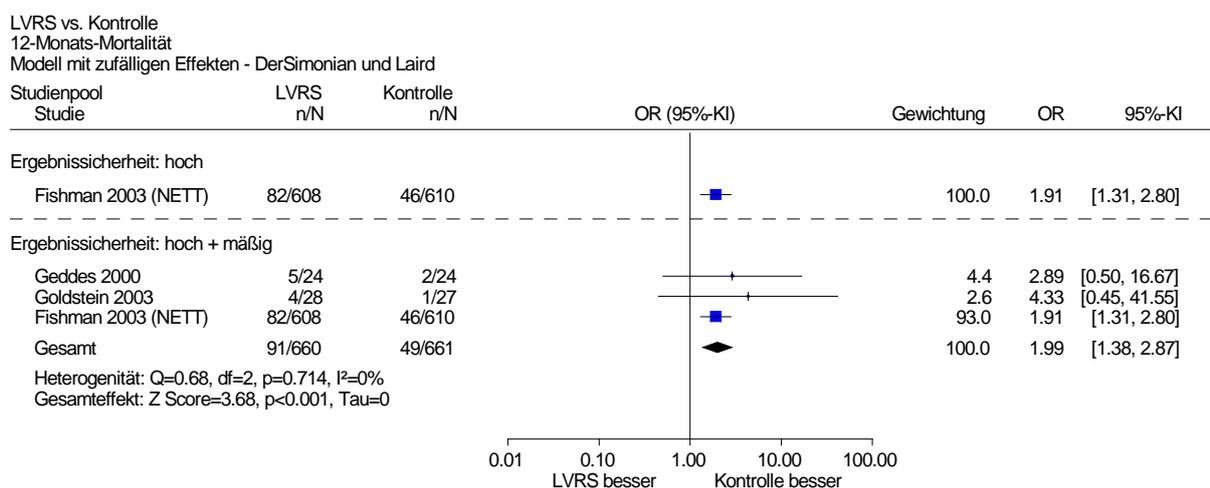


Abbildung 5: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse nach 3 Monaten (5 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der LVRs-Gruppe (siehe Abbildung 4). Beschränkt auf die Ergebnisse

mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (3 Studien) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Meta-Analyse nach 12 Monaten (3 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der LVRS-Gruppe (siehe Abbildung 5). Das Ergebnis der einzigen Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für beide Auswertungszeitpunkte wird daher ein Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität zuungunsten der LVRS-Gruppe abgeleitet. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der kurzfristigen Gesamtmortalität (bis 1 Jahr nach Randomisierung) ein Beleg für einen Schaden der LVRS.

Hinsichtlich der Langzeitmortalität werden die Kaplan-Meier-Kurven der Studien Fishman 2003 (NETT) und Miller 2006 (CLVR) herangezogen (Abbildung 2 und Abbildung 3). Zusätzlich liegen für Fishman 2003 (NETT) die Sterbewahrscheinlichkeiten pro Gruppe und deren Quotient pro Auswertungszeitpunkt vor. Das angegebene Relative Risiko und dessen p-Wert sind nicht verwertbar, da es sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten pro Patient bezieht.

Die Angaben der Sterbewahrscheinlichkeiten pro Auswertungszeitpunkt bei Fishman 2003 (NETT) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil der LVRS zu einem Auswertungszeitpunkt von 5 Jahren, zum 6 Jahreszeitpunkt ist der p-Wert als 0,05 angegeben (siehe Abbildung 2), die statistische Signifikanz ist durch die Rundung unklar. Am rechten Rand der Kurve (Auswertungszeitpunkt 7 Jahre) ist der beobachtete Vorteil bei nur noch geringer Anzahl von Patienten unter Risiko nicht statistisch signifikant. Der Verlauf beider Kurven widerspricht dem Effekt der LVRS zu den vorigen Zeitpunkten allerdings nicht.

Im Vergleich verlaufen die Kaplan-Meier Kurven von Miller 2006 (CLVR) über den gesamten Zeitraum nahezu parallel (siehe Abbildung 3). Jedoch erscheint es plausibel, dass dies durch die deutlich geringere Patientenzahl bedingt ist und im Vergleich zu Fishman 2003 (NETT) keine heterogenen Ergebnisse vorliegen.

Somit wird hinsichtlich der Gesamtmortalität nach 5 Jahren ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe abgeleitet. Insgesamt ergibt sich für die mittelfristige Gesamtmortalität ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRS.

A3.3.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in den Studien keine verwertbaren Daten berichtet.

A3.3.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich in Fishman 2003 berichtet und hier ausschließlich für die Atemnot mit dem Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego (UCSD-SOBQ). Bei dem UCSD-SOBQ handelt es sich um einen

Fragebogen, mit dem Patienten angeben, bei welchen Tätigkeiten sie Atembeschwerden empfinden und wie schwer diese jeweils sind [114].

Dabei lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte verwendet. Dies überschreitet die Minimal important Difference (MID), die mit 5 bis 7 Punkten angegeben wird [115]. Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der UCSD-SOBQ-Responderanalysen dargestellt, da in diesen alle Patienten berücksichtigt wurden, auch Patienten mit fehlenden Werten, während in den Analysen der Mittelwertdifferenzen fehlende Werte nicht ersetzt wurden.

Die Ergebnisse der UCSD-SOBQ-Responderanalysen wurden in Fishman 2003 publiziert. Im vorliegenden Bericht wurden die Auswertungszeitpunkte ein Jahr sowie 2 Jahre nach Randomisierung betrachtet. Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden noch nicht alle randomisierten Patienten ein Jahr beziehungsweise 2 Jahre nachbeobachtet, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu den beiden Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten. In der Folgepublikation Naunheim 2006 wurden keine weiteren Auswertungen zu diesem Endpunkt berichtet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Atemnot (UCSD-SOBQ) dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.3.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 32: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial						

A3.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 33: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim UCSD-SOBQ um mindestens 10 Punkte verbesserten (MID: 5–7 Punkte [115])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder ^a (%) ^b	N	Anzahl Responder ^a (%) ^b	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	521	245 (47)	519	62 (12)	6,54 [4,77; 8,98] ^c	< 0,001 ^d
2 Jahre	371	126 (34)	378	34 (9)	5,20 [3,44; 7,86] ^c	< 0,001 ^d
a: eigene Berechnung b: abgelesen aus Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003 c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; UCSD-SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego; OR: Odds Ratio						

Die Responderanalysen der NETT-Studie zum UCSD-SOBQ ergaben für die Zeitpunkte ein Jahr sowie 2 Jahre nach Randomisierung jeweils statistisch signifikante Effektschätzer zugunsten der LVRS-Gruppe. Somit ergibt sich für beide Zeitpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS. Übergreifend ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der LVRS hinsichtlich der Atemnot als berichtetes COPD-Symptom ableitbar.

A3.3.3.4 Exazerbationen

Ergebnisse zu Exazerbationen wurden ausschließlich in Fishman 2003 (NETT) berichtet und dort ausschließlich für Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.3.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	ja	unklar ^a	ja	hoch
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
a: Die Auswertung war retrospektiv geplant, die Exazerbationen wurden aus Krankenakten erhoben. CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial						

A3.3.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 35: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Exazerbationen/Patientenjahr nach 3 Jahren MW (SD)
Fishman 2003 (NETT)		
LVRS	601	0,27 (k. A.)
Kontrolle	603	0,37 (k. A.)
		p-Wert < 0,001 ^a
a: Poisson-Regressionsmodell (Annahme, dass Exazerbationen unabhängig voneinander auftraten), adjustiert für Überdispersion k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; NETT: National Emphysema Treatment Trial; SD: Standardabweichung		

Die Analyse der NETT-Studie nach 3 Jahren ergab einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe. Daher ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der LVRS im Hinblick auf Exazerbationen ableitbar.

A3.3.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In allen eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie wurden Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit berichtet.

Einer der 7 Studien ließen sich jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen: In den Analysen zum inkrementellen Shuttle-Gehtest von Geddes 2000 wurden weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt (Analyse nach 12 Monaten) oder die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte (Analysen nach 3 und 6 Monaten).

In den anderen 6 Studien wurden 6 verschiedene Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit verwendet: der symptomlimitierte Fahrradergometertest (Goldstein 2003 und Fishman 2003 [NETT]), der Fahrradergometertest unter konstanter Belastung (Goldstein 2003), der 6-Minuten-Gehtest (Clarenbach 2015, Goldstein 2003, Fishman 2003 [NETT], Miller 2006 [CLVR] und OBEST) und der inkrementelle Shuttle-Gehtest (Hillerdal 2005). Darüber hinaus berichtet Clarenbach 2015 die tägliche Schrittzahl sowie den körperlichen Aktivitätslevel (PAL).

Von 2 Tests – dem 6-Minuten-Gehtest sowie dem symptomlimitierten Fahrradergometertest – lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um die MID verwendet (6-Minuten-Gehtest: 25 Meter [117], symptomlimitierter Fahrradergometertest: 10 Watt [118]). Beim symptomlimitierten Fahrradergometertest wurden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalysen dargestellt, da in diesen mehr Patienten berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse der Responderanalysen des symptomlimitierten Fahrradergometertests der NETT-Studie wurden in Naunheim 2006 publiziert. Im Vergleich zur dort ebenfalls publizierten SGRQ(St. George Respiratory Questionnaire)-Responderanalyse wurden zum Zeitpunkt ein Jahr nach Randomisierung 14 % weniger Patienten berücksichtigt (vergleiche Abschnitt A3.3.3.10). Daher wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses der Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests ein Jahr nach Randomisierung als hoch bewertet (siehe Tabelle 36).

Diese Kritik traf nicht auf die Ergebnisse der Responderanalysen der NETT-Studie des 6-Minuten-Gehtests zu. Diese wurden in Fishman 2003 publiziert (siehe Abschnitt A3.3.3).

Das Ergebnis der Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests der NETT-Studie 3 Jahre nach Randomisierung wurde als nicht verwertbar bewertet, da mehr als 50 % der Patienten aufgrund fehlender Werte (durch Tod oder fehlende Teilnahme am Test) in der Analyse ersetzt wurden (siehe Abschnitt A2.1).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.3.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Fahrradergometertest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
Fishman 2003 ^b (NETT)	niedrig	nein	nein ^c	ja	ja	hoch
Hillerdal 2005	keine verwertbaren Daten ^d					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: In beiden Behandlungsgruppen fehlen mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt. b: Ausschließlich die Responderanalyse wurde bewertet. c: Obwohl Patienten mit fehlenden Werten (verstorbene Patienten und Patienten, die nicht am Test teilnahmen) in der Responderanalyse des betrachteten Zeitpunkts (1 Jahr nach Randomisierung) als Nonresponder berücksichtigt wurden, gingen in diese 14 % weniger Patienten ein als in die entsprechende Responderanalyse des gleichen Zeitpunkts zum SGRQ (vergleiche Abschnitt A3.3.3.10). d: Ergebnisse wurden ausschließlich für Zeitpunkte nach der Phase mit dem für den Bericht relevanten Vergleich erhoben.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 37: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015 ^a	hoch	unklar ^b	nein ^c	ja	ja	hoch
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	nein ^e / ja ^f	ja	ja	hoch ^e / niedrig ^f
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR) ^g	niedrig	ja	unklar ^h	ja	ja	hoch
OBEST	keine verwertbaren Daten ⁱ					
<p>a: Die Angaben beziehen sich neben dem 6-Minuten-Gehtest auch auf die tägliche Schrittzahl und den körperlichen Aktivitätslevel. b: keine Angaben c: Es liegt ein relevanter Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Behandlungsgruppen vor. d: keine Angaben zur Anzahl berücksichtigter Patienten e: Auswertung der Mittelwertdifferenzen: In beiden Behandlungsgruppen fehlen mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt. f: Responderanalysen: Patienten mit fehlenden Werten (verstorbene Patienten und Patienten, die nicht am Test teilnahmen) wurden als Nonresponder berücksichtigt. g: Die Daten nach 6 Monaten blieben unberücksichtigt. h: keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten i: In der Studie wurden lediglich Daten nach 6 Monaten, nicht aber zu den relevanten Auswertungszeitpunkten nach 3 und 12 Monaten beziehungsweise nach 3 und 5 Jahren berichtet. CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

Tabelle 38: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Fahrradergometertest unter konstanter Belastung und inkrementeller Shuttle-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000 ^a	keine verwertbaren Daten ^b					
Goldstein 2003 ^c	hoch	ja	unklar ^d	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005 ^a	niedrig	unklar ^e	nein ^f	nein ^g	ja	hoch
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Angaben beziehen sich auf den inkrementellen Shuttle-Gehtest b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war beziehungsweise weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden. c: Angaben beziehen sich auf den Fahrradergometertest unter konstanter Belastung d: keine Angaben zur Anzahl berücksichtigter Patienten e: keine Angaben f: Es fehlen insgesamt mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt. g: Abweichung von präspezifizierter Methodik ohne Begründung CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

A3.3.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 39: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a LVRS (MW (SD); n/N)	Gehstrecke ^a Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Clarenbach 2015			
zu Studienbeginn	325 (114); 14/15	287 (98); 13/15	– ^b
nach 3 Monaten	392 (120); 14/15	311 (94); 13/15	k. A. ^c
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	387 (15) ^d ; k. A./28	372 (17) ^d ; k. A./27	– ^b
nach 3 Monaten	373 ^e (13) ^d ; k. A./28	356 ^e (12) ^d ; k. A./27	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05 ^f
nach 12 Monaten	389 ^e (13) ^d ; k. A./28	323 ^e (12) ^d ; k. A./27	66 [32; 101]; p-Wert < 0,001 ^f
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	340 (107; 649) ^g ; k. A./32	319 (133; 468) ^g ; k. A./30	– ^b
nach 3 Monaten	k. A.	k. A.	29 [–21; 80]; 0,237 ^h
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	–3 [–62; 55]; 0,902 ^h
nach 24 Monaten	k. A.	k. A.	41 [–37; 118]; 0,278 ^h
<p>a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: unklare Art der Auswertung d: Standardfehler e: LS Mean adjustiert nach Werten zu Studienbeginn f: ANCOVA mit Messwiederholungen, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn g: Minimum; Maximum h: ANOVA, adjustiert nach Studienzentrumsblock und Behandlungsgruppe</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least square Mean; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 40: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT) ^a						
1 Jahr	521	125 ^b (24 ^c)	519	26 ^b (5 ^c)	5,99 ^d [3,84; 9,32] ^d	< 0,001 ^e
2 Jahre	371	63 ^b (17 ^c)	378	11 ^b (3 ^c)	k. A.	k. A.
Miller 2006 (CLVR) ^a						
2 Jahre	32	22 (69)	30	8 (27)	k. A.	< 0,001
<p>a: Die Anzahl der Responder bezieht sich auf eine MID von 100 feet und somit von etwa 30,48 m. b: eigene Berechnung c: abgelesen aus Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003 d: eigene Berechnung, asymptotisch e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; MID: Minimal important Difference; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 41: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometertest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten (MID: 10 Watt [118])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	524	121 ^b (23)	523	26 ^b (5)	5,79 [k. A.]	< 0,001 ^d
3 Jahre	– ^e					
<p>a: keine ITT-Auswertung, Anteil fehlender Patienten unklar b: Eigene Berechnung, mithilfe der Angaben aus Naunheim 2006; vereinzelt treten Diskrepanzen zwischen den Angaben der verschiedenen Populationen/Subgruppen auf, da in der Publikation gerundete Prozentzahlen angegeben wurden. c: abgelesen aus dem Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003 d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) e: Dieses Ergebnis wurde als nicht verwertbar betrachtet, da der Anteil der Patienten, von denen kein Testergebnis vorlag – entweder weil sie vorher verstarben oder weil sie nicht am Test teilnahmen – und die daher in der Analyse als Nonresponder berücksichtigt wurden, mehr als 50 % betrug (siehe Abbildung A6a in Naunheim 2006). CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 42: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung

Zeitpunkt	Dauer^a LVRS (MW (SE); n/N)	Dauer^a Kontrolle (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	6,9 (4,5; 9,3) ^b ; k. A./28	6,6 (4,7; 8,4) ^b ; k. A./27	– ^c
nach 3 Monaten ^d	11,3 (1,3); k. A./28	7,2 (1,2); k. A./27	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,05 ^e
nach 12 Monaten ^d	12,0 (1,3); k. A./28	4,7 (1,2); k. A./27	7,3 [3,9; 10,8]; p-Wert < 0,001 ^e
a: alle Angaben in Minuten b: 95 %-KI c: nicht relevant d: Mittelwerte und Standardfehler aus Abbildung 1 von Dolmage 2004 abgelesen e: ANCOVA mit Messwiederholungen, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SE: Standardfehler			

Tabelle 43: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des inkrementellen Shuttle-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke^a LVRS (MW (SD); n/N)	Gehstrecke^a Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Hillerdal 2005			
zu Studienbeginn	237 (122); 46/53	198 (104); 47/53	– ^b
nach 3 Monaten	42 ^c (40) ^c ; 40/53	–9 ^c (20) ^c ; 43/53	k. A. [k. A.]; 0,032 ^d
nach 12 Monaten	– ^e	– ^e	– ^e
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn und Standardabweichung aus Abbildung 3 von Hillerdal 2005 abgelesen d: ANCOVA, adjustiert nach Geschlecht und Alter; keine Adjustierung nach den Werten zu Studienbeginn e: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da sich die weitere Behandlung nach den ersten 3 Monaten zwischen den Behandlungsgruppen unterschied: Nur die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin das körperliche Training. ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung.			

Tabelle 44: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen der täglichen Schrittzahl

Zeitpunkt	Tägliche Anzahl an Schritten LVRS (Median (IQR); n/N)	Tägliche Anzahl an Schritten Kontrolle (Median (IQR); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Clarenbach 2015			
zu Studienbeginn	2245 (1135; 6690); 14/15	2770 (1463; 4036); 13/15	
nach 3 Monaten	2179 (1545; 6486); 14/15	2353 (1368; 3699); 13/15	120 [-0; 667]; 0,100 ^a
a: univariable Regression IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

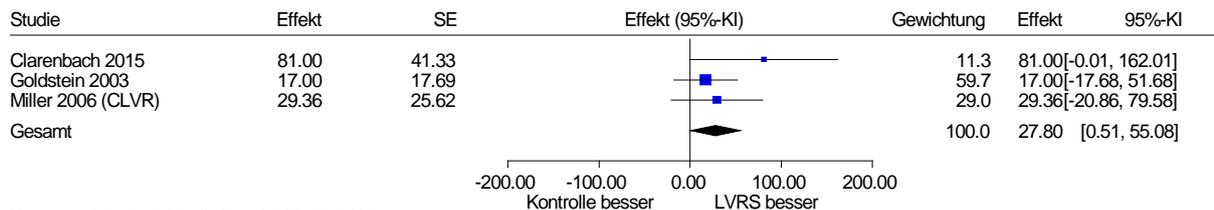
Tabelle 45: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des körperlichen Aktivitätslevels (PAL)

Zeitpunkt	Körperlicher Aktivitätslevel LVRS (MW (SD); n/N)	Körperlicher Aktivitätslevel Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Clarenbach 2015			
zu Studienbeginn	1,4 (0,1); 14/15	1,4 (0,1); 13/15	
nach 3 Monaten	1,4 (0,2); 14/15	1,4 (0,1); 13/15	0 [-0,1; 0,1]; 0,482 ^a
a: univariable Regression KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; PAL: körperlicher Aktivitätslevel; SD: Standardabweichung			

Meta-Analysen und Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

Im Folgenden werden die Meta-Analysen für den 6-Minuten-Gehtest präsentiert (Analysen der Mittelwertdifferenzen nach 3 und 12 Monaten sowie Responderanalysen nach 2 Jahren). Für andere Tests zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und andere Zeitpunkte waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür entweder jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag (zum Beispiel sämtliche Responderanalysen des symptomlimitierten Fahrradergometertests: Fishman 2003 [NETT]) oder die Angaben der Studien nicht für einen der 4 ausgewählten Auswertungszeitpunkte vorlagen.

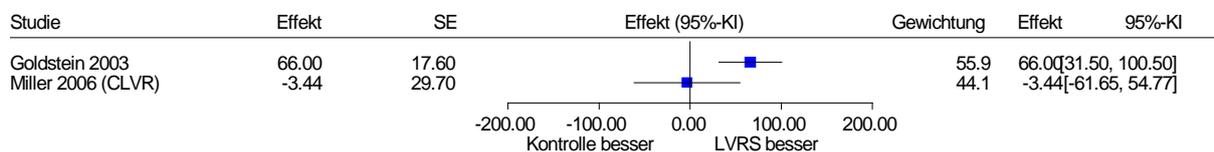
LVRs vs. Kontrolle
6-Minuten-Gehtest, nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.03$, $df=2$, $p=0.362$, $I^2=1.6\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.00, $p=0.046$, Tau=3.375

Abbildung 6: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

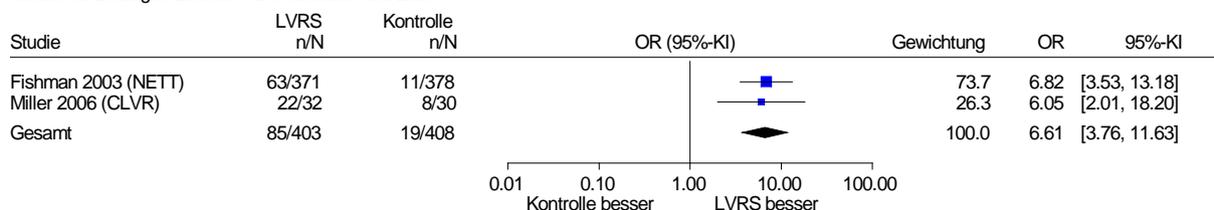
LVRs vs. Kontrolle
6-Minuten-Gehtest, Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=4.05$, $df=1$, $p=0.044$, $I^2=75.3\%$

Abbildung 7: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

LVRs vs. Kontrolle
6-Minuten-Gehtest, Responder nach 2 Jahren
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.853$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=6.55, $p<0.001$, Tau=0

Abbildung 8: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 2 Jahren; Vergleich LVRs versus keine zusätzliche Therapie

Der Übersichtlichkeit halber sind die Effektaussagen für jeden der 4 Tests zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit in der folgenden Tabelle 46 aufgeführt sowie in einer Gesamtaussage zusammengefasst – jeweils für alle 4 Auswertungszeitpunkte. Die weiteren Erläuterungen zur Ableitung der Effektaussagen finden sich in den Fußnoten.

Tabelle 46: Übersicht über die Effektaussagen je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage

Auswertungzeitpunkt	6-Minuten-Gehtest	Symptomlimitierter Fahrradergometer test	Fahrradergometer-test unter konstanter Belastung	Inkrementeller Shuttle-Gehtest	Tägliche Schrittzahl	Körperlicher Aktivitätslevel	Gesamtaussage zur körperlichen Belastbarkeit
3 Monate	↔ ^a	-	↔ ^b	↗ ^c	↔ ^d	↔ ^d	↗ ^e
12 Monate	↑ ^f	↑ ^g	↗ ^h	-	-	-	↑ ⁱ
3 Jahre	↑ ^j	-	-	-	-	-	↑ ^j

a: Der gemeinsame Effektschätzer der Mittelwertdifferenzen von Clarenbach 2015, Goldstein 2003 und Miller 2006 (CLVR) war statistisch signifikant (siehe Abbildung 6). Hedges' g 0,35, 95 %-KI [0,02; 0,68]. Dieses Ergebnis wurde als nicht klinisch relevant bewertet. Aufgrund der Baselineunterschiede in Clarenbach 2015 wurde außerdem eine Meta-Analyse unter Berücksichtigung der darin berichteten Änderung im Vergleich zu Baseline durchgeführt (nicht dargestellt). Diese kommt zu denselben Schlussfolgerungen im Gesamtschätzer.

b: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor. Hedges' g 0,62, 95 %-KI [0,07; 1,16]. Dieses Ergebnis wurde als nicht klinisch relevant bewertet.

c: Ergebnisse lagen ausschließlich von Hillerdal 2005 vor. Hedges' g 1,62, 95 %-KI [1,12; 2,11]. Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.

d: Ergebnisse lagen ausschließlich von Clarenbach 2015 vor. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

e: Das Ergebnis der einen Studie (Hillerdal 2005) zum inkrementellen Shuttle-Gehtest wurde als klinisch relevant bewertet. Die Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest (Clarenbach 2015, Goldstein 2003 und Miller 2006 [CLVR]) sowie zum Fahrradergometer-test unter konstanter Belastung (Goldstein 2003) gingen numerisch in die gleiche Richtung.

f: Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Goldstein 2003 und Miller 2006 (CLVR) 12 Monate nach Randomisierung zeigte eine bedeutsame Heterogenität (p-Wert = 0,046), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 7). Das Ergebnis der Responderanalyse von Fishman 2003 war statistisch signifikant (siehe Tabelle 40).

g: Ergebnisse lagen ausschließlich von Fishman 2003 (NETT) vor. Das Ergebnis der Responderanalyse war statistisch signifikant (siehe Tabelle 41).

h: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor. Hedges' g 1,10, 95 %-KI [0,53; 1,66]. Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.

i: Die Ergebnisse von 2 verschiedenen Studien (Fishman 2003 [NETT] und Goldstein 2003) wurden jeweils als klinisch relevantes Ergebnis bewertet.

j: Der gemeinsame Effektschätzer der Responderanalysen von Fishman 2003 (NETT) und Miller 2006 (CLVR) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS (siehe Abbildung 8); abweichender Auswertungzeitpunkt: 2 Jahre

-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.

↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS

↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS

↔: Die untere Grenze des 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt unterhalb von 0,2, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS.

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRS.

A3.3.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Verwertbare Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden ausschließlich in Goldstein 2003, Miller 2006 (CLVR) und OBEST berichtet und hier ausschließlich für Krankenhausaufenthalte. Alle anderen Studien einschließlich der größten Studie Fishman 2003 (NETT) dagegen berichteten keine (verwertbaren) Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.3.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 47: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufhalten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	unklar ^b	ja	ja	nein ^a	hoch
OBEST	niedrig	unklar ^b	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist problematisch, da die Entscheidung für einen Krankenhausaufenthalt nicht nach prospektiv festgelegten (objektiven), sondern subjektiven Kriterien erfolgte. b: keine Angaben CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial						

A3.3.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 48: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Krankenhausaufenthalten ^a (%) nach 6 Monaten
Goldstein 2003		
LVRS	28	4 (14) ^b
Kontrolle	27	0 (0)
Miller 2006 (CLVR) ^c		
LVRS	30	18 (60)
Kontrolle	28	14 (50)
OBEST		
LVRS	24	3 (13)
Kontrolle	11	1 (9)

a: in der LVRS-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach LVRS
b: eigene Berechnung
c: Diese Angaben beziehen sich auf die 58 randomisierten Patienten, die in Miller 2005 berichtet wurden.
CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion;
OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial

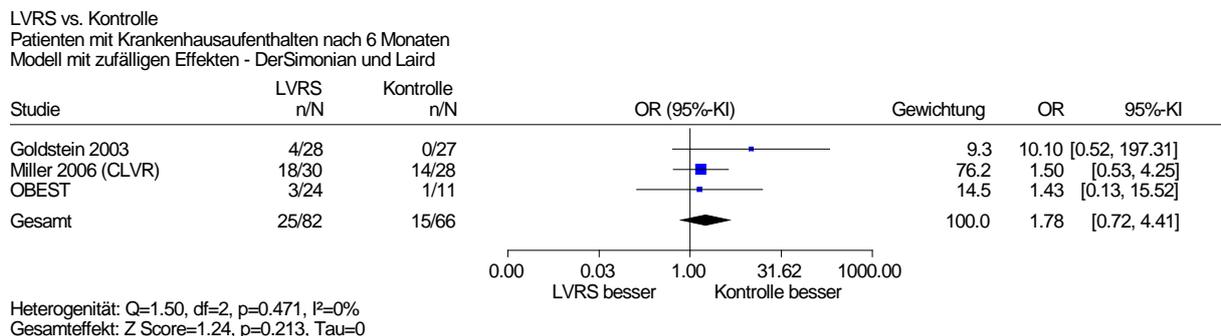


Abbildung 9: Patienten mit Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten; Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Goldstein 2003, Miller 2006 (CLVR) und OBEST nach 6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 9).

Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthalte kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Entsprechend ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Allerdings ist festzuhalten, dass wesentliche Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie fehlen, zum Beispiel das Ergebnis der

schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, und dass in der größten Studie mit ungefähr 80 % der Patienten – Fishman 2003 (NETT) – keine verwertbaren Daten zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie berichtet wurden (mit Ausnahme der Exazerbationen, siehe Abschnitt A3.3.3.4).

Insgesamt ist daher die Datenlage unzureichend und es wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen abgeleitet.

A3.3.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den Studien keine (verwertbaren) Daten berichtet.

A3.3.3.8 Psychische Symptome

In 2 der 17 Studienzentren der NETT-Studie wurden mithilfe des Beck Depression Inventory (BDI) [119] depressive Symptome sowie mithilfe des State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [120] die Angst der Patienten untersucht [78].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu psychischen Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.3.3.8.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Tabelle 49: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts psychische Symptome problematisch. CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial						

A3.3.3.8.2 Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Tabelle 50: Ergebnisse zu psychischen Symptomen – Mittelwertdifferenzen des BDI und des STAI

Zeitpunkt	(Sub-)Skala	Scores LVRS (MW (SD); n/N)	Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Fishman 2003 (NETT)				
BDI				
zu Studienbeginn ^a nach 6 Monaten	Gesamtscore ^b	6,9 (4,7); 19/22 5,1 (3,6); 19/22	6,8 (3,3); 20/24 8,9 (6,3); 20/24	– ^c –3,80 [–7,15; –0,45]; 0,027 ^d
STAI				
zu Studienbeginn ^a nach 6 Monaten	State-Anxiety ^e	34,6 (8,2); 19/22 32,1 (8,2); 19/22	36,2 (10,9); 20/24 32,2 (8,7); 20/24	– ^c –0,10 [–5,59; 5,39]; 0,971 ^d
zu Studienbeginn ^a nach 6 Monaten	Trait-Anxiety ^e	34,7 (10,5); 19/22 31,8 (8,9); 19/22	35,7 (10,8); 20/24 34,6 (10,5); 20/24	– ^c –2,80 [–9,13; 3,53]; 0,376 ^d
<p>a: Die Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den Zeitpunkt nach der Rehabilitation, aber vor der Randomisierung. b: Skala von 0 bis 63; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung c: nicht relevant d: Eigene Berechnung; die in der Publikation angegebenen p-Werte beziehen sich nicht auf den Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf den Mittelwertdifferenzen ab Randomisierung. e: Skala von 20 bis 80; niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung</p> <p>BDI: Beck Depression Inventory; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; SD: Standardabweichung; STAI: State-Trait Anxiety Inventory</p>				

Hinsichtlich des BDI-Gesamtscores sowie der kognitiv-affektiven Subskala ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von $-0,72$ (95 %-KI $[-1,37; -0,07]$) beziehungsweise einen Wert von $-0,71$ (95 %-KI $[-1,35; -0,06]$) und somit jeweils ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des 95 %-KI oberhalb von $-0,2$ lag. Daher werden diese Effekte nicht als relevant bewertet.

Hinsichtlich des STAI ergab sich für keine der beiden Subskalen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Somit ergibt sich hinsichtlich psychischer Symptome kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der Behandlungsoptionen. Übergreifend wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS versus keine zusätzliche Therapie abgeleitet.

A3.3.3.9 Kognitive Fähigkeiten

In 2 der 17 Studienzentren der NETT-Studie wurden 6 Monate nach der Randomisierung mit 21 verschiedenen Tests (z. B. Trail Making Test, Logical Memory, Animal Naming Test) verschiedene Aspekte der Kognition untersucht [78]. Für einen einzigen Test wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden (Trail Making Test A), für alle anderen Tests ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angesichts der Anzahl durchgeführter Tests ist nicht ausgeschlossen, dass das einzige statistisch signifikante Ergebnis rein zufällig zustande kam. Daher wurden die Ergebnisse der einzelnen Tests nicht extrahiert und auch das Verzerrungspotenzial nicht bewertet.

In einer weiteren Publikation zu den anderen 15 Studienzentren der NETT-Studie wurden für den Trail Making Test A und B Ergebnisse für ein Jahr und 2 Jahre nach Randomisierung berichtet [79]. Diese Ergebnisse wurden als nicht verwertbar betrachtet, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.

A3.3.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In 6 der 7 eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie, die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichten, wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden.

2 der 6 Studien ließen sich jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen. In den Analysen von Geddes 2000 wurden weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt oder die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte. In Hillerdal 2005 unterschied sich die weitere Behandlung nach den ersten 3 Monaten zwischen den Behandlungsgruppen: Nur die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin das körperliche Training. Die Ergebnisse von Hillerdal 2005 bezogen sich somit nur innerhalb der ersten 3 Monate auf einen Vergleich, der für den vorliegenden Bericht relevant ist (vergleiche Tabelle 14).

In den anderen 4 Studien wurden 3 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, 2 COPD-spezifische und ein generisches. Bei den 2 COPD-spezifischen Instrumenten handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121] und den Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) [121], beim generischen Instrument um den Short Form Health Survey (SF-36) [122]. Der SGRQ wurde ausschließlich in der NETT-Studie verwendet, der CRQ in den Studien Goldstein 2003, Miller 2006 (CLVR) und OBEST. Ergebnisse zum SF-36 wurden berichtet für 2 Studienzentren der NETT-Studie (publiziert in Kozora 2005) sowie für Miller 2006 (CLVR) und OBEST.

Ausschließlich zum SGRQ lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern aus der größten Studie – Fishman 2003 (NETT) – zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 8 Punkte verwendet. Dies entspricht dem Doppelten der MID [123]. Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der SGRQ-Responderanalysen dargestellt, da in diesen alle Patienten berücksichtigt wurden, auch Patienten mit fehlenden Werten, während in den Analysen der Mittelwertdifferenzen fehlende Werte nicht ersetzt wurden.

Die Ergebnisse der SGRQ-Responderanalysen der NETT-Studie wurden in Naunheim 2006 publiziert. Im vorliegenden Bericht wurden die Auswertungszeitpunkte ein Jahr sowie 3 und 5 Jahre nach Randomisierung betrachtet. Die Ergebnisse der Responderanalysen 3 und 5 Jahre nach Randomisierung wurden als nicht verwertbar bewertet, da mehr als 50 % der Patienten aufgrund fehlender Werte (durch Tod oder fehlende Teilnahme am Test) in der Analyse ersetzt wurden (siehe Abschnitt A2.1).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.3.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 51: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 ^a (NETT)	niedrig	nein	ja	ja	nein ^b	hoch
Hillerdal 2005	keine verwertbaren Daten ^c					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
OBEST	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Ausschließlich die Responderanalyse wurde bewertet. b: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. c: Ergebnisse wurden ausschließlich für Zeitpunkte nach der Phase mit dem für den Bericht relevanten Vergleich erhoben.</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 52: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	unklar ^a	ja	nein ^b	hoch
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	ja	unklar ^c	ja	nein ^b	hoch
OBEST	keine verwertbaren Daten ^d					
<p>a: keine Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patienten b: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. c: keine Angaben zu fehlenden Werten sowie deren Ersetzung d: kein relevanter Auswertungszeitpunkt berichtet CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial</p>						

Tabelle 53: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Clarenbach 2015	Endpunkt nicht berichtet					
Geddes 2000	keine verwertbaren Daten ^a					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	nein ^b	ja	nein ^c	hoch
Hillerdal 2005	keine verwertbaren Daten ^d					
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	unklar ^{e, f}	unklar ^g	ja	nein ^c	hoch
OBEST	niedrig	unklar ^e	unklar ^g	ja	nein ^c	hoch
<p>a: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden oder die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.</p> <p>b: In beiden Behandlungsgruppen fehlten mehr als 10 % der Werte, die nicht ersetzt wurden.</p> <p>c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>d: Ergebnisse wurden ausschließlich für Zeitpunkte nach der Phase mit dem für den Bericht relevanten Vergleich erhoben.</p> <p>e: keine Angaben</p> <p>f: Es erscheint wahrscheinlich, dass die Endpunkterheber verblindet waren, da dies hinsichtlich der anderen patientenberichteten Endpunkte – CRQ und mMRC – der Fall war.</p> <p>g: keine Angaben zu fehlenden Werten sowie deren Ersetzung</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; ITT: Intention to treat; mMRC: Modified Medical Research Council; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; SF-36: Short Form Health Survey</p>						

A3.3.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 54: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	608	243 ^a (40)	610	55 ^a (9)	6,50 [k. A.]	< 0,001 ^b
3 Jahre	– ^c					
5 Jahre	– ^c					
<p>a: Eigene Berechnung mithilfe der Angaben aus Naunheim 2006; vereinzelt treten Diskrepanzen zwischen den Angaben der verschiedenen Populationen / Subgruppen auf, da in der Publikation gerundete Prozentzahlen angegeben wurden.</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p>c: Dieses Ergebnis wurde als nicht verwertbar betrachtet, da der Anteil der Patienten, von denen kein Ergebnis des Fragebogens vorlag – entweder weil sie vorher verstarben oder weil sie nicht am Test teilnahmen – und die daher in der Analyse als Nonresponder berücksichtigt wurden, mehr als 50 % betrug (siehe Abbildung A7a in Naunheim 2006).</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 55: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	CRQ-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	CRQ-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Dyspnoe^a			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	3,45 ^{b,c} (0,20) ^{c,d} ; k. A./28	3,88 ^{b,c} (0,20) ^{c,d} ; k. A./27	– ^e
nach 3 Monaten	4,90 ^{b,c} (0,25) ^{c,d} ; k. A./28	3,40 ^{b,c} (0,20) ^{c,d} ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	4,77 ^{b,c} (0,25) ^{c,d} ; k. A./28	2,87 ^{b,c} (0,25) ^{c,d} ; k. A./27	1,9 [1,3; 2,6]; p-Wert < 0,001 ^f
Fatigue^a			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	4,38 ^{b,c} (0,30) ^{c,d} ; k. A./28	4,61 ^{b,c} (0,20) ^{c,d} ; k. A./27	– ^e
nach 3 Monaten	5,05 ^{b,c} (0,20) ^{c,d} ; k. A./28	3,75 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	5,29 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./28	3,29 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./27	2,0 [1,4; 2,6]; p-Wert < 0,001 ^f
Emotional function^a			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	5,22 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./28	5,50 ^{b,c} (0,20) ^{c,d} ; k. A./27	– ^e
nach 3 Monaten	5,62 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./28	4,88 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	5,78 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./28	4,28 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./27	1,5 [0,9; 2,1]; p-Wert < 0,001 ^f
Mastery^{a,g}			
Goldstein 2003			
zu Studienbeginn	5,08 ^{b,c} (0,25) ^{c,d} ; k. A./28	5,40 ^{b,c} (0,20) ^{c,d} ; k. A./27	– ^e
nach 3 Monaten	6,02 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./28	5,10 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./27	k. A.
nach 12 Monaten	5,90 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./28	4,10 ^{b,c} (0,23) ^{c,d} ; k. A./27	1,8 [1,2; 2,5]; p-Wert < 0,001 ^f
<p>a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. b: LS Mean c: Werte aus Abbildung 2 der Publikation abgelesen d: Standardfehler e: nicht relevant f: ANCOVA mit Messwiederholungen, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn g: Selbsteinschätzung des Patienten, wie gut dieser mit seiner Krankheit zurechtkommt ANCOVA: Kovarianzanalyse; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; k. A.: keine Angaben; LS Mean: Least square Mean; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	SF-36-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
PCS^a			
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	7,5 [k. A.]; 0,003 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	4,4 [k. A.]; 0,383 ^d
MCS^a			
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	–3,3 [k. A.]; 0,361 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	4,4 [k. A.]; 0,369 ^d
Physical functioning^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	21,9 (17,5); 19/22	24,7 (16,7); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	45,3 (27,4); 19/22	27,5 (15,3); 20/24	17,8 [3,5; 32,1]; 0,016 ^g
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	28,80 [k. A.]; p-Wert < 0,001 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	20,75 [k. A.]; 0,052 ^d
Role physical^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	26,4 (26,4); 19/22	26,4 (37,8); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	48,7 (40,4); 19/22	26,3 (33,9); 20/24	22,4 [–1,75; 46,55]; 0,068 ^g
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	11,3 [k. A.]; 0,363 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	16,2 [k. A.]; 0,412 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	SF-36-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Bodily pain^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	75,5 (22,6); 19/22	69,4 (18,2); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	73,4 (20,2); 19/22	68,8 (18,7); 20/24	4,60 [–8,02; 17,22]; 0,465 ^g
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	–2,70 [k. A.]; 0,776 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	–2,94 [k. A.]; 0,781 ^d
General health^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	41,8 (22,9); 19/22	41,5 (17,0); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	52,2 (23,5); 19/22	41,3 (20,1); 20/24	10,90 [–3,26; 25,06]; 0,127 ^g
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	12,83 [k. A.]; 0,026 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	20,88 [k. A.]; 0,043 ^d
Vitality^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	50,3 (22,1); 19/22	49,2 (15,5); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	55,8 (17,7); 19/22	45,0 (14,6); 20/24	10,80 [0,30; 21,30]; 0,044 ^g
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	5,5 [k. A.]; 0,310 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	20,6 [k. A.]; 0,022 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwert-differenzen (Fortsetzung)

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SD); n/N)	SF-36-Scores Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Social functioning^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	67,4 (23,5); 19/22	73,7 (19,9); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	76,4 (23,4); 19/22	63,8 (26,3); 20/24	12,60 [–3,58; 28,78]; 0,123 ^g
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	11,4 [k. A.]; 0,324 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	4,1 [k. A.]; 0,747 ^d
Role emotional^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	77,8 (37,9); 19/22	66,7 (34,3); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	86,0 (32,0); 19/22	66,7 (43,3); 20/24	19,30 [–5,51; 44,11]; 0,124 ^g
Miller 2006 (CLVR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	–28,8 [k. A.]; 0,055 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	19 [k. A.]; 0,310 ^d
Mental health^a			
Fishman 2003 ^e (NETT)			
zu Studienbeginn ^f	78,7 (14,9); 19/22	77,7 (15,0); 20/24	– ^b
nach 6 Monaten	78,2 (18,1); 19/22	72,4 (20,8); 20/24	5,80 [–6,88; 18,48]; 0,360 ^g
Miller 2006 (CVLR)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten ^c	k. A.	k. A.	4,1 [k. A.]; 0,455 ^d
OBEST			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	9,2 [k. A.]; 0,112 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung.
b: nicht relevant
c: Diese Ergebnisse beziehen sich auf die 58 randomisierten Patienten (LVRS: 30, Kontrolle: 28), die in Miller 2005 berichtet wurden.
d: ANOVA, adjustiert nach Studienzentrum und Behandlungsgruppe
e: Diese Ergebnisse beziehen sich auf die 46 randomisierten Patienten der 2 NETT-Studienzentren (LVRS: 22, Kontrolle: 24), die in Kozora 2005 berichtet wurden.
f: Die Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den Zeitpunkt nach der Rehabilitation, aber vor der Randomisierung.
g: Eigene Berechnung; die p-Werte der Publikation bezogen sich nicht auf den Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf den Mittelwertdifferenzen ab Randomisierung.
ANOVA: Varianzanalyse; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; k. A.: keine Angaben;
KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MCS: Mental Component Summary;
MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form Health Survey

Meta-Analysen und Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum SGRQ, zum SF-36 sowie allen 4 Subskalen des CRQ (Dyspnoe, Fatigue, Emotional function und Mastery) der betrachteten Auswertungszeitpunkte war nicht möglich, da zum SGRQ sowie zu den Subskalen des CRQ nur die Ergebnisse einer Studie vorlagen und zum SF-36 nur von einer Studie Angaben zur Varianz vorlagen.

Tabelle 57: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage

Auswertungszeitpunkt	SGRQ	CRQ				SF-36										Gesamtaussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
		Subskalen				Domänen		Subskalen								
		Dyspnoe	Fatigue	Emotional function	Mastery	PCS	MCS	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	
3 Monate	-	↗ ^a	↗ ^b	↔ ^c	↗ ^d	↔ ^e	↔ ^f	↔ ^{g, h}	↔ ^{g, i}	↔ ^{g, i}	↔ ^{g, j}	↔ ^{g, k}	↔ ^{g, i}	↔ ^{g, i}	↔ ^{g, i}	↗ ^l
12 Monate	↑ ^m	↗ ⁿ	↗ ⁿ	↗ ⁿ	↗ ⁿ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑ ^o
3 Jahre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5 Jahre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 1,24, 95 %-KI [0,66; 1,82] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.
 b: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 1,14, 95 %-KI [0,56; 1,71] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.
 c: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 0,60, 95 %-KI [0,06; 1,15] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als nicht klinisch relevant bewertet.
 d: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g 0,75, 95 %-KI [0,203; 1,30] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.
 e: Ergebnisse lagen von Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Die Beurteilung der klinischen Relevanz war nicht möglich, da in beiden Studien Angaben zur Varianz fehlten. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate
 f: Ergebnisse lagen von Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Diese waren nicht statistisch signifikant. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate
 g: Ergebnisse lagen von Fishman 2003 (NETT), Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Die Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse von Miller 2006 (CLVR) und OBEST war nicht möglich, da in beiden Studien Angaben zur Varianz fehlten. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate
 h: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, wurde aber als nicht klinisch relevant bewertet; Hedges' g 0,79, 95 %-KI [0,14; 1,45] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende).
 i: In keiner der 3 Studien zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.
 j: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war nicht statistisch signifikant.
 k: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, wurde aber als nicht klinisch relevant bewertet; Hedges' g 0,65, 95 %-KI [0,01; 1,30] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende).

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage (Fortsetzung)

l: Die Ergebnisse von 3 der 4 CRQ-Subskalen zeigten Ergebnisse zugunsten der LVRS-Gruppe, die als klinisch relevant bewertet wurden. Das Ergebnis der 4. Subskala wurde zwar als nicht klinisch relevant bewertet, jedoch statistisch signifikant ebenfalls zugunsten der LVRS-Gruppe. Die SF-36-Ergebnisse wurden als nicht klinisch relevant bewertet; die Ergebnisse einzelner Subskalen waren statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Somit zeigen die SF-36-Ergebnisse nicht in eine gegensätzliche Richtung als die CRQ-Ergebnisse.

m: Ergebnisse lagen ausschließlich von Fishman 2003 (NETT) vor.

n: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor. Der Effektschätzer lag mitsamt dem 95 %-KI oberhalb der MID von 0,5 Punkten [124] (siehe Tabelle 55).

o: Die Ergebnisse von 2 verschiedenen Studien (Fishman 2003 [NETT] und Goldstein 2003) mit 2 verschiedenen Instrumenten zur Erfassung der COPD-spezifischen Lebensqualität ergaben jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis und wurden als klinisch relevant bewertet.

-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.

↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS

↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS

↔: kein statistisch signifikanter Unterschied (Responderanalyse) oder die untere Grenze des 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt unterhalb von 0,2, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS oder die klinische Relevanz konnte nicht beurteilt werden

BP: Bodily Pain; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; GH: General Health; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MCS: Mental Component Summary; MH: Mental Health; MID: Minimal important Difference; NETT: National Emphysema Treatment Trial; PCS: Physical component summary; PF: Physical Functioning; RE: Role emotional; RP: Role physical; SF: Social Functioning; SF-36: Short Form Health Survey; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; VT: Vitality

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRS hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

A3.4 Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 58: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Studien-dauer	Rekrutierungs-zeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
Criner 1999	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 8 Wochen Follow-up: 3 Monate	k. A.	37	USA	k. A.	primär: k. A. weitere: körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Pompeo 2000	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: keine Follow-up: 12 Monate ^b	01/1996 bis 01/1999	60	Italien	k. A.	primär: FEV1 und körperliche Belastbarkeit ^c weitere: Mortalität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität

a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.
b: Nach den ersten 6 Monaten wechselten 6 Patienten der Kontrollgruppe in die Prüfinterventionsgruppe.
c: modifizierter Bruce Treadmill Test (Laufband)
d: 6-Minuten-Gehtest
FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; k. A.: keine Angaben

Tabelle 59: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Criner 1999	<ul style="list-style-type: none"> ▪ standardisierte medizinische Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale LVRS mit MS von 20 bis 40 % jedes Lungenflügels ▪ intensive medikamentöse Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ intensive medikamentöse Therapie ▪ pneumologische Rehabilitation^a (3 Monate) 	LVRS vs. pneumologische Rehabilitation
Pompeo 2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale (n = 17) oder unilaterale (n = 13) LVRS mit VATS von 20 bis 30 % der Lunge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation mit dem Ziel, die körperliche Belastbarkeit zu verbessern (3-stündige Sitzungen über 5 Tage pro Woche über mindestens 6 Wochen) 	LVRS vs. pneumologische Rehabilitation
<p>a: „Rehabilitation included education, physical and respiratory care instruction, psychosocial support; and supervised exercise training by an exercise physiologist. After baseline exercise tests, all subjects received an individualized exercise prescription based on prior symptom-limited maximal exercise test results. Patients used a motor-driven treadmill, performed arm cycling, and lifted arm and leg weights under supervision. The intensity of the program was increased on an individual basis.“</p> <p>k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; vs.: versus</p>				

Tabelle 60: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Criner 1999	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimierte medizinische Therapie (Bronchodilatoren, systemische Kortikosteroide, Sauerstofftherapie) ▪ mindestens 6 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen während Run-in-Phase (8 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24 jeweils 2-stündige Sitzungen ▪ pneumologische Rehabilitation (Schulung, Instruktionen (physical and respiratory care instruction), psychosoziale Unterstützung, betreutes körperliches Training durch einen Physiologen) 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres diffuses, bullöses Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT ▪ Hyperinflation dokumentiert mit Thoraxröntgenaufnahme ▪ verminderte oder fehlende Perfusion dokumentiert mit einem quantitativen Perfusionsscan der Lunge Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemwegsobstruktion und Hyperinflation (z. B. FEV1 < 30 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren, FRC oder TLC > 120 % Soll) 	Emphysemverteilung: – ^b sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ New York Heart Association Class III–IV^c 	sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ fortgesetztes Rauchen
Pompeo 2000	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 4 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres heterogenes, bullöses und nicht bullöses Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Atemwegsobstruktion (FEV1 ≤ 40 %, RV > 180 %, TLC > 120 %) ▪ DLCO > 20 % Soll 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot: mMRC ≥ 3 ▪ Alter ≤ 75 Jahre ▪ BMI 18 bis 29 kg/m² ▪ ASA-Score ≤ 3 	keine
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: nicht als Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterium aufgeführt</p> <p>c: wahrscheinlich ein Fehler, eher gemeint: GOLD-Stadium III–IV</p> <p>ASA: American Society of Anesthesiology; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FRC: funktionelle Residualkapazität; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; mMRC: Modified Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 61: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem ^a (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Criner 1999							
LVRS	19	59 (8)	68 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
pneumologische Rehabilitation	18	59 (6)	56 ^b				
Pompeo 2000							
LVRS	30	62 (7)	3 ^b	k. A.	0 (0) ^c	k. A.	0 (0)
pneumologische Rehabilitation	30	64 (5)	7 ^b		0 (0) ^c		3 (10) ^b

a: Die Definitionen des homogenen Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231).
b: eigene Berechnung
c: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen
k. A.: keine Angaben; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 62: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen ^a			
Criner 1999	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	ja	ja	hoch
Pompeo 2000	ja	unklar ^b	unklar ^b	unklar ^b	ja	ja	hoch

a: Die Chirurgen konnten nicht verblindet werden.
b: keine Angaben
LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion

A3.4.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die für den Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation 2 eingeschlossenen Studien berichteten Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte: 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung, wobei nur die Ergebnisse nach 3 und 6 Monaten verwertbar waren, da nach 12 Monaten der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

A3.4.3.1 Gesamtmortalität

Verwertbare Ergebnisse ließen sich ausschließlich der Studie Pompeo 2000 entnehmen.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.4.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 63: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	keine verwertbaren Daten ^a					
Pompeo 2000	hoch	unklar ^b	ja	ja	nein ^c	hoch
<p>a: In der Publikation fehlte die Angabe der Todesfälle pro Behandlungsgruppe. b: keine Angaben c: Die Mortalität wurde in den Behandlungsgruppen unterschiedlich erfasst: in der LVRS-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Operation, in der Kontrollgruppe ab Randomisierung. ITT: Intention to treat; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion</p>						

A3.4.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 64: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Todesfälle ^a (%)			
		Nach 1 Monat	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
Criner 1999 LVRS pneumologische Rehabilitation	19 18	k. A. ^b	k. A. ^b	- ^c	- ^c
Pompeo 2000 LVRS pneumologische Rehabilitation	30 30	1 (3) 0 (0)	1 (3) 0 (0) OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,10 [0,12; 79,23] ^d ; 0,401 ^e	2 (7) ^f 1 (3) ^f p-Wert > 0,05	3 ^e (10) ^e 3 ^e (10) ^e OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,00 [0,19; 5,40] ^d ; p-Wert > 0,999 ^e

a: Die Mortalität wurde in den Behandlungsgruppen unterschiedlich erfasst: in der LVRS-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Operation, in der Kontrollgruppe ab Randomisierung. Die Angaben der LVRS-Gruppe wurden dennoch verwendet unter der Annahme, dass der Eingriff zeitnah nach der Randomisierung erfolgte.
b: Der Publikation kann nicht die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsgruppe entnommen werden. Zwar werden Angaben zu Todesfällen der Patienten gemacht, die eine LVRS erhielten, diese Gruppe entspricht jedoch nicht der LVRS-Gruppe, da sie 13 Cross-over-Patienten der Kontrollgruppe enthält.
c: Beobachtungsdauer 3 Monate
d: eigene Berechnung, asymptotisch
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])
f: eigene Berechnung
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; OR: Odds Ratio

Für keinen der betrachteten 3 Zeitpunkte nach Randomisierung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bis 6 Monate nach Randomisierung traten nur wenige Ereignisse auf (≤ 3) und ein Jahr nach Randomisierung überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen und gleichzeitig wird die Datenlage als unzureichend bewertet.

In der Gesamtschau liegt eine unzureichende Datenlage vor, es ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS ableitbar.

A3.4.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.4.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich in Pompeo 2000 berichtet und hier ausschließlich für die Atemnot mit dem Modified-Medical-Research-Council(mMRC)-Fragebogen. Dabei handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.4.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 65: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	Endpunkt nicht berichtet					
Pompeo 2000	hoch	unklar ^a	ja	ja	nein ^b	hoch
a: keine Angaben b: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. ITT: Intention to treat						

A3.4.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 66: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores ^a LVRS (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores ^a Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Pompeo 2000			
zu Studienbeginn	3,3 (0,7); 30/30	3,3 (0,5); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	1,7 (0,1) ^c ; 28/30	2,9 (0,1) ^c ; 27/30	–1,20 [–1,48; –0,92] ^d ; p-Wert < 0,001
nach 12 Monaten	– ^e	– ^e	– ^e
a: Skala von 0 bis 5, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung b: nicht relevant c: Standardfehler d: eigene Berechnung e: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war. KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Effektaussagen zu COPD-Symptomen

Der mMRC-Effektschätzer nach 6 Monaten war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab beim mMRC einen Wert von –2,26 (95 %-KI [–2,94; –1,57], eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von –0,2 lag. Daher wird dieser Effekt als relevant bewertet. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation 6 Monate nach Randomisierung. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation ableitbar.

A3.4.3.4 Exazerbationen

Ergebnisse zu Exazerbationen wurden ausschließlich in Pompeo 2000 berichtet und dort ausschließlich für Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.4.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 67: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	Endpunkt nicht berichtet					
Pompeo 2000	hoch	unklar ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
a: keine Angaben b: In der Gruppe mit pneumologischer Rehabilitation brachen 3 Patienten (10 %) die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. ITT: Intention to treat						

A3.4.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 68: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten (%) nach 6 Monaten OR [95 %-KI]; p-Wert
Pompeo 2000 LVRS pneumologische Rehabilitation	30 30 ^a	0 (0) 3 (10) ^b 0,13 [0,01; 2,61] ^c ; 0,092 ^d
a: 3 Patienten brachen die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; OR: Odds Ratio		

6 Monate nach Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Bei gleichzeitig unzureichender Datenlage ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation ableitbar.

A3.4.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation wurden Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit berichtet.

Beide verwendeten den 6-Minuten-Gehtest sowie einen symptomlimitierten Ergometertest (Criner 1999: symptomlimitierter Fahrradergometertest, Pompeo 2000: modifizierter Bruce Treadmill Test [Laufband]). Aus Criner 1999 ließen sich zum symptomlimitierten Fahrradergometertest jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen, da in den Analysen weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.4.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 69: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	hoch	unklar ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
Pompeo 2000	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch
a: keine Angaben b: In beiden Behandlungsgruppen fehlten mehr als 10 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt. ITT: Intention to treat						

Tabelle 70: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Ergometertest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999 ^a	keine verwertbaren Daten ^b					
Pompeo 2000 ^c	hoch	unklar ^d	ja	ja	ja	hoch

a: symptomlimitierter Fahrradergometertest
b: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.
c: modifizierter Bruce Treadmill Test [Laufband]
d: keine Angaben
ITT: Intention to treat

A3.4.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 71: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a LVRS (MW (SD); n/N)	Gehstrecke ^a pneumologische Rehabilitation (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS – pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Criner 1999			
zu Studienbeginn ^b	288 (84); 15/19	277 (116); 14/18	– ^c
nach 3 Monaten	321 (88); 15/19	303 (113); 14/18	18,00 [–56,07; 92,07] ^d ; 0,634
Pompeo 2000			
zu Studienbeginn	380 (43); 30/30	376 (40); 30/30	– ^c
nach 6 Monaten	473 (13) ^e ; 28/30	408 (8) ^e ; 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001

a: alle Angaben in Metern
b: Die Werte zu Studienbeginn beziehen sich auf den Zeitpunkt nach der Rehabilitation (Run-in-Phase, 8 Wochen), aber vor der Randomisierung.
c: nicht relevant
d: eigene Berechnung
e: Standardfehler
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung

Tabelle 72: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests beziehungsweise des symptomlimitierten Laufbandtests (Bruce Treadmill Test)

Zeitpunkt	Maximale Leistung LVRS (MW (SD); n/N)	Maximale Leistung pneumologische Rehabilitation (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS - pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
symptom-limited maximum exercise test^a (Fahrradergometer)			
Criner 1999			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 3 Monaten	– ^c	– ^c	k. A.
modifizierter Bruce Treadmill Test^d (Laufband)			
Pompeo 2000			
zu Studienbeginn	0,68 (0,5); k. A./30	0,8 (0,6); k. A./30	– ^b
nach 3 Monaten	1,71 ^e (k. A.); k. A./30	1,48 ^e (k. A.); k. A./30	k. A. [k. A.]; 0,3
nach 6 Monaten	2,20 ^f (k. A.); k. A./30	1,28 ^f (k. A.); k. A./30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
a: Angaben in Watt b: nicht relevant c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden. d: Angaben in „Bruce class“ e: Mittelwerte aus Abbildung 4 von Pompeo 2000 abgelesen f: berechnet aus dem Wert zu Studienbeginn sowie der Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

Eine Meta-Analyse der Ergebnisse von Criner 1999 und Pompeo 2000 des 6-Minuten-Gehtests war nicht möglich, da diese für unterschiedliche Zeitpunkte erhoben wurden.

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests ergab sich in Criner 1999 nach 3 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Somit ergibt sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen 3 Monate nach Randomisierung.

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests ergab sich in Pompeo 2000 nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der LVRS. Zwar gibt es hinsichtlich der MID auf Patientenebene einen Konsens zwischen der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) [117], eine MID auf Gruppenebene ist jedoch nicht berichtet. Daher wurde die klinische Relevanz mithilfe von Hedges' g beurteilt. Die Berechnung von Hedges' g ergab einen Wert von 1,12 (95 %-KI [0,55; 1,69], eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von 0,2 lag. Daher wird dieser Effekt als

relevant bewertet. Somit ergibt sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS 6 Monate nach Randomisierung.

Hinsichtlich des modifizierten Bruce Treadmill Tests ergab sich in Pompeo 2000 nach 6 Monaten, nicht aber nach 3 Monaten, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der LVRS. Für diesen Test wurde keine MID berichtet. Eine Bewertung der klinischen Relevanz mithilfe von Hedges' g war aufgrund der fehlenden Angaben zur Varianz nicht möglich. Somit ergibt sich hinsichtlich des modifizierten Bruce Treadmill Tests kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit.

A3.4.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Verwertbare Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden ausschließlich in Pompeo 2000 berichtet und hier ausschließlich für Krankenhausaufenthalte.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.4.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 73: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999	keine verwertbaren Daten ^a					
Pompeo 2000	hoch	unklar ^b	nein ^c	ja	ja	hoch
<p>a: In der Publikation fehlte die Angabe der Krankenhausaufenthalte pro Behandlungsgruppe. Zwar werden Angaben zur Anzahl der Patienten gemacht, bei denen nach der LVRS ein Krankenhausaufenthalt erforderlich war, diese Gruppe entspricht jedoch nicht der LVRS-Gruppe, da sie 13 Cross-over-Patienten der Kontrollgruppe enthält.</p> <p>b: keine Angaben</p> <p>c: In der Gruppe mit pneumologischer Rehabilitation brachen 3 Patienten (10 %) die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

A3.4.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 74: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Krankenhausaufenthalten ^a nach 6 Monaten (%) Peto OR [95 %-KI]; p-Wert
Pompeo 2000		
LVRS	30	2 (7) ^c
pneumologische Rehabilitation	30 ^b	4 (13) ^c
0,48 [0,09; 2,57] ^d ; 0,528 ^e		
a: in der LVRS-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach LVRS b: 3 Patienten brachen die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung, asymptotisch e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; OR: Odds Ratio		

6 Monate nach Randomisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthalte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen 6 Monate nach Randomisierung.

Entsprechend ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Allerdings ist festzuhalten, dass wesentliche Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie fehlen, zum Beispiel das Ergebnis der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Insgesamt ist daher die Datenlage unzureichend. Es wird kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS im Vergleich zur pneumologischen Rehabilitation abgeleitet.

A3.4.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.4.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.4.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.4.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden.

Criner 1999 ließen sich jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen, da die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

In der anderen Studie (Pompeo 2000) wurden 3 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, ein COPD-spezifisches und 2 generische. Bei dem COPD-spezifischen Instrument handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121], bei den 2 generischen Instrumenten um den SF-36 [122] und das Nottingham Health Profile (NHP) [126].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.4.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 75: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Criner 1999 ^a	keine verwertbaren Daten ^b					
Pompeo 2000 ^c	hoch	ja	ja	ja	nein ^d	hoch
a: SIP b: Der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsgruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte. c: SGRQ, SF-36 und NHP d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. ITT: Intention to treat; NHP: Nottingham Health Profile; SF-36: Short-form Health Survey; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SIP: Sickness Impact Profile						

A3.4.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 76: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a LVRS (MW (SE); n/N)	SGRQ-Scores ^a pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Pompeo 2000			
zu Studienbeginn	38,5 (4,6); 30/30	37,9 (4,9); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	24,6 (3,6); 28/30	31,6 (5,2); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war. k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SE: Standardfehler; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

Tabelle 77: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SE); n/N)	SF-36-Scores pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
PCS^a			
zu Studienbeginn	34,1 (1,0); 30/30	34,8 (1,5); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	42,0 (1,6); 28/30	37,6 (1,3); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,01
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
MCS^a			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Physical functioning^a			
zu Studienbeginn	31,6 (3,8); 30/30	37,1 (4,4); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	60,5 (4,9); 28/30	43,6 (4,9); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,001
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Role physical^a			
zu Studienbeginn	25,8 (7,7); 30/30	27,5 (7,3); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	41,9 (9,0); 28/30	39,6 (8,5); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 77: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

Zeitpunkt	SF-36-Scores LVRS (MW (SE); n/N)	SF-36-Scores pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Bodily pain^a			
zu Studienbeginn	68,5 (6,0); 30/30	64,5 (6,9); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	85,7 (4,2); 28/30	69,9 (6,8); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
General health^a			
zu Studienbeginn	44,5 (2,6); 30/30	44,1 (2,9); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	62,5 (2,5); 28/30	46,5 (3,2); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Vitality^a			
zu Studienbeginn	58,0 (3,1); 30/30	50,1 (2,8); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	62,1 (2,7); 28/30	51,8 (2,6); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Social functioning^a			
zu Studienbeginn	62,5 (3,0); 30/30	60,4 (3,7); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	83,0 (2,8); 28/30	66,8 (4,3); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,004
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Role emotional^a			
zu Studienbeginn	41,1 (7,0); 30/30	48,8 (7,7); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	82,1 (6,0); 28/30	61,9 (7,5); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,02
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Mental health^a			
zu Studienbeginn	61,0 (3,9); 30/30	55,3 (4,8); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	71,2 (3,5); 28/30	54,2 (4,7); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,003
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
<p>a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war. k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; PCS: Physical Component Summary; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form Health Survey</p>			

Tabelle 78: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – NHP-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	NHP-Scores^a LVRS (MW (SE); n/N)	NHP-Scores^a pneumo- logische Rehabilitation (MW (SE); n/N)	Gruppenunterschied LVRS- pneumologische Rehabilitation (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Gesamtscore			
zu Studienbeginn	29,7 (3,6); 30/30	33,0 (4,0); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	16,0 (3,2); 28/30	30,1 (4,1); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Mobility			
zu Studienbeginn	45,6 (5,3); 30/30	44,3 (6,2); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	26,3 (4,3); 28/30	40,3 (5,2); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,04
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Energy			
zu Studienbeginn	25,7 (5,6); 30/30	33,3 (6,2); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	23,1 (5,8); 28/30	31,3 (6,6); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Pain			
zu Studienbeginn	32,2 (4,2); 30/30	31,6 (5,3); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	11,8 (3,4); 28/30	25,4 (3,1); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Sleep			
zu Studienbeginn	39,6 (6,8); 30/30	35,2 (6,4); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	22,2 (6,4); 28/30	35,4 (6,9); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Social isolation			
zu Studienbeginn	12,6 (3,1); 30/30	19,9 (5,2); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	2,1 (8,2); 28/30	16,8 (5,1); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
Emotional reactions			
zu Studienbeginn	18,0 (3,8); 30/30	24,8 (5,5); 30/30	– ^b
nach 6 Monaten	11,7 (4,6); 28/30	24,7 (5,4); 27/30	k. A. [k. A.]; p-Wert ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– ^c	– ^c	– ^c
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war. k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; NHP: Nottingham Health Profile; SE: Standardfehler</p>			

Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Effektschätzer des SGRQ-Gesamtscores war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab beim SGRQ-Gesamtscore einen Wert von $-0,30$ (95 %-KI $[-0,83; 0,24]$, eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende). Dieses Ergebnis ist im Gegensatz zu dem in der Studie durchgeführten Mann-Whitney-U-Test nicht statistisch signifikant. In Pompeo 2000 wird die Verwendung von nichtparametrischen Tests damit begründet, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte nicht normalverteilt waren. Offenbar trifft dies auch auf den SGRQ zu. Für schief verteilte Daten sind der Mittelwert und die Standardabweichung nicht mehr sinnvoll interpretierbar, sodass die Relevanz des statistisch signifikanten Effekts nicht beurteilt werden kann. Somit ergibt sich hinsichtlich der COPD-spezifischen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen 6 Monate nach Randomisierung.

Die Effektschätzer des Physical-Component-Summary(PCS)-Scores und 5 der 8 Subskalen des SF-36 nach 6 Monaten waren statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Das Ergebnis des Mental-Component-Summary(MCS)-Scores wurde nicht berichtet. Die Berechnung von Hedges' g des PCS-Scores (0,57; 95 %-KI $[0,03; 1,11]$) sowie der 2 Subskalen Physical functioning (0,65; 95 %-KI $[0,10; 1,19]$) und Role emotional (0,56; 95 %-KI $[0,02; 1,10]$) ergab jedoch jeweils ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Daher werden diese Effekte nicht als relevant bewertet. Die Berechnung von Hedges' g ergab ausschließlich bei den 3 Subskalen General health (1,05; 95 %-KI $[0,49; 1,62]$), Social functioning (0,85; 95 %-KI $[0,29; 1,40]$) sowie Mental health (0,78; 95 %-KI $[0,23; 1,32]$) jeweils ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von 0,2 lag, sodass diese Ergebnisse als relevant bewertet werden. Der Effektschätzer des NHP-Gesamtscores zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Ausschließlich eine der 6 NHP-Subskalen – Mobility – war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Die Berechnung von Hedges' g ergab einen Wert von $-0,55$ (95 %-KI $[-1,09; -0,01]$) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von $-0,2$ lag. Daher wird dieser Effekt nicht als relevant bewertet. Insgesamt lag also in 3 von 8 Subskalen des SF-36, aber in keiner der 6 Subskalen des NHP ein statistisch signifikanter und gleichzeitig klinisch relevanter Effekt vor.

Somit ergibt sich hinsichtlich der generischen Lebensqualität, die mit dem SF-36 und dem NHP erfasst wurde, insgesamt kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt 6 Monate nach Randomisierung einer der beiden Behandlungsoptionen. In der Gesamtschau ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der LVRS versus pneumologischer Rehabilitation ableitbar.

A3.5 Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleiche von LVRS-Varianten

A3.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser							
McKenna 1996	parallel, keine Angaben zur Verblindung	Run-in-Phase: keine Follow-up: 6 Monate	06/1994 bis 11/1994	72	USA	k. A.	primär: k. A. weitere: Mortalität, Atemnot, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler							
McKenna 2004	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 2 bis 6,5 Jahre	01/1998 bis 07/2002	148 ^{b, c}	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute	primär: Gesamtmortalität weitere: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Hochrisiko-Patienten ($FEV1 \leq 20\%$ Soll und entweder homogenes Lungenemphysem (CT) oder $DLCO \leq 20\%$ Soll) sind in dieser Analyse nicht enthalten.</p> <p>CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; k. A.: keine Angaben; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>							

Tabelle 80: Therapieschemata und Angaben zu den betrachteten Vergleichen

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
McKenna 1996	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation^a nach LVRS bis zu 2 bis 3 Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unilaterale LVRS mit VATS mittels Stapler von 20 bis 30 % der Lunge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unilaterale LVRS mit VATS mittels Laser^b bis zur maximalen Schrumpfung der emphysematisch veränderten Lungenbereiche 	unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser
McKenna 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Raucherentwöhnung ▪ Bronchodilatoren ▪ Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$) ▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale LVRS mit VATS von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bilaterale LVRS mit MS von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels^c 	bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler
<p>a: unter anderem Schulung zu richtigen Atemtechniken, Angstbewältigung, Stretching und Kräftigungsübungen, Treppensteigen und Laufen auf einem Laufband b: Nd:YAG-Laser (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) mit 10 Watt c: In der Designpublikation war angegeben, dass ca. 25 bis 30 % jedes Lungenflügels entfernt werden sollten [77]. LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>				

Tabelle 81: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser				
McKenna 1996	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ maximale medikamentöse Therapie keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres heterogenes Lungenemphysem ohne isolierte Bullae > 5 cm dokumentiert mit CT ▪ Hyperinflation der Lunge mit abgeflachtem oder inversem Zwerchfell dokumentiert mit Röntgen Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: keine Angaben	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke Atemnot ▪ schlechte gesundheitsbezogene Lebensqualität 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rauchen ▪ Alter > 75 Jahre
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler				
McKenna 2004	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medikamentöse Therapie ▪ mindestens 4 Monate vor dem Screenen sowie während des Screenens Abstinenz vom Tabakrauchen während Run-in-Phase (6 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation (Evaluation der Bedürfnisse der Patienten, Klärung der Ziele bezüglich der Schulung und des körperlichen Trainings, körperliches Training [Extremitäten, Kräftigung], Schulung [Emphysem, medizinische Behandlung des Emphysems, NETT], psychosoziale Beratung, Ernährungsberatung) 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorgeschichte und ärztliche Untersuchung konsistent mit dem Vorliegen eines Lungenemphysems ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 ≤ 45 % Soll^c ▪ TLC ≥ 100 % Soll^c ▪ RV ≥ 150 % Soll^c 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bilateral sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI ≤ 31,1 (Männer) oder ≤ 32,3 (Frauen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren^d: FEV1 ≤ 20 % Soll und entweder homogenes Lungenemphysem (CT) oder DLCO ≤ 20 % Soll ▪ DLCO nicht bestimmbar ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben^e körperliche Belastbarkeit: 6-MWT nach Rehabilitation ≤ 140 m

(Fortsetzung)

Tabelle 81: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden
 b: keine weiteren Angaben
 c: vor Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren
 d: retrospektiv festgelegt anhand einer geplanten Interimsanalyse
 e: In die Studie wurden 10 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen [80].
 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; NETT: National Emphysema Treatment Trial; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenskapazität; VATS: videoassistierte Thorakoskopie

Tabelle 82: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit-erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem ^a (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studien-abbrecher (Anzahl [%])
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser							
McKenna 1996 VATS, Stapler	39	66 (8)	18 ^b	k. A.	0 (0)	0 (0)	k. A.
VATS, Laser	33	69 (6)	21 ^b		0 (0)	0 (0)	
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler							
McKenna 2004 VATS	71	k. A. ^c	k. A. ^d	k. A.	k. A. ^e	k. A. ^f	k. A.
MS	77						
<p>a: Die Definitionen des homogenen Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231). b: eigene Berechnung c: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren die Patienten beider Behandlungsgruppen im Durchschnitt älter als 65 Jahre (siehe Tabelle 28). d: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren in beiden Behandlungsgruppen mehr als 35 % der Patienten weiblich (siehe Tabelle 28). e: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) hatten in beiden Behandlungsgruppen mehr als 45 % der Patienten ein homogenes Lungenemphysem (siehe Tabelle 28). f: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren insgesamt 16 Patienten (1 %) mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen (siehe Tabelle 28). k. A.: keine Angaben; MS: mediane Sternotomie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>							

A3.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 83: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser							
McKenna 1996	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler							
McKenna 2004	ja	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	nein ^b	ja	hoch
a: keine Angaben b: Verwertbare Daten wurden nur für Endpunkte mit statistisch signifikanten Unterschieden berichtet. MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie							

A3.5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die 2 eingeschlossenen Studien zu Vergleichen von LVRS-Varianten berichteten Ergebnisse für 2 Auswertungszeitpunkte: 3 Monate und 6 Monate nach Randomisierung.

A3.5.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.5.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 84: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser						
McKenna 1996	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler						
McKenna 2004	keine verwertbaren Daten ^a					
a: Die Ergebnisse wurden als nicht verwertbar betrachtet, da nur der p-Wert (0,39) berichtet wurde (nach 3 Monaten) beziehungsweise nur berichtet wurde, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde. ITT: Intention to treat; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie						

A3.5.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 85: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

Studie	N	Anzahl Todesfälle ^a (%)			
		Nach 1 Monat	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser					
McKenna 1996					
VATS, Stapler	39	1 (3) ^b	1 (3) ^b	1 (3) ^b	- ^e
VATS, Laser	33	0 (0)	3 (9) ^b OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,03; 2,66] ^c ; 0,263 ^d	3 (9) ^b OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,03; 2,66] ^c ; 0,263 ^d	
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler					
McKenna 2004					
VATS	71	- ^f	- ^g	k. A.	k. A.
MS	77				
<p>a: Die Mortalität wurde in beiden Behandlungsgruppen ab dem Zeitpunkt der Operation erfasst. b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]). e: Beobachtungsdauer 6 Monate f: keine verwertbaren Ergebnisse, da nur der p-Wert (p-Wert = 0,39) berichtet wurde g: keine verwertbaren Ergebnisse, da nur berichtet wurde, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MS: mediane Sternotomie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>					

Beim Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser zeigte sich für keinen der betrachteten 2 Zeitpunkte nach Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 3 und 6 Monate nach Randomisierung überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt für bis zu 6 Monate nach Randomisierung. Er lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableiten. Gleichzeitig wird die Datenlage als unzureichend bewertet.

Für den Vergleich der bilateralen VATS versus MS mittels Stapler wurden keine verwertbaren Daten berichtet.

A3.5.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.5.3.3 COPD-Symptome

Zu COPD-Symptomen wurden in den Studien keine verwertbaren Daten berichtet.

A3.5.3.4 Exazerbationen

Zu Exazerbationen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.5.3.5 Körperliche Belastbarkeit

Zur körperlichen Belastbarkeit wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.5.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurden in beiden Studien jeweils nur für die Zeit unmittelbar nach dem Eingriff berichtet. Für den Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (McKenna 1996) wurden verwertbare Ergebnisse ausschließlich für das Atemversagen sowie eine Reoperation erfordernde Luftlecks berichtet, während für den Vergleich VATS versus MS (McKenna 2004) verwertbare Ergebnisse ausschließlich für das Weaning-Versagen berichtet wurden.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.5.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 86: Verzerrungspotenzial – weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser						
McKenna 1996	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler						
McKenna 2004	hoch	unklar	unklar ^a	ja	ja	hoch
a: Es ist unklar, wie viele Patienten in der VATS-Gruppe berücksichtigt wurden. ITT: Intention to treat; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie						

A3.5.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 87: Atemversagen sowie Reoperation erfordernde Luftlecks während des Krankenhausaufenthalts

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Atemversagen (%)	Anzahl Patienten mit Reoperation erfordernden Luftlecks (%)
McKenna 1996			
VATS, Stapler	39	1 (3)	1 (3)
VATS, Laser	33	0 (0)	1 (3)
		p-Wert > 0,05	p-Wert > 0,05
VATS: videoassistierte Thorakoskopie			

Tabelle 88: Weaning-Versagen (failure to wean) innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten n/N	Anzahl Patienten mit Weaning-Versagen (%)
McKenna 2004		
VATS	k. A./71	0 (0)
MS	77/77	6 ^a (7,8)
		0,018 ^b
a: eigene Berechnung b: p-Wert, eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; MS: mediane Sternotomie; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; VATS: videoassistierte Thorakoskopie		

Beim Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (McKenna 1996) zeigten sich hinsichtlich des Atemversagens sowie eine Reoperation erfordernder Luftlecks während des Krankenhausaufenthaltes keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich hinsichtlich des Atemversagens sowie eine Reoperation erfordernder Luftlecks während des Krankenhausaufenthaltes kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen und gleichzeitig wird die Datenlage als unzureichend bewertet.

Beim Vergleich VATS versus MS (McKenna 2004) zeigte sich hinsichtlich des Weaning-Versagens innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der VATS. Somit ergibt sich hinsichtlich des Weaning-Versagens innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der VATS.

Allerdings ist für beide Vergleiche von LVRS-Varianten festzuhalten, dass wesentliche Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie fehlen,

zum Beispiel das Ergebnis der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Daher wird bei beiden Vergleichen hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie insgesamt eine unzureichende Datenlage festgestellt. Somit ergibt sich bei beiden Vergleichen hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich bei beiden Vergleichen bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für eine der LVRS-Varianten ableiten.

A3.5.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.5.3.7.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Tabelle 89: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser						
McKenna 1996	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler						
McKenna 2004	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat; MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie						

A3.5.3.7.2 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Tabelle 90: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Studie	Krankenhausaufenthaltsdauer ^a VATS ^b (MW [SD]; n/N)	Krankenhausaufenthaltsdauer ^a 2. LVRS-Methode (MW [SD]; n/N)	Gruppenunterschied VATS - 2. LVRS-Methode (MD [95 %-KI]; p-Wert)
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser			
McKenna 1996	13 (11); 39/39	11 (12); 33/33	k. A. [k. A.]; p-Wert > 0,05
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler			
McKenna 2004	13 ^c (15); 67/71	19 ^d (15); 75/77	k. A. [k. A.]; 0,02 ^e
a: in Tagen b: mittels Stapler c: Median: 9 Tage d: Median: 15 Tage e: p-Wert = 0,001 für den Gruppenunterschied der Mediane k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; MD: Mittelwertdifferenz; MS: mediane Sternotomie; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; VATS: videoassistierte Thorakoskopie			

Beim Vergleich unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (McKenna 1996) zeigte sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer kein Anhaltspunkt für einen Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen.

Beim Vergleich VATS versus MS (McKenna 2004) zeigte sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der VATS. Somit ergibt sich hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer ein Anhaltspunkt für einen Effekt und insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der VATS.

A3.5.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.5.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.5.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.6 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen

A3.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Es wurden 9 verschiedene Studien zu 4 verschiedenen Vergleichen identifiziert, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten.

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator ^a	Relevante Zielkriterien ^b
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie							
Herth 2012 (VENT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 bis 8 Wochen Follow-up: 12 Monate	k. A.	171	Europa	Emphasys Medical ^c	primär: FEV1, 6-Minuten-Gehtest ^d weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Klooster 2015 (STELVIO)	Parallel, unverblindet	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 6 Monate	06/2011 bis 11/2014 ^e	68	Niederlande	University Medical Center Groningen	primär: FEV1 ^b , körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Scirba 2010 (VENT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 bis 8 Wochen Follow-up: 12 Monate	12/2004 bis 04/2006	321	USA	Emphasys Medical ^c	primär: FEV1, 6-Minuten-Gehtest ^d weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
TRANSFORM ^f	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 24 Monate ^g	seit 06/2014	51	Belgien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Schweden, Großbritannien	Pulmonx, Inc.	primär: FEV1 ^b weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Valipour 2016 (IMPACT)	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate ^{g, h}	08/2014 bis 01/2016	93	Deutschland, Niederlande, Österreich	Pulmonx International Sàrl	primär: FEV1 ^b weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator ^a	Relevante Zielkriterien ^b
EBV, unilateral versus Sham							
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	parallel, doppelt verblindet	Run-in-Phase: keine Follow-up: 3 Monate	03/2012 bis 09/2013	50	Großbritannien	Imperial College London	primär: FEV1 weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
IBV, bilateral versus Sham							
Ninane 2012	parallel, einfach verblindet ⁱ , multizentrisch	Run-in-Phase: keine Follow-up: 6 Monate ^j	k. A.	73	Europa	Spiration ^k	primär: kombinierter Endpunkt aus CT-Lungenvolumen und SGRQ-Gesamtscore weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Wood 2014	parallel, doppelt verblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 6 Monate	k. A.	277	USA, Kanada, Großbritannien	Spiration ^k	primär: kombinierter Endpunkt aus CT-Lungenvolumen und SGRQ-Gesamtscore weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
IBV, unilateral versus IBV, bilateral							
Eberhardt 2012	parallel, keine Angaben zur Verblindung, monozentrisch	Run-in-Phase: keine Follow-up: 3 Monate	09/2009 bis 02/2010	22	Deutschland	Universität Heidelberg	primär: – ^d weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

a: Auch Studien, die nicht von Herstellern initiiert waren, wurden teilweise von diesen finanziell unterstützt.

b: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.

c: 2009 von Pulmonx Inc. gekauft

d: In der Publikation wurden (weitere) Endpunkte als primär bezeichnet. In der vorliegenden Tabelle wurden ausschließlich solche Endpunkte als primäre aufgeführt, die in der Fallzahlplanung berücksichtigt wurden.

e: Keine Angabe des Rekrutierungsendes. Die Angabe bezieht sich auf das Studienende.

f: Zum Zeitpunkt der Erstellung der Interimsanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen und davon erst 23 Patienten nach 3 Monaten ausgewertet.

g: Da die Patienten der Kontrollgruppe nach 6 Monaten in die EBV-Gruppe wechseln konnten, werden für den Vergleich EBV plus konservative Therapie versus konservative Therapie lediglich die 6-Monats-Daten verwendet.

h: Aktuell sind nur die 3-Monats-Daten verfügbar. Die 12-Monats-Daten liegen voraussichtlich Anfang 2017 und somit erst nach Abschluss der Datenextraktion für den Abschlussbericht vor und können daher nicht berücksichtigt werden.

i: Die Patienten waren nur für die ersten 3 Monate verblindet.

j: Nach den ersten 3 Monaten konnten Patienten der Sham-Bronchoskopie-Gruppe in die Prüflinterventionsgruppe wechseln.

k: 2010 von Olympus gekauft

CT: Computertomografie; EBV: endobronchiale Ventile; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012 und Scirba 2010 (VENT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Raucherentwöhnung ▫ Bronchodilatoren ▫ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken) ▫ pneumologische Rehabilitation ▫ Sauerstofftherapie ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 30, 90, 180 und 365 Tage nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose ▫ unilaterale BLVR mit Ventilen^a unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle im oberen oder unteren Lungenlappen ▫ kurz vor BLVR: Beginn einer 8-tägigen systemischen Antibiotika-Prophylaxe^b ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 2 bis 3 sowie 7 bis 10 Tage nach BLVR 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisite zeitgleich mit BLVR im Prüfinterventionsarm ▫ Telefonvisiten 2 bis 3 sowie 7 bis 10 Tage nach der ersten Studienvisite 	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
Klooster 2015 (STELVIO)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ konservative Therapie ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 6 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie unter Sedierung (oder Vollnarkose) zur Testung einer kollateralen Ventilation ▫ (in derselben Bronchoskopie) BLVR mit Ventilen unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle ▫ 2 Tage vor der BLVR: Beginn einer 5-tägigen Prednisolongabe ▫ am Tag der BLVR: Beginn einer 5-tägigen systemischen Antibiotikagabe ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie (unter Sedierung) zur Testung einer kollateralen Ventilation^c ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie
TRANSFORM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ konservative Therapie wie in der NIH/WHO- und / oder GOLD-Leitlinien 2011 beschrieben ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie (k. A. zur Anästhesie) ▫ unilaterale BLVR mit Ventilen ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 45 Tage, 18 und 24 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere^c ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
Valipour 2016 (IMPACT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ konservative Therapie wie in der NIH/WHO- und / oder GOLD-Leitlinien beschrieben ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 3 und 6 Monate nach Randomisierung beziehungsweise nach Ventiltausch (bei unvollständigen Okklusionen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie unter Sedierung (oder Vollnarkose) zur Testung einer kollateralen Ventilation ▫ (in derselben Bronchoskopie) unilaterale BLVR mit Ventilen ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vollständige Okklusion des Ziel-lungenlappens (mittlere Lungenlappen wurden nicht behandelt) ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 30 Tage und 12 Monate nach Randomisierung ▫ bei fehlendem Nachweis einer funktionellen Verbesserung erfolgte eine weitere Bronchoskopie, um eine Ventildysfunktion oder -migration auszuschließen beziehungsweise um einen Ventiltausch durchzuführen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere^c ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie
EBV, unilateral versus Sham				
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: k. A.^d ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Telefonanruf 30 Tage nach Bronchoskopie ▫ Studienvisite 3 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie unter Sedierung ▫ unilaterale BLVR mit Ventilen^a unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sham-Bronchoskopie unter Sedierung ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	unilaterale BLVR mit Ventilen vs. Sham-Bronchoskopie

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: k. A.^d ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 1 Monat und 3 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose ▫ bilaterale BLVR mit Ventilen^e ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ unvollständige Okklusion beider Ziellungenlappen ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sham-Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	bilaterale BLVR mit Ventilen vs. Sham-Bronchoskopie
Wood 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: k. A.^d ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 1 Monat sowie 3 und 6 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie unter Vollnarkose ▫ bilaterale BLVR mit Ventilen^e ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ unvollständige Okklusion beider Ziellungenlappen ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sham-Bronchoskopie unter Vollnarkose ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	bilaterale BLVR mit Ventilen vs. Sham-Bronchoskopie
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antibiotika-Prophylaxe (keine weiteren Angaben^d) ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Studienvisiten 1 Monat und 3 Monate nach Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie (k. A. zur Anästhesie) ▫ unilaterale BLVR mit Ventilen^e ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie (k. A. zur Anästhesie) ▫ bilaterale BLVR mit Ventilen^e ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ unvollständige Okklusion beider Ziellungenlappen ▪ Betreuung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere 	unilaterale BLVR mit Ventilen vs. bilaterale BLVR mit Ventilen

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

<p>a: Die endobronchialen Ventile bestehen aus 2 miteinander verbundenen Teilen: einem Ventil aus Silikon und einem stentähnlichen Halter aus Nitinol, der mit Silikon beschichtet ist.</p> <p>b: innerhalb der ersten 24 Stunden intravenös, anschließend oral</p> <p>c: Nach Abschluss der 6-Monats-Visite konnten die Patienten der Kontrollgruppe eine EBV-Behandlung erhalten.</p> <p>d: Es ist anzunehmen, dass die Patienten die konservative Therapie fortführten, die sie vor dem Einschluss in die Studie durchführten.</p> <p>e: Die intrabronchialen Ventile bestehen aus einem schirmchenähnlichen Nitinolrahmen, der mit einem Polymer beschichtet ist.</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; NIH: National Institutes of Health; vs.: versus; WHO: World Health Organization</p>
--

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012 und Scirba 2010	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> mindestens 4 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen <p>während Run-in-Phase (6 bis 8 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> pneumologische Rehabilitation^b, 12 bis 18 Sitzungen mit 2 Sitzungen/Woche (körperliches Training der Extremitäten [Ausdauer, Kräftigung]) 	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> FEV1 > 15 % und ≤ 45 % Soll TLC > 100 % RV > 150 % <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> DLCO ≥ 20 % 	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> heterogen keine maximale Zerstörung des Lungenflügels, der nicht behandelt werden soll <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m nach pneumologischer Rehabilitation Alter 40 bis 75 Jahre BMI ≤ 31,1 kg/m² (Männer) beziehungsweise ≤ 32,3 kg/m² (Frauen) 	<ul style="list-style-type: none"> > 1 Lungeninfektion im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte aktive Lungeninfektion zum Screeningzeitpunkt Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Klooster 2015 (STELVIO)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mehr als 6 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads (nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums): <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 < 60 % Soll ▪ TLC > 100 % Soll ▪ RV > 150 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ homogen und heterogen Weitere Emphysemerkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ vollständige oder nahezu vollständige Fissuren zwischen dem Ziellungenlappen und dem angrenzenden Lungenlappen (gesichert durch HR-CT) ▪ keine kollaterale Ventilation des Ziellungenlappens sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 35 Jahre ▪ Atemnot: mMRC > 1 ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 140 m 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unvermögen, mittels der eingesetzten Ventile eine vollständige Okklusion des Ziellungenlappens zu erreichen ▪ Hyperkapnie (paCO₂ > 8,0 kPa) ▪ Hypoxie (paCO₂ < 6,0 kPa) ▪ frühere LVRS, Lungentransplantation oder Lobektomie

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
TRANSFORM	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mehr als 8 Wochen vor dem Studieneinschluss Abstinenz vom Tabakrauchen keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 > 15 % und ≤ 45 % Soll ▪ TLC > 100 % Soll ▪ RV ≥ 180 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen weitere Emphysem-merkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine kollaterale Ventilation des Ziellungenlappens (gesichert durch das Chartis-System) sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 40 Jahre ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT > 150 m und < 450 m 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Kontraindikation für eine Bronchoskopie ▪ vorliegende pulmonale Infektion ▪ ≥ 2 Exazerbationen mit Hospitalisierung innerhalb der vorangegangenen 12 Monate ▪ bekannte pulmonale Hypertonie, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes einer EBV-Einlage entgegensteht ▪ ausgeprägte Bronchiektasen im CT ▪ täglich mehr als 2 Esslöffel Sputum ▪ frühere LVR oder LVRS ▪ bestehende Lungenrundherde in jeglichem Lungenlappen mit notwendiger Nachbeobachtung ▪ Hyperkapnie (paCO₂ > 7,33 kPa) ▪ Asthma ▪ tägliche Einnahme von > 25 mg Prednisolon (oder Äquivalent) ▪ Nachweis pleuraler Adhäsionen oder frühere Lungenoperation ▪ schweres bullöses Emphysem (> 1/3 des Hemithorax)

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Valipour 2016 (IMPACT)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mehr als 8 Wochen vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 zwischen 15 % und 45 % Soll ▪ TLC > 100 % ▪ RV ≥ 200 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ homogen weitere Emphysem-merkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine kollaterale Ventilation des Ziellungenlappens (gesichert durch das Chartis-System) sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 40 Jahre ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorliegende pulmonale Infektion ▪ > 3 Exazerbationen mit Hospitalisierung innerhalb der vorangegangenen 12 Monate ▪ pulmonale Hypertonie (sPAP > 45 mmHg) ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ▪ schwere Bronchiektasen mit täglich mehr als 2 Esslöffel Sputum ▪ frühere LVR oder LVRS ▪ bestehende Lungenrundherde mit notwendiger Nachbeobachtung ▪ ≥ 20 % Perfusionsunterschied zwischen linkem und rechtem Lungenflügel ▪ Hyperkapnie (paCO₂ > 55 %) ▪ tägliche Einnahme von > 25 mg Prednisolon (oder Äquivalent) ▪ Asthma ▪ schweres bullöses Emphysem (> 1/3 des Hemithorax)

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
EBV, unilateral versus Sham				
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medizinische Therapie, unter anderem inhalierte Kortikosteroide und anticholinerge Medikamente keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 < 50 % Soll^c ▪ TLC > 100 % Soll ▪ RV > 150 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen weitere Emphysem-merkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ intakte interlobare Fissuren sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot: MRC-Score 3 bis 5 ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT < 450 m 	keine

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 4 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen keine Run-in-Phase 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.^d Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 \geq 20 % und $<$ 45 % Soll ▪ TLC \geq 100 %^e ▪ RV \geq 150 %^e Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO \geq 20 % 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ oberlappenbetont sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Atemnot^f ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT \geq 140 m ▪ Alter 40 bis 74 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sauerstoffbedarf während des körperlichen Trainings $>$ 6 l, um eine Sauerstoffsättigung $>$ 90 % zu erreichen ▪ diffuse Emphyseme mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Wood 2014	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 4 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen ▪ optimale medizinische Therapie während Run-in-Phase (6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.^d Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 \geq 20 % und \leq 45 % Soll ▪ TLC \geq 100 %^g ▪ RV \geq 150 % Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO \geq 20 % 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ oberlappenbetont sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Atemnot^f ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT \geq 140 m ▪ Alter 40 bis 74 Jahre ▪ keine Exazerbation innerhalb der 6 Wochen vor dem Screening 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $>$ 2 Exazerbationen oder Lungeninfektionen im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ▪ Sauerstoffbedarf während des körperlichen Trainings $>$ 6 l, um eine Sauerstoffsättigung \geq 90 % zu erreichen

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012	vor Studienbeginn: k. A. keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT und Perfusionsstintigrafie Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: ▪ FEV1 > 20 und < 40 % Soll ▪ TLC > 100 % Soll ▪ RV > 150 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: ▪ DLCO > 20 und < 40 %	Emphysemverteilung: ▪ heterogen ▪ bilateral sonstige: ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m ▪ Alter 40 bis 80 Jahre	keine
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: 75 % Compliance erforderlich (mindestens 12 Sitzungen)</p> <p>c: GOLD III oder IV</p> <p>d: Für die Evaluation des primären Endpunkts wurde unter anderem das Lungenvolumen mithilfe von CT-Scans bestimmt. Daher ist anzunehmen, dass das Emphysem mithilfe von CT-Scans nachgewiesen wurde.</p> <p>e: im Studienregistereintrag TLC > 100 % und RV > 150 %</p> <p>f: Keine Angaben dazu, wie die Schwere der Atemnot im Rahmen der Prüfung der Einschlusskriterien beurteilt wurde. Die mMRC-Baselinescores in beiden Behandlungsgruppen legen nahe, dass alle Patienten einen mMRC-Score > 2 aufwiesen.</p> <p>g: Dieses Einschlusskriterium wurde nach Einschluss der ersten 37 Patienten geändert in TLC ≥ 100 %, nachdem bei 3 der 18 Patienten der IBV-Gruppe jeweils 1 Pneumothorax auftrat. Gleichzeitig wurde die Prüfintervention geändert von vollständiger Okklusion der Ziellungenlappen in beiden Lungenflügeln in partielle Okklusion der Ziellungenlappen in beiden Lungenflügeln.</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; EBV: endobronchiale Ventile; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; mMRC: Modified Medical Research Council; MRC: Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 94: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit ober-lappenbetontem Lungenemphysem ^a / unter-lappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%]) ^a	Patienten mit vollständigen Fissuren (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie									
Herth 2012 (VENT)									
BLVR mit EBV	111	60 (8)	32 ^b	k. A.	0 (0) ^c	81 ^b (73 ^b)/30 ^b (27) ^b	44 (40) ^b	0 (0) ^c	13 ^{b, d} (12) ^b
Kontrolle	60	60 (7)	20 ^b		0 (0) ^c	k. A.	19 (32) ^b	0 (0) ^c	2 ^{b, d} (3) ^b
Klooster 2015 (STELVIO)									
BLVR mit EBV	34	58 (10)	53	k. A.	18 (53)	k. A.	34 (100) ^e	4 (12)	8 ^f (24) ^b
Kontrolle	34	59 (8)	82		18 (53)		34 (100) ^e	3 (9)	1 ^f (3) ^b
Scirba 2010 (VENT)									
BLVR mit EBV	220	65 (7)	40 ^b	k. A.	0 (0) ^c	164 ^{b, g} (77) ^{b, g} /50 ^b (23) ^b	79 ^h (36) ^b	0 (0) ^c	26 ^{b, d} (12) ^b
Kontrolle	101	65 (6)	51 ^b		0 (0) ^c	k. A.	42 ^h (42) ^b	0 (0) ^c	21 ^{b, d} (21) ^b
TRANSFORM									
BLVR mit EBV	33 ⁱ	62 (k. A.)	46 ^b	k. A.	0 (0) ^c	k. A.	33 (100) ^j	k. A.	3 (9) ^b
Kontrolle	18 ⁱ	64 (k. A.)	30 ^b		0 (0) ^c		18 (100) ^j		0 (0)
Valipour 2016 (IMPACT)									
BLVR mit EBV	43	64 (6)	53	k. A.	43 (100) ^c	k. A.	43 (100) ^j	0 (0) ^c	4 ^k (9)
Kontrolle	50	63 (6)	68		50 (100) ^c		50 (100) ^j	0 (0) ^c	2 ^k (4)

(Fortsetzung)

Tabelle 94: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysema (Anzahl [%])	Patienten mit oberlappenbetontem Lungenemphysem ^a / unterlappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%]) ^a	Patienten mit vollständigen Fissuren (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrucher (Anzahl [%])
EBV, unilateral versus Sham									
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)									
BLVR mit EBV	25	62 (7)	32 ^b	k. A.	0 (0) ^c	24 ^b (96) ^b /1 ^b (4) ^b	25 ^c (100) ^b	k. A.	0 (0)
Sham	25	63 (8)	44 ^b			k. A.	25 ^c (100) ^b		1 ¹ (4) ^b
IBV, bilateral versus Sham									
Ninane 2012									
BLVR mit IBV	37	61 (7)	38 ^b	k. A.	0 (0) ^m	37 (100) ^c /0 (0) ^c	k. A.	0 (0) ^c	2 (5) ^b
Sham	36	62 (6)	44 ^b			36 (100) ^c /0 (0) ^c		0 (0) ^c	1 (3) ^b
Wood 2014									
BLVR mit IBV	142	65 (6)	43	k. A.	0 (0) ^m	142 (100) ^c /0 (0) ^c	k. A.	0 (0) ^c	14 (10) ^b
Sham	135	65 (6)				135 (100) ^c /0 (0) ^c		0 (0) ^c	1 (1) ^b
IBV, unilateral versus IBV, bilateral									
Eberhardt 2012									
IBV, unilateral	11	63 (8)	45 ^b	k. A.	0 (0) ^c	6 (55)/5 (45)	k. A.	k. A.	0 (0)
IBV, bilateral	11	64 (8)				5 (45)/6 (55)			0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 94: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Die Definitionen des homogenen beziehungsweise ober- und unterlappenbetonten Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 231).

b: eigene Berechnung

c: aus den Ein- und / oder Ausschlusskriterien geschlossen

d: Patienten, die die Einwilligungsermächtigung zurückzogen und solche, die ohne offizielle Rücknahme der Einwilligungsermächtigung ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr an der Studie teilnahmen (Lost to Follow-up).

e: Es wird berichtet, dass ausschließlich Patienten mit vollständigen oder nahezu vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden. In den Einschlusskriterien findet sich zudem die Angabe, dass der zu behandelnde Ziellungenlappen keine kollaterale Ventilation aufweisen darf.

f: bezogen auf die Analyse nach 6 Monaten

g: bezogen auf die 214 Patienten, die mit Ventilen behandelt wurden

h: Die Fissurenintegrität konnte nicht für alle Patienten erhoben werden. In der EBV-Gruppe fehlte diese Angabe für 12 Patienten (5 %), in der Kontrollgruppe für 8 Patienten (8 %).

i: Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorläufigen Studienberichts waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten (EBV: n = 13; Kontrollgruppe: n = 10), die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite bereits durchlaufen hatten.

j: In den Ein- und Ausschlusskriterien findet sich lediglich die Angabe, dass der zu behandelnde Ziellungenlappen keine kollaterale Ventilation aufweisen darf.

k: bezogen auf die Analyse nach 3 Monaten

l: Dieser Patient nahm nicht mehr an der Studie teil, weil sein Gesundheitszustand dies nicht zuließ.

m: geschlossen aus der Angabe, dass ausschließlich Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem eingeschlossen wurden, und unter der Annahme, dass oberlappenbetonte Emphyseme eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme darstellen

BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

A3.6.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 95: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie							
Herth 2012 (VENT)	unklar ^a	unklar ^a	nein	nein	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	ja	ja ^b	nein	nein	unklar ^c	nein ^d	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	unklar ^a	unklar ^a	nein	nein	ja	ja	hoch
TRANSFORM	unklar ^a	unklar ^a	nein ^e	nein ^e	unklar ^f	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	ja	ja	nein ^e	nein ^e	ja	ja	niedrig
EBV, unilateral versus Sham							
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
IBV, bilateral versus Sham							
Ninane 2012	unklar ^a	unklar ^g	ja	nein	ja	ja	hoch
Wood 2014	unklar ^a	unklar ^a	ja	nein	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral							
Eberhardt 2012	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja	hoch
<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Aufgrund einer vorliegenden kollateralen Ventilation wurden 16 Patienten nach der Randomisierung ausgeschlossen und deren Zuteilungskarten erneut in versiegelte Umschläge verpackt und zurückgelegt. Unter der Annahme, dass diese eine neue Reihenfolge erhielten, ist eine verdeckte Zuteilung gewährleistet.</p> <p>c: Für die COPD-Symptome anhand des mMRC und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D wurden anders als vorab vorgesehen keine Ergebnisse berichtet.</p> <p>d: Es finden sich keine Angaben über die Verteilung der 16 Patienten, die nach Gruppenzuteilung aufgrund einer kollateralen Ventilation ausgeschlossen wurden. Eine Selektion von Patienten kann daher nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>e: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>f: Bisherige Ergebnisse wurden in einer Zwischenauswertung berichtet. Es ist unklar, inwiefern diese Auswertung a priori geplant war. Zudem wurden darin nur 23 der geplanten 78 Patienten ausgewertet. Im Studienregistereintrag werden Endpunkte (zum Beispiel Atemnot mittels mMRC) genannt, die im vorliegenden Studienbericht nicht aufgeführt werden. Gründe hierfür werden nicht genannt.</p> <p>g: Es fehlte die Angabe, ob die Umschläge blickdicht und versiegelt gewesen waren.</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; mMRC: Modified Medical Research Council; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

A3.6.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossenen Studien, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten, berichteten Ergebnisse für 4 Auswertungszeitpunkte: 1, 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde die Ableitung der Effektaussagen auf die folgenden 3 Zeitpunkte beschränkt: 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Die Auswahl der Auswertungszeitpunkte hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich eines der patientenrelevanten Endpunkte.

Es wurden 4 verschiedene Vergleiche untersucht: 1) EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie, 2) EBV, unilateral versus Sham, 3) IBV, bilateral versus Sham sowie 4) IBV, unilateral versus IBV, bilateral.

Die Vergleiche EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham werden gemeinsam betrachtet, da in beiden Vergleichsgruppen keine zusätzliche Therapie zum Einsatz kam (EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie). Da eine Sham-Bronchoskopie im Gegensatz zu einer konventionellen Behandlung ohne Sham-Bronchoskopie zu kurzfristig auftretenden UEs (inklusive Exazerbationen) führen kann (siehe Abschnitt A4.4.2), wurde dieser Faktor für alle relevanten UEs als potenzieller Effektmodifikator für die Kontrollintervention untersucht.

Ausschließlich für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie waren Subgruppenanalysen ausschließlich für das Merkmal Fissurenintegrität möglich, deren Ergebnisse in Abschnitt A3.6.3.11 zusammengefasst sind.

A3.6.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.6.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 96: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	hoch	unklar ^b	ja	ja	ja	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein ^c	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein ^d	unklar ^e	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012	hoch	unklar ^b	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar ^f	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	hoch	unklar ^b	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied vor hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 13 (11,7 %), Kontrollgruppe: 2 (3,3 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: keine Angabe</p> <p>c: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>d: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>e: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>f: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

A3.6.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 97: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Anzahl Patienten n/N	Anzahl Todesfälle (%) ^a		
		Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012				
EBV	111/111	1 (1)	3 (3) ^b	6 (5)
Kontrolle	60/60	1 (2)	3 ^{b, c} (5) ^b	4 (7)
Klooster 2015				
EBV	34/34	1 (3)	1 (3)	— ^d
Kontrolle	34/34	0 (0)	0 (0)	
		p-Wert > 0,999	p-Wert > 0,999	
Sciurba 2010				
EBV	214/220	2 (1)	6 (3)	8 (4)
Kontrolle	87/101	0 (0)	0 (0)	3 (4)
			p-Wert = 0,187	p-Wert = 0,88 ^e
TRANSFORM ^f				
EBV	13/13	1 (8) ^b	k. A.	— ^g
Kontrolle	10/10	0 (0)		
Valipour 2016				
EBV	43/43	0 (0)	k. A.	— ^g
Kontrolle	50/50	1 (2) ^b		
EBV, unilateral versus Sham				
Davey 2015				
EBV	25/25	2 (8) ^b	— ^h	— ^h
Sham	25/25	0 (0)		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37/37	1 (3) ^b	— ⁱ	— ⁱ
Sham	36/36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142/142	3 (2) ^b	6 (4)	— ^d
Sham	135/135	1 (1)	1 (1)	
			OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,45 [0,70; 16,90] ^j ; 0,116 ^k	
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11/11	0 (0)	— ^h	— ^h
IBV, bilateral	11/11	0 (0)		

(Fortsetzung)

Tabelle 97: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Fortsetzung)

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).
 b: eigene Berechnung
 c: In der Publikation wurden andere Angaben berichtet: Im Zeitraum von 6 Monaten nach Randomisierung trat in der Kontrollgruppe laut Tabelle 4 nur ein Todesfall auf, während laut Abbildung 1 2 Todesfälle auftraten.
 d: Beobachtungsdauer 6 Monate
 e: Log-Rank-Test
 f: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten.
 g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.
 h: Beobachtungsdauer 3 Monate
 i: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.
 j: eigene Berechnung, asymptotisch
 k: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])
Kursiv: Angaben aus dem Studienbericht
 CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;
 IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio

Meta-Analysen und Effektaussagen zur Gesamtmortalität

EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Im Folgenden werden die Meta-Analysen für die folgenden Zeitpunkte präsentiert: nach 3, 6 und 12 Monaten. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse.

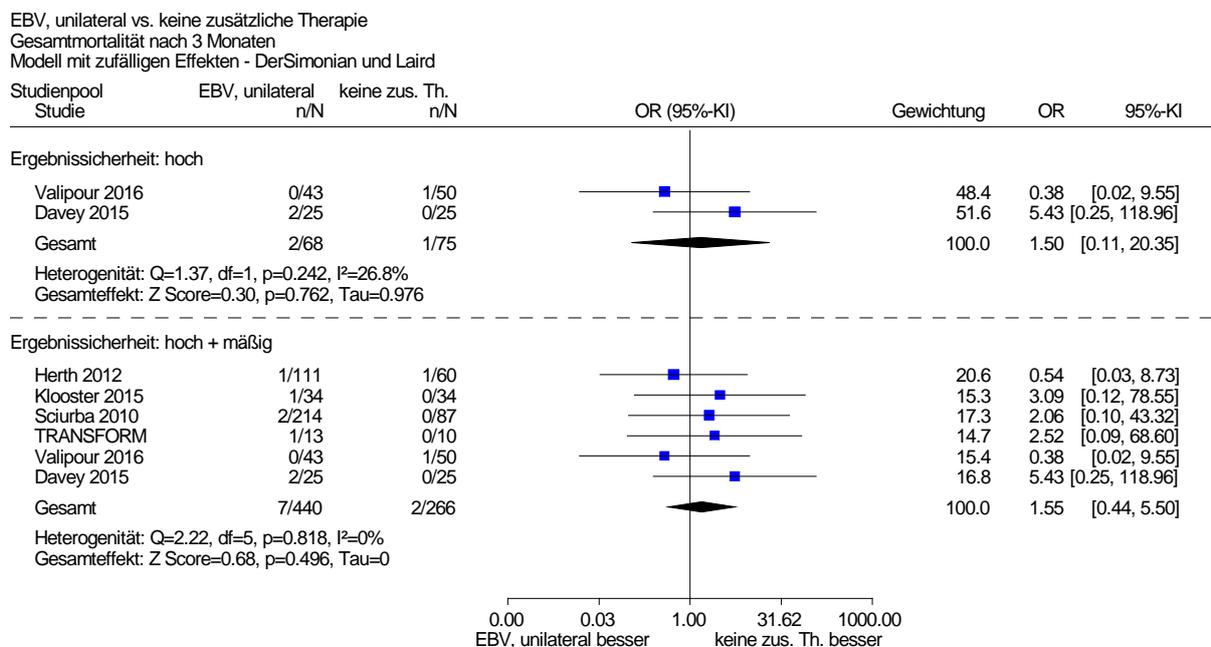


Abbildung 10: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
Gesamtmortalität nach 6 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

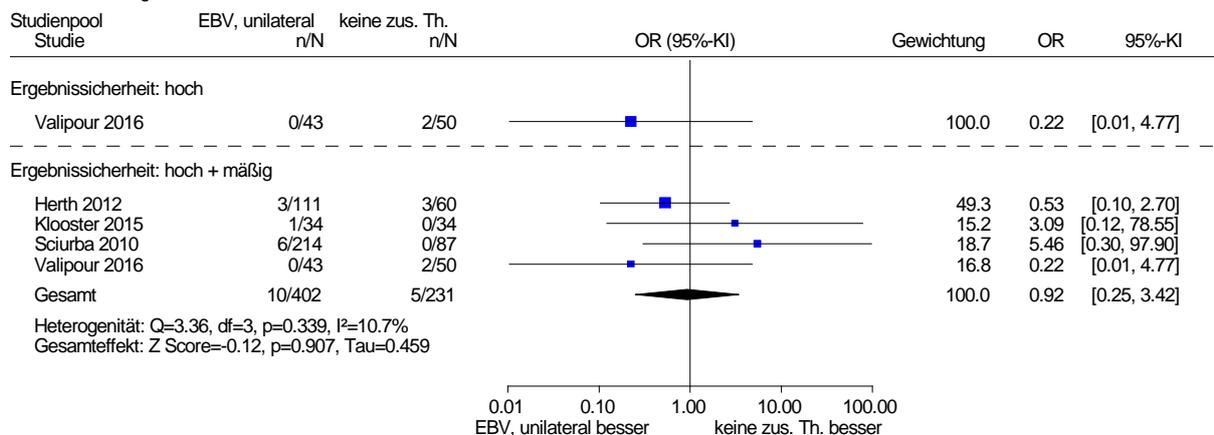


Abbildung 11: Gesamtmortalität nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
12-Monats-Mortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

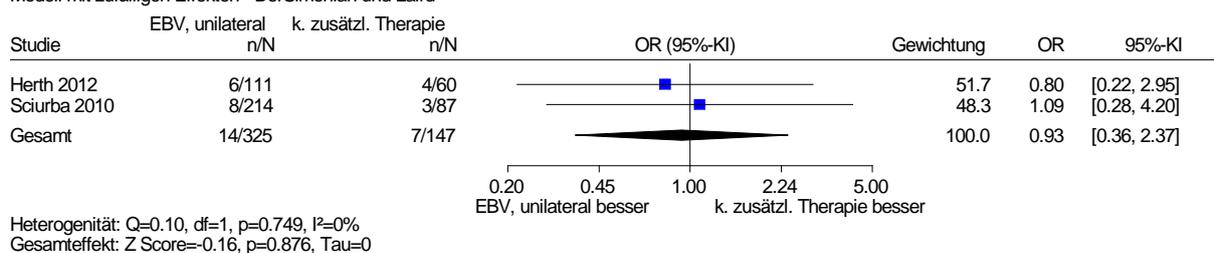


Abbildung 12: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analysen nach 3 (6 Studien) und 6 Monaten (4 Studien) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 10 beziehungsweise siehe Abbildung 11). Auch beschränkt auf das jeweilige Ergebnis mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und auch hier überdeckte in beiden Auswertungszeitpunkten das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Die Meta-Analyse nach 12 Monaten (2 Studien) zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 12).

Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergibt sich daher für alle 3 Auswertungszeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Gleichzeitig wird die

Datenlage für alle 3 Auswertungszeitpunkte jeweils als unzureichend bewertet. In der Gesamtschau aller Auswertungszeitpunkte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage.

IBV, bilateral versus Sham

Im Folgenden wird die Meta-Analyse nach 3 Monaten präsentiert. Für den Zeitpunkt nach 6 Monaten war keine Meta-Analyse möglich, da die Studiendauer von Ninane 2012 nur 3 Monate betrug und somit für diesen Zeitpunkt nur die Ergebnisse von Wood 2014 vorlagen. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse.

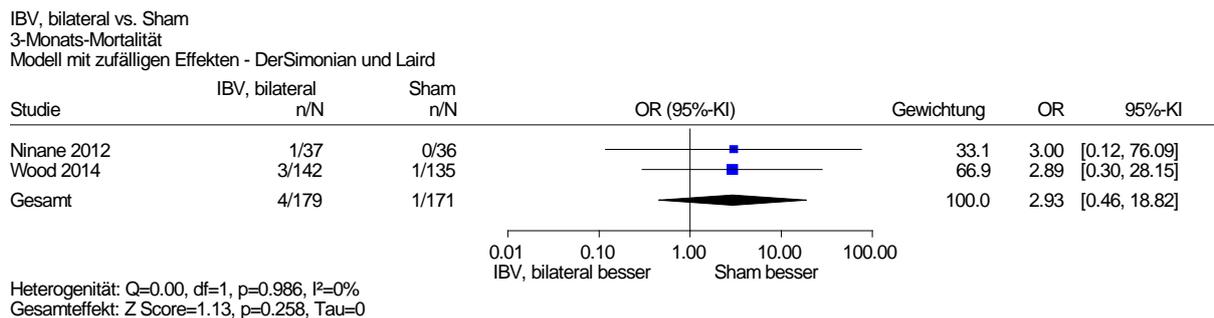


Abbildung 13: Gesamtmortalität nach 3 Monaten; Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Die Meta-Analyse nach 3 Monaten (2 Studien) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 13). Der Effektschätzer von Wood 2014 nach 6 Monaten war nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergibt sich daher für beide Auswertungszeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Für den Auswertungszeitpunkt 3 Monate nach Randomisierung wird gleichzeitig die Datenlage als unzureichend bewertet. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen.

IBV, unilateral versus IBV, bilateral

In Eberhardt 2012 traten während des Studienzeitraums (3 Monate) in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle auf. Somit ergeben sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt und kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage.

A3.6.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Mortalität wurden keine Daten berichtet. Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität wurden ausschließlich in Scirba 2010 (Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie) berichtet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.6.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Tabelle 98: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	Endpunkt nicht berichtet					
Klooster 2015 (STELVIO)	Daten nicht verwertbar ^a					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
TRANSFORM	Endpunkt nicht berichtet					
Valipour 2016 (IMPACT)	Endpunkt nicht berichtet					
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	Endpunkt nicht berichtet					
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012	Endpunkt nicht berichtet					
Wood 2014	Endpunkt nicht berichtet					
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	Endpunkt nicht berichtet					
a: Es bleibt unklar, ob patienten- oder ereignisbasierte Ergebnisse berichtet werden. b: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %). EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat						

A3.6.3.2.2 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Tabelle 99: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität nach 12 Monaten

Studie	N	Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz (%)	Anzahl Patienten mit TIA (%)	Anzahl Patienten mit Schlaganfall (%)
Sciurba 2010				
EBV	214	1 (0)	0 (0)	1 (0)
Kontrolle	87	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		p-Wert = 0,495		p-Wert > 0,999
EBV: endobronchiale Ventile; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; TIA: transitorische ischämische Attacke				

Die Fälle von Herzinsuffizienz traten in beiden Gruppen innerhalb der ersten 3 Monate auf, während in diesem Zeitraum kein Schlaganfall zu verzeichnen war. Der Schlaganfall der EBV-Gruppe trat erst innerhalb der letzten 6 Monate auf.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei nur wenige Ereignisse auftraten (≤ 1). Somit ergibt sich hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen nach 3, 6 und 12 Monaten und gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt. In der Gesamtschau aller Auswertungszeitpunkte ergibt sich hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie.

A3.6.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die jeweils mit dem modifizierten MRC (mMRC) (5 Studien) beziehungsweise mit dem MRC (eine Studie) erfasst wurde. Bei dem mMRC und dem MRC handelt es sich jeweils um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Für die Vergleiche EBV, unilateral versus keine EBV sowie IBV, unilateral versus IBV, bilateral lagen nicht nur die Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium ist die Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad anzusehen.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.6.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 100: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	Endpunkt nicht berichtet					
Klooster 2015 (STELVIO)	Endpunkt nicht berichtet					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar ^a	ja ^b	ja	nein ^c	hoch
TRANSFORM	Endpunkt nicht berichtet					
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein ^d	ja	ja	nein ^c	hoch
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	nein ^e	hoch
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	nein ^f	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	hoch	unklar ^a	ja	ja	nein ^c	hoch
<p>a: keine Angaben b: selbst berechnete Responderanalysen c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. d: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign e: Patienten der EBV-Gruppe, die Ventile aushusteten beziehungsweise bei denen ein Pneumothorax auftrat, wurden entblindet. 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe husteten Ventile aus und bei 2 Patienten trat ein Pneumothorax auf. Somit wurden mindestens 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. f: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 23 (16,1 %), Kontrollgruppe: 2 (1,5 %). EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

A3.6.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 101: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen beziehungsweise MRC-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	(m)MRC-Scores ^a EBV, unilateral (MW (SD); N)	(m)MRC-Scores ^a Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie			
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	1,7 (0,9); 199	1,7 (0,8); 92	– ^b
nach 6 Monaten	–0,1 ^c [–0,21; 0,09] ^{c, d} ; 220 ^f	0,2 ^c [0,01; 0,37] ^{c, d} ; 101 ^e	–0,3 [–0,50; –0,01]; 0,04
nach 12 Monaten	0,03 ^c (1,10); 159	0,14 ^c (1,09); 66	0,00 ^f [0,00; 0,00]; k. A.
Valipour 2016 (IMPACT)			
zu Studienbeginn	2,67 (0,75); 42	2,42 (0,97); 50	– ^b
nach 3 Monaten	–0,39 ^c (1,00) ^c ; 41	0,18 ^c (0,98) ^c ; 50	–0,57 [–0,98; –0,16]; 0,008
EBV, unilateral versus Sham			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	4 (1); 25	4 (1); 25	– ^b
nach 3 Monaten	0 ^{c, g} (–1; 0) ^{c, h} ; 23	0 ^{c, g} (–1; 0) ^{c, h} ; 24	k. A. [k. A.]; 0,404
<p>a: Herth 2012, Sciurba 2010 und Valipour 2016: mMRC, Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung; Davey 2015: MRC, Skala von 1 bis 5, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: 95 %-KI e: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation). f: Mediandifferenz g: Median h: Interquartilsabstand <i>Kursiv</i>: Angaben aus dem Studienbericht EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; (m)MRC: (Modified) Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 102: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Sciurba 2010, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet ^a	162	47 (29)	67	11 (16)	2,08 [1,00; 4,32]	0,049 ^b
Ersetzungsstrategie 1 ^c	220	-	101	-	2,22 [0,94; 5,23]	0,067
Ersetzungsstrategie 2 ^d	220	-	101	-	1,76 [0,84; 3,68]	0,132
Sciurba 2010, nach 12 Monaten						
vollständig beobachtet ^a	159	45 (28)	66	14 (21)	1,47 [0,74; 2,90]	0,17 ^e
Ersetzungsstrategie 1 ^c	220	-	101	-	1,60 [0,72; 3,55]	0,249
Ersetzungsstrategie 2 ^d	220	-	101	-	1,33 [0,67; 2,64]	0,419
Valipour 2016 (IMPACT)						
nach 3 Monaten	41	17 (42)	50	7 (14)	4,35 [1,58; 11,97]	0,003 ^f
<p>a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>b: Eigene Berechnung, asymptotisch; im Statistical Analysis Report war ein anderer p-Wert angegeben, der mit dem einseitigen Fisher's exakten Test berechnet wurde: p-Wert = 0,031.</p> <p>c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>e: Fisher's exakter Test, einseitig</p> <p>f: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Tabelle 103: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores ^a IBV, bilateral (MW (SD); N)	mMRC-Scores ^a Sham (MW (SD); N)	Gruppenunterschied IBV, bilateral-Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	2,8 (0,7); 37	2,8 (0,9); 36	– ^b
nach 3 Monaten	2,5 (1,0); 35	2,7 (0,9); 35	k. A. [k. A.]; 0,641 ^c
Wood 2014			
zu Studienbeginn	2,68 (0,66); k. A.	2,65 (0,72); k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	–0,24 ^c (1,02) ^c ; 119	–0,14 ^c (1,00) ^c ; 133	–0,1 ^d [–0,35; 0,16] ^e ; k. A.
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung e: 95 %-Kreditivitätsintervall (Bayessche Berechnung) IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung			

Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Tabelle 104: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores ^a IBV, unilateral (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores ^a IBV, bilateral (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied IBV, unilateral-IBV, bilateral (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Eberhardt 2012			
zu Studienbeginn	2,64 (1,03); 11/11	3,09 (0,94); 11/11	– ^b
nach 3 Monaten	–1,2 ^c (1,25) ^c ; k. A./11	0,0 ^c (1,3) ^c ; k. A./11	–1,0 [–2,0; 0,0]; 0,048
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung			

Tabelle 105: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungszeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	9 (82) ^a	11	<u>3</u> (27) ^a	12,00 [1,58; 91,08] ^b	0,013 ^c
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) <u>Unterstrichen</u> : Ergebnis einer Autorenanfrage CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Effektaussagen zu COPD-Symptomen

EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Bei Davey 2015 zeigte sich 3 Monate nach Randomisierung hinsichtlich der MRC-Mediandifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 101). Bei Valipour 2016 hingegen unterschieden sich die Gruppen im Hinblick auf die mMRC-Mittelwertdifferenzen nach 3 Monaten statistisch signifikant voneinander. Zudem war in der Responderanalyse dieser Studie auch der Anteil der Patienten, die sich nach 3 Monaten um mindestens 1 mMRC-Schweregrad verbessert hatten, in der EBV-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Auf die Durchführung einer Meta-Analyse aus den Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen nach 3 Monaten wurde verzichtet, da die Annahme der Normalverteilung beim angegebenen Interquartilsabstand nicht gerechtfertigt erschien.

Bei Scirba 2010 war das Ergebnis der mMRC-Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten statistisch signifikant. Auch das Ergebnis der Responderanalyse nach 6 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch wurden in beiden Gruppen mehr als 25 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob der Effekt robust ist. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daher wird der Effekt nach 6 Monaten als nicht relevant bewertet. Das Ergebnis der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten sowie das Ergebnis der Responderanalyse nach 12 Monaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich der Atemnot lediglich nach 3 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableiten. Nach 6 und 12 Monaten lässt sich kein Anhaltspunkt für einen (klinisch relevanten) Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie.

IBV, bilateral versus Sham

Hinsichtlich der mMRC-Mittelwertdifferenzen zeigten sich weder nach 3 Monaten (Ninane 2012) noch nach 6 Monaten (Wood 2014) statistisch signifikante Unterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot nach 3 und 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Übergreifend ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ableitbar.

IBV, unilateral versus IBV, bilateral

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der mMRC-Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung 3 Monate nach Randomisierung. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Patienten mit unilateraler IBV-Einlage ableitbar.

A3.6.3.4 Exazerbationen

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.6.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 106: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	Daten nicht verwertbar ^b					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein ^c	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein ^d	unklar ^e	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein ^d	ja	ja	ja	niedrig
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012	hoch	unklar ^f	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar ^g	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	hoch	unklar ^f	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 9 (8 %), Kontrollgruppe: 12 (20 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Es bleibt unklar, ob patienten- oder ereignisbasierte Ergebnisse berichtet werden.</p> <p>c: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>d: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>e: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>f: keine Angaben</p> <p>g: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

A3.6.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 107: Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Exazerbationen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012				
EBV	111	47 (42)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	28 (47) k. A.; 0,63		
Sciurba 2010				
EBV	214	116 (54)	136 (64)	155 (72)
Kontrolle	87	32 (37) k. A.; 0,008	43 (49) 1,78 [1,08; 2,95] ^a ; 0,024 ^b	50 (58) 1,94 [1,16; 3,27] ^a ; 0,012 ^b
Valipour 2016				
EBV	43	15 ^c (35) ^c	k. A.	— ^d
Kontrolle	50	12 (24) k. A.; 0,263		
EBV, unilateral versus Sham				
Davey 2015				
EBV	25 ^e	16 (64) ^f	— ^g	— ^g
Sham	25	20 (80) ^f 0,44 [0,12; 1,59] ^a ; 0,234 ^b		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	11 (30) ^f	— ^h	— ^h
Sham	36	8 (22) ^f 1,48 [0,52; 4,26] ^a ; 0,530 ^b		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	k. A. ⁱ	— ^j
Sham	135			
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	k. A. ^k	— ^g	— ^g
IBV, bilateral	11	k. A. ^k k. A.; > 0,05 ^l		

(Fortsetzung)

Tabelle 107: Ergebnisse zu Exazerbationen (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>b: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p>c: Im Studienbericht werden lediglich 14 Patienten (33 %) mit Exazerbationen berichtet.</p> <p>d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p>e: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>g: Beobachtungsdauer 3 Monate</p> <p>h: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p>i: Es wurden lediglich die Ereigniszahlen berichtet. In der IBV-Gruppe traten 95 Exazerbationen auf, in der Sham-Gruppe 51 Exazerbationen (Werte selbst berechnet).</p> <p>j: Beobachtungsdauer 6 Monate</p> <p>k: Es wurden lediglich die Ereigniszahlen berichtet. In beiden Behandlungsgruppen traten jeweils 2 Exazerbationen auf.</p> <p>l: Resultat aus eigener Berechnung für 1 versus 1, 1 versus 2 und 2 versus 2 Patienten mit Ereignis, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>
--

Tabelle 108: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012				
EBV	111	14 ^a (13)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	6 ^a (10) k. A.; 0,804		
Sciurba 2010				
EBV	214	23 ^a (11)	35 ^a (16)	50 ^a (23)
Kontrolle	87	1 ^a (1) k. A.; 0,004	6 ^a (7) 2,64 [1,07; 6,52] ^b ; 0,031 ^c	9 ^a (10) 2,64 [1,24; 5,65] ^b ; 0,010 ^c
TRANSFORM ^d				
EBV	13	3 ^a (23) ^e	k. A.	- ^f
Kontrolle	10	0 ^a (0)		
Valipour 2016				
EBV	43	8 ^g (19)	k. A.	- ^f
Kontrolle	50	6 (12)		

(Fortsetzung)

Tabelle 108: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen (Fortsetzung)

EBV, unilateral versus Sham				
Davey 2015				
EBV	25 ^h	k. A.	_{-i}	_{-i}
Sham	25			
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	k. A.	_{-j}	_{-j}
Sham	36			
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	7 ^a (5)	_{-k}
Sham	135		2 ^a (2) 3,45 [0,70; 16,90] ^b ; 0,116 ^c	
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	_{-i}	_{-i}
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: Exazerbationen, die als SUE berichtet wurden b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) d: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten. e: eigene Berechnung f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. g: In der Vollpublikation werden nur 7 Patienten (16,3 %) mit schwerwiegender Exazerbation berichtet. h: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66Tage nach der Intervention. i: Beobachtungsdauer 3 Monate j: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. k: Beobachtungsdauer 6 Monate <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

Meta-Analysen und Effektaussagen zu Exazerbationen

Im Folgenden werden die Meta-Analysen zu Exazerbationen sowie schwerwiegenden Exazerbationen jeweils für 3 Monate nach Randomisierung präsentiert. Anschließend folgt die Zusammenfassung der Ergebnisse.

EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Im Auftreten von Exazerbationen zeigte sich nach 3 Monaten ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Kontrollintervention ($p = 0,103$). Zudem zeigten sich für den Vergleich

EBV, unilateral versus konservative Therapie gegenläufige Effekte im Auftreten von Exazerbationen als sich für den Vergleich EBV, unilateral versus Sham zeigten (siehe Tabelle 107). Daher waren bronchoskopieinduzierte Exazerbationen allein durch die Sham-Behandlung nicht auszuschließen und es erfolgte für diesen Endpunkt eine getrennte Darstellung und Bewertung der Ergebnisse dieser beiden Vergleiche.

EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie

EBV, unilateral plus kons. Th. vs. kons. Therapie
Exazerbationen nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

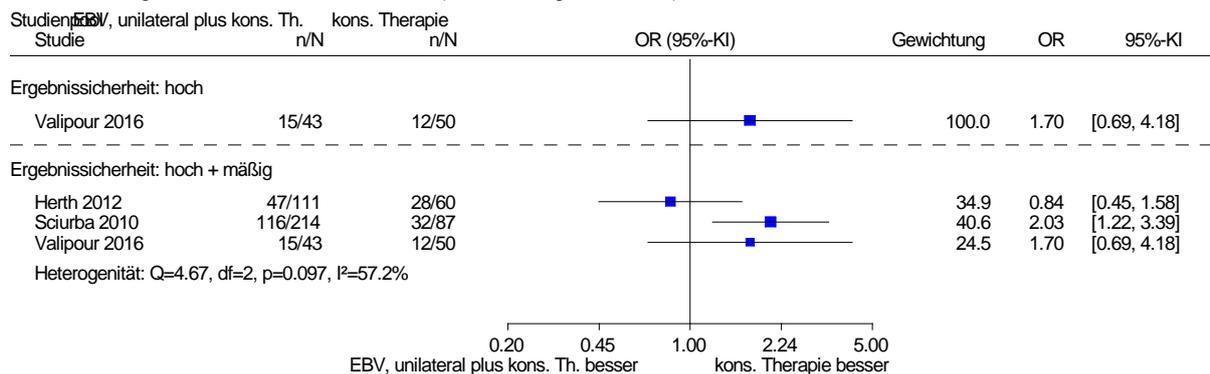


Abbildung 14: Patienten mit Exazerbationen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie

EBV, unilateral plus kons. Th. vs. kons. Therapie
schwerwiegende Exazerbationen nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

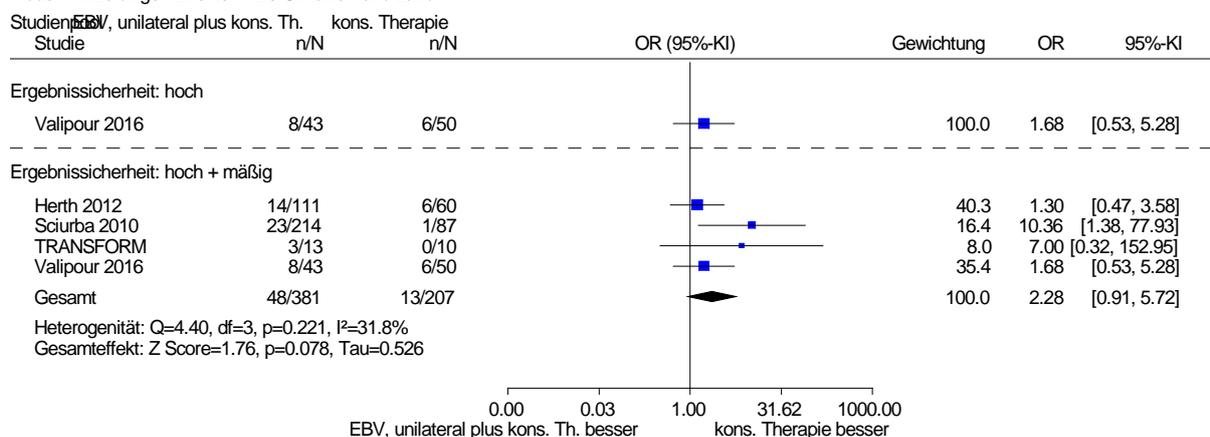


Abbildung 15: Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie

Die Meta-Analyse hinsichtlich aller Exazerbationen (3 Studien) 3 Monate nach Randomisierung zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p=0,097$), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 14). Für die schwerwiegenden Exazerbationen (4 Studien) zum selben Auswertungszeitpunkt war der gemeinsame Schätzer nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 15). In beiden Fällen zeigte sich beschränkt auf

das Ergebnis mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (jeweils eine Studie) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15).

Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Scirba 2010 vor. Zu beiden Zeitpunkten zeigte der Effektschätzer für die Exazerbationen und schwerwiegenden Exazerbationen jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen. Zwar lagen sowohl von Herth 2012 als auch Scirba 2010 Angaben der aufeinanderfolgenden Quartale innerhalb eines Jahres nach Randomisierung vor, aus diesen konnten jedoch nicht abgeleitet werden, ob sich die bedeutsame Heterogenität nach 3 Monaten auch in den metaanalytischen Zusammenfassungen von Herth 2012 und Scirba 2010 nach 6 und 12 Monaten fortsetzte beziehungsweise ob der gemeinsame Schätzer statistisch signifikant war. Daher wird die Ableitung der Beleglage allein auf Basis der Ergebnisse von Scirba 2010 vorgenommen.

Somit ergibt sich nach 3 Monaten hinsichtlich der Exazerbationen eine heterogene Datenlage ohne gleichgerichtete Effekte und für die schwerwiegenden Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Nach 6 und 12 Monaten lässt sich hinsichtlich der Exazerbationen sowie der schwerwiegenden Exazerbationen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableiten.

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Schaden der unilateralen EBV plus konservative Therapie versus konservative Therapie.

EBV, unilateral versus Sham

Für den Vergleich der unilateralen EBV versus Sham fanden sich ausschließlich Ergebnisse zu Exazerbationen nach 3 Monaten in einer Studie mit 50 Patienten (siehe Tabelle 107). Darin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

IBV, bilateral versus Sham

Weder hinsichtlich der Exazerbationen nach 3 Monaten (Ninane 2012) noch hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen nach 6 Monaten (Wood 2014) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen nach 3 Monaten sowie der schwerwiegenden Exazerbationen nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der bilateralen EBV versus Sham.

IBV, unilateral versus IBV, bilateral

In Eberhardt 2012 zeigte sich weder hinsichtlich der Exazerbationen noch hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichzeitig wird die Datenlage wegen der sehr geringen Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis (≤ 3) als unzureichend bewertet (siehe Tabelle 107 und Tabelle 108). Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen sowie der schwerwiegenden Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen 3 Monate nach Randomisierung. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ist bei unzureichender Datenlage für eine der beiden BLVR-Varianten nicht ableitbar.

A3.6.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In allen eingeschlossenen Studien, in denen bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen zum Einsatz kamen, wurden Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit berichtet.

Es wurden 3 verschiedene Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit verwendet: der 6-Minuten-Gehtest (alle 9 Studien), der symptomlimitierte Fahrradergometertest (Herth 2012 und Scirba 2010) und der Fahrradergometertest unter konstanter Belastung (Davey 2015).

Von 2 Tests – dem 6-Minuten-Gehtest sowie dem symptomlimitierten Fahrradergometertest – lagen für 3 der 4 Vergleiche (mit Ausnahme der Vergleichs IBV, bilateral versus Sham) nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung verwendet, die der MID entspricht beziehungsweise diese überschreitet (6-Minuten-Gehtest: 25 Meter beziehungsweise 15 Prozentpunkte² [117]; symptomlimitierter Fahrradergometertest: 10 Watt [118]; Fahrradergometertest unter konstanter Belastung: 105 Sekunden [128]).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

² Bei einer durchschnittlichen 6-Minuten-Gehstrecke zu Studienbeginn von 340 m entspricht dies im vorliegenden Fall einer durchschnittlichen Verbesserung um etwa 51 m (siehe Tabelle 111).

A3.6.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 109: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	hoch	unklar ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	hoch	unklar ^a	ja	ja	nein ^c	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar ^a	ja ^d / unklar ^e	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein ^f	unklar ^g	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein ^f	nein ^h	ja	ja	hoch
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012	hoch	unklar ^a	nein ⁱ	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	nein ^j	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch
<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 23 (20,7 %), Kontrollgruppe: 5 (8,3 %). Diese Patienten wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>c: Für 2 nicht gehfähige Patienten (Gruppenzugehörigkeit unklar) wurde die Veränderung des 6-MWT mit null Metern bewertet.</p> <p>d: selbst berechnete Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests sowie des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 Monaten</p> <p>e: selbst berechnete Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 12 Monaten: Der Gesamtanteil an Patienten mit fehlenden Beobachtungen, die in der Auswertung ersetzt wurden, beträgt mehr als 30 % (98/321).</p> <p>f: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>g: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>h: Trotz Ersetzungsverfahren wurden die Ergebnisse für nur 40 der 43 Patienten der Interventionsgruppe berichtet. Dabei zeigte sich im Anteil nicht in die Analyse eingegangener Patienten ein relevanter Unterschied (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>i: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 4 (10,8 %), Kontrollgruppe: 2 (5,6 %).</p> <p>j: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 22 (15,5 %), Kontrollgruppe: 2 (1,5 %).</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

A3.6.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 110: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a EBV, unilateral (MW (SD); N)	Gehstrecke ^a Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie			
Herth 2012			
zu Studienbeginn	341 (108); 110	360 (117); 60	– ^b
nach 6 Monaten	15 ^c (91) ^c ; 88	10 ^c (78) ^c ; 55	k. A. [k. A.]; 0,696
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Klooster 2015 (STELVIO)			
zu Studienbeginn	372 (90); 34	377 (84); 34	– ^b
nach 6 Monaten	60 ^c [35; 85] ^{c, d} ; 34	–14 ^c [–25; –3] ^{c, d} ; 34	14,4 [4,4; 24,3]; < 0,001
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	333,9 (87,4); 220	350,9 (83,2); 101	– ^b
nach 6 Monaten	9,3 ^{c, e} [–0,5; 19,1] ^{c, d} ; 220 ^f	–10,7 ^{c, e} [–29,6; 8,1] ^{c, d} ; 101 ^f	19,1 ^g [1,3; 36,8]; 0,02
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
TRANSFORM ^h			
zu Studienbeginn	262,2 (98,2); 13	316,4 (58,6); 10	– ^b
nach 3 Monaten	42,4 ^c (65,1) ^c ; 13	–25,2 ^c (54,3) ^c ; 10	k. A. [k. A.]; 0,012
Valipour 2016 (IMPACT)			
zu Studienbeginn	308 (91); 43	328 (93); 50	– ^b
nach 3 Monaten	22,6 ^c (66,6) ^c ; 40	–17,3 ^c (52,8) ^c ; 50	40,0 [15,0; 65,0]; 0,002
EBV, unilateral versus Sham			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	342 (94); 25	334 (81); 25	– ^b
nach 3 Monaten	25 ^{c, e} (7; 64) ^{c, i} ; 25	3 ^{c, e} (–14; 20) ^{c, i} ; 25	k. A. [k. A.]; 0,012
<p>a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: 95 %-Konfidenzintervall e: Median f: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation). g: Mediandifferenz h: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten. i: Interquartilsabstand</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: ausgewertete Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 111: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 15 % verbesserten beziehungsweise um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 26 Meter						
Valipour 2016 (IMPACT) vollständig beobachtet	40	20 (50)	50	7 (14)	6,14 [2,23; 16,88] ^b	< 0,001 ^c
nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 26 Meter						
Klooster 2015 (STELVIO) nach Imputation	34	20 ^a (59)	34	2 ^a (6)	22,86 [4,69; 111,35] ^b	< 0,001 ^c
nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 15 % ^d						
Sciurba 2010 vollständig beobachtet ^e	178	45 (25)	73	13 (18)	1,56 [0,78; 3,11]	0,133 ^f
Ersetzungsstrategie 1 ^g	220	-	101	-	1,74 [0,80; 3,78]	0,161
Ersetzungsstrategie 2 ^h	220	-	101	-	1,45 [0,72; 2,89]	0,296
nach 12 Monaten – Verbesserung um mindestens 15 % ^d						
Sciurba 2010 vollständig beobachtet ^e	174	34 (20)	75	10 (13)	1,58 [0,74; 3,39]	0,159 ^f
Ersetzungsstrategie 1 ^g	220	-	101	-	1,66 [0,70; 3,94]	0,247
Ersetzungsstrategie 2 ^h	220	-	101	-	1,45 [0,67; 3,13]	0,343
EBV, unilateral versus Sham						
nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 26 Meter						
Davey 2015 vollständig beobachtet	23	12 (52)	24	4 (17)	5,45 [1,41; 21,03] ^b	0,011 ^c
<p>a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) d: Bei einer durchschnittlichen 6-Minuten-Gehstrecke zu Studienbeginn von 340 m entspricht dies einer durchschnittlichen Verbesserung um etwa 51 m. e: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvsited erschienen. f: Fisher's exakter Test, einseitig g: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch. h: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch. <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; EBV: endo-bronchiale Ventile; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 112: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests

Zeitpunkt	Maximale Leistung^a EBV, unilateral (MW (SD); N)	Maximale Leistung^a Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Herth 2012			
zu Studienbeginn	46,9 (20,3); k. A.	52,2 (23,4); k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	2 ^c (14); 88	–3 ^c (10); 55	k. A. [k. A.]; 0,04
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	45,0 (23,9); 220	43,2 (21,3); 101	– ^b
nach 6 Monaten	0,6 ^c [–1,5; 2,7] ^{c, d} ; 220 ^e	–3,2 ^c [–4,5; –1,9] ^{c, d} ; 101 ^e	3,8 [0,1; 7,5]; 0,05
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: alle Angaben in Watt b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: 95 %-KI e: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation).</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 113: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometertest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten (MID: 10 Watt [118])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Sciurba 2010, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet ^a	166	41 (25)	69	9 (13)	2,19 [1,00; 4,79]	0,051 ^b
Ersetzungsstrategie 1 ^c	220	-	101	-	2,34 [0,94; 5,85]	0,069
Ersetzungsstrategie 2 ^d	220	-	101	-	1,86 [0,84; 4,11]	0,123
Sciurba 2010, nach 12 Monaten						
vollständig beobachtet ^a	154	34 (22)	69	6 (9)	2,98 [1,19; 7,46]	0,020 ^b
Ersetzungsstrategie 1 ^c	220	-	101	-	2,89 [0,97; 8,61]	0,056
Ersetzungsstrategie 2 ^d	220	-	101	-	2,31 [0,91; 5,88]	0,078
<p>a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten, die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>b: eigene Berechnung; im Statistical Analysis Report war ein anderer p-Wert angegeben, der mit dem einseitigen Fisher's exakten Test berechnet wurde: p-Wert = 0,032 (6 Monate) beziehungsweise p-Wert = 0,011 (12 Monate)</p> <p>c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 114: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung^a

Zeitpunkt	Dauer ^b EBV, unilateral (Median (IQR); N)	Dauer ^b Sham (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Sham (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Davey 2015			
zu Studienbeginn	306 (166); 25	305 (175); 25	- ^c
nach 3 Monaten	25 ^d (-53; 302) ^d ; 25	-10,8 ^d (-69; 33) ^d ; 25	k. A. [k. A.]; 0,026
<p>a: Test mit 70 % der maximalen Leistung, die mit dem symptomlimitierten Fahrradergometertest erreicht wurde</p> <p>b: alle Angaben in Sekunden</p> <p>c: nicht relevant</p> <p>d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: randomisierte Patienten</p>			

Tabelle 115: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung um mindestens 105 Sekunden verbesserten (MID: 105 Sekunden [128])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Sham		EBV, unilateral versus Sham	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Davey 2015						
nach 3 Monaten	23	10 (43)	24	2 (8)	8,46 [1,60; 44,76]	0,008
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; EBV: endobronchiale Ventile; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Tabelle 116: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a IBV, bilateral (MW (SD); N)	Gehstrecke ^a Sham (MW (SD); N)	Gruppenunterschied IBV, bilateral-Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
IBV-Ventile, bilateral versus Sham			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	337 (106); 37	346 (123); 36	– ^b
nach 3 Monaten	344 (118); 33	353 (131); 34	–9,00 [–69,89; 51,89]; 0,769 ^c
Wood 2014			
zu Studienbeginn	314,1 (88,6); k. A.	308,6 (81,6); k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	–24,0 ^d (69,8) ^d ; 120	–3,4 ^d (76,6) ^d ; 133	–20,6 ^e [–38,8; –2,4] ^f ; k. A.
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn e: eigene Berechnung f: 95 %-Kreditabilitätsintervall (Bayes'sche Berechnung) IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung			

Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Tabelle 117: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a IBV, unilateral (MW (SD); N)	Gehstrecke ^a IBV, bilateral (MW (SD); N)	Gruppenunterschied IBV, unilateral-IBV, bilateral (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Eberhardt 2012			
zu Studienbeginn	305,4 (68,7); 11	293,2 (85,9); 11/11	– ^b
nach 3 Monaten	48,9 ^c (53,0) ^c ; k. A./11	–52,3 ^c (81,2) ^c ; k. A./11	94 [39; 150]; 0,003
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Tabelle 118: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	7 (64) ^a	11	1 (9) ^a	17,50 [1,60; 191,89] ^b	0,009 ^c
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Meta-Analysen und Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

Zur körperlichen Belastbarkeit konnten insgesamt 4 Meta-Analysen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie zu den Responderanalysen (nach 3 Monaten) und Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen (nach 3 und 6 Monaten) des 6-Minuten-Gehtests sowie des symptomlimitierten Fahrradergometertests (nach 6 Monaten) durchgeführt werden. Für die Meta-Analyse der Mittelwert- und Mediandifferenzen nach 3 Monaten wurde die Standardabweichung für Davey 2015 gemäß der Methodik des Cochrane Handbook [34] aus dem Interquartilsabstand geschätzt. Für die Auswertung nach 12 Monaten dieses Vergleichs war keine Meta-Analyse möglich, da hierfür nur das Ergebnis einer einzigen Studie (Sciurba 2010) vorlag. Für andere Vergleiche bronchoskopischer LVR-Verfahren mit

Ventilen, Tests und Zeitpunkte waren ebenfalls keine Meta-Analysen möglich, da hierfür pro Auswertungszeitpunkt jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag.

EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

6-Minuten-Gehtest

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
6-Minuten-Gehtest, Mittelwerts- bzw. Mediandifferenzen nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

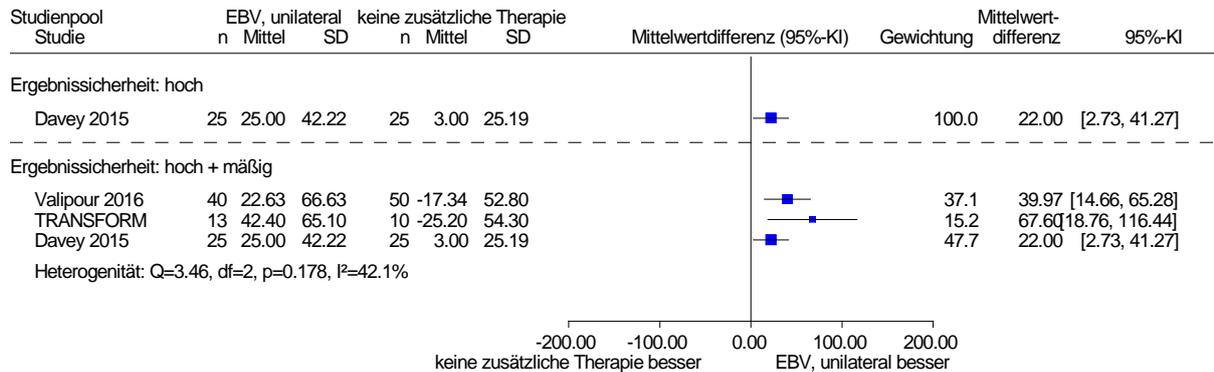


Abbildung 16: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
6-Minuten-Gehtest - Responder nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

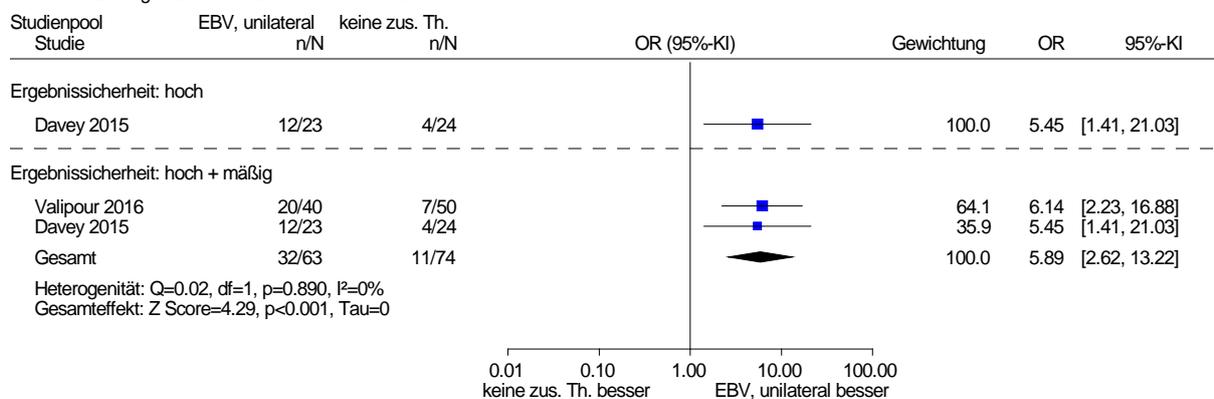
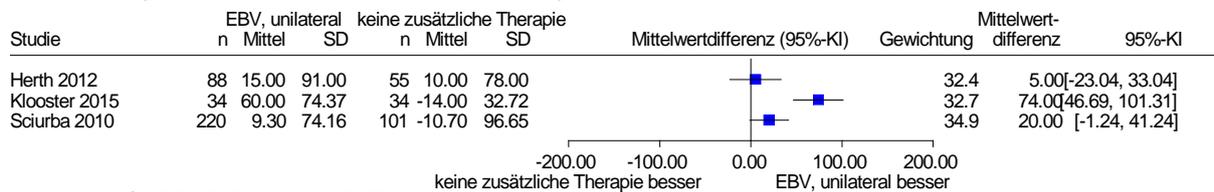


Abbildung 17: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Nach 3 Monaten zeigte sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests in der Meta-Analyse der Mittelwert- beziehungsweise Mediandifferenzen (3 Studien) in der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 16). In der Gesamtschau aller Studien trat eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,178$) auf, sodass kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wurde. In der Meta-Analyse der Responderanalysen (siehe Abbildung 17) mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (25 Meter) nach 3 Monaten nach Randomisierung zeigte sich sowohl in der Studie mit

hoher qualitativer Ergebnissicherheit als auch im Gesamtschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Somit lässt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableiten.

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
6-Minuten-Gehtest, Mittelwertsdifferenzen nach 6 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=13.85$, $df=2$, $p<0.001$, $I^2=85.6\%$

Abbildung 18: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

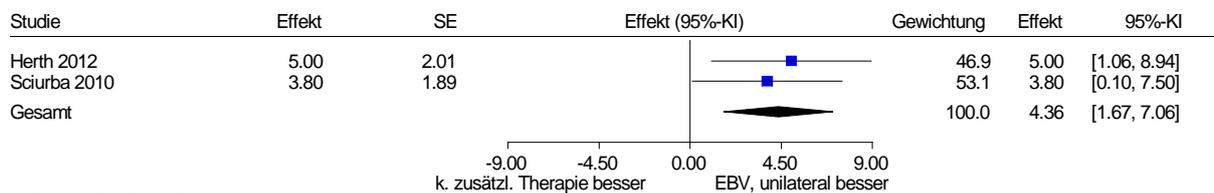
Nach 6 Monaten trat in der Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012, Klooster 2015 und Sciurba 2010 zum 6-Minuten-Gehtest eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,001$) auf, sodass kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 18).

Die Ergebnisse der Responderanalysen von Sciurba 2010 mit dem Responsekriterium Verbesserung um 15 % (im vorliegenden Fall durchschnittlich ca. 51 Meter; MID: 25 Meter) nach 6 und 12 Monaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Jedoch wurden in den Responderanalysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 20 % der Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob diese Ergebnisse robust sind. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests nach 6 und 12 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten.

Symptomlimitierter Fahrradergometertest

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
symptomlimitierter Fahrradergometertest nach 6 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.19$, $df=1$, $p=0.663$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=3.17$, $p=0.002$, $Tau=0$

Abbildung 19: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 und Sciurba 2010 zum symptomlimitierten Fahrradergometertest nach 6 Monaten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 19). Das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers lag deutlich unterhalb der MID auf Patientenebene von 10 Watt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hinsichtlich des Anteils der Patienten, die sich um mindestens 10 Watt verbesserten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Die Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (10 Watt) von Sciurba 2010 nach 6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während die entsprechende Responderanalyse nach 12 Monaten statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe war. Jedoch wurden in den Analysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 25 % der Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob die Effekte robust sind. Es wurden die beiden oben genannten Ersetzungsstrategien angewendet. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daher wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht robust eingestuft. In der Gesamtschau der Ergebnisse wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht relevant bewertet.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 und 12 Monaten kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten.

Fahrradergometertest unter konstanter Belastung

Bei Davey 2015 zeigte sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung sowohl in der Analyse der Mediantdifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (105 Sekunden) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Daher ergibt sich hinsichtlich des Fahrrad-

ergometertests unter konstanter Belastung ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 3 Monate nach Randomisierung.

Tabelle 119: Übersicht über die Effektaussagen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage

Auswertungszeitpunkt	6-Minuten-Gehtest	Symptomlimierter Fahrradergometertest	Fahrradergometertest unter konstanter Belastung	Gesamtaussage zur körperlichen Belastbarkeit
3 Monate	↑↑	-	↑ ^a	↑↑
6 Monate	↔ ^b	↔ ^b	-	↔
12 Monate	↔ ^c	↔ ^c	-	↔

a: Ergebnisse lagen ausschließlich von Davey 2015 vor. Das Ergebnis der Responderanalyse war statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe.
b: Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 und Scirba 2010 sowie die Responderanalysen von Scirba 2010 zeigten keine statistisch signifikanten und gleichzeitig klinisch relevanten Unterschiede.
c: Die Responderanalyse von Scirba 2010 zeigte keinen robusten statistisch signifikanten Unterschied.
↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen
↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen versus keine zusätzliche Therapie.

IBV, bilateral versus Sham

Hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich nach 6 Monaten (Wood 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der IBV-Gruppe ergab. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von -0,28 (95 %-KI [-0,53; -0,03]) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb von -0,2 lag. Daher wird dieser Effekt nicht als relevant bewertet. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit nach 3 und 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der bilateralen IBV versus Sham ableitbar.

IBV, unilateral versus IBV, bilateral

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (25 Meter) nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der

Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung 3 Monate nach Randomisierung. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Patienten mit unilateraler IBV-Einlage ableitbar.

A3.6.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Atemversagen, Empyeme (Eiteransammlung in der Lunge), Hämoptysen (Aushusten von Blut), Lungenentzündungen, Pneumothoraxe, Krankenhausaufenthalte beziehungsweise unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick darüber, welchen Studien verwertbare Ergebnisse zu welchen unerwünschten Ereignissen entnommen werden konnten.

Tabelle 120: Übersicht über die weiteren unerwünschten Ereignisse, die den Studien entnehmbar waren, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten

Studie	SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise –infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie								
Herth 2012 (VENT)	nein	ja	ja	ja / ja	nein ^a	ja / ja	nein	nein
Klooster 2015 (STELVIO)	nein ^b	nein	nein	ja / ja	nein ^b	nein ^b	nein	nein
Sciurba 2010 (VENT)	nein	ja	ja	ja / ja	nein ^a	ja / ja	ja	nein
TRANSFORM	ja	nein	nein	nein	nein / ja	nein / ja	nein	nein
Valipour 2016 (IMPACT)	ja	ja	nein	nein	ja / ja	ja / ja	nein	nein
EBV, unilateral versus Sham								
Davey 2015	nein	nein	nein	nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein
IBV, bilateral versus Sham								
Ninane 2012	ja	ja	nein	ja / nein	ja / ja	ja / ja	nein	nein
Wood 2014	ja	ja	nein	ja / ja	nein / ja	nein / ja	nein	nein
IBV, unilateral versus IBV, bilateral								
Eberhardt 2012	ja	ja	ja	ja / ja	ja / ja	ja / nein	ja	nein
a: Es wurden ausschließlich die Lungenentzündungen distal der Ventile berichtet. b: Die Ergebnisse wurden ereignis- und nicht patientenbezogen berichtet. Daher waren sie nicht verwertbar. EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sw: schwerwiegend; UE: unerwünschtes Ereignis								

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt – sortiert nach Art des unerwünschten Ereignisses – eine vollständige überwiegend³ tabellarische Darstellung der Ergebnisse, die im direkten Anschluss soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst werden.

³ In Fällen, in denen keine Ereignisse auftraten, wird dies in Textform festgehalten.

A3.6.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 121: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	hoch	unklar ^b	ja	ja	nein ^c	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein ^d	ja	ja	hoch
TRANSFORM	hoch	nein ^e	unklar ^f	ja	ja	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein ^e	ja	ja	ja	niedrig
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012	hoch	unklar ^b	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar ^g	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	hoch	unklar ^b	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 9 (8 %), Kontrollgruppe: 12 (20 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: keine Angaben</p> <p>c: Lediglich für die Anzahl aufgetretener Hämoptysen finden sich patientenbezogene Ergebnisse. Für alle anderen UE bleibt unklar, ob die Anzahl beobachteter Ereignisse mit der Anzahl an Patienten identisch ist. Daher bleiben diese Daten unberücksichtigt.</p> <p>d: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>e: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>f: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zudem wurden in der Zwischenauswertung nur die Ergebnisse von 23 der geplanten 78 Patienten berichtet.</p> <p>g: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

A3.6.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 122: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE (%) OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
TRANSFORM ^c				
EBV	13	10 (77) ^d	k. A.	– ^e
Kontrolle	10	2 (20) ^d		
Valipour 2016				
EBV	43	20 ^f (47)	k. A.	– ^e
Kontrolle	50	6 ^f (12)		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	7 (19) ^d	– ^g	– ^g
Sham	36	4 (11) ^d 1,87 [0,50; 7,03]; 0,528		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	20 (14)	– ^h
Sham	135		5 (4) 4,26 [1,55; 11,71]; 0,003	
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	1 (9)	– ⁱ	– ⁱ
IBV, bilateral	11	2 (18) 0,45 [0,03; 5,84]; 0,590		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) c: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten. d: eigene Berechnung e: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. f: respiratorische SUE g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. h: Beobachtungsdauer 6 Monate i: Beobachtungsdauer 3 Monate</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

Atemversagen

Tabelle 123: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Fall von Atemversagen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Atemversagen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012				
EBV	111	4 (4)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	1 (2) k. A.; 0,66		
Sciurba 2010				
EBV	214	3 (1)	5 (2)	7 (3)
Kontrolle	87	0 (0) k. A.; 0,56	1 (1) 2,06 [0,24; 17,87] ^a ; 0,532 ^b	3 (4) 0,95 [0,24; 3,75] ^a ; 0,963 ^b
Valipour 2016				
EBV	43	0 (0)	k. A.	– ^d
Kontrolle	50	1 ^c (2)		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– ^e	– ^e
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	4 (3)	– ^f
Sham	135		0 (0) 8,81 [0,47; 165,12] ^a ; 0,054 ^b	
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– ^g	– ^g
IBV, bilateral	11	2 (18)		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) c: Atemversagen, das als UE berichtet wurde d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. e: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.) f: Beobachtungsdauer 6 Monate g: Beobachtungsdauer 3 Monate <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Emphyeme

Weder in den beiden VENT-Studien Herth 2012 und Sciurba 2010 noch in Eberhardt 2012 traten im Studienverlauf Emphyeme auf.

Hämoptysen

Tabelle 124: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012 EBV Kontrolle	111 60	6 (5) 1 (2) k. A.; 0,42	k. A.	k. A.
Klooster 2015 EBV Kontrolle	34 34	k. A.	1 (3) ^a 0 (0)	– ^b
Sciurba 2010 EBV Kontrolle	214 87	63 (29) 2 (2) k. A.; < 0,001	78 (36) 2 (2) 24,38 [5,84; 101,80] ^c ; < 0,001 ^d	91 (43) 2 (2) 31,44 [7,54; 131,14] ^c ; < 0,001 ^d
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012 IBV Sham	37 36	1 (3) ^a 0 (0) k. A.; > 0,99	– ^e	– ^e
Wood 2014 IBV Sham	142 135	k. A.	1 (1) 0 (0)	– ^f
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012 IBV, unilateral IBV, bilateral	11 11	0 (0) 0 (0)	– ^g	– ^g
<p>a: eigene Berechnung b: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) e: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. f: Beobachtungsdauer 6 Monate g: Beobachtungsdauer 3 Monate <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

Tabelle 125: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012				
EBV	111	0 (0)	2 ^b (2)	k. A. ^c
Kontrolle	60	0 (0)	0 (0) k. A.; 0,542	
Klooster 2015				
EBV	34	k. A.	0 (0)	– ^d
Kontrolle	34		0 (0)	
Sciurba 2010				
EBV	214	13 ^b (6)	18 ^b (8)	26 ^b (12)
Kontrolle	87	0 (0) 11,72 [0,69; 199,44] ^e ; 0,019 ^f	0 (0) k. A.; 0,002	0 (0) 24,60 [1,48; 408,35] ^e ; < 0,001 ^f
IBV, bilateral versus Sham				
Wood 2014				
IBV	142	0 (0)	0 (0)	– ^g
Sham	135	0 (0)	0 (0)	
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– ^c	– ^h
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: Hämoptysen, die als SUE klassifiziert wurden b: Ein Patient hatte eine massive Hämoptyse (definiert als Aushusten einer Blutmenge $\geq 300 \text{ cm}^3$ oder in Atemversagen resultierend). c: In den letzten beiden Quartalen traten in der EBV-Gruppe bei jeweils einem Patienten mindestens 1 schwerwiegende Hämoptyse auf, während in der Kontrollgruppe keine schwerwiegenden Hämoptysen auftraten. d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. e: eigene Berechnung, asymptotisch f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) g: Beobachtungsdauer 6 Monate h: Beobachtungsdauer 3 Monate <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

Lungenentzündungen beziehungsweise -infektionen

Tabelle 126: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise -infektion

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise -infektion (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Valipour 2016				
EBV	43	3 (7)	k. A.	- ^a
Kontrolle	50	3 (6)		
		1,18 [0,22; 6,15] ^b ; 0,872 ^c		
EBV, unilateral versus Sham				
Davey 2015				
EBV	25 ^d	2 (8) ^e	- ^f	- ^f
Sham	25	0 (0)		
		p-Wert = 0,49		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	- ^g	- ^g
Sham	36	0 (0)		
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	- ^f	- ^f
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p>b: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p>d: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Beobachtungsdauer 3 Monate</p> <p>g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

Tabelle 127: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung ^a (%) Peto OR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
TRANSFORM ^d				
EBV	13	3 (23) ^e	k. A.	– ^f
Kontrolle	10	1 (10) ^e		
Valipour 2016				
EBV	43	0 (0)	k. A.	– ^f
Kontrolle	50	2 (4)		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– ^g	– ^g
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	1 (1)	– ^h
Sham	135		2 (2) 0,49 [0,05; 4,71]; 0,600	
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– ⁱ	– ⁱ
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: schwerwiegende Lungenentzündungen, die als SUE berichtet wurden b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) d: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten. e: eigene Berechnung f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. h: Beobachtungsdauer 6 Monate i: Beobachtungsdauer 3 Monate <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

Pneumothoraxe

Tabelle 128: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012				
EBV	111	5 ^a (5)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	0 ^a (0) k. A.; 0,164		
Sciurba 2010				
EBV	214	9 ^a (4)	9 ^a (4)	10 ^a (5)
Kontrolle	87	1 ^a (1) k. A.; 0,455	2 ^a (2) 1,87 [0,39; 8,82] ^b ; 0,482 ^c	2 ^a (2) 2,08 [0,45; 9,71] ^b ; 0,370 ^c
Valipour 2016				
EBV	43	10 (23) ^{d, e}	k. A.	– ^f
Kontrolle	50	0 (0)		
EBV, unilateral versus Sham				
Davey 2015				
EBV	25 ^g	2 (8) ^d	– ^h	– ^h
Sham	25	1 (4) ^d k. A.; > 0,99		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– ⁱ	– ⁱ
Sham	36	0 (0)		
IBV, unilateral versus IBV, bilateral				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	1 (9)	– ^h	– ^h
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: beinhaltet die folgenden Definitionen: „Pneumothorax with air leak > 7 days“, „expanding Pneumothorax“ und „stable Pneumothorax“</p> <p>b: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Zusätzlich wurden im Studienbericht 2 weitere Pneumothoraxe berichtet, die aus unklaren Gründen nicht als SUE klassifiziert wurden. Ob diese beiden zusätzlichen Pneumothoraxe ereignis- oder patientenbezogen berichtet wurden, bleibt unklar.</p> <p>f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p>g: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.</p> <p>h: Beobachtungsdauer 3 Monate</p> <p>i: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

Tabelle 129: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie				
Herth 2012				
EBV	111	5 ^b (5)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	0 ^b (0) k. A.; 0,164		
Sciurba 2010				
EBV	214	8 ^b (4)	9 ^b (4)	10 ^b (5)
Kontrolle	87	1 ^b (1) k. A.; 0,455	2 ^b (2) 1,87 [0,39; 8,82] ^c ; 0,482 ^d	2 ^b (2) 2,08 [0,45; 9,71] ^c ; 0,370 ^d
TRANSFORM ^e				
EBV	13	3 (23) ^f	k. A.	— ^g
Kontrolle	10	0 (0)		
Valipour 2016				
EBV	43	11 (26)	k. A.	— ^g
Kontrolle	50	0 (0)		
IBV, bilateral versus Sham				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	— ^h	— ^h
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	3 (2)	— ⁱ
Sham	135		0 (0) 6,80 [0,35; 132,88] ^c ; 0,107 ^d	
<p>a: Pneumothoraxe, die als SUE berichtet wurden. b: beinhaltet die folgenden Definitionen: „Pneumothorax with air leak > 7 days“, „expanding Pneumothorax“ und „stable Pneumothorax“ c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) e: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten. f: eigene Berechnung g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war bis zu 6 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. h: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten. i: Beobachtungsdauer 6 Monate <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

Krankenhausaufenthalte

Tabelle 130: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt aus jeglicher Ursache

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt ^a (%)	N	Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt ^a (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Sciurba 2010						
nach 6 Monaten	214	58 (27)	87	14 (16)	1,94 [1,02; 3,70] ^b	0,045 ^c
nach 12 Monaten	214	85 (40)	87	22 (25)	1,95 [1,12; 3,39] ^b	0,018 ^c
a: in der EBV-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach dem Eingriff b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Außer in Sciurba 2010 traten in keinen anderen Studien unerwünschte Ereignisse auf, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten

In keiner der Studien zu dem Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie wurden UEs berichtet, die zum Abbruch der Studie geführt hatten.

Meta-Analysen und Effektaussagen zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Im Folgenden werden zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie jeweils 3 Monate nach Randomisierung neben der Meta-Analyse zur Anzahl an Patienten mit mindestens 1 SUE die Meta-Analysen der folgenden unerwünschten Ereignisse präsentiert: Atemversagen, Hämoptysen, Lungenentzündung (alle sowie schwerwiegende) sowie Pneumothoraxe (alle sowie schwerwiegende). Für Hämoptysen (alle sowie schwerwiegende) werden zudem Meta-Analysen 6 Monate nach Randomisierung präsentiert.

Für andere Vergleiche bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen, Tests und Zeitpunkte waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür pro Auswertungszeitpunkt jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag.

Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
Patienten mit mind. 1 SUE nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

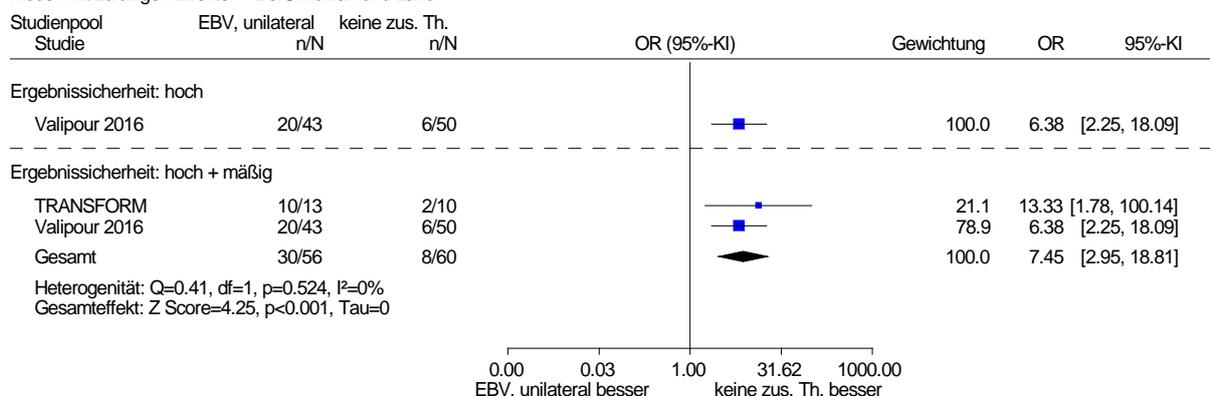


Abbildung 20: Patienten mit mindestens 1 SUE nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

In der Meta-Analyse nach 3 Monaten zeigte sich hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl in der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit als auch bei Betrachtung aller Studien (siehe Abbildung 20). Daher ergibt sich für die SUE nach 3 Monaten ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der unilateralen EBV-Behandlung. Für weitere Auswertungszeitpunkte lagen keine Ergebnisse vor.

Atemversagen

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
Patienten mit mind. 1 Fall von Atemversagen nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

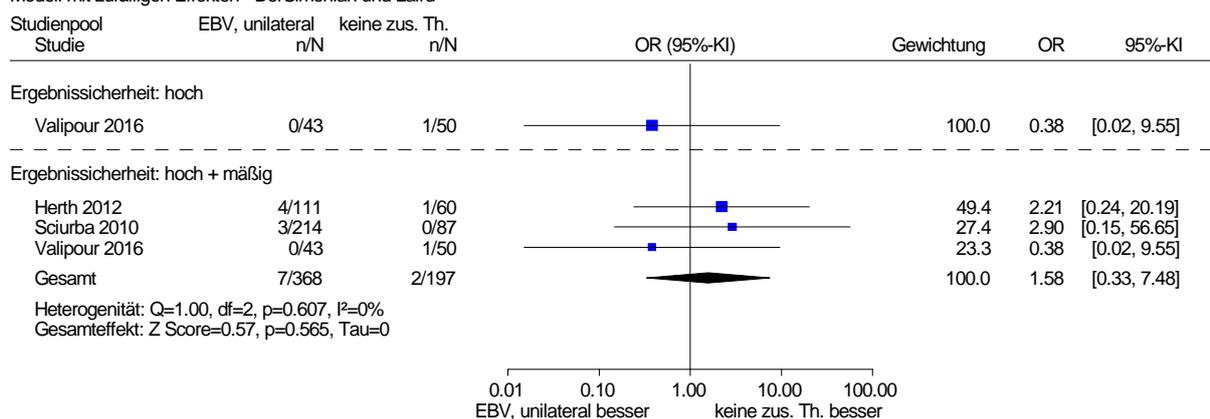


Abbildung 21: Patienten mit mindestens 1 Atemversagen nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse zu Atemversagen nach 3 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt, da das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für

das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 21). Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Scirba 2010 vor. Zu beiden Zeitpunkten zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 123). Dabei überdeckte das 95 %-KI des OR in beiden Zeitpunkten sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2, sodass die Datenlage unzureichend ist.

Zusammenfassend ergibt sich daher für das unerwünschte Ereignis Atemversagen für alle 3 Auswertungszeitpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen bei jeweils unzureichender Datenlage.

Empyeme

Da in beiden VENT-Studien keine beobachteten Empyeme berichtet wurden, sind für die Auswertungszeitpunkte 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung jeweils bei unzureichender Datenlage keine Anhaltspunkte für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen ableitbar.

Hämoptysen und schwerwiegende Hämoptysen

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
Patienten mit mind. 1 Hämoptyse nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

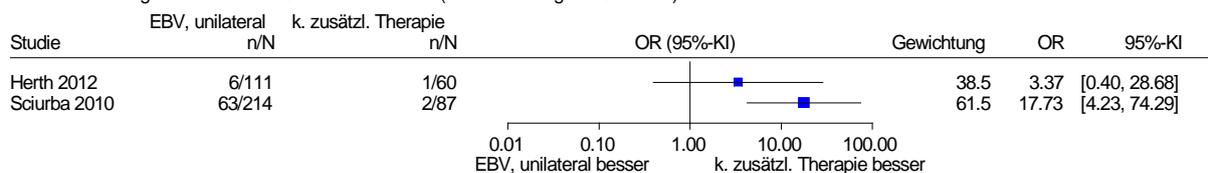


Abbildung 22: Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
Patienten mit mind. 1 Hämoptyse nach 6 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

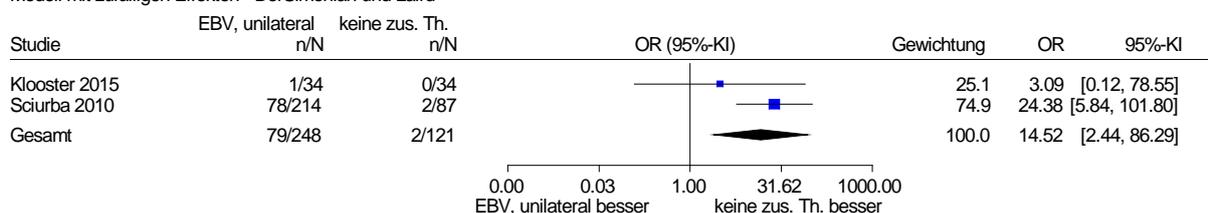


Abbildung 23: Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die metaanalytische Zusammenfassung von Herth 2012 und Scirba 2010 zu Hämoptysen nach 3 Monaten zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,199$), sodass keine Berechnung eines gemeinsamen Schätzers erfolgte (siehe Abbildung 22). In der Meta-Analyse zu der

Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse nach 6 Monaten (siehe Abbildung 23) zeigte der Gesamtschätzer einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Auswertung nach 12 Monaten nach Randomisierung lag nur das Ergebnis aus einer Studie (Sciurba 2010) vor. Darin zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 124). Somit ist für die Auswertung nach 3 Monaten bei heterogener Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar. Für die Auswertung nach 6 Monaten hingegen ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt und nach 12 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen.

Hinsichtlich schwerwiegender Hämoptysen nach 3 Monaten lag eine qualitative Heterogenität vor: Während bei Herth 2012 in keiner der beiden Behandlungsgruppen schwerwiegende Hämoptysen auftraten, hatten in Sciurba 2010 13 Patienten der EBV-Gruppe versus 0 Patienten der Kontrollgruppe mindestens 1 schwerwiegende Hämoptyse.

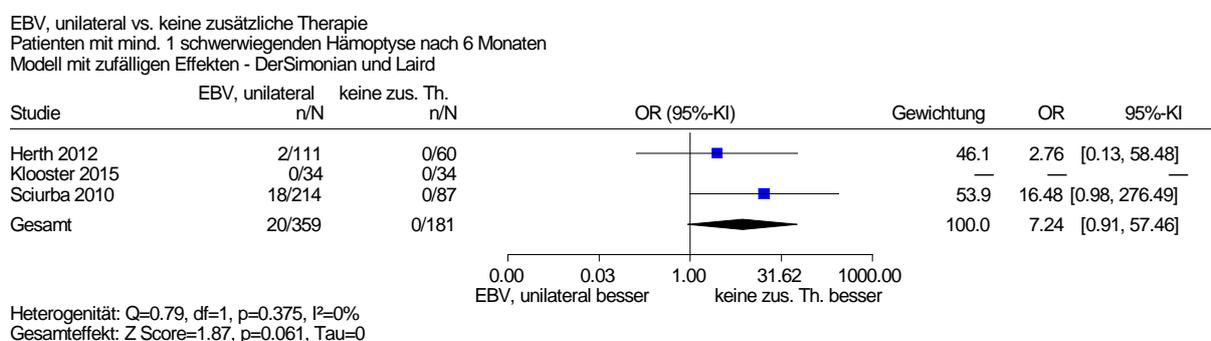


Abbildung 24: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse von Herth 2012, Klooster 2015 und Sciurba 2010 zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten zeigte jedoch keine bedeutsame Heterogenität und keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 24). Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 12 Monate nach Randomisierung lag ausschließlich das Ergebnis von Sciurba 2010 vor. Hier zeigte sich hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der EBV-Gruppe (siehe Tabelle 125). Somit ist für die Auswertung nach 3 Monaten bei heterogener Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar. Auch nach 6 Monaten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Lediglich nach 12 Monaten kann zu den schwerwiegenden Hämoptysen ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen abgeleitet werden.

Lungenentzündungen und schwerwiegende Lungenentzündungen

Für die Lungenentzündungen nach 3 Monaten erfolgte keine getrennte Betrachtung der Vergleiche EBV, unilateral versus konservative Therapie und versus Sham, da sich kein Hinweis auf Effektmodifikation ($p = 0,392$) für die Kontrollintervention zeigte.

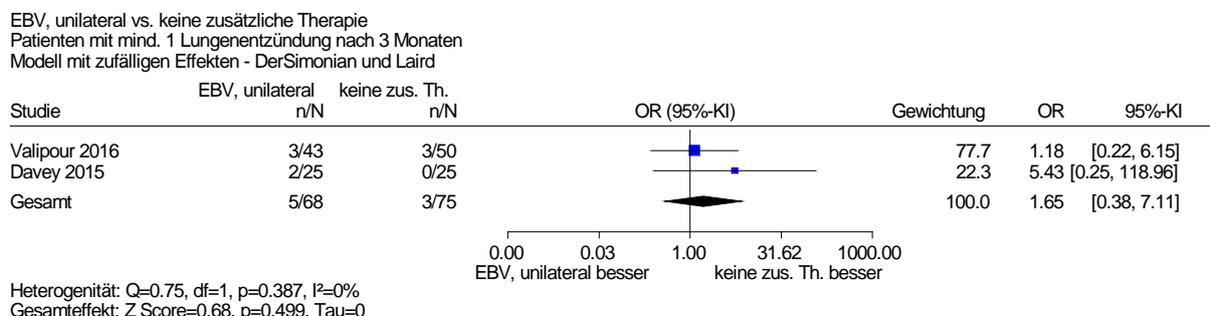


Abbildung 25: Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

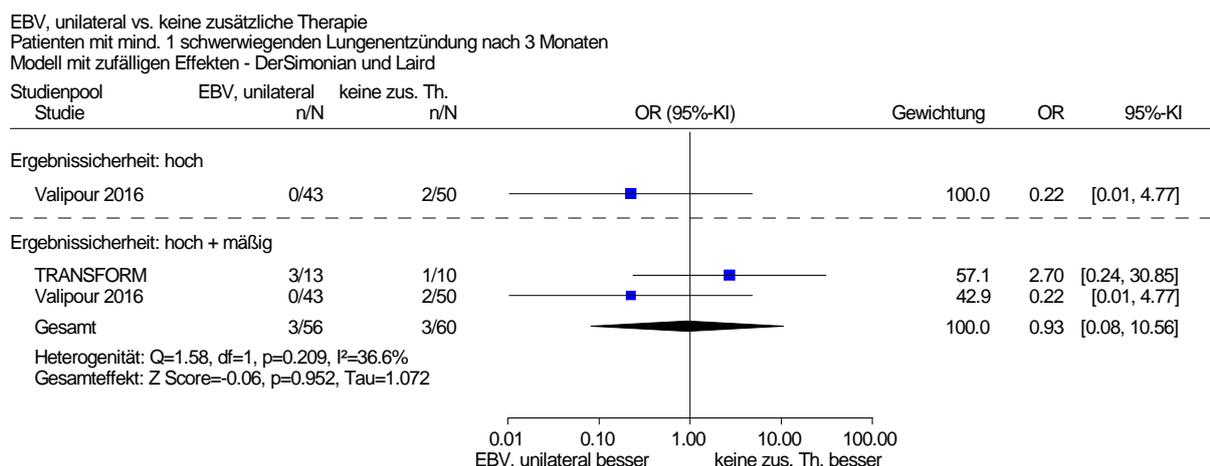


Abbildung 26: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise einer schwerwiegenden Lungenentzündung lagen ausschließlich Ergebnisse nach 3 Monaten nach Randomisierung vor. Die Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit bei den schwerwiegenden Lungenentzündungen sowie die Gesamtschätzer der beiden Meta-Analysen (siehe Abbildung 25 und Abbildung 26) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und ergeben somit keinen Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Darüber hinaus überdeckten die 95 %-Konfidenzintervalle der beiden gemeinsamen Effektschätzer für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2, sodass zudem eine unzureichende Datenlage festgestellt wird.

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
Patienten mit mind. 1 schwerwiegendem Pneumothorax nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

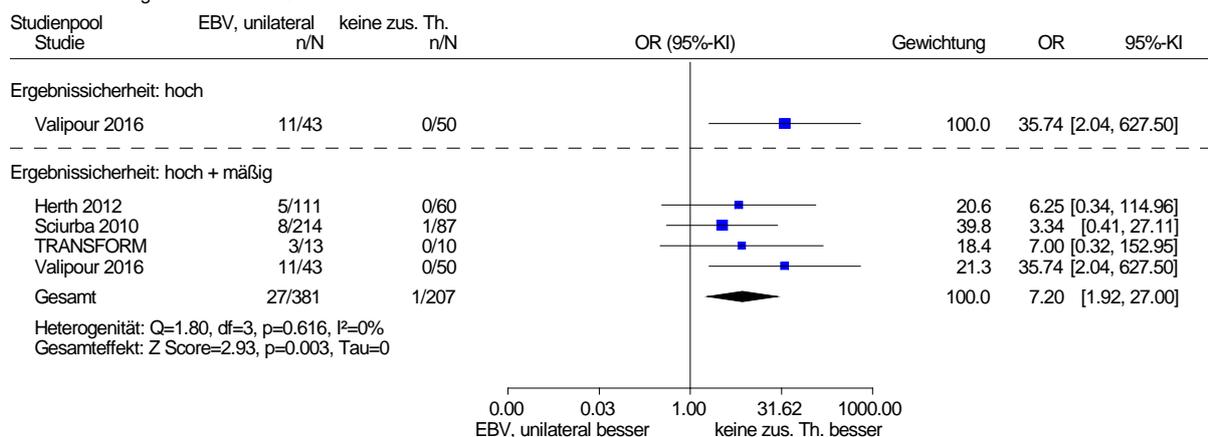


Abbildung 28: Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

In der Meta-Analyse zu der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax nach 3 Monaten zeigte sich sowohl in der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit als auch im gemeinsamen Schätzer aller Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 28). Da das Gewicht der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit unter 25 % liegt, ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen.

Für die Auswertung nach 6 und nach 12 Monaten (siehe Tabelle 128 und Tabelle 129) lagen sowohl für die Pneumothoraxe als auch für die schwerwiegenden Pneumothoraxe ausschließlich Ergebnisse aus einer Studie (Sciurba 2010) vor, die jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Zudem überdeckten die jeweiligen 95 %-KI des OR sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2, sodass die Datenlage für die Pneumothoraxe (alle und schwerwiegende) für beide Zeitpunkte unzureichend ist. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen.

Krankenhausaufenthalte

Für die Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt aus jeglicher Ursache fanden sich nur in einer Studie (Sciurba 2010) Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten nach 6 und 12 Monaten. In beiden Auswertungszeitpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 130), sodass jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ableitbar ist.

Tabelle 131: Übersicht über die Effektaussagen zu den weiteren unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten

SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise -infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten	Gesamtaussage zu weiteren unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie
EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
↓↓	(↔) ^a	(↔)	↑↓ / ↑↑	(↔) ^a / (↔) ^a	↓ / ↓	-	-	↓↓ ^b
Auswertungszeitpunkt 6 Monate								
-	(↔) ^c	(↔)	↓ / ↔	- / -	(↔) ^c / (↔) ^c	↘	-	↘
Auswertungszeitpunkt 12 Monate								
-	(↔) ^c	(↔)	↘ / ↘	- / -	(↔) ^c / (↔) ^c	↘	-	↘
IBV, bilateral versus Sham								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
↔	(↔)	-	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	-	-	↔ ^b
Auswertungszeitpunkt 6 Monate								
↘	(↔)	-	(↔) / (↔)	- / (↔)	- / (↔)	-	-	↘ ^b
IBV, unilateral versus IBV, bilateral								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
(↔)	(↔)	(↔)	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	(↔) / -	-	-	(↔)
<p>a: Das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 (siehe Abbildung 21)</p> <p>b: Maßgeblich ist das Ergebnis der SUE-Gesamtrate.</p> <p>c: Das 95 %-Konfidenzintervall des Odds Ratio in Scirba 2010 überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2.</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Ventilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beziehungsweise der bronchoskopischen LVR mit Ventilen mit unilateraler Ventileinlage mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion des behandelten Lungenlappens (Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral)</p> <p>↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Ventilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe</p> <p>↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Ventilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe</p> <p>↑↓: Datenlage heterogen und keine gleichgerichteten Effekte, deshalb kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage unzureichend</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sw: schwerwiegend; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie ein Beleg für einen Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie. Für die bilaterale IBV versus Sham ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden.

Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ergibt sich für den Vergleich von unilateraler versus bilateraler IBV, jedoch bei unzureichender Datenlage.

A3.6.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den meisten Studien keine Daten berichtet. Einzig in Valipour 2016 fanden sich hierzu Angaben, wobei die mediane Aufenthaltsdauer in der standardbehandelten Kontrollgruppe bereits therapiebedingt niedriger lag und zudem unklar blieb, auf welcher Population diese Angaben beruhten und nach welchen objektiven Kriterien die Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte. Daher waren diese Daten nicht verwertbar.

A3.6.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.6.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

A3.6.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In allen eingeschlossenen Studien mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden. Dabei waren die Ergebnisse aus 8 der 9 Ventilstudien verwertbar (siehe Tabelle 132).

Es wurden 4 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, 2 COPD-spezifische und 2 generische. Bei den 2 COPD-spezifischen Instrumenten handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121] und den Chronic obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) [129], bei den generischen Instrumenten um den SF-36 [130] und den EQ-5D [131]. Für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie wurde als einziges Instrument der COPD-spezifische SGRQ in allen Studien verwendet, wohingegen nur 2 Studien Ergebnisse zum CAT nach 3 Monaten (Davey 2015 und Valipour 2016) und den EQ-5D nach 3 Monaten (Valipour 2015) berichtet haben. Daher wurden für diesen Vergleich ausschließlich die Ergebnisse des SGRQ zur Ableitung der Beleglage herangezogen. Ergebnisse zum SF-36 wurden berichtet in Ninane 2012 und Wood 2014. Die Ergebnisse von Wood 2014 wurden jedoch als nicht verwertbar betrachtet, da die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

Zum SGRQ lagen für alle 4 Vergleiche nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Hierbei wurde als Responsekriterium eine Verbesserung um mindestens 4 oder 8 Punkte verwendet. Dies entspricht mindestens der MID [132].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich meta-analytisch zusammengefasst.

A3.6.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 132: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Herth 2012 (VENT)	hoch	unklar ^a	nein ^b	ja	nein ^c	hoch
Klooster 2015 (STELVIO)	Daten nicht verwertbar ^d					
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar ^a	unklar ^e	ja	nein ^c	hoch
TRANSFORM	hoch	nein ^f	unklar ^g	ja	nein ^c	hoch
Valipour 2016 (IMPACT)	niedrig	nein ^f	nein ^h	ja	nein ^c	hoch
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	nein ⁱ	hoch
IBV, bilateral versus Sham						
Ninane 2012 ^j	hoch	unklar ^a	unklar ^k	ja	ja	hoch
Wood 2014 ^l	hoch	ja	unklar ^a	ja	ja	hoch
IBV, unilateral versus IBV, bilateral						
Eberhardt 2012	hoch	unklar ^a	ja	ja	nein ^c	hoch

(Fortsetzung)

Tabelle 132: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fortsetzung)

<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Für mindestens 10 (9,0 %) Patienten der EBV-Gruppe und 2 (3,3 %) Patienten der Kontrollgruppe lagen keine Beobachtungen vor. Diese Patienten wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>d: Der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen ist größer als 15 Prozentpunkte.</p> <p>e: Analyse der Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten und selbst berechnete Responderanalysen: Der Gesamtanteil an Patienten mit fehlenden Beobachtungen, die in der Auswertung ersetzt wurden, beträgt mehr als 30 % (101/321 beziehungsweise 111/321).</p> <p>f: laut Studienregistereintrag explizit offenes Studiendesign</p> <p>g: Es ist unklar, ob und wie Studienabbrecher in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>h: Trotz Ersetzungsverfahren unterschied sich der Anteil in der Auswertung des SGRQ nicht berücksichtigter Patienten relevant (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>i: Patienten der EBV-Gruppe, die Ventile aushusteten beziehungsweise bei denen ein Pneumothorax auftrat, wurden entblindet. 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe husteten Ventile aus und bei 2 Patienten trat ein Pneumothorax auf. Somit wurden mindestens 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>j: Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse des SGRQ. Die berichteten Ergebnisse des SF-36 waren nicht verwertbar, da ein bedeutsamer Unterschied (> 15 Prozentpunkte) der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen auftrat.</p> <p>k: Hinsichtlich des SGRQ fehlen Angaben zu fehlenden Werten und deren Ersetzung. Es erscheint plausibel, dass der Anteil fehlender Werte im Bereich der beiden anderen Fragebögen lag (mMRC und SF-36) und daher geringfügig war.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form Health Survey</p>

A3.6.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 133: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a EBV, unilateral (MW (SD); N)	SGRQ-Scores ^a Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie			
Herth 2012			
zu Studienbeginn	59 (13); 111	56 (18); 60	– ^b
nach 6 Monaten	–5 ^c (14) ^c ; k. A.	0,3 ^c (13) ^c ; k. A.	k. A. [k. A.]; 0,047
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	51,5 (13,9); 203	50,1 (12,3); 89	– ^b
nach 6 Monaten	–2,8 ^c [–4,7; –1,0] ^{c, d} ; 220 ^e	0,6 ^c [–1,8; 3,0] ^{c, d} ; 101 ^f	–3,4 [–6,6; –0,3]; 0,04
nach 12 Monaten	– ^f	– ^f	– ^f
TRANSFORM ^g			
zu Studienbeginn	68,4 (12,9); 13	58,7 (8,4); 10	– ^b
nach 3 Monaten	–13,2 ^c (12,5) ^c ; 13	–6,7 ^c (21,8) ^c ; 10	k. A. [k. A.]; 0,178
Valipour 2016 (IMPACT)			
zu Studienbeginn	63,2 (13,7); 41	59,3 (15,6); 49	– ^b
nach 3 Monaten	–8,63 ^c (11,2) ^c ; 37	1,01 ^c (9,4) ^c ; 48	–9,64 [–14,1; –5,2]; p-Wert < 0,001 ^h
EBV, unilateral versus Sham			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	67,8 (13,2); 25	70,7 (12,5); 25	– ^b
nach 3 Monaten	–4,4 ^{c, i} (–16,9; 6,8) ^{c, j} ; 23	–3,6 ^{c, i} (–7,7; 2,6) ^{c, j} ; 24	k. A. [k. A.]; 0,345
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: 95 %-KI e: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation). f: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden. g: Zum Zeitpunkt der berichteten Zwischenanalyse waren erst 51 der geplanten 78 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die aufgeführten Daten beziehen sich auf 23 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die 3-Monats-Visite durchlaufen hatten. h: t-Test, zweiseitig i: Median j: Interquartilsabstand <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

Tabelle 134: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte beziehungsweise um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie						
Valipour 2016 (IMPACT), nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
nach 3 Monaten	37	21 (57)	48	12 (25)	k. A. [k. A.]	0,003 ^a
Valipour 2016 (IMPACT), nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
nach 3 Monaten	37	17 (46)	48	4 (8)	9,35 [2,79; 31,38] ^b	< 0,001 ^c
Sciurba 2010, nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
vollständig beobachtet ^d	158	49 (31)	62	7 (11)	3,53 [1,50; 8,31]	0,001 ^e
Ersetzungsstrategie 1 ^f	220	-	101	-	3,85 [1,35; 10,99]	0,012
Ersetzungsstrategie 2 ^g	220	-	101	-	2,68 [1,13; 6,37]	0,025
Sciurba 2010, nach 12 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
vollständig beobachtet ^d	149	49 (32)	61	6 (10)	4,49 [1,81; 11,15]	< 0,001 ^e
Ersetzungsstrategie 1 ^f	220	-	101	-	4,54 [1,47; 14,04]	0,009
Ersetzungsstrategie 2 ^g	220	-	101	-	3,13 [1,25; 7,85]	0,015
EBV, unilateral versus Sham						
Davey 2015, nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
vollständig beobachtet ^d	23	11 (48)	24	11 (46)	1,08 [0,34; 3,41] ^b	0,946 ^c
<p>a: Chi-Quadrat-Test b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) d: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen. e: Fisher's exakter Test, einseitig f: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch. g: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht oder aus dem Statistical Analysis Report CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Tabelle 135: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a IBV, bilateral (MW (SD); n/N)	SGRQ-Scores ^a Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied IBV, bilateral–Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
IBV-Ventile, bilateral versus Sham			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	61 (11); 37/37	60 (13); 36/36	– ^b
nach 3 Monaten	–4,3 ^c (16,2) ^c ; k. A./37	–3,6 ^c (10,7) ^c ; k. A./36	–0,70 [–7,13; 5,73]; 0,829 ^d
Wood 2014			
zu Studienbeginn	54,8 (15,5); k. A./142	57,1 (15,2); k. A./135	– ^b
nach 6 Monaten	2,2 ^c (16,4) ^c ; 121/142	–1,4 ^c (11,3) ^c ; 133/135	3,6 ^c [0,04; 7,07] ^c ; p-Wert ≤ 0,05
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen e: eigene Berechnung f: 95 %-Kreditintervall (Bayessche Berechnung) IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 136: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	IBV, bilateral		Sham		IBV, bilateral versus Sham	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Wood 2014, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet ^{a, b}	121	39 (32)	133	53 (40)	0,72 [0,43; 1,20]	0,208
Ersetzungsstrategie 1 ^c	142	-	135	-	0,76 [0,45; 1,26]	0,284
Ersetzungsstrategie 2 ^d	142	-	135	-	1,13 [0,70; 1,83]	0,612
a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten, die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvsited erschienen. b: eigene Berechnung, asymptotisch c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Wert asymptotisch. d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Interventionsgruppe als Responder berücksichtigt, in der Kontrollgruppe als Nonresponder. Die Varianzen wurden gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst; p-Wert asymptotisch. IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

Tabelle 137: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	SF-36-Scores IBV, bilateral (MW (SD)); n/N	SF-36-Scores Sham (MW (SD)); n/N	Gruppenunterschied IBV, bilateral-Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
PCS^a			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	33 (7); 37/37	34 (7); 36/36	– ^b
nach 3 Monaten	33 (8); 35/37	34 (8); 35/36	–1,00 [–4,82; 2,82]; 0,603 ^c
Wood 2014			
zu Studienbeginn	33,0 (7,8); k. A./142	31,3 (7,8); k. A./135	– ^b
nach 6 Monaten	– ^d	– ^d	– ^d
MCS^a			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	41 (12); 37/37	41 (10); 36/36	– ^b
nach 3 Monaten	41 (13); 35/37	42 (11); 35/36	–1,00 [–6,74; 4,74]; 0,729 ^c
Wood 2014			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– ^b
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. b: nicht relevant c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen d: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war. IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form Health Survey			

Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Tabelle 138: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Median-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a IBV, unilateral (MW (SD)); n/N	SGRQ-Scores ^a IBV, bilateral (MW (SD)); n/N	Gruppenunterschied IBV, unilateral-IBV, bilateral (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Eberhardt 2012			
zu Studienbeginn	59,0 (16,3); 11/11	58,8 (14,2); 11/11	– ^b
nach 3 Monaten	–11,8 ^c (10,6) ^c ; k. A./11	2,1 ^c (8,5) ^c ; k. A./11	–15,6 [–22,6; –6,3]; 0,010
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
Patienten mit einer SGRQ-Verbesserung um mind. 4 Punkte nach 3 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

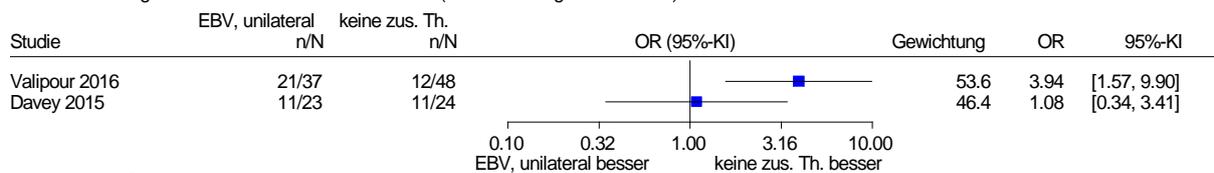


Abbildung 30: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Responderanalysen des SGRQ nach 3 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Für die Meta-Analyse der Mittelwert- und Mediandifferenzen nach 3 Monaten wurde die Standardabweichung für Davey 2015 gemäß der Methodik des Cochrane Handbook [34] aus dem Interquartilsabstand geschätzt. In dieser Meta-Analyse der Mittelwert- und Mediandifferenzen (siehe Abbildung 29) trat genau wie in der Meta-Analyse der Responderanalysen (siehe Abbildung 30) mit einem Responsekriterium Verbesserung um die MID (SGRQ: 4 Punkte) eine bedeutende Heterogenität ($p = 0,155$ beziehungsweise $p = 0,086$) auf, sodass jeweils kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wurde. Zudem lagen keine gleichgerichteten Effekte vor. Daher ergibt sich für diesen Auswertungszeitpunkt bei heterogener Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen.

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie
SGRQ nach 6 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

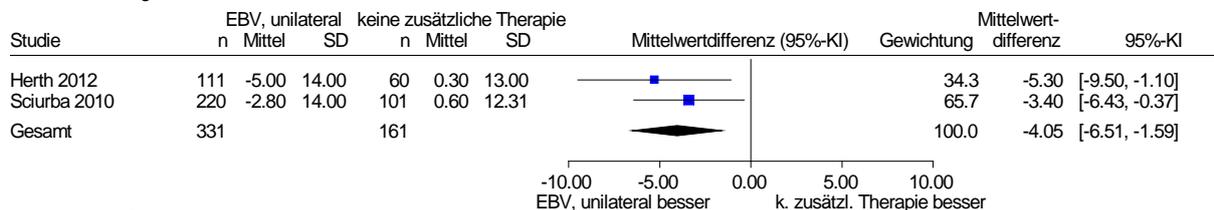


Abbildung 31: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 6 Monaten (2 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 31). Die Berechnung von Hedges' g des gemeinsamen Effektschätzers ergab einen Wert von $-0,30$ (95 %-KI $[-0,49; -0,11]$) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls nicht oberhalb von $-0,2$ lag. Daher wird dieser Effekt als nicht relevant bewertet. Dagegen zeigten die Ergebnisse der Responderanalysen von Sciurba 2010 nach 6 und 12 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um das Doppelte der MID (8 Punkte) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Jedoch wurden in den Analysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 30 %, aber weniger als 50 % der Patienten nicht berücksichtigt. Zur Ersetzung dieser nichtberücksichtigten Patienten wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten

mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte waren jeweils ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe. Somit wird der statistisch signifikante Effekt der Responderanalysen von Sciruba 2010 (mit ungefähr 2 Dritteln der Patienten der beiden VENT-Studien) nach 6 und 12 Monaten jeweils als robust eingestuft. Bezüglich des Zeitpunkts nach 6 Monaten weist zudem die Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 einen größeren statistisch signifikanten Effekt auf als die Analyse der Mittelwertdifferenzen von Sciruba 2010 und dies sowohl hinsichtlich der Lage des Effektschätzers als auch der Lage des 95 %-Konfidenzintervalls. Somit lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 6 Monaten ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ableiten, während sich nach 12 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergibt.

In der Gesamtschau aller 3 Auswertungszeitpunkte lässt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen versus keine zusätzliche Therapie ableiten.

IBV, bilateral versus Sham

Hinsichtlich der SGRQ-Mittelwertdifferenzen zeigte sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich nach 6 Monaten (Wood 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der IBV-Gruppe zeigte. Das Ergebnis der Responderanalyse von Wood 2014 nach 6 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (4 Punkte) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch wurden in der Analyse ungefähr 15 % der Patienten der IBV-Gruppe nicht berücksichtigt, während aus der Kontrollgruppe nur 2 % der Patienten fehlten. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob dieses Ergebnis verlässlich ist. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten der Interventionsgruppe als Responder berücksichtigt, in der Kontrollgruppe als Nonresponder⁴. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem Data Set Resizing Approach (Ansatz W3 in [127]) angepasst. Auch die Responderanalysen der beiden Ersetzungsstrategien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit zeigte sich in keiner Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

⁴ Angesichts des Unterschieds hinsichtlich des Anteils nicht berücksichtigter Patienten in den Behandlungsgruppen sowie des numerischen Unterschieds zugunsten der Kontrollgruppe in der berichteten Analyse erschien es nicht sinnvoll, Patienten beider Gruppen mit fehlenden Werten als Nonresponder zu berücksichtigen, da das Ergebnis in diesem Fall ebenfalls mindestens numerisch zugunsten der Kontrollgruppe ausfallen würde.

Hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen der SF-36-Domänen PCS und MCS zeigten sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) keine statistisch signifikanten Unterschiede, während in Wood 2014 keine (verwertbaren) Ergebnisse zum SF-36 berichtet wurden.

Daher lassen sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 und 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableiten.

IBV, unilateral versus IBV, bilateral

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der SGRQ-Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um das Doppelte der MID (8 Punkte) nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Effekt 3 Monate nach Randomisierung und ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung im Vergleich zu einer bilateralen Ventilbehandlung.

A3.6.3.11 Subgruppenanalysen

Zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht und spezielle Patientengruppen konnten für keinen der Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen Subgruppenanalysen (SGA) durchgeführt werden, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden beziehungsweise innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen.

Für das Subgruppenmerkmal Emphysemtyp lagen aus den beiden VENT-Studien (Herth 2012 und Scirba 2010) sowie aus Klooster 2015 (STELVIO) separate Ergebnisse für Patienten mit homogenen und heterogenen Lungenemphysemen vor. Während jedoch in VENT eine Vielzahl an nicht präspezifizierten SGA durchgeführt wurde und von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden muss (siehe Diskussion der Subgruppenbetrachtungen in Kapitel 5), blieben in Klooster 2015 bedeutsam mehr Patienten der Interventionsgruppe (26 %) als von der Kontrollgruppe (3 %) in der ebenfalls nicht präspezifizierten SGA unberücksichtigt. Daher blieben diese Ergebnisse für den vorliegenden Abschlussbericht unberücksichtigt.

Einzig für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie waren für das Merkmal Fissurenintegrität Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtmortalität (nach 3 und 6 Monaten), Exazerbationen (schwerwiegende und alle nach 3 Monaten), körperliche Belastbarkeit (nach 6 Monaten), Atemversagen (nach 3 Monaten), Hämoptysen (schwerwiegende und alle nach 6 Monaten) sowie Pneumothoraxe (schwerwiegende und alle nach 3 Monaten) möglich. Dabei wurden die Ergebnisse der Studien, in denen weniger als 50 % der Patienten mit vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden (Herth 2010 und Scirba 2012), und die Ergebnisse der Studien, in die ausschließlich Patienten mit vollständigen Fissuren eingeschlossen wurden (Davey 2015, Klooster 2015, TRANSFORM, Valipour

2016), als Subgruppen untersucht. Es zeigte sich lediglich für eine Operationalisierung der körperlichen Belastbarkeit (MD des 6-MWT nach 6 Monaten) ein Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,001$), für alle anderen Analysen zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Daher wurde insgesamt kein Hinweis auf Effektmodifikation für die Fissurenintegrität abgeleitet. Für die anderen Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen waren keine SGA für das Subgruppenmerkmal Fissurenintegrität möglich, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden beziehungsweise innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen.

A3.7 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen

A3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Es wurden 3 verschiedene Studien identifiziert, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen untersuchten.

In den folgenden 4 Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen.

Tabelle 140: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Studiendauer	Rekrutierungs- zeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durch- führung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
Deslee 2016 (REVOLENS)	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate	03/2013 bis 10/2013	100	Frankreich	Französi- sches Gesundheits- ministerium (Direction Générale de l'Offre de Soins)	primär: körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Atemnot, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Sciurba 2016 (RENEW)	Parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate	12/2012 bis 11/2015 ^b	315	Europa, Kanada, USA	PneumRx Inc.	primär: körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamt mortalität, Atemnot, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Shah 2013 (RESET)	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: keine Follow-up: 12 Monate ^c	12/2009 bis 12/2011 ^d	47	Großbritannien	PneumRx Inc.	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: Gesamt mortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: Ende der Nachbeobachtung aller randomisierten Patienten</p> <p>c: 3 Monate nach der letzten (meist der 2.) Behandlung konnten die Patienten der Kontrollgruppe in die Prüfinterventionsgruppe (bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mit Spiralen) wechseln, daher sind nur die Ergebnisse bis zu diesem Zeitpunkt (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) relevant.</p> <p>d: laut Publikation 01/2010 bis 10/2011</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p>							

Tabelle 141: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Deslee 2016 (REVOLENS)	<p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ konservative Therapie nach Entscheidung des behandelnden Arztes in Übereinstimmung mit den internationalen Leitlinien (pulmonale Rehabilitation vor Studienbeginn, inhalative Bronchodilatoren, Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung, abhängig vom Schweregrad und von der Exzerbationsrate auch inhalative Kortikosteroide und / oder Sauerstoff) <p>Studienvisiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1, 3, 6 und 12 Monate nach initialer Studienvisite 	<p>Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronchoskopie mit Durchleuchtung unter Vollnarkose ▪ unilaterale BLVR mit Spiralen (spätestens 15 Tage nach Randomisierung) ▪ prophylaktische Gabe von Antibiotika (unmittelbar vor Spiraleinlage: 2 g Amoxicillin/Clavulansäure (bei Amoxicillin-Allergie: 600 mg Clindamycin und 5 mg/kg Körpergewicht Gentamicin) ▪ Röntgen-Thorax-Aufnahme innerhalb von 2 und nach 24 Stunden nach dem Eingriff <p>Nach 1 bis 3 Monaten erfolgte die zweite Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen im kontralateralen Lungenflügel (47 von 50)^a.</p> <p>Studienvisiten: keine weitere</p>	Therapie: keine weitere Studienvisiten: keine weitere	BLVR mit Spiralen vs. keine zusätzliche Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 141: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Sciurba 2016 (RENEW)	Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ konservative Therapie wie in den GOLD-Leitlinien beschrieben (inklusive der Empfehlung der Inhalation von lang wirksamen Bronchodilatoren (mit und ohne Kortikosteroide) sowie der aktuellen Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung) ▪ medikamentöse Behandlung von auftretenden Exazerbationen Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ im Studienzentrum: 1, 4, 5, 9 und 12 Monate nach initialer Studienvisite beziehungsweise erster Spiraleinlage ▪ telefonisch: 1 Woche (± 3 Tage) und 10,5 Monate nach initialer Studienvisite beziehungsweise erster Spiraleinlage 	Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronchoskopie mit Durchleuchtung unter moderater Sedierung oder Vollnarkose ▪ unilaterale BLVR mit Spiralen ▪ prophylaktische Gabe von Antibiotika (Empfehlung von täglich 250 mg Azithromycin ab einem Tag vor und bis zu 30 Tage nach Spiraleinlage) sowie von Prednisolon (20 mg am Tag vor Spiraleinlage und täglich 10 mg bis 5 Tage nach Spiraleinlage beziehungsweise bis Entlassung aus Krankenhaus, sofern dies später erfolgte) Nach 4 Monaten (-2 bis $+4$ Wochen) erfolgte die zweite Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen im kontralateralen Lungenflügel (144 von 158 Patienten) ^b . weitere Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ im Studienzentrum: Tag der ersten Spiraleinlage sowie 24, 36, 48 und 60 Monate nach der ersten Spiraleinlage ▪ telefonisch: 1 (± 3 Tage) Woche nach zweiter Spiraleinlage 	weitere Studienvisiten <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weiteren Visiten im Studienzentrum ▪ telefonisch: initiale Studienvisite und 1 Woche (± 3 Tage) nach 4-Monatsvisite 	BLVR mit Spiralen vs. keine zusätzliche Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 141: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Shah 2013 (RESET)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ beste medizinische Therapie (keine weiteren Angaben) ▪ Follow-up-Telefonate 1 Woche nach BLVR mit Spiralen beziehungsweise nach den Studienvisiten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose ▪ unilaterale BLVR mit Spiralen unter radiologischer Kontrolle bei stabilen Patienten 1 Monat nach BLVR (21 von 23 Patienten)^c: ▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose ▪ BLVR des kontralateralen Lungenflügels mit Spiralen unter radiologischer Kontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienvisiten zeitgleich mit gleichem zeitlichen Abstand (1 Monat) zu den BLVR-Terminen der Prüfinterventionsgruppe 	BLVR mit Spiralen vs. keine zusätzliche Therapie
<p>a: Von den 3 Patienten, die nur eine Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen durchliefen, verstarb ein Patient vor der zweiten Therapie und ein weiterer Patient erlitt in der Narkoseeinleitung zur zweiten OP einen penizillinbedingten anaphylaktischen Schock. Der dritte Patient lehnte eine zweite Behandlung aufgrund einer Pneumonie nach der ersten Spiraleinlage ab.</p> <p>b: Von den 158 der Interventionsgruppe zugeteilten Patienten brachen 3 die Studienteilnahme ohne Behandlung vorzeitig ab. Von den 11 Patienten, die nur eine Behandlung mit unilateraler Einlage von Spiralen durchliefen, verstarben 3 vorzeitig und 8 Patienten erhielten aufgrund einer Verschlechterung ihres klinischen Zustands keine zweite Behandlung mit kontralateraler Spiraleinlage.</p> <p>c: Bei einem Patienten entschieden sich die behandelnden Ärzte gegen die Behandlung des kontralateralen Lungenflügels mit Spiralen. Ein weiterer Patient brach die Studie ab.</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; vs.: versus</p>				

Tabelle 142: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Deslee 2016 (REVOLENS)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 8 Wochen vor dem Studieneinschluss ▪ Abstinenz vom Tabakrauchen ▪ abgeschlossenes pulmonales Rehabilitationsprogramm innerhalb von 12 Monaten vor erster Behandlung keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ beidseitiges Lungenemphysem dokumentiert mit CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 \geq 15 % und $<$ 50 % Soll (nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums) ▪ TLC $>$ 100 % Soll ▪ RV $>$ 220 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO k. A. 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ homogen und heterogen sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot mit mMRC \geq 2 und \leq 4 Punkten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderung des FEV1 nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums um $>$ 20 % ▪ $>$ 2 schwerwiegende Atemwegsinfekte in den 12 Monaten vor Studieneinschluss ▪ schwerwiegende Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung in den 3 Monaten vor Behandlungsbeginn ▪ pulmonale Hypertension mit rechtsventrikulärem systolischen Druck von $>$ 50 mmHg ▪ schweres bullöses Emphysem ($>$ 1/3 des Lungenvolumens im CT) ▪ schweres homogenes Lungenemphysem im CT ▪ klinisch relevante Bronchiektasen ▪ frühere Lobektomie, LVRS oder Lungentransplantation ▪ orale Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten

(Fortsetzung)

Tabelle 142: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Scirba 2016 (RENEW)	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mehr als 8 Wochen vor dem Studieneinschluss Abstinenz vom Tabakrauchen ▪ abgeschlossenes pulmonales Rehabilitationsprogramm innerhalb von 6 Monaten vor erster Behandlung und / oder regelmäßige Teilnahme an einer erhaltenden Atmungsrehabilitation ▪ abgeschlossene Pneumokokken- und Influenza-Schutzimpfung <p>keine Run-in-Phase</p>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ beidseitiges Lungenemphysem dokumentiert mit CT <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 \leq 45 % Soll (nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums) ▪ TLC > 100 % Soll ▪ RV \geq 225 % Soll (bis 02.07.2014) beziehungsweise \geq 175 % Soll <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO \geq 20 % Soll 	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ homogen und heterogen <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 35 Jahre ▪ Atemnot mit mMRC \geq 2 Punkte ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT > 140 m 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres homogenes Lungenemphysem ▪ Veränderung des FEV1 nach Einnahme eines Bronchospasmolytikums um > 20 % ▪ schwere Gasaustauschstörungen (PaCO₂ > 55 mmHg oder PaO₂ < 45 mmHg Raumluft) ▪ \geq 3 Atemwegsinfekte in den 12 Monaten vor Studieneinschluss ▪ pulmonale Hypertension mit rechtsventrikulärem systolischen Druck von > 50 mmHg ▪ klinisch relevante Bronchiektasen oder schwere Bronchitis ▪ schweres bullöses Emphysem (> 1/3 des Hemithorax) ▪ frühere LVRS, Lungentransplantation, Lobektomie, LVR-, andere Geräte zur Behandlung der COPD in einem der Lungenflügel ▪ > 20 mg Prednisolon / Tag (oder Äquivalent) ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

(Fortsetzung)

Tabelle 142: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Shah 2013 (RESET)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. zur Therapie ▪ mindestens 8 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ein- oder beidseitiges Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 \leq 45 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO \geq 20 % 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Einschränkung sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot: mMRC-Score \geq 2 ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT > 140 m ▪ Alter \geq 35 Jahre 	keine
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; (HR-)CT: (hochauflösende) Computertomografie; k. A.: keine Angaben; LVR(S): (chirurgische) Lungenvolumenreduktion; mMRC: Modified Medical Research Council; PaCO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaO₂: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungkapazität</p>				

Tabelle 143: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Deslee 2016 (REVOLENS)							
Spiralen	50	62 (8)	22 ^a	k. A.	33 (66) ^a	k. A.	2 (4) ^b
Kontrolle	50	62 (7)	36 ^a		34 (68) ^a		0 (0) ^b
Sciurba 2016 (RENEW)							
Spiralen	158	63 (8)	54	> 76 (> 48) ^c	122 (77)	0 ^d	7 (4) ^b
Kontrolle	157	64 (8)	50	> 66 (> 42) ^c	121 (77)	0 ^d	6 (4) ^b
Shah 2013 (RESET)							
BLVR mit Spiralen	23	62 (7)	48	k. A.	11 (48)	k. A.	1 ^e (4)
Kontrolle	24	65 (9)	29 ^a		20 (87)		1 ^f (4)
<p>a: eigene Berechnung b: bezogen auf die Auswertung nach 12 Monaten c: Es wird lediglich die Anzahl der Patienten je Begleiterkrankung beschrieben, nicht aber die krankheitsübergreifende Anzahl an Patienten mit Begleiterkrankungen. Die genannten Begleiterkrankungen umfassen unter anderem Hypertonie, Hyperlipidämie, gastroösophageale Refluxkrankheit und Depressionen. d: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen e: Dieser Patient brach die Studie nach dem 30 Tage-Follow-up nach der 1. BLVR ab. f: Dieser Patient brach die Studie vor Behandlungsbeginn ab und blieb daher in der ITT-Analyse unberücksichtigt. <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>							

A3.7.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 144: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Deslee 2016 (REVOLENS)	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	ja	ja	nein	unklar ^b	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angabe							

A3.7.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossenen Studien, die die bronchoskopische LVR mit Spiralen untersuchten, berichteten Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte: 4 Monate nach Randomisierung (3 Monate nach der letzten Behandlung) sowie 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Zur Berechnung eines Gesamtschätzers und zur Ableitung der Beleglage wurden die 4- und 6-Monats-Daten gemeinsam ausgewertet.

A3.7.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.7.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 145: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar ^b	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: explizit offenes Studiendesign
b: keine Angaben
ITT: Intention to treat

A3.7.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

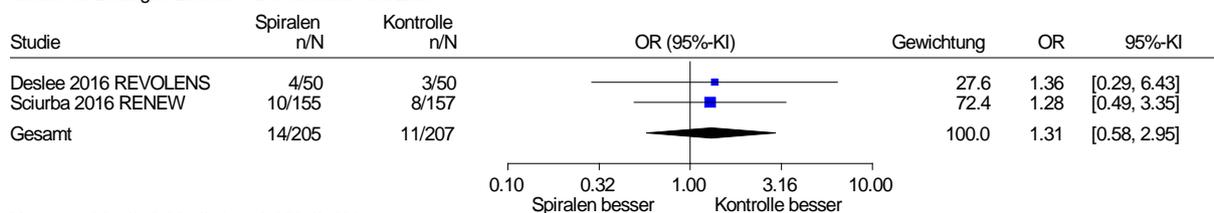
Tabelle 146: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	N	Anzahl Todesfälle (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
Nach (ungefähr) 4 Monaten^a		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)
Nach 12 Monaten		
Deslee 2016 (REVOLENS)		
Spiralen	50	4 (8)
Kontrolle	50	3 (6)
		k. A. [k. A.]; 0,99
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 ^b	10 (7)
Kontrolle	157	8 (5)
		k. A. [k. A.]; 0,636

a: 3 Monate nach der letzten Behandlung, ca. 4 Monate nach Randomisierung
b: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben hierbei unberücksichtigt
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

A3.7.3.1.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zur Gesamtmortalität

Spiralen vs. Kontrolle
Gesamtmortalität nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.950$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.64, $p=0.521$, $\tau=0$

Abbildung 32: Gesamtmortalität nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

In Shah 2013 traten während des Studienzeitraums (ungefähr 4 Monate) in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle auf (siehe Tabelle 146). Die Meta-Analyse der Ergebnisse nach 12 Monaten (2 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 32). Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität in beiden Auswertungszeitpunkten (4 bis 6 Monate und 12 Monate nach Randomisierung) kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Zudem ist die Datenlage nach 4 bis 6 Monaten unzureichend. Insgesamt ist kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableitbar.

A3.7.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Mortalität wurden keine Daten berichtet. Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität nach 12 Monaten fanden sich ausschließlich in Deslee 2016 (REVOLENS) und Valipour 2016 (RENEW).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige Darstellung der Ergebnisse.

A3.7.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Tabelle 147: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar ^b	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	Endpunkt nicht berichtet					
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angabe ITT: Intention to treat						

A3.7.3.2.2 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Tabelle 148: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
Nach 12 Monaten		
Deslee 2016 (REVOLENS) ^a		
Spiralen	50	1 (2)
Kontrolle	50	3 (6)
		k. A. [k. A.]; 0,62
Sciurba 2016 (RENEW) ^b		
Spiralen	155	14 (9)
Kontrolle	157	11 (7)
		k. A. [k. A.]; 0,538

a: Sämtliche Ereignisse zur kardiovaskulären Morbidität wurden ohne weitere Spezifizierung als Patienten mit SUE berichtet.
b: Die Ergebnisse wurden als Anzahl an Patienten mit UE berichtet. Davon wurden 8 Patienten (5 %) der Interventionsgruppe und 4 Patienten (3 %) Ereignisse der Kontrollgruppe als SUE klassifiziert.
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

A3.7.3.2.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

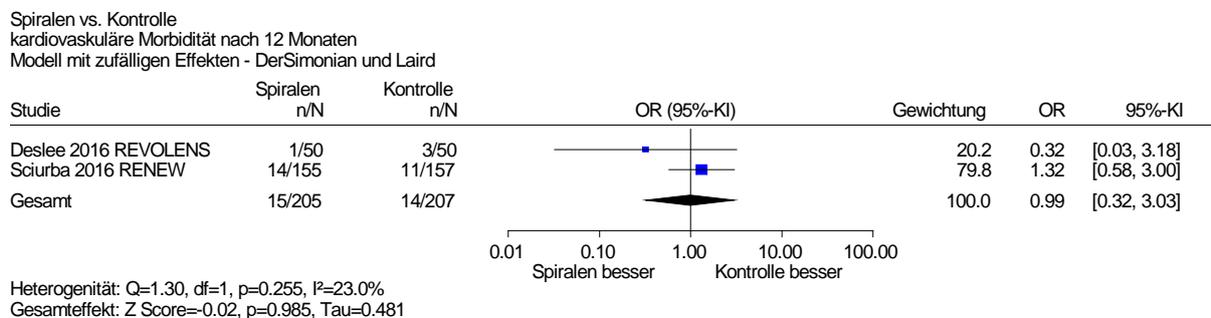


Abbildung 33: Kardiovaskuläre Morbidität nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 6 Monate werden keine Daten berichtet. In der Meta-Analyse (2 Studien) der Ergebnisse nach 12 Monaten (siehe Abbildung 33) zeigte sich weder in den beiden Studien noch im Gesamtschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem überdeckt das 95 %-KI des Gesamtschätzers sowohl die 0,5 als auch die 2. Somit ergibt sich bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsgruppen nach 12 Monaten. Hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ist (bei unzureichender Datenlage) kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableitbar.

A3.7.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC und in einer Studie (Deslee 2016) auch mit dem Transition Dyspnea Index (TDI) erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125]. Für den TDI hingegen werden anhand von 3 Kategorien die jeweils durch eine Behandlung erzielten Veränderungen (-3 bis +3) in den atemnotbedingten Einschränkungen summiert und ein Gesamtscore von -9 bis +9 wird berechnet [133]. Da der mMRC zu verschiedenen Auswertungszeitpunkten in allen 3 Studien, der TDI nur in einer Studie erhoben wurde, werden die Ergebnisse des TDI nicht verwertet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Atemnot dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.7.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 149: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein ^a	ja / nein ^b	ja	nein ^c	hoch
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar ^d	nein ^e	ja	nein ^c	hoch
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	nein ^c	hoch

a: explizit offenes Studiendesign
b: Nach 6 / 12 Monaten. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten und es trat ein relevanter Unterschied im Anteil an nicht in die Auswertung nach 12 Monaten eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) auf.
c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.
d: keine Angaben
e: Für den Endpunkt Atemnot ging ein relevant hoher Anteil (> 10 %) an Patienten nicht in die Auswertung nach 12 Monaten ein und wurde nicht ersetzt.
ITT: Intention to treat

A3.7.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen der Änderungen des mMRC (nach 4 bis 6 und nach 12 Monaten) im Vergleich zu Studienbeginn fanden sich in insgesamt 3 Studien (siehe Tabelle 150), wohingegen Ergebnisse zu Responderanalysen nur in einer Studie nach 12 Monaten berichtet wurden (siehe Tabelle 151).

Tabelle 150: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores ^a Spiralen (MW (SD); N)	mMRC-Scores ^a Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Deslee 2016 (REVOLENS)			
zu Studienbeginn	k. A. ^b ; 50	k. A. ^c ; 50	- ^d
nach 6 Monaten	-0,5 ^e [-0,8; -0,2] ^{e, f} ; 50	-0,1 ^e [-0,3; 0,1] ^{e, f} ; 50	-0,45 [-0,17; -∞]; 0,01 ^g
nach 12 Monaten	-0,5 ^e [-0,8; -0,1] ^{e, f} ; 50	-0,1 ^e [-0,3; -0,1] ^{e, f} ; 50	-0,4 [-0,05; -∞]; 0,02 ^g
Sciurba 2016 (RENEW)			
zu Studienbeginn	2,88 (0,74) ^h ; 158	2,84 (0,73) ⁱ ; 157	- ^d
nach 12 Monaten	2,23 (1,03) ^j ; 138	2,64 (0,93) ^k ; 140	k. A.
Shah 2013 (RESET)			
zu Studienbeginn	k. A. ^l ; 23	k. A. ^m ; 23	- ^d
zu Studienende ⁿ	-0,33 ^e [-0,70; 0,05] ^{e, f} ; 23	0,15 ^e [-0,22; 0,52] ^{e, f} ; 23	-0,48 [-0,95; 0,00]; 0,049 ^o
zu Studienende ⁿ	-0,24 ^e [-0,57; 0,09] ^{e, f} ; 23	-0,09 ^e [-0,44; 0,26] ^{e, f} ; 23	-0,15 [-0,60; 0,30]; 0,502 ^p
<p>a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: Zu Studienbeginn wiesen 11, 28 beziehungsweise 11 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf. c: Zu Studienbeginn wiesen 1, 13, 25 beziehungsweise 11 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 1, 2, 3 beziehungsweise 4 auf. d: nicht relevant e: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn f: 95 %-KI g: einseitiges KI und p-Wert. h: Zu Studienbeginn wiesen 54, 69 beziehungsweise 35 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf. i: Zu Studienbeginn wiesen 56, 70 beziehungsweise 31 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf. j: Zum Studienende nach 12 Monaten wiesen 6, 27, 49, 41 beziehungsweise 15 der 138 nachbeobachteten Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 0, 1, 2, 3 beziehungsweise 4 auf. k: Zum Studienende nach 12 Monaten wiesen 2, 9, 55, 45 beziehungsweise 29 der 140 nachbeobachteten Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 0, 1, 2, 3 beziehungsweise 4 auf. l: Zu Studienbeginn wiesen 9, 12 beziehungsweise 2 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf. m: Zu Studienbeginn wiesen 17 beziehungsweise 6 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2 beziehungsweise 3 auf. n: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung o: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum p: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 151: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungszeitpunkt	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	Gruppenunterschied [95 %-KI]; OR [95 %-KI]	p-Wert
Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad						
Sciurba 2016 (RENEW) nach 12 Monaten	138/158	73 ^a (53) ^a	140/157	43 ^a (31) ^a	2,53 ^b [1,55; 4,14] ^b	< 0,001 ^c

a: eigene Berechnung
b: eigene Berechnung, asymptotisch
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall;
mMRC: Modified Medical Research Council; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio

A3.7.3.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zu COPD-Symptomen

Spiralen vs. Kontrolle
Atemnot - mMRC, Mittelwertdifferenzen nach 4-6 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

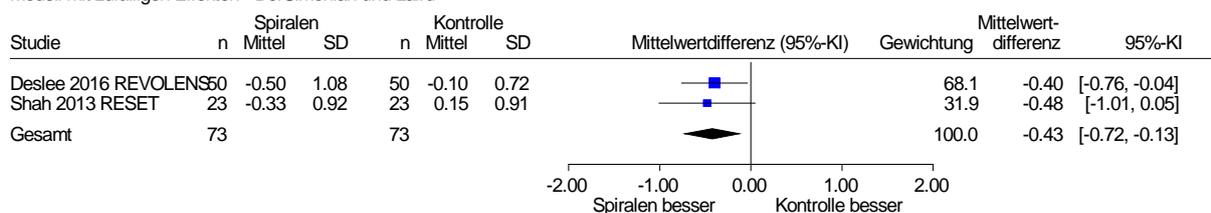


Abbildung 34: COPD-Symptome – Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 4 bis 6 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Spiralen vs. Kontrolle
Atemnot - mMRC, Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

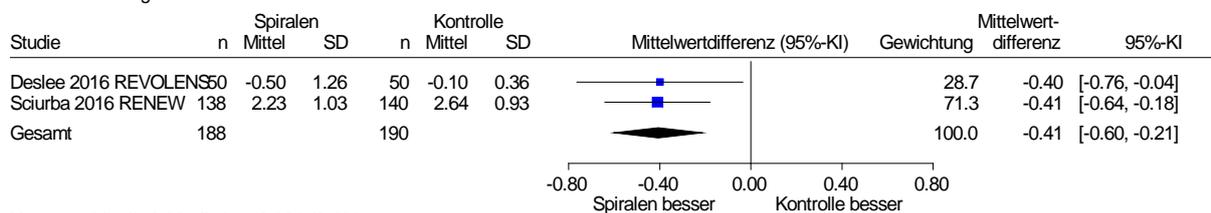


Abbildung 35: COPD-Symptome – Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich zu Studienende (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) mit der primär geplanten Analyse ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied

zugunsten der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde. Allerdings bestand zu Studienbeginn ein großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: In der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde, wiesen deutlich mehr Patienten eine starke Atemnot auf als in der Kontrollgruppe. In der Analyse der Mittelwertdifferenzen zu Studienende, in der nach den Werten zu Studienbeginn adjustiert wurde, ergab sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Somit ergaben die beiden verschiedenen Analysen kein einheitliches Bild.

Für Shah 2013 wurden in der Meta-Analyse (2 Studien) der Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 4 bis 6 Monaten die Ergebnisse der primär geplanten Kovarianzanalyse (ANCOVA, mit Adjustierung nach Studienzentrum) verwendet. Dabei zeigte sich im gemeinsamen Schätzer ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 34), der jedoch nicht als klinisch relevant bewertet wurde (Hedges' g $-0,46$, 95 %-KI $[-0,79; -0,13]$). In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Ergebnisse der ANCOVA adjustiert nach Werten zu Studienbeginn (siehe Tabelle 150) verwendet, dabei ergab sich ein vergleichbares Ergebnis.

In der Responderanalyse zum mMRC-Score nach 12 Monaten verbesserten sich in Scirba 2016 (RENEW) statistisch signifikant mehr Patienten der bronchoskopischen LVR-Gruppe mit Spiralen im Vergleich zur Kontrollgruppe um mindestens 1 Schweregrad. In der Meta-Analyse (2 Studien) der Mittelwertdifferenzen des mMRC nach 12 Monaten (siehe Abbildung 35) zeigte sich im Gesamtschätzer ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Effekt wurde als klinisch relevant bewertet (Hedges' g $-0,42$, 95 %-KI $[-0,62; -0,22]$). Da beide Operationalisierungen zu konsistenten Ergebnissen führen, lässt sich ein Hinweis auf einen Effekt ableiten.

Daraus ergibt sich hinsichtlich der Atemnot für den Auswertungszeitpunkt 4 bis 6 Monate nach Randomisierung kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung lässt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Spiralen ableiten. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Atemnot ein Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich mit keiner zusätzlichen Therapie.

A3.7.3.4 Exazerbationen

In allen 3 Studien wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.7.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 152: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar ^b	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angaben ITT: Intention to treat						

A3.7.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Nur Sciurba 2016 (RENEW) berichtet Ergebnisse zu sämtlichen Exazerbationen unabhängig von der Schwere des Ereignisses (siehe Tabelle 153). Die Anzahl der Exazerbationen bei Deslee 2016 (REVOLENS) bleibt unklar, da ausschließlich die Anzahl an aufgetretenen UEs, nicht aber die Anzahl an Patienten mit einem aufgetretenen UE berichtet werden. Daher waren diese Ergebnisse nicht verwertbar. Schwerwiegende Exazerbationen hingegen wurden in allen 3 Studien berichtet (siehe Tabelle 154).

Tabelle 153: Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Exazerbation ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
Nach 12 Monaten		
Sciurba 2016 (RENEW) Spiralen	155 ^b	108 (70)
Kontrolle	157	91 (58)
		1,67 [1,05; 2,66] ^c ; 0,033 ^d
a: Exazerbationen, die als UE berichtet wurden b: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis		

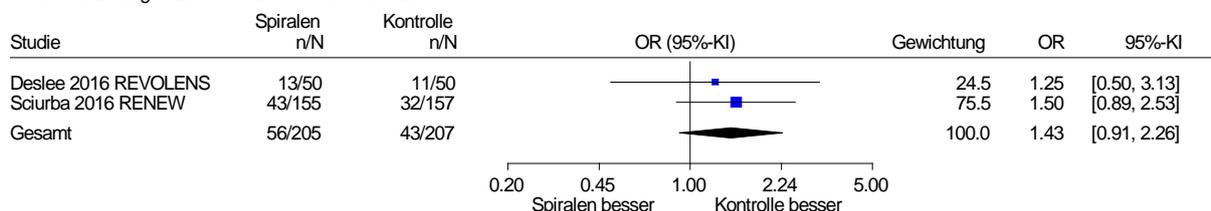
Tabelle 154: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Anzahl auswerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Exazerbation ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung) ^e :
Spiralen	23	2 (9) ^b	2 (9) ^b
Kontrolle	23	1 (4) ^b	2 (9) ^b
		2,10 [0,18; 24,87] ^c ; 0,679 ^d 1,00 [0,13; 7,78] ^c ; > 0,999 ^d	
Nach 12 Monaten nach Randomisierung			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	13 (26)	
Kontrolle	50	11 (22)	
		k. A. [k. A.]; 0,64	
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 ^f	43 (28)	
Kontrolle	157	32 (20)	
		k. A. [k. A.]; 0,146	

a: Exazerbationen, die als SUE berichtet wurden
b: eigene Berechnung
c: eigene Berechnung, asymptotisch
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])
e: Zeitraum ungefähr 2 Monate; Zeitpunkt ungefähr 4 Monate nach Randomisierung
f: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

A3.7.3.4.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zu Exazerbationen

Spiralen vs. Kontrolle
Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.12, df=1, p=0.731, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.55, p=0.121, Tau=0

Abbildung 36: Schwerwiegende Exazerbationen nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Ergebnisse zu Exazerbationen fanden sich ausschließlich in Scirba 2016 (RENEW) für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung (siehe Tabelle 153). Dabei erlitten statistisch signifikant mehr Patienten mit Spiralen als Patienten der Kontrollgruppe mindestens 1 Exazerbation, sodass für diesen Auswertungszeitpunkt ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableitbar ist. Für die schwerwiegenden Exazerbationen zeigte sich weder in den Ergebnissen nach 4 Monaten (siehe Tabelle 154) noch in der Meta-Analyse (2 Studien) der Ergebnisse nach 12 Monaten (siehe Abbildung 36) ein statistisch signifikanter Unterschied, sodass für beide Auswertungszeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist.

Insgesamt lässt sich für die Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Schaden der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

A3.7.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In allen 3 Studien wurde die körperliche Belastbarkeit mithilfe des 6-Minuten-Gehtests untersucht.

In der Studie Scirba 2016 (RENEW) wurden neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen berichtet. Hierbei ergab sich für das Subgruppenmerkmal pulmonales Restvolumen ($RV \geq 225\%$ vs. $RV < 225\%$ Soll) im Interaktionstest ein Hinweis auf (Mittelwertdifferenzen) beziehungsweise ein Beleg für (Responderanalysen) Effektmodifikation (siehe A3.7.3.5.3).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Aufgrund des Hinweises beziehungsweise des Belegs für Effektmodifikation werden ausschließlich die Ergebnisse der genannten Subgruppen ($RV \geq 225\%$ vs. $RV < 225\%$ Soll) soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst und zur Ableitung der Beleglage herangezogen.

A3.7.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 155: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein ^a	nein ^b / ja ^c	ja	ja	hoch ^b / niedrig ^c
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: explizit offenes Studiendesign
b: In der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten bestand ein relevanter Unterschied (> 5 Prozentpunkte) im Anteil an nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen. In die Responderanalysen nach 6 und 12 Monaten ging ein relevanter Anteil (> 10 %) der Patienten nicht in die Auswertungen ein.
c: Einschätzung gilt für die Auswertung der Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten.
ITT: Intention to treat

A3.7.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest fanden sich als Mittelwertdifferenzen der Veränderungen seit Studienbeginn für 4 beziehungsweise 6 Monate sowie 12 Monate nach Randomisierung (siehe Tabelle 156). Auch die Anteile an Patienten, die sich im Studienverlauf um mindestens die MID (25 Meter) verbesserten, wurden für diese 3 Auswertungszeitpunkte berichtet (siehe Tabelle 157).

Tabelle 156: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	Gehstrecke ^a Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Studienbeginn	300 (112) ^b ; 50	326 (121) ^b ; 50	– ^c
nach 6 Mon.	18 ^d [–6; 43] ^d ; 50	–3 ^d [–22; 16] ^d ; 50	21 [–4; ∞]; 0,06 ^e
nach 12 Mon.	–2 ^d [–29; 25] ^d ; 50	–23 ^d [–42; –4] ^d ; 50	21 [–5; ∞]; 0,12 ^e
Sciurba 2016 (RENEW)			
Studienbeginn	312 (79) ^b ; 158	302,7 (79) ^b ; 157	– ^c
nach 12 Mon.	–0,6 ^d (6,30) ^{d,f} ; 158	–10,7 ^d (6,22) ^{d,f} ; 157	10,2 [–5,2; 25,5]; 0,193 ^g
Shah 2013 (RESET)			
Studienbeginn	293,74 (75,46) ^b ; 23	346,22 (110,91) ^b ; 23	– ^c
Studienende ^h	52,98 ^d [29,18; 76,78] ^d ; 23	–17,41 ^d [–41,21; 6,39] ^d ; 23	70,39 [40,10; 100,68]; < 0,001 ⁱ
Studienende ^h	51,15 ^d [27,65; 74,66] ^d ; 23	–12,39 ^d [–36,61; 11,83] ^d ; 23	63,55 [32,57; 94,53]; < 0,001 ^j
<p>a: alle Angaben in Metern b: Standardabweichung c: nicht relevant d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn e: einseitiger Test und p-Wert f: Standardfehler g: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn h: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung i: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum j: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p>			

Tabelle 157: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 beziehungsweise 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	Gruppenunterschied [95 %-KI]; OR [95 %-KI]	p-Wert
Verbesserung um mindestens 25 m						
Deslee 2016 (REVOLENS)						
nach 6 Monaten ^a	44/50	19 (43) ^b	44/50	14 (32) ^b	k. A.	k. A.
nach 12 Monaten ^a	43/50	13 (30) ^b	44/50	11 (25) ^b	k. A.	k. A.
Sciurba 2016 (RENEW)						
nach 12 Monaten (mit Imputation)	158/158	60 ^b (38)	157/157	41 ^b (26)	2,06 [1,17; 3,64] ^c	0,012 ^d
nach 12 Monaten (mit Imputation)	158/158	63 (40)	157/157	42 (27)	1,81 [1,08; 3,03] ^e	0,023 ^d
Shah 2013 (RESET)						
zu Studienende ^f	23/23	17 (74)	23/23	4 (17)	k. A.	< 0,0003
Verbesserung um mindestens 54 m						
Deslee 2016 (REVOLENS)						
nach 6 Monaten	44/50	16 (36) ^b	44/50	8 (18) ^b	2,57 [0,96; 6,86] ^g	0,069 ^h
nach 6 Monaten (mit Imputation)	50/50	18 (36)	50/50	9 (18)	2,56 [1,02; 6,46] ^g	0,045 ^h
nach 12 Monaten ^a	43/50	8 (19) ^b	44/50	5 (11) ^b	1,78 [0,53; 5,96] ^g	0,528 ^h
<p>a: Der Anteil an Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 beziehungsweise 54 m verbesserten, wurde näherungsweise aus den Abbildungen eFigure 4A beziehungsweise 4B des Supplements der Ergebnispublikation [102] abgelesen.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: logistische Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn</p> <p>d: eigene Berechnung aus einseitigem p-Wert</p> <p>e: logistische Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus und Wert zu Studienbeginn</p> <p>f: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung; Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten.</p> <p>g: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

A3.7.3.5.3 Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit

In Sciurba 2016 (RENEW) wurden zusätzlich Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Emphysemtyp (homogen vs. heterogen) und pulmonalem

Restvolumen (RV \geq 225 % vs. RV $<$ 225 % Soll) berichtet (siehe Tabelle 158 und Tabelle 159). Der Interaktionstest ergab für die Analyse der Mittelwertdifferenzen ($p = 0,069$) einen Hinweis, für die Responderanalysen ($p = 0,047$) einen Beleg für Effektmodifikation durch das Restvolumen. Für die Subgruppenmerkmale Geschlecht ($p = 0,483$ beziehungsweise $p = 0,766$) und Emphysemtyp ($p = 0,750$ beziehungsweise $p = 0,348$) fand sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Da in Deslee 2016 (REVOLENS) mit einem RV \geq 220 % Soll ein nahezu identischer Schwellenwert als Einschlusskriterium gewählt worden war, wurden die Ergebnisse dieser Studie zusammen mit den Subgruppendaten der RENEW-Studie herangezogen, um die jeweiligen Effekte und Nutzensaussagen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit abzuleiten. In Shah 2013 (RESET) hingegen erfolgte in den Einschlusskriterien keinerlei Einschränkung hinsichtlich des RV. Aus den berichteten Baselinecharakteristika geht hervor, dass unter der Annahme einer Normalverteilung der Restvolumina in der Interventionsgruppe 36 % der Patienten und in der Kontrollgruppe 32 % der Patienten ein Restvolumen $<$ 225 % Soll aufwiesen. Zudem wurden die Ergebnisse nicht getrennt nach unterschiedlichen Restvolumina berichtet, sodass die Ergebnisse aus dieser Studie zu keiner der beiden Subgruppen sinnvoll zugeordnet werden konnten.

Die Ergebnisse 6 Monate nach Randomisierung von Deslee 2016 (REVOLENS) finden sich in Tabelle 156 und Tabelle 157. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen 12 Monate nach Randomisierung werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Tabelle 158: Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Subgruppe	Zeitpunkt	Gehstrecke ^a Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	Gehstrecke ^a Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Sciurba 2016 (RENEW)				
RV \geq 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	315 (8) ^b ; 115 6,4 ^d (7) ^{b, d} ; 115	308 (8) ^b ; 120 -13,4 ^d (7) ^{b, d} ; 120	- ^c 19,8 ^e [1,8; 37,8] ^e ; k. A.
RV $<$ 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	305 (11) ^f ; 43 -16,6 ^d (11) ^{d, f} ; 43	286 (10) ^f ; 37 -0,4 ^d (13) ^{d, f} ; 37	- ^c -16,2 ^e [-44,2; 11,8] ^e ; k. A.
a: alle Angaben in Metern b: Standardfehler c: nicht relevant d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn e: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Werten zu Studienbeginn und Emphysemtyp f: Standardfehler <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RV: Restvolumen				

Tabelle 159: Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 25 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Subgruppe	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	Gruppenunterschied ^a OR [95 %-KI]	p-Wert
Verbesserung um mindestens 25 m nach 12 Monaten						
Sciurba 2016 (RENEW)						
RV ≥ 225 %	115/115	52 ^b (45)	120/120	30 ^b (25)	2,5 [1,36; 4,58]	k. A.
RV < 225 %	43/43	11 ^b (25)	37/37	11 ^b (31)	0,76 [0,28; 2,08]	k. A.

a: logistische Regression, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Werten zu Studienbeginn
b: eigene Berechnung
Kursiv: nach Angaben des Studienberichts
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; RV: Restvolumen

A3.7.3.5.3.1 Meta-Analysen und Effektaussagen der Subgruppenanalysen zur körperlichen Belastbarkeit

Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll

Bei gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse der Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll aus Sciurba 2016 (RENEW) und Deslee 2016 (REVOLENS) zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation sowohl für die Analyse der Mittelwertdifferenzen (p = 0,057) als auch für die Responderanalysen (p = 0,108).

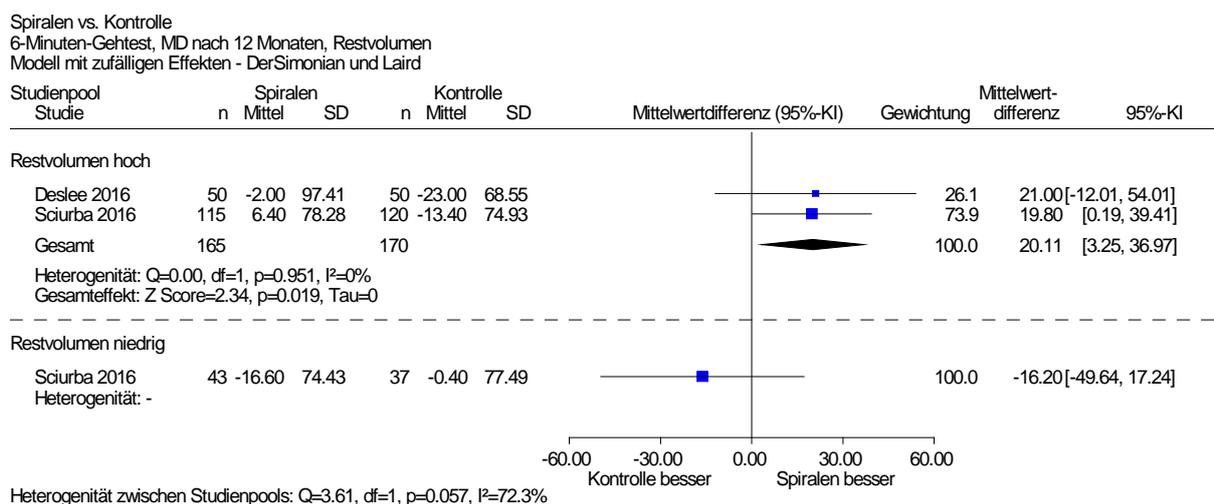


Abbildung 37: Körperliche Belastbarkeit – Subgruppenergebnisse (RV < oder ≥ 225 % Soll) der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Spiralen vs. Kontrolle
6-Minuten-Gehtest, Reponderanalyse nach 12 Monaten, Restvolumen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

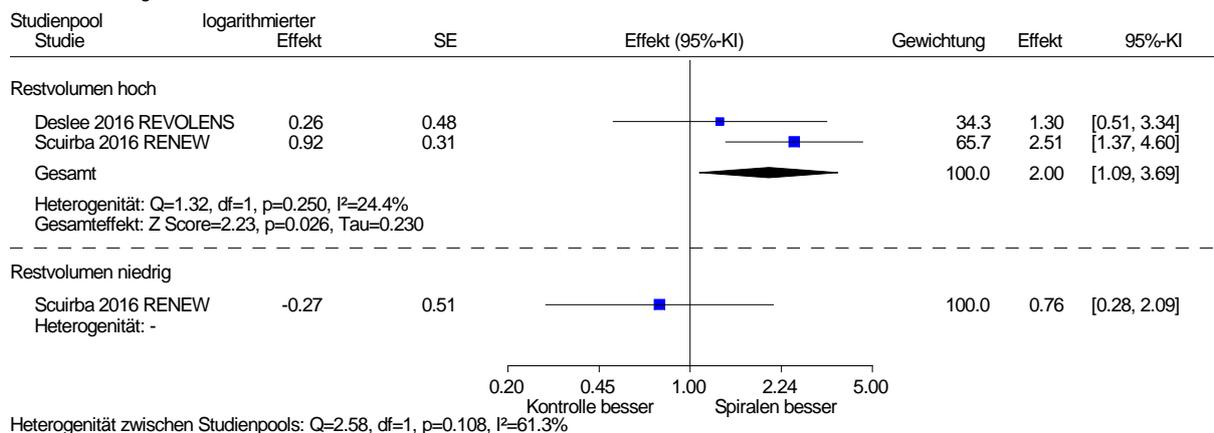


Abbildung 38: Körperliche Belastbarkeit – Subgruppenergebnisse (RV < oder ≥ 225 % Soll) der Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Für die Subgruppe der Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll lagen für den Auswertungszeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung ausschließlich Daten aus Deslee 2016 (REVOLENS) vor (siehe Tabelle 156 und Tabelle 157). Dabei zeigte sich weder in der Analyse der Mittelwertdifferenzen noch in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit nach 4 bis 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Die in dieser Subgruppenanalyse unberücksichtigten Daten aus Shah 2013 (RESET) ergaben in der Analyse der (restvolumenübergreifenden) Gesamtpopulation gemeinsam mit Deslee 2016 (REVOLENS) eine heterogene Datenlage und ebenso keinen Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer der Behandlungsoptionen.

Nach 12 Monaten war der jeweilige Gesamtschätzer in den Meta-Analysen (jeweils 2 Studien) der Veränderung der Mittelwertdifferenzen (siehe Abbildung 37) und der Responderanalysen (siehe Abbildung 38) statistisch signifikant, sodass für diese Subgruppe ein Beleg für einen Effekt ableitbar ist.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Beleg für einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

Patienten mit einem RV < 225 % Soll

Für die Patienten der RENEW-Studie mit einem RV < 225 % Soll lagen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit keine Daten nach 6 Monaten vor. 12 Monate nach Randomisierung zeigte sich weder in der Veränderung der Mittelwertdifferenzen (siehe Abbildung 37) noch in der Responderanalyse (siehe Abbildung 38) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem überdeckte das 95 %-KI des Effektschätzers sowohl die

0,5 als auch die 2, sodass für diese Subgruppe hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableitbar ist. Insgesamt ergibt sich für die Patienten mit einem RV < 225 % Soll bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen.

A3.7.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

In den Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Hämoptysen, Lungenentzündungen, Pneumothoraxe sowie ein kombinierter Endpunkt aus 6 SUE. In keiner der 3 Studien wurden Ergebnisse berichtet zum Auftreten von Atemversagen, Empyemen sowie zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten beziehungsweise zum Abbruch der Studie führten.

Für Deslee 2016 (REVOLENS) waren nur die Angaben zu den beobachteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verwertbar. Bei den Angaben zu sämtlichen UEs fand sich lediglich die Anzahl an aufgetretenen Ereignissen, nicht aber die Anzahl an Patienten mit einem aufgetretenen UE.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Anschließend werden die Ergebnisse soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst.

A3.7.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 160: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
Sciurba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar ^b	ja	ja	ja	niedrig
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign b: keine Angaben ITT: Intention to treat						

A3.7.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 161: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE (%) zu Studienende OR [95 %-KI]; p-Wert
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	8 ^a (35)
Kontrolle	23	3 (13)
		3,56 [0,80; 15,72] ^b ; 0,110 ^c
Nach 12 Monaten nach Randomisierung		
Deslee 2016 (REVOLENS)		
Spiralen	50	26 (52)
Kontrolle	50	19 (38)
		k. A. [k. A.]; 0,16
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 ^d	95 (61)
Kontrolle	157	54 (34)
<p>a: Bei 7 dieser Patienten traten SUE innerhalb der ersten 7 Tage auf. b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) d: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. <i>Kursiv:</i> Ergebnis einer Herstelleranfrage CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Atemversagen

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zum Atemversagen berichtet.

Empyeme

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zu Empyemen berichtet.

Hämoptysen

Tabelle 162: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	1 (4) ^b
Kontrolle	23	0 (0)
		3,13 [0,12; 81,00] ^c ; 0,398 ^d
Nach 12 Monaten nach Randomisierung		
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 ^f	91 (59)
Kontrolle	157	0 (0)
		0,59 ^e [0,51; 0,66] ^{d, e} ; < 0,001 ^d
a: Hämoptysen, die als UE berichtet wurden b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) e: Risikodifferenz, da OR nicht sinnvoll interpretierbar f: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. g: Fisher's exakter Test CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 163: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung		
Shah 2013 (RESET)		
Spiralen	23	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)
Nach 12 Monaten nach Randomisierung		
Deslee 2016 (REVOLENS)		
Spiralen	50	1 (2)
Kontrolle	50	0 (0)
		k. A. [k. A.]; 0,99
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 ^b	4 (3)
Kontrolle	157	0 (0)
a: Hämoptysen, die als SUE berichtet wurden b: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Lungenentzündungen

Tabelle 164: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung):
Spiralen	23	1 (4) ^b	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	1 (4) ^b
Nach 12 Monaten nach Randomisierung			
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 ^c	36 (23)	
Kontrolle	157	11 (7)	
		4,02 [1,96; 8,23] ^d ; < 0,001 ^e	
<p>a: Lungenentzündungen, die als UE berichtet wurden b: eigene Berechnung c: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. d: eigene Berechnung, asymptotisch e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) <i>Kursiv</i>: nach Angaben des Studienberichts CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 165: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung):
Spiralen	23	1 (4) ^b	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	1 (4) ^b
Nach 12 Monaten nach Randomisierung			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	9 (18)	
Kontrolle	50	2 (4)	k. A. [k. A.]; 0,03
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 ^c	20 (31)	
Kontrolle	157	5 (7)	k. A. [k. A.]; p-Wert < 0,001
<p>a: Lungenentzündungen, die als SUE berichtet wurden b: eigene Berechnung c: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. <i>Kursiv</i>: nach Angaben des Studienberichts CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>			

Pneumothoraxe

Tabelle 166: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach letzter Behandlung):
Spiralen	23	4 (17) ^b	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	0 (0)
		10,85 [0,55; 214,13] ^{c,d} ; 0,042 ^e	
Nach 12 Monaten nach Randomisierung			
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 ^f	18 (12)	
Kontrolle	157	1 (1)	
		20,50 [2,70; 155,55] ^c ; < 0,001 ^e	
<p>a: Pneumothoraxe, die als UE berichtet werden b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) f: 3 Studienabbrecher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt.</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 167: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung			
Shah 2013 (RESET)		während Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach letzter Behandlung):
Spiralen	23	2 (9) ^b	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	0 (0)
		5,47 [0,25; 120,37] ^{c, d} ; 0,204 ^e	
Nach 12 Monaten nach Randomisierung			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	3 (6)	
Kontrolle	50	1 (2)	
		k. A. [k. A.]; 0,62	
Sciurba 2016 (RENEW)			
Spiralen	155 ^f	15 (10)	
Kontrolle	157	1 (1)	
		k. A. [k. A.] ^c ; < 0,001 ^g	
<p>a: Pneumothoraxe, die als SUE berichtet werden b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) f: 3 Studienabbrucher ohne Behandlung blieben unberücksichtigt. g: Fisher's exakter Test <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>			

Krankenhausaufenthalte

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zu zusätzlichen Krankenhausaufenthalten jeglicher Ursache berichtet.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten

In keiner der 3 Studien zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen wurden Ereignisse zu UEs berichtet, die zu einem Abbruch der Studie führten.

Kombinierter Endpunkt aus 6 SUE

Zusätzlich wurde in der Studie Deslee 2016 (REVOLENS) ein kombinierter Endpunkt berichtet, in den die folgenden 6 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 12 Monate nach Behandlungsende eingingen: (1) Tod, (2) schwerwiegender Pneumothorax, welcher eine

Thoraxdrainage für mehr als 7 Tage erforderte, (3) massive Hämoptyse (> 150 ml geschätzter Blutverlust), (4) notwendige invasive mechanische Beatmung über mehr als 24 Stunden, (5) Pneumonie mit notwendiger Hospitalisierung sowie (6) eine Lungentransplantation. Da sich die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt nicht relevant von den Ergebnissen zu schwerwiegenden Pneumonien unterschieden, wurde auf eine Darstellung und Bewertung dieses kombinierten Endpunkts verzichtet.

A3.7.3.6.3 Meta-Analysen und Effektaussagen zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

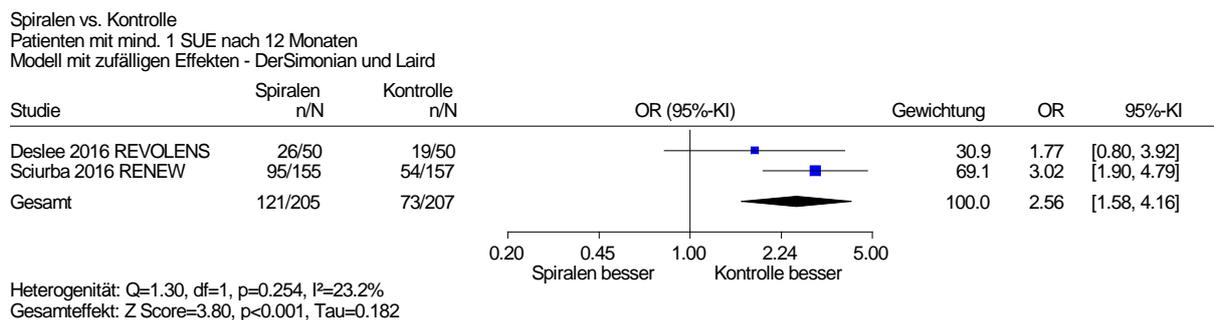


Abbildung 39: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE); Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Nach 4 Monaten zeigte sich in Shah 2013 hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 161), sodass kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Nach 12 Monaten zeigte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse (2 Studien) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 39). Somit ergibt sich hinsichtlich der SUE für diesen Auswertungszeitpunkt ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen.

Hämoptysen und schwerwiegende Hämoptysen

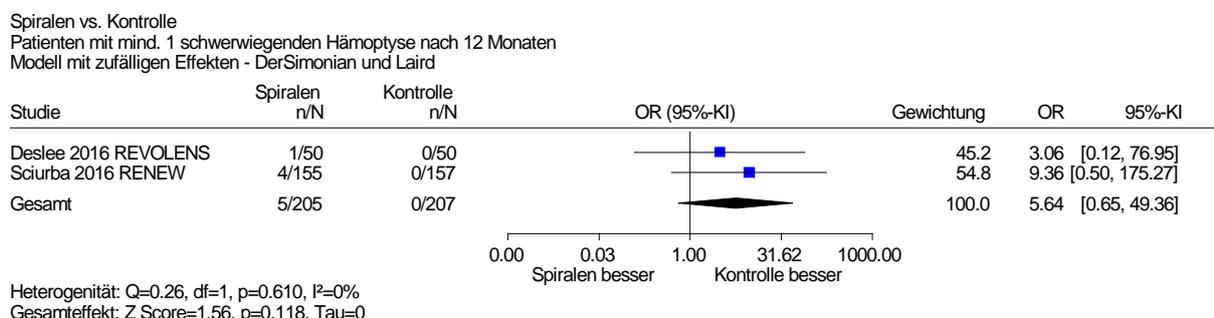


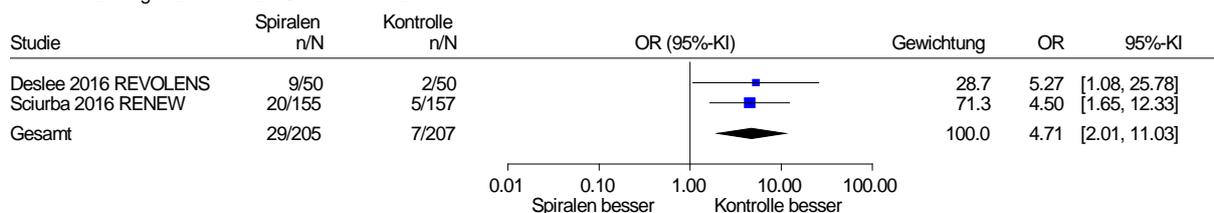
Abbildung 40: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Nach 4 Monaten zeigte sich in Shah 2013 hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 162). Für die schwerwiegenden Hämoptysen nach 4 Monaten wurde in der Studie berichtet, dass keine Ereignisse auftraten (siehe Tabelle 163), sodass für diesen Auswertungszeitpunkt hinsichtlich der Hämoptysen (alle und schwerwiegende) kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist. Für die schwerwiegenden Hämoptysen wird zudem eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Nach 12 Monaten trat in Scirba 2016 (RENEW) hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse ein statistisch signifikanter Unterschied auf (siehe Tabelle 162), woraus sich ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der mit Spiralen behandelten Patienten ergibt. Hinsichtlich der schwerwiegenden Hämoptysen zeigte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse (2 Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 40), sodass hierfür kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar ist.

Lungenentzündungen und schwerwiegende Lungenentzündungen

Spiralen vs. Kontrolle
Patienten mit mind. 1 schwerwiegenden Lungenentzündung nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.870$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-3.57$, $p<0.001$, $Tau=0$

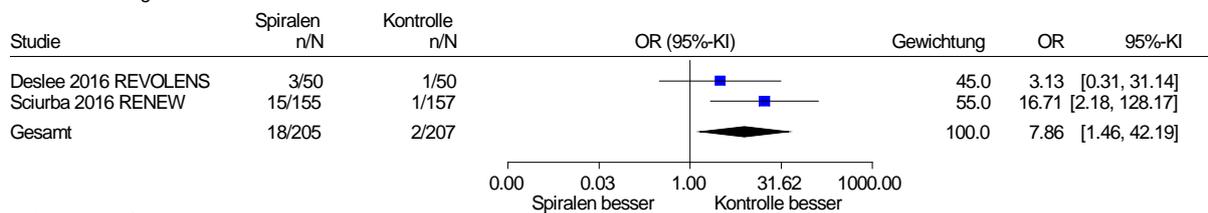
Abbildung 41: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Nach 4 Monaten zeigte sich in Shah 2013 hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung (alle und schwerwiegende) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 164 beziehungsweise Tabelle 165), sodass sich für diesen Auswertungszeitpunkt weder für die Lungenentzündungen noch für die schwerwiegenden Lungenentzündungen ein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ergibt.

Nach 12 Monaten wurden in Scirba 2016 (RENEW) statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung in der Interventionsgruppe beobachtet, sodass sich hierfür ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ergibt. Hinsichtlich der schwerwiegenden Lungenentzündungen zeigte der Gesamtschätzer der Meta-Analyse (2 Studien) ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 41). Daraus ist ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der Spiralen ableitbar.

Pneumothoraxe und schwerwiegende Pneumothoraxe

Spiralen vs. Kontrolle
Patienten mit mind. 1 schwerwiegendem Pneumothorax nach 12 Monaten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.21$, $df=1$, $p=0.271$, $I^2=17.4\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.40, $p=0.016$, Tau=0.508

Abbildung 42: Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax;
Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Die Anzahl an Patienten mit mindestens 1 erlittenen Pneumothorax war sowohl in der Auswertung nach 4 Monaten (Shah 2013) als auch nach 12 Monaten (Sciruba 2016) in der mit Spiralen behandelten Gruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 166). Daraus ergibt sich für beide Auswertungszeitpunkte ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen.

Hinsichtlich der schwerwiegenden Pneumothoraxe war der Unterschied in Shah 2013 nach 4 Monaten nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 167), wohingegen die Meta-Analyse nach 12 Monaten (2 Studien) einen statistisch signifikanten Gesamtschätzer ergab (siehe Abbildung 42). Somit ist für den Auswertungszeitpunkt 4 Monate nach Randomisierung kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen und für den Auswertungszeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ableitbar.

Übergreifende Effektaussagen zu den weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 168: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen untersuchten

SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise -infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten	Gesamtaussage zu weiteren unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie
BLVR mit Spiralen versus keine zusätzliche Therapie								
Auswertungszeitpunkt 4 bis 6 Monate								
↔	-	-	↔ / (↔)	↔ / ↔	↓ / ↔	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 12 Monate								
↓↓	-	-	↓ / ↔	↓ / ↓↓	↓ / ↓↓	-	-	↓↓
-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar. √: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie ↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie ↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage unzureichend BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sw: schwerwiegend; UE: unerwünschtes Ereignis								

Über alle berichteten weiteren unerwünschten Wirkungen hinweg ist 4 Monate nach Randomisierung kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableitbar. Nach 12 Monaten ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Spiralen. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Schaden der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

A3.7.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in keiner der 3 Studien Daten berichtet.

A3.7.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in keiner der 3 Studien Daten berichtet.

A3.7.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in keiner der 3 Studien Daten berichtet.

A3.7.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In allen 3 Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [121] erfasst. Hierzu lagen sowohl Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen als auch der Responderanalysen nach 4 bis 6 und 12 Monaten vor.

In der Studie Scirba 2016 (RENEW) wurden neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation auch Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen berichtet. Hierbei ergab sich für das Subgruppenmerkmal pulmonales Restvolumen ($RV \geq 225\%$ vs. $RV < 225\%$ Soll) im Interaktionstest ein Hinweis auf Effektmodifikation (siehe Abschnitt A3.7.3.10.3).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Aufgrund des Hinweises auf Effektmodifikation werden ausschließlich die Ergebnisse der genannten Subgruppen ($RV \geq 225\%$ vs. $RV < 225\%$ Soll) soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst und zur Ableitung der Beleglage herangezogen.

A3.7.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 169: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Deslee 2016 (REVOLENS)	niedrig	nein ^a	ja / nein ^b	ja	nein ^c	hoch
Scirba 2016 (RENEW)	niedrig	unklar ^d	ja	ja	nein ^c	hoch
Shah 2013 (RESET)	niedrig	ja	ja	ja	nein ^c	hoch

a: explizit offenes Studiendesign
b: Nach 6 / 12 Monaten. Es erfolgte keine Imputation fehlender Daten und es trat ein relevanter Unterschied im Anteil an nicht in die Auswertung nach 12 Monaten eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) auf.
c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.
d: widersprüchliche Angaben
ITT: Intention to treat

A3.7.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 170: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	SGRQ-Scores ^a Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Studienbeginn	60,8 (12,8) ^b ; 50	57,1 (14,1) ^b ; 50	– ^c
nach 6 Mon.	–11,1 [–15,9; –6,2]; 50	2,3 [–1,3; 5,9]; 50	–13,4 [–8; –∞]; < 0,001 ^d
nach 12 Mon.	–9,1 [–14,1; –4,2]; 50	1,5 [–1,8; 4,7]; 50	–10,6 [–5,8; –∞]; < 0,001 ^d
Sciurba 2016 (RENEW)			
Studienbeginn	60,0 (1,01) ^e ; 158	57,4 (1,18) ^e ; 157	– ^c
nach 12 Mon. (mit Imputation)	–8,1 ^f (1,08) ^{e, f} ; 158	0,8 ^f (1,05) ^{e, f} ; 157	–8,9 [–11,6; –6,3]; < 0,001 ^g
Shah 2013 (RESET)			
Studienbeginn	65,17 (8,68) ^{b, h} ; 23	53,12 (13,81) ^{b, i} ; 23	– ^c
Studienende ^j	–9,1 ^f [–14,59; –3,62] ^f ; 23	1,43 ^f [–4,05; 6,92] ^f ; 23	–10,54 [–17,52; –3,56]; 0,004 ^k
Studienende ^j	–8,11 ^f [–13,83; –2,39] ^f ; 23	0,25 ^f [–5,58; 6,07] ^f ; 23	–8,36 [–16,24; –0,47]; 0,038 ^l
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: Standardabweichung c: nicht relevant d: einseitiges Konfidenzintervall und p-Wert e: Standardfehler f: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn g: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Emphysemstatus, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn, einseitiger p-Wert h: laut Studienbericht 64,26 (8,74) i: laut Studienbericht 52,46 (13,98) j: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung k: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum l: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

Tabelle 171: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte beziehungsweise 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
Sciurba 2016 (RENEW) nach 12 Monaten (mit Imputation)	158/ 158	97 (61)	157/ 157	43 (27)	4,22 [2,62; 6,78] ^a	< 0,001 ^b
Shah 2013 (RESET) zu Studienende ^c	23/23	15 (65)	23/23	5 (22)	6,75 [1,82; 25,03] ^a	0,003 ^{b, d}
Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
Shah 2013 (RESET) zu Studienende ^c	23/23	13 (57)	23/23	3 (13)	8,67 [2,00; 37,58] ^a	0,002 ^{b, d}
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) c: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung d: in der Publikation wurde ein p-Wert von 0,01 berichtet. CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

A3.7.3.10.3 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie Sciurba 2016 (RENEW) wurden zudem Veränderungen der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn zu vorab geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), Emphysemtyp (homogen vs. heterogen) und pulmonalem Restvolumen ($RV \geq 225\%$ vs. $RV < 225\%$ Soll) berichtet (siehe Tabelle 172). Ergebnisse zu Responderanalysen finden sich für die Auswertung nach 12 Monaten nicht. Der Interaktionstest gab einen Hinweis auf Effektmodifikation ($p = 0,113$) durch das Restvolumen ($<$ oder $\geq 225\%$ Soll). Für die Subgruppenmerkmale Geschlecht ($p = 0,891$) und Emphysemtyp ($p = 0,606$) fand sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Da in Deslee 2016 (REVOLENS) mit einem $RV \geq 220\%$ Soll ein nahezu identischer Schwellenwert als Einschlusskriterium gewählt worden war, wurden die Ergebnisse dieser Studie zusammen mit den Subgruppendaten der RENEW-Studie herangezogen, um die jeweiligen Effekte und Nutzensaussagen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzuleiten. In Shah 2013 hingegen erfolgte in den Einschlusskriterien keinerlei Einschränkung hinsichtlich des RV. Aus den berichteten Baselinecharakteristika geht hervor, dass unter der Annahme einer Normalverteilung der Restvolumina in der Interventionsgruppe 36 % der Patienten und in der Kontrollgruppe 32 % der Patienten ein Restvolumen $< 225\%$ Soll aufwiesen. Zudem wurden die Ergebnisse nicht getrennt nach unterschiedlichen

Restvolumina berichtet, sodass die Ergebnisse aus dieser Studie zu keiner der beiden Subgruppen sinnvoll zugeordnet werden konnten.

Die Ergebnisse 6 Monate nach Randomisierung von Deslee 2016 (REVOLENS) finden sich in Tabelle 170 und Tabelle 171. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen 12 Monate nach Randomisierung werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Tabelle 172: Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen

Subgruppe	Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	SGRQ-Scores ^a Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Sciurba 2016 (RENEW)				
RV ≥ 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	60,4 (1,2) ^e ; 115 -8,3 ^d (1,2) ^{d, e} ; 115	57,7 (1,4) ^e ; 120 1,7 ^d (1,1) ^{d, e} ; 120	- ^c -10,0 ^f [-12,9; -7,0] ^f ; k. A.
RV < 225 %	Studienbeginn nach 12 Mon.	59,2 (1,9) ^e ; 43 -6,5 ^d (2,2) ^{d, e} ; 43	56,6 (2,4) ^e ; 37 -2,3 ^d (2,5) ^{d, e} ; 37	- ^c -4,2 ^f [-9,7; 1,2] ^f ; k. A.
a: alle Angaben in Metern b: Standardabweichung c: nicht relevant d: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn e: Standardfehler f: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Behandlungsarm, Werten zu Studienbeginn und Emphysemtyp <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Kovarianzanalyse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; Mon.: Monate; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RV: Restvolumen				

Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll

Spiralen vs. Kontrolle
SGRQ, MD nach 12 Monaten, Restvolumen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

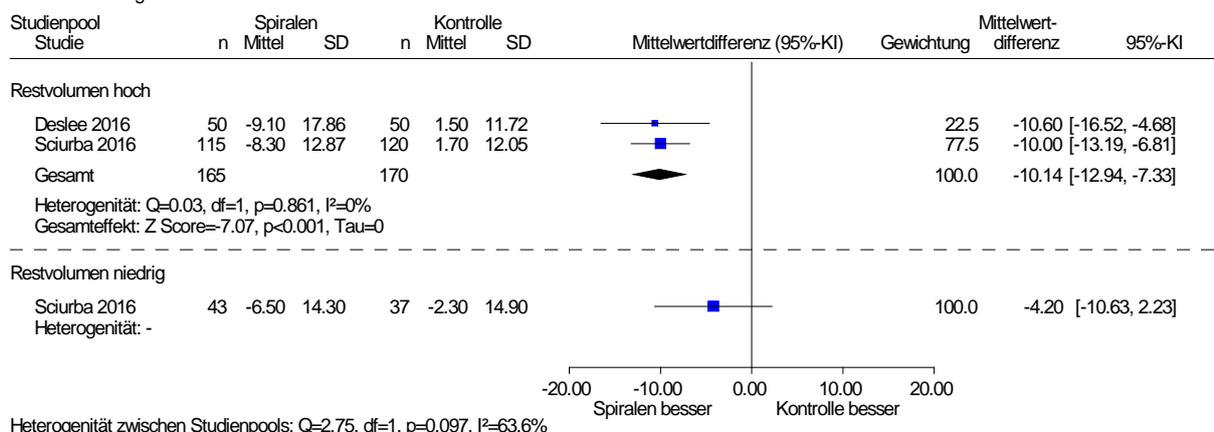


Abbildung 43: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Subgruppenergebnisse (RV < oder ≥ 225 % Soll) der Mittelwertdifferenzen des SGRQ nach 12 Monaten; Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie

Für die Subgruppe der Patienten mit einem $RV \geq 225\%$ Soll lagen für den Auswertungszeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung ausschließlich Daten aus Deslee 2016 (REVOLENS) vor (siehe Tabelle 170). Dabei zeigte sich in der Analyse der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe, sodass hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ableitbar ist. Die in dieser Subgruppenanalyse unberücksichtigten Daten aus Shah 2013 (RESET) ergaben in der Analyse der (restvolumenübergreifenden) Gesamtpopulation gemeinsam mit Deslee 2016 (REVOLENS) einen Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Prüfindervention. Auf die auswertungszeitpunktübergreifende Nutzensaussage der Subgruppenanalyse hatte diese Nichtberücksichtigung der Daten aus Shah 2013 jedoch keinen Einfluss.

Nach 12 Monaten zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Ergebnisse der Patienten mit einem $RV \geq 225\%$ Soll aus Scirba 2016 (RENEW) und Deslee 2016 (REVOLENS) ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p = 0,097$). Zudem war der gemeinsame Schätzer der Subgruppe mit einem $RV \geq 225\%$ Soll in der Meta-Analyse der Veränderung der Mittelwertdifferenzen seit Studienbeginn (siehe Abbildung 43) ebenfalls statistisch signifikant. Dieser Effekt wurde als klinisch relevant (Hedges' $g -0,77$, 95 %-KI $[-0,99; -0,55]$) bewertet, sodass für diese Subgruppe ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen ableitbar ist.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einem $RV \geq 225\%$ Soll hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

Patienten mit einem $RV < 225\%$ Soll

Für die Patienten der RENEW-Studie mit einem $RV < 225\%$ Soll lagen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Daten nach 6 Monaten vor. 12 Monate nach Randomisierung zeigte sich in der Veränderung der Mittelwertdifferenzen (siehe Abbildung 43) ein numerischer Unterschied zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen. In der Meta-Analyse der Gesamtpopulationen der beiden Studien ist das Ergebnis statistisch signifikant. Da für das Subgruppenmerkmal Restvolumen im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nur ein Hinweis auf und kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ist der Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Spiralen bei Patienten mit einer $RV < 225\%$ Soll nicht grundsätzlich infrage zu stellen, jedoch mit größerer Unsicherheit behaftet. Deswegen wird die Aussagesicherheit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Prüfindervention herabgestuft.

Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einem $RV < 225\%$ Soll hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der bronchoskopischen LVR mit Spiralen.

A3.8 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum

A3.8.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Come 2015 [ASPIRE]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

Tabelle 173: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
Come 2015 (ASPIRE)	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 8–10 Wochen Follow-up: 12 Monate ^b	09/2012 bis 11/2013	95	weltweit	Aeris Therapeutics	primär: FEV1 weitere: Gesamt mortalität, Atemnot, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE, SUE
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: Die Studie wurde jedoch aus finanziellen Gründen vorzeitig abgebrochen, sodass die Patienten unterschiedlich lange nachbeobachtet wurden. Der Publikation konnten keine ausreichenden Angaben zur Beobachtungsdauer entnommen werden: weder Angaben zur Beobachtungsdauer pro Patient noch die mediane Beobachtungsdauer.</p> <p>FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 174: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Come 2015 (ASPIRE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ optimale medizinische Therapie entsprechend der GOLD-Leitlinie 2013 [134]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Raucherentwöhnung ▫ Bronchodilatoren ▫ Prednisolon bei Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko ▫ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall) ▫ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken) ▪ pneumologische Rehabilitation 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose ▪ bilaterale BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum^a ▪ kurz vor BLVR: Beginn einer 7-tägigen Behandlung mit ausschleichendem Corticosteroidstoß und systemischer Antibiotika-Prophylaxe ▪ nach BLVR: 3 Tage nicht steroidale entzündungshemmende Arzneimittel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine weitere 	BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum + konservative Therapie vs. konservative Therapie
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; vs.: versus				

Tabelle 175: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Come 2015 (ASPIRE)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Monat optimierte medizinische Therapie (Bronchodilatoren, systemische Kortikosteroide^b, Sauerstofftherapie, Impfung [Grippeviren, Pneumokokken]) ▪ mindestens 16 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen während Run-in-Phase (8 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation, mindestens 12 Sitzungen (körperliches Training [kardiopulmonales, Kräftigung], Schulung [Medikamente inklusive Anwendung, Tabakentwöhnung, Erkennen der Symptome von Exazerbationen, COPD-bezogene Ernährung]) 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ fortgeschrittenes Lungenemphysem dokumentiert mit CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 < 50 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren ▪ FEV1/FVC < 70 % ▪ TLC > 100 % ▪ RV > 150 % Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO ≥ 20 % und ≤ 60 % 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ oberlappenbetont ▪ 2 behandelbare Lungenabschnitte im Oberlappen beider Lungenflügel sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot: mMRC-Score ≥ 2 nach pneumologischer Rehabilitation ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT ≥ 150 m nach pneumologischer Rehabilitation ▪ Alter ≥ 40 Jahre ▪ BMI: 15 bis 35 kg/m² ▪ früheres Rauchen: ≥ 20 Packjahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 Exazerbationen im Jahr vor dem Screening, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten ▪ 1 Exazerbation innerhalb 8 Wochen vor dem Screening, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte ▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden b: < 20 mg Prednison (oder vergleichbar) mit Ausnahme einer akuten Exazerbation 6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; CT: Computertomografie; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; mMRC: Modified Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität				

Tabelle 176: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (Median [IQR])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit-erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit ober-lappenbetontem Lungenemphysem ^a / unter-lappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Come 2015 (ASPIRE) BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum Kontrolle	61 34	65 (58; 69) 64 (58; 69)	43 ^a 38 ^a	k. A.	0 (0) ^b	61 (100) ^c /0 (0) ^c 34 (100) ^c /0 (0) ^c	0 (0) ^c 0 (0) ^c	1 ^d (2) 1 (3)
<p>a: eigene Berechnung b: Dies wurde geschlossen aus der Angabe, dass ausschließlich Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem eingeschlossen wurden, und unter der Annahme, dass oberlappenbetonte Emphyseme eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme darstellen. c: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen d: Dieser Patient brach die Studie vor der BLVR ab. BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben</p>								

A3.8.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 177: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Come 2015 (ASPIRE)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

A3.8.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit Polymerschaum untersuchte, berichtete Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte: 3 und 6 Monate nach Randomisierung sowie zum vorzeitigen Studienabbruch.

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wurden zum Zeitpunkt der Auswertung nicht alle randomisierten Patienten 3 beziehungsweise 6 Monate nachbeobachtet, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu den beiden Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass die Randomisierung auf die Behandlungen adäquat erfolgte sowie dass die ausgewerteten Patienten zu bestimmten Beobachtungszeitpunkten jeweils vollständig berichtet sind, das heißt Abweichungen zur Gesamtzahl sich allein aufgrund der in allen Gruppen gleichermaßen variablen Nachbeobachtungszeiträume ergeben (nicht durch selektives Berichten beziehungsweise Studienabbrucher) und angenommen, dass alle randomisierten Patienten, die für den jeweiligen Auswertungszeitpunkt ausreichend lange nachbeobachtet wurden, in die Auswertung eingingen. Laut Studienprotokoll sollte für die Schadenendpunkte die As-treated-Population (Patienten der Interventionsgruppe, die für die Behandlung vorbereitet wurden, sowie alle randomisierten Patienten der Kontrollgruppe) verwendet werden. (vergleiche Abschnitte A3.8.3.3, A3.8.3.5 und A3.8.3.10 mit Abschnitt A3.8.3.6). Für die Endpunkte COPD-Symptome, körperliche Belastbarkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht die Anzahl ausgewerteter Patienten des Auswertungszeitpunkts nach 6 Monaten der eben dieser Anzahl ausgewerteter Patienten in der As-treated-Population. Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts nach 3 Monaten ist die Anzahl verfügbarer Patienten unklar. Jedoch erscheint es unter Annahme eines gleichmäßigen Rekrutierungsverlaufs plausibel, dass weniger als 30 % der verfügbaren Patienten fehlen.

A3.8.3.1 Gesamtmortalität

In Come 2015 wurde die Gesamtmortalität ausschließlich für den Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie berichtet. Dieses Ergebnis ist nicht verwertbar, da es sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen bezieht. Daher liegen keine verwertbaren Daten vor.

A3.8.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Come 2015 keine verwertbaren Daten berichtet.

A3.8.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der

belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Hierzu lagen nicht nur die Ergebnisse der Mediandifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium ist die Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad anzusehen.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.8.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 178: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja ^a / unklar ^b	nein ^c	nein ^d	hoch
<p>a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, nicht angegeben. c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt. d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat</p>						

A3.8.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 179: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores ^a Polymerschaum (Median (IQR); N)	mMRC-Scores ^a Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Polymerschaum – Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	3,0 (2,0; 3,0); 61	2,0 (2,0; 3,0); 34	– ^b
nach 3 Monaten	–1,0 ^c (–2,0; 0) ^c ; 34	0 ^c (–0,8; 0,8) ^c ; 23	k. A. [k. A.]; 0,005
nach 6 Monaten	–1,0 ^c (–1,0; 0) ^c ; 21	0 ^c (–1,0; 0) ^c ; 13	k. A. [k. A.]; 0,57
<p>a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p>			

Tabelle 180: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens 1 Schweregrad verbesserten

Auswertungs-zeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
nach 3 Monaten	34	19 ^a (55,9)	23	6 ^a (26,1)	3,59 [1,14; 11,34] ^b	0,027 ^c
nach 6 Monaten	21	11 ^a (52,4)	13	5 ^a (38,5)	1,76 [0,43; 7,19] ^b	0,568 ^c
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich des mMRC zeigten sich nach 3 Monaten, jedoch nicht nach 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe – dies sowohl mit der Analyse der Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Schweregrad.

Somit ergibt sich hinsichtlich des mMRC nach 3 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum, während sich nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ergibt. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Atemnot als berichtetes COPD-Symptom kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie.

A3.8.3.4 Exazerbationen

In Come 2015 wurde nicht berichtet, bei wie vielen Patienten pro Behandlungsgruppe Exazerbationen auftraten. Hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen wurde zwar die Anzahl betroffener Patienten pro Behandlungsgruppe für aufeinanderfolgende Monate berichtet, jedoch fehlt die Angabe, wie viele Patienten jeweils ausgewertet wurden. Daher liegen keine verwertbaren Daten vor.

A3.8.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Come 2015 wurde die körperliche Belastbarkeit mithilfe des 6-Minuten-Gehtests untersucht.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.8.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 181: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja ^a / unklar ^b	nein ^c	ja	hoch
a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, nicht angegeben. c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt. ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat						

A3.8.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 182: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a Polymerschaum (Median (IQR); N)	Gehstrecke ^a Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Polymerschaum– Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	313 (236; 363); 61	293 (247; 420); 34	– ^b
nach 6 Monaten	31,0 ^c (0; 41,3) ^c ; 21	–22,0 ^c (–41,3; 9,3) ^c ; 13	k. A. [k. A.]; 0,019
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten			

Tabelle 183: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
nach 6 Monaten	21	11 ^a (52)	13	0 (0)	29,57 [1,56; 561,63] ^b	0,002 ^c
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich nach 6 Monaten sowohl in der Responderanalyse als auch im Vergleich der medianen Änderungen seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Polymerschaumgruppe. Somit ergibt sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests nach 6 Monaten ein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt zugunsten der Polymerschaumgruppe. Daher lässt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie ableiten.

A3.8.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe, Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

In Come 2015 wurde die Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE pro Behandlungsgruppe sowie die Anzahl Patienten mit mindestens 1 UE, das zum Abbruch der Studie führte, nicht berichtet. Zu Empyemen, Hämoptysen, schwerwiegenden Hämoptysen, Pneumothoraxe und Lungenentzündungen wurden keine verwertbaren Ergebnisse berichtet. Zwar wurde die Anzahl betroffener Patienten pro Behandlungsgruppe separat für aufeinanderfolgende Monate berichtet, jedoch fehlt die Angabe, wie viele Patienten jeweils ausgewertet wurden. Daher liegen für diese UEs jeweils keine verwertbaren Daten vor. Weiterhin wurden Ergebnisse für Atemversagen und UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, für den Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie berichtet. Diese Ergebnisse sind nicht verwertbar, da sie sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen beziehen. Für Atemversagen liegen keine Ergebnisse zu anderen Auswertungszeitpunkten vor, sodass für dieses UE keine verwertbaren Daten vorliegen.

Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich berichtet für UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung. Die Auswertung der UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, erfolgte in der As-treated-Population, die laut Studienprotokoll alle Patienten der Kontrollgruppe beinhalteten sollte sowie alle Patienten der Polymerschaumgruppe, die mit Polymerschaum behandelt wurden. In den Auswertungen dieses UEs sind somit nahezu alle randomisierten Patienten enthalten. Es fehlt maximal ein Patient aus der Polymerschaumgruppe (der eine Patient der Polymerschaumgruppe, der seine Einverständniserklärung zurückzog).

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie mit verwertbaren Ergebnissen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.8.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 184: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie – unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist problematisch, da die Entscheidung für einen Krankenhausaufenthalt nicht nach prospektiv festgelegten (objektiven), sondern subjektiven Kriterien erfolgte. ITT: Intention to treat						

A3.8.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 185: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten

Studie / Auswertungszeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis ^a (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
6 Monate	21	13 ^b (62) ^b	13	3 ^b (23) ^b	5,42 [1,14; 25,83] ^c	0,030 ^d
a: Unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten der Polymerschaumgruppe nach 6 Monaten. Somit ergibt sich hinsichtlich der UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten.

Daher ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen

Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten sowie zum Zeitpunkt des Studienabbruchs. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Schaden der BLVR mit Polymerschaum im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

A3.8.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

A3.8.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

A3.8.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

A3.8.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Come 2015 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire [121] erfasst.

Hierzu lagen nicht nur die Ergebnisse der Mediandifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte verwendet. Dies entspricht der MID [123].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.8.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 186: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja ^a / unklar ^b	nein ^c	nein ^d	hoch
<p>a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, wurde nicht angegeben. c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt. d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. ANCOVA: Kovarianzanalyse; ITT: Intention to treat</p>						

A3.8.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 187: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Median-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a Polymerschaum (Median (IQR); N)	SGRQ-Scores ^a Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Poly- merschaum – Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	54 (46; 65); 61	58 (45; 74); 34	– ^b
nach 3 Monaten	–11 ^c (–18; –1) ^c ; 34	–4 ^c (–6; 3) ^c ; 23	k. A. [k. A.]; 0,026
nach 6 Monaten	–12 ^c (–22; –5) ^c ; 21	–3 ^c (–5; 1) ^c ; 13	k. A. [k. A.]; 0,007
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 188: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungs- zeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Come 2015						
nach 3 Monaten	34	20 ^a (58,8)	23	11 ^a (47,8)	1,56 [0,54; 4,52]	0,569
nach 6 Monaten	21	16 ^a (76,2)	13	6 ^a (46,2)	3,73 [0,85; 16,44]	0,079
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

Hinsichtlich des SGRQ zeigten sich in den Analysen der Mediandifferenzen nach 3 und 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe. Dagegen zeigten sich in den Responderanalysen (Responsekriterium: Verbesserung um mindestens die MID, also 4 Punkte) keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Daher wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

A3.9 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Shah 2011 [EASE]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

A3.9.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 189: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
Shah 2011 (EASE)	parallel, doppelt verblindet	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 12 Monate	10/2006 bis 04/2009	315	weltweit	Broncus Technologies ^b	primär: kombinierter Endpunkt aus FVC und mMRC, kombinierter Endpunkt aus 5 schweren Komplikationen ^c weitere: Gesamt mortalität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: Broncus Medical seit 2012 nach Zusammenschluss mit anderen Firmen</p> <p>c: schwere Hämoptyse, Atemversagen mit der Notwendigkeit von Beatmung für mehr als 24h, Lungeninfektion oder COPD-Exazerbation mit mehr als 7 Tagen Krankenhausaufenthalt, Pneumothorax über mehr als 7 Tage, Drainage erforderlich, Tod innerhalb von 30 Tagen nach LVR beziehungsweise innerhalb der Erstaufnahme und Tod aufgrund einer Atemwegserkrankung</p> <p>COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; FVC: forcierte Vitalkapazität; LVR: Lungenvolumenreduktion; mMRC: Modified Medical Research Council</p>							

Tabelle 190: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung	Betrachteter Vergleich
Shah 2011 (EASE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nach dem Eingriff pneumologische Rehabilitation über mindestens 8 Wochen mit mindestens 10 Sitzungen (keine weiteren Angaben zur Begleittherapie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie unter Vollnarkose ▫ bilaterale BLVR mit maximal 6 Exhale-Airway-Stents^a unter radiologischer Kontrolle^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sham-Bronchoskopie unter Vollnarkose 	BLVR mit Exhale-Airway-Stents + konservative Therapie vs. Sham-Bronchoskopie + konservative Therapie
<p>a: Die Exhale-Airway-Stents bestehen aus Edelstahl umhüllt von einem Silikonmantel, der mit Paclitaxel beschichtet ist, um das Einwachsen von fibrotischem oder anderem Gewebe in das Stentlumen zu verhindern. Die Stents werden in künstliche Öffnungen eingesetzt, die mit einer transbronchialen Dilatationsnadel erzeugt werden.</p> <p>b: Stents konnten in den oberen oder unteren Lungenlappen beider Lungenflügel, nicht aber den mittleren Lungenlappen des rechten Lungenflügels eingesetzt werden. Pro Lungenlappen wurden maximal 2 Stents eingesetzt.</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; vs.: versus</p>				

Tabelle 191: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Shah 2011 (EASE)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 8 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen während Run-in-Phase (6 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> ▪ pneumologische Rehabilitation, 16 bis 20 Sitzungen mit 2 bis 3 Sitzungen/Woche 	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 ≤ 50 % Soll oder FEV1 < 1 L^b ▪ FEV1/FVC < 70 %^b ▪ RV > 180 %^b ▪ RV/TLC ≥ 0,65^b Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO ≥ 15 % 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ homogen^c sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atemnot: mMRC-Score ≥ 2 nach pneumologischer Rehabilitation ▪ Alter ≥ 35 Jahre ▪ BMI < 31,1 (Männer) oder < 32,3 (Frauen) ▪ früheres Rauchen: ≥ 20 Packjahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 Lungeninfektionen im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten ▪ 1 Lungeninfektion innerhalb 30 Tagen vor der Randomisierung, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: nach Gabe von Bronchodilatoren</p> <p>c: Ein Unterschied von weniger als 2 bezüglich des Grades der emphysematischen Zerstörung der Lunge zwischen den Lungenlappen mit einem Gesamtscore von ≥ 8. Dabei wurden die oberen und unteren Lungenlappen eingeteilt nach dem Grad der emphysematischen Zerstörung der Lunge in Grad 0, 1 (1 bis 25 %), 2 (26 bis 50 %), 3 (51 bis 75 %) oder 4 (76 bis 100 %).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; mMRC: Modified Medical Research Council; RV: Restvolumen; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 192: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Rando- misierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit- erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Anti- trypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studien- abbrecher (Anzahl [%])
Shah 2011 (EASE)							
BLVR mit Exhale-Airway-Stents	208	64 (7)	50 ^a	k. A.	208 (100) ^b	k. A.	3 (1) ^a
Sham-Bronchoskopie	107	65 (7)	48 ^a		107 (100) ^b		5 (5) ^a
a: eigene Berechnung b: aus den Einschlusskriterien geschlossen BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							

A3.9.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 193: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungs- sequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungs- verdeckung	Verblindung		Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Shah 2011 (EASE)	ja	ja	ja	nein	ja	nein ^a	hoch
a: Die Rekrutierung wurde anhand einer geplanten Interimsanalyse abgebrochen, deren Methodik unklar ist. Die Auswertungen waren nicht für die erfolgten Interimsanalysen adjustiert. EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema							

A3.9.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit Airway-Bypass-Stents untersuchte, berichtete Ergebnisse für 4 Auswertungszeitpunkte: 1, 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde die Ableitung der Effektaussagen auf die folgenden 3 Zeitpunkte beschränkt: 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Die Auswahl der Auswertungszeitpunkte hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich eines der patientenrelevanten Endpunkte.

A3.9.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.9.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 194: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	unklar ^{a, b}	ja	ja	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben oder wegen der Entscheidung für eine Lungentransplantation Lost to Follow-up waren: Stent-Gruppe: 4 (1,9 %), Kontrollgruppe: 8 (7,5 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

A3.9.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 195: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	N	Anzahl Todesfälle (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
Exhale-Airway-Stent versus Sham				
Shah 2011				
Airway-bypass	208	1 ^a (0,5)	6 (2,9)	14 ^a (6,7)
Sham	107	2 ^a (1,9)	4 (3,7)	7 ^a (6,5)
		0,25 [0,02; 2,83] ^b ; 0,310 ^c	0,76 [0,21; 2,77] ^b ; 0,736 ^c	1,03 [0,40; 2,64] ^b ; 0,977 ^c
<p>a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Zu allen 3 Zeitpunkten überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. In der Gesamtschau lässt sich bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

A3.9.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Shah 2011 keine verwertbaren Daten berichtet.

A3.9.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.9.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 196: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein ^a / unklar ^b	ja	nein ^c	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>c: 24 (11,5 %) Patienten wurden im Verlauf der ersten 6 Monate durch Aushusten von Stents entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

A3.9.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 197: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores ^a Airway-Bypass-Stents (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores ^a Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	2,64 (0,62); 208/208	2,65 (0,57); 107/107	– ^b
nach 3 Monaten	–0,53 ^c (0,9) ^c ; k. A./208	–0,42 ^c (0,9) ^c ; k. A./107	–0,11 [–0,32; 0,10]; 0,305 ^d
nach 6 Monaten	–0,47 ^c (1,0) ^c ; 195/208	–0,22 ^c (0,9) ^c ; 90/107	–0,25 [–0,49; –0,01]; 0,044 ^d
nach 12 Monaten	–0,41 ^c (1,0) ^c ; k. A./208	–0,25 ^c (1,0) ^c ; k. A./107	–0,16 [–0,39; 0,07]; 0,180 ^d
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ausschließlich nach 6 Monaten, nicht aber nach 3 und 12 Monaten. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von –0,26 (95 %-KI [–0,51; –0,01]) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb von –0,2 lag. Daher wird dieser Effekt nicht als klinisch relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot für keinen der 3 Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

A3.9.3.4 Exazerbationen

In Shah 2011 wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.9.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 198: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein ^a / unklar ^b	ja	ja	hoch

a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).
b: Bezüglich der Ergebnisse nach 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.
ITT: Intention to treat

A3.9.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 199: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		nach 6 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
Shah 2011				
Airway-bypass	208	22 (10)	33 (16)	52 (25)
Sham	107	9 (8)	9 (8)	18 (17)
		1,29 [0,57; 2,90] ^a ; 0,616 ^b	2,05 [0,94; 4,47] ^a ; 0,070 ^b	1,65 [0,91; 2,99] ^a ; 0,104 ^b

a: eigene Berechnung, asymptotisch
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116])
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Weder hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten, noch hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die keinen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten, zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

Somit ergibt sich hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

A3.9.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Shah 2011 wurde die körperliche Belastbarkeit mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.9.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 200: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein ^a / unklar ^b	ja	nein	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

A3.9.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 201: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a Airway-Bypass-Stents (MW (SD); n/N)	Gehstrecke ^a Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	302 (88); 208/208	297 (85); 107/107	– ^b
nach 3 Monaten	310 (105); k. A./208	307 (85); k. A./107	3,00 [–20,10; 26,10]; 0,799 ^c
nach 6 Monaten	295 (105); 195/208	296 (90); 90/107	–1,00 [–26,22; 24,22]; 0,938 ^c
nach 12 Monaten	281 (109); k. A./208	297 (94); k. A./107	–16,00 [–40,38; 8,38]; 0,198 ^c
<p>a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, die mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt wurde, zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der

Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

A3.9.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe, Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

In Shah 2011 wurde die Anzahl an Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden unerwünschten Ereignissen berichtet: schwerwiegende Fälle von Atemversagen, schwerwiegende Hämoptysen sowie schwerwiegende Pneumothoraxe.

Darüber hinaus wurden Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt berichtet, in den die folgenden 5 SUE eingingen: (1) Atemversagen, welches eine mechanische Beatmung für mehr als 24 Stunden erforderte, (2) schwerwiegender Pneumothorax, welcher eine Thoraxdrainage für mehr als 7 Tage erforderte, (3) massive Hämoptyse (≥ 200 ml geschätzter Blutverlust oder Bluttransfusion erfordern, arterielle Embolisierung erfordern oder chirurgische oder endoskopische Behandlung erfordern), (4) Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt für mehr als 7 Tage erforderten sowie (5) Tod innerhalb der ersten 30 Tage und Tod nach den ersten 30 Tagen aus respiratorischer Ursache. Da sich die Ergebnisse zu diesem kombinierten Endpunkt nicht relevant von den Ergebnissen zu schwerwiegendem Atemversagen nach 6 Monaten unterschieden, wurde auf eine Darstellung und Bewertung dieses kombinierten Endpunkts verzichtet.

In Shah 2011 wurde die Anzahl Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden unerwünschten Ereignissen nicht berichtet: SUE, Empyeme, Lungenentzündungen sowie unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten beziehungsweise zum Abbruch der Studie führten.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.9.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 202: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein ^a	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %). ITT: Intention to treat</p>						

A3.9.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 203: Ergebnisse zu schwerwiegenden Fällen von Atemversagen nach 6 Monaten

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Fall von Atemversagen ^a (%) nach 6 Monaten OR [95 %-KI]; p-Wert
Exhale-Airway-Stent versus Sham		
Shah 2011		
Airway-bypass	208	4 (2)
Sham	107	0 (0)
		4,73 [0,25; 88,70] ^b ; 0,163 ^c
<p>a: welches eine mechanische Beatmung für mehr als 24 Stunden erforderte b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>		

Tabelle 204: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten

Definition	Airway-bypass		Sham		Airway-bypass versus Sham	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Shah 2011						
massive Hämoptyse ^a	208	1 (1)	107	0 (0)	k. A.	k. A.
schwerwiegende Hämoptyse ^b		1 (1)		0 (0)	k. A.	k. A.
a: ≥ 200 ml geschätzter Blutverlust oder Bluttransfusion erforderlich, arterielle Embolisierung erforderlich oder chirurgische oder endoskopische Behandlung erforderlich b: ohne massive Hämoptysen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Tabelle 205: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxe nach 6 Monaten

Definition	Airway-bypass		Sham		Airway-bypass versus Sham	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Shah 2011						
schwerwiegender Pneumothorax, Drainage erforderlich ^a	208	2 (1)	107	0 (0)	k. A.	k. A.
schwerwiegender Pneumothorax, keine Drainage erforderlich		3 (1)		1 (1)	1,55 [0,16; 15,09] ^b	0,791 ^c
a: für mehr als 7 Tage b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Für keines der unerwünschten Ereignisse mit verwertbaren Ergebnissen (kombinierter Endpunkt aus 5 SUE, schwerwiegende Fälle von Atemversagen, schwerwiegende Hämoptysen sowie schwerwiegende Pneumothoraxe) zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Hinsichtlich schwerwiegender Fälle von Atemversagen, schwerwiegender Hämoptysen sowie schwerwiegender Pneumothoraxe wurde zusätzlich eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Zusammengefasst ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungs-

optionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

A3.9.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

A3.9.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

A3.9.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

A3.9.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Shah 2011 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire [121] erfasst.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.9.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 206: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein ^a / unklar ^b	ja	nein ^c	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>c: 24 (11,5 %) Patienten wurden im Verlauf der ersten 6 Monate durch Aushusten von Stents entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

A3.9.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 207: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a Airway-Bypass-Stents (MW (SD); n/N)	SGRQ-Scores ^a Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	56,6 (12,9); 208/208	58,04 (13,25); 107/107	– ^b
nach 3 Monaten	54 (16); k. A./208	56 (17); k. A./107	–2,00 [–5,83; 1,83]; 0,305 ^c
nach 6 Monaten	55 (17); 195/208	57 (14); 90/107	–2,00 [–6,04; 2,04]; 0,331 ^c
nach 12 Monaten	56 (16); k. A./208	58 (15); k. A./107	–2,00 [–5,67; 1,67]; 0,284 ^c
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass-Stents ableiten.

A3.10 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit thermischer Dampfablation

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Herth 2016 [STEP-UP]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

A3.10.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 208: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien- design	Studiendauer	Rekru- tierungs- zeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durch- führung	Initiator	Relevante Zielkriterien ^a
Herth 2016 (STEP-UP)	Parallel, unverblindet, multi- zentrisch	Run-in-Phase: k. A. Follow-up: 12 Monate	06/2013 bis 10/2014	70	Australien, Deutschland, Irland, Österreich, UK	Uptake Medical Corp.	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: Gesamtmortalität, Atemnot, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. k. A.: keine Angaben</p>							

Tabelle 209: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Herth 2016 (STEP-UP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ konservative Therapie wie in den GOLD-Leitlinien beschrieben (inklusive der Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen, einer medikamentösen Therapie mit einem oder mehreren Bronchodilatoren, einer pulmonalen Rehabilitation und des Einsatzes von inhalativen Kortikosteroiden) ▪ Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ im Studienzentrum: nach 8, 12, 21, 26, 39 und 52 Wochen nach erster BLVR (Interventionsgruppe) beziehungsweise nach Randomisierung (Kontrollgruppe) ▫ telefonisch: nach 4, 17, 32 und 45 Wochen nach erster BLVR (Interventionsgruppe) beziehungsweise nach Randomisierung (Kontrollgruppe) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bronchoskopie mit Einbringung eines Ballonkatheters unter Sedierung oder Vollnarkose ▫ BLVR des (am stärksten betroffenen) Segments eines oberen Lungenlappens mit thermischer Dampfablation ▫ Nach 13 Wochen (±7 Tage) erfolgte die zweite BLVR von 1 bis 2 ipsilateralen (am stärksten betroffenen) Segmenten eines oberen Lungenlappens mit thermischer Dampfablation. ▪ Therapieziel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ thermische Okklusion des Ziellungenlappensegments ▪ weitere Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ im Studienzentrum: nach 2 und 15 Wochen nach erster BLVR ▫ telefonisch: nach einer und 14 Wochen nach erster BLVR 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ keine weitere ▪ weitere Studienvisiten: <ul style="list-style-type: none"> ▫ telefonisch: nach 2 Wochen nach Randomisierung 	BLVR mit thermischer Dampf-ablation vs. keine zusätzliche Therapie
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; vs.: versus				

Tabelle 210: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien ^a
Herth 2016 (STEP-UP)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ optimierte medizinische Behandlung (gemäß den GOLD-Leitlinien) ▪ 6 Monate vor dem Studieneinschluss Abstinenz vom Tabakrauchen ▪ Nachweis eines abgeschlossenen pulmonalen Rehabilitationsprogramms über mindestens 6 (ambulant) beziehungsweise 3 (stationär) Wochen innerhalb von 6 Monaten vor erster Behandlung; alternativ regelmäßige (über die Alltagsbewegungen hinausgehende) körperliche Aktivitäten (zum Beispiel Laufkurse) über mindestens 6 Wochen unter der Anleitung einer Gesundheitsfachkraft keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogenes Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 % < FEV1 < 45 % Soll ▪ TLC ≥ 100 % Soll ▪ RV > 150 % Soll Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysemschweregrads: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO ≥ 20 % Soll 	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterogen mit Oberlappen-Prädominanz weitere Emphysemmerkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unvollständige Fissuren oder kollaterale Ventilation stehen einem Studieneinschluss nicht entgegen. sonstige: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 40 ≤ Alter ≤ 75 Jahre ▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWT > 140 m ▪ Atemnot: mMRC > 2 Punkte ▪ BMI ≥ 18 und ≤ 32 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Gasaustauschstörungen (PaCO₂ > 50 mmHg oder PaO₂ ≤ 50 mmHg Raumluft) ▪ pulmonale Hypertonie (sPAP > 45 mmHg, mittlerer pulmonal arterieller Druck > 35 mmHg) ▪ schwerwiegender Befund der unteren Lungenlappen (Dichte: Verhältnis von Lungengewebe zu Luft < 11 %) ▪ klinisch relevante Bronchiektasen ▪ Pneumothorax oder Pleuraerguss innerhalb der vorangegangenen 6 Monate ▪ frühere Lungenerkrankung, Lungentransplantation, LVR, Lungenresektion oder Bullektomie ▪ COPD-Exazerbation in den vorangegangenen 6 Wochen oder ≥ 3 COPD-veranlasste Krankenhauseinweisungen mit Antibiotikaindikation innerhalb der vorangegangenen 12 Monate ▪ tägliche Einnahme systemischer Steroide oder von > 5 mg Prednisolon ▪ einzelne schwere bullöse Emphyseme (> 1/3 des Lungenlappenvolumens) in einem der oberen Lungenlappen
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>6-MWT: 6-Minuten-Gehtest; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HR-CT: hochauflösende Computertomografie; mMRC: Modified Medical Research Council; paCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; RV: Restvolumen; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; TLC: gesamte Lungenkapazität</p>				

Tabelle 211: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Herth 2016 (STEP-UP) BLVR mit thermischer Dampfablation Kontrolle	46 ^a 24	64 ^b [46; 74] ^c 63 ^b [46; 73] ^c	49 46	k. A.	0 ^d 0 ^d	k. A.	1 (2) ^e 1 (4) ^e
a: inklusive eines Patienten, der nach Entscheidung des Investigators keine Behandlung erhalten hat b: Median c: Interquartilsabstand d: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen e: eigene Berechnung BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							

A3.10.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 212: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Herth 2016 (STEP-UP)	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign							

A3.10.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit thermischer Dampfablation untersuchte, berichtete Ergebnisse für die Auswertungszeitpunkte nach 3, 6 und nach 12 Monaten nach Randomisierung.

A3.10.3.1 Gesamtmortalität

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.10.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 213: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign ITT: Intention to treat						

A3.10.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 214: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (nach 6 und 12 Monaten)

Studie	N	Anzahl Todesfälle (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
Thermische Dampfablation versus Kontrolle		
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 und nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	1 (2)
Kontrolle	24	0 (0)
		1,62 [0,06; 41,17] ^a ; 0,569 ^b
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio		

In der Anzahl der beobachteten Todesfälle zeigte sich nach 6 und 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 214). Zudem überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers in beiden Zeitpunkten sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Für den Auswertungszeitpunkt nach 3 Monaten lagen

keine Daten vor. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Therapieoptionen. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ist bei unzureichender Datenlage nicht ableitbar.

A3.10.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

A3.10.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in 1 von 5 beschriebenen Schweregraden [125].

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu COPD-Symptomen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.10.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 215: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein ^a	ja	unklar ^b	nein ^c	hoch
a: explizit offenes Studiendesign b: Die Ergebnisse nach 12 Monaten werden nicht berichtet. c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch. ITT: Intention to treat						

A3.10.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 216: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	mMRC-Scores ^a Dampfablation (MW (SD); n/N)	mMRC-Scores ^a Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Dampfablation – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Herth 2016 (STEP-UP)			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	- ^b
nach 3 Monaten	-0,34 ^c (0,7) ^c ; 44/46	-0,45 ^c (0,7) ^c ; 22/24	0,11 ^d [-0,24; 0,46] ^d ; 0,536 ^{d,e}
nach 6 Monaten	-0,5 ^c (1,0) ^c ; 42/46	-0,35 ^c (0,8) ^c ; 23/24	-0,15 ^d [-0,64; 0,34] ^d ; 0,542 ^{d,e}
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung e: t-Test, zweiseitig k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: Modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich nach 3 oder 6 Monaten kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 216). Für den Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten lagen keine Daten vor. Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot für keinen der berichteten Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

A3.10.3.4 Exazerbationen

In Herth 2016 wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Exazerbationen dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.10.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Tabelle 217: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein ^a	ja	unklar ^b	ja	hoch
a: explizit offenes Studiendesign b: Die Ergebnisse nach 12 Monaten werden nicht berichtet. ITT: Intention to treat						

A3.10.3.4.2 Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Tabelle 218: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Thermische Dampfablation versus Kontrolle			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	11 (24)	k. A.
Kontrolle	24	1 (4)	k. A.
		7,23 [0,87; 59,84] ^a ; 0,042 ^b	
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Nach 6 Monaten traten in der BLVR-Gruppe mit thermischer Dampfablation deutlich mehr Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Exazerbation auf als in der Kontrollgruppe ohne zusätzliche Therapie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Für die Auswertungszeitpunkte nach 3 und nach 12 Monaten wurden keine Daten berichtet. Somit ergibt sich hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen nach 6 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation. Insgesamt lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

A3.10.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Herth 2016 wurde die körperliche Belastbarkeit mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.10.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 219: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein ^a	ja ^b / nein ^c	unklar ^d	ja	hoch
a: explizit offenes Studiendesign b: bezüglich der Daten nach 6 und 12 Monaten c: Die Bewertung bezieht sich auf die Auswertung nach 3 Monaten, in die ein relevant hoher Anteil (> 10 %) der randomisierten Patienten nicht eingegangen ist. Zudem unterschied sich dieser Anteil relevant (> 5 Prozentpunkte) zwischen den Gruppen. d: In der Designpublikation wurde eine MID von 30 Metern, in der Ergebnispublikation hingegen eine MID von 26 Metern berichtet. Zudem wurden keine Ergebnisse der Responderanalyse nach 12 Monaten berichtet. ITT: Intention to treat; MID: Minimal important Difference						

A3.10.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 220: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke ^a Dampfablation (MW (SD); n/N)	Gehstrecke ^a Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied ^a Dampfablation – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Herth 2016 (STEP-UP)			
zu Studienbeginn	356 (92); 45/46	370 (112); 24/24	– ^b
nach 3 Monaten	k. A. (k. A.); k. A./46	k. A. (k. A.); k. A./24	29,4 [–3,1; 61,8]; 0,075 ^c
nach 6 Monaten	k. A. (k. A.); k. A./46	k. A. (k. A.); k. A./24	30,5 [–1,5; 62,4]; 0,061 ^c
nach 12 Monaten	8,8 ^d (67) ^d ; 45/46	5,1 ^d (73) ^d ; 24/24	3,6 [–33,3; 40,6] ^e ; 0,844 ^c
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: t-Test, zweiseitig d: Änderung im Vergleich zum Studienbeginn e: basierend auf den Änderungen im Vergleich zum Studienbeginn k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung			

Tabelle 221: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 26 Meter verbesserten (MID: 25 Meter [117])

Auswertungszeitpunkt	Dampfablation		Kontrolle		Dampfablation vs. Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Herth 2016 (STEP-UP)						
Verbesserung um mindestens 26 m						
nach 3 Monaten	42/46	15 ^a (35)	20/24	4 ^a (20)	2,22 ^b [0,63; 7,87] ^b	0,240
nach 6 Monaten	42/46	18 ^a (42)	22/24	5 ^a (23)	2,55 ^b [0,79; 8,21] ^b	0,118
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.
a: eigene Berechnung anhand der Angaben aus dem Flussdiagramm (Abbildung 1 in Herth 2016 [108]) b: eigene Berechnung, asymptotisch k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio; vs. versus						

Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, die anhand der Änderungen der Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests seit Studienbeginn ermittelt wurde, zeigten sich zu keinem der 3 Auswertungszeitpunkte statistisch signifikante Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 220). Auch in den Responderanalysen nach 3 und 6 Monaten waren die Gruppenunterschiede nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 221).

Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit auf Basis des 6-Minuten-Gehtests kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Insgesamt kann kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie abgeleitet werden.

A3.10.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

In Herth 2016 wurde die Anzahl an Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet: schwerwiegende Lungenentzündungen, schwerwiegende Pneumothoraxe, schwerwiegende Hämoptysen sowie jegliche schwerwiegende respiratorische unerwünschte Ereignisse.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt eine vollständige tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.10.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 222: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: explizit offenes Studiendesign ITT: Intention to treat						

A3.10.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 223: Ergebnisse zu schwerwiegenden Lungenentzündungen

Studie	N	Anzahl Lungenentzündungen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Thermische Dampfablation versus Kontrolle			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	8 (17) ^a	k. A.
Kontrolle	24	2 (8)	k. A.
		2,32 [0,45; 11,89] ^b ; 0,402 ^c	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Tabelle 224: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxen

Studie	N	Anzahl Pneumothoraxe (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Thermische Dampfablation versus Kontrolle			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	1 (2) ^a	k. A.
Kontrolle	24	0 (0)	k. A.
		1,62 [0,06; 41,17] ^b ; 0,569 ^c	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Tabelle 225: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen

Studie	N	Anzahl Hämoptysen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Thermische Dampfablation versus Kontrolle			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	1 (2) ^a	k. A.
Kontrolle	24	0 (0)	k. A.
		1,62 [0,06; 41,17] ^b ; 0,569 ^c	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Tabelle 226: Ergebnisse zu jeglichen schwerwiegenden respiratorischen Komplikationen

Studie	N	Anzahl jeglicher schwerwiegender respiratorischer Komplikationen (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Thermische Dampfablation versus Kontrolle			
Herth 2016 (STEP-UP)		nach 6 Monaten:	nach 12 Monaten:
Dampfablation	46	16 (35) ^a	k. A. ^d
Kontrolle	24	3 (13)	k. A. ^d
		3,73 [0,96; 14,45] ^b ; 0,053 ^c	
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) d: Daten nach 12 Monaten nicht verwertbar CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio			

Es lagen keine verwertbaren Daten für die Auswertungszeitpunkte 3 oder 12 Monate nach Randomisierung vor. Nach 6 Monaten zeigte sich für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Lungenentzündungen, Pneumothoraxe, Hämoptysen sowie jegliche schwerwiegende respiratorische unerwünschte Ereignisse) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall der meisten Effektschätzer sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie nach 6 Monaten bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Insgesamt kann bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie abgeleitet werden.

A3.10.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

A3.10.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

A3.10.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Herth 2016 keine Daten berichtet.

A3.10.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Herth 2016 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen SGRQ [121] sowie dem CAT [129] erfasst. In der Ergebnispublikation wurden jedoch lediglich die Ergebnisse des SGRQ berichtet.

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt. Es folgt eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse des SGRQ.

A3.10.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 227: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Herth 2016 (STEP-UP)	niedrig	nein ^a	ja	unklar ^b	nein ^c	hoch
a: explizit offenes Studiendesign b: Geplante Responderanalysen des SGRQ nach 12 Monaten sowie Ergebnisse zum vorab geplanten CAT werden nicht berichtet. c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. CAT: Chronic obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; ITT: Intention to treat; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

A3.10.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 228: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	SGRQ-Scores ^a Dampfablation (MW (SD); n/N)	SGRQ-Scores ^a Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Dampfablation – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Herth 2016 (STEP-UP)			
zu Studienbeginn	57,7 (15); 45/46	57,3 (20); 24/24	– ^b
nach 3 Monaten	–7,2 (12) ^c ; 44/46	–0,6 (11) ^c ; 22/24	–6,6 [–12,4; –0,9]; 0,024 ^d
nach 6 Monaten	–9,7 (14) ^c ; 42/46	–0 (10) ^c ; 23/24	–9,7 [–15,7; –3,7]; 0,002 ^d
nach 12 Monaten	k. A.; 45/46	k. A.; 24/24	–12,1 [k. A.]; 0,002 ^d
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: t-Test, zweiseitig k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 229: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 beziehungsweise um mindestens 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [123])

Auswertungszeitpunkt	Dampfablation		Kontrolle		Dampfablation versus Kontrolle	
	n/N	Anzahl Responder (%)	n/N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
BLVR mit thermischer Dampfablation versus keine zusätzliche Therapie						
Herth 2016 (STEP-UP), nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
nach 3 Monaten	44/46	29 ^a (67)	22/24	6 ^a (27)	5,16 [1,67; 15,90] ^b	0,003 ^c
nach 6 Monaten	42/46	29 ^a (70)	23/24	9 ^a (39)	3,47 [1,20; 10,04] ^b	0,021 ^c
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Herth 2016 (STEP-UP), nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
nach 3 Monaten	44/46	22 ^a (49)	22/24	4 ^a (18)	4,50 [1,31; 15,46] ^b	0,013 ^c
nach 6 Monaten	42/46	22 ^a (53)	23/24	4 ^a (17)	5,23 [1,52; 17,99] ^b	0,006 ^c
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [116]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio						

Bei Herth 2016 zeigte sich zu allen 3 Zeitpunkten hinsichtlich der Änderungen der Mittelwertdifferenzen des SGRQ im Vergleich zum Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der BLVR-Gruppe mit thermischer Dampfablation.

Die Responderanalysen nach 3 und 6 Monaten zeigten sowohl für eine Verbesserung um eine MID von 4 als auch von 8 Punkten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der BLVR mit thermischer Dampfablation. Für die Ergebnisse nach 12 Monaten lagen keine Daten vor. Daher erfolgte eine Berechnung von Hedges' g ($-0,80$ [95 %KI: $-1,31$; $-0,43$]) aus den Mittelwertdifferenzen und die Ergebnisse nach 12 Monaten wurden als klinisch relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu allen 3 Auswertungszeitpunkten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Dampfablation. Insgesamt lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der BLVR mit thermischer Dampfablation im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt A4.4. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 20 systematische Übersichten identifiziert (siehe Abschnitt A6.2). Die nachfolgende Betrachtung der Ergebnisse dieser systematischen Übersichten beschränkt sich auf die qualitativ hochwertigsten und/oder aktuellsten systematischen Übersichten (siehe Übersicht in Tabelle 230). Insbesondere den systematischen Übersichten zu Vergleichen der bronchoskopischen Verfahren ist jedoch gemein, dass sie anders als die vorliegende Nutzenbewertung die in 2015 und 2016 publizierten Studienergebnisse nicht berücksichtigen konnten.

Tabelle 230: Auswahl betrachteter systematischer Übersichten pro LVR-Verfahren

Systematische Übersicht	chirurgische LVR	Varianten der chirurgischen LVR	Bronchoskopische LVR mit Ventilen	Bronchoskopische LVR mit Spiralen	Bronchoskopische LVR mit Polymerschäum	Bronchoskopische LVR mit Airway-Bypass-Stents	Bronchoskopische LVR mit thermischer Dampfablation
Huang 2011 [135]	x	x					
Van Agteren 2016 [136]	x	x					
Tiong [137]	x	x					
Breuer 2014 [138]			x				
NICE 2014 [35]				x			
Pertl 2014 [36]			x	x	x	x	x
Riise 2013 [139]			x				

LVR: Lungenvolumenreduktion; NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Beide systematischen Übersichten zu Vergleichen mit chirurgischen LVR-Verfahren – der Cochrane-Review van Agteren 2016 [136] (und seine vorherige Version Tiong 2006 [137]) sowie die systematische Übersicht Huang 2011 [135] – untersuchten sowohl den Vergleich LVRS versus konservative Therapie als auch Vergleiche von LVRS-Varianten.

Sowohl van Agteren 2016 als auch Huang 2011 stimmen im Wesentlichen mit dem Fazit des vorliegenden Berichts überein. Zusätzlich zu den endpunktbezogenen Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung kamen die beiden systematischen Übersichten zu dem

übergreifenden Ergebnis, dass die LVRS im Vergleich zur konservativen Therapie trotz der erhöhten Kurzzeitmortalität von Vorteil ist, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und / oder der körperlichen Belastbarkeit. Auch bezüglich der betrachteten Vergleiche von LVRS-Varianten – LVRS mit Laser versus LVRS mit Stapler sowie VATS versus MS – wurden wie im vorliegenden Bericht keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen festgestellt.

In beiden systematischen Übersichten wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie aufgegriffen. Während van Agteren 2016 in Übereinstimmung mit der Sichtweise im vorliegenden Bericht erklärte, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie vorsichtig interpretiert werden sollten und die Validität dieser Subgruppenmerkmale noch bestätigt werden müsse, griff Huang 2011 diese ohne explizite Kritik auf. Eine kritische Auseinandersetzung mit den Subgruppenanalysen der NETT-Studie erfolgt in Kapitel 5.

Alle 3 systematischen Übersichten zu Vergleichen mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen – der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 [36], der österreichische HTA-Bericht Breuer 2014 [138] sowie der schwedische HTA-Bericht Riise 2013 [139] – kamen anders als der vorliegende Bericht zu dem Ergebnis, dass die bronchoskopische LVR mit Ventilen im Großen und Ganzen den Patienten keine klinisch relevanten Verbesserungen bringt bei häufigerem Auftreten unerwünschter Ereignisse [36,138,139]. Insbesondere der in dem vorliegenden Bericht hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit abgeleitete Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit unilateral eingesetzten endobronchialen Ventilen basierte im Wesentlichen auf den erst kürzlich publizierten Studienergebnissen von Klooster 2015 (STELVIO), TRANSFORM und Valipour 2016 (IMPACT). Diese aktuelle Datenbasis stand den 3 genannten systematischen Übersichten nicht zur Verfügung.

Zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen liegen 2 höherwertige systematische Übersichten vor: In der systematischen Übersicht des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2014 [35] wurde darauf hingewiesen, dass die aktuelle Datenlage sowohl quantitativ als auch qualitativ limitiert sei und daher die bronchoskopische LVR mit Spiralen nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte. Der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 kam zu dem Schluss, dass eine Bewertung der bronchoskopischen LVR mit Spiralen nicht möglich sei, da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten [36]. Während nur der NICE-Bericht die Ergebnisse aus Shah 2013 eingeschlossen hatte, sind seit dem Recherchezeitraum der beiden Übersichtsarbeiten für den Vergleich der bronchoskopischen LVR mit Spiralen versus keine zusätzliche Therapie mit Deslee 2016 (REVOLENS) und Sciarba 2016 (RENEW) 2 weitere relevante Studien erschienen. Ähnlich der Einschätzung der endobronchialen Ventile änderte sich hierdurch die Beleglage für die BLVR mit Spiralen grundlegend insbesondere hinsichtlich der Atemnot, der körperlichen Belastbarkeit, der unerwünschten Wirkungen und Komplikationen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 6 und 12 Monaten.

Auch zu den beiden bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Polymerschaum und mit thermischer Dampfablation konnte der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 keine geeigneten Studien identifizieren, sodass eine Bewertung dieser Methoden nicht möglich war [36]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die jeweils einzigen relevanten Studien zu diesen LVR-Verfahren – Come 2015 (BLVR mit Polymerschaum) beziehungsweise Herth 2016 (BLVR mit thermischer Dampfablation) – erst nach dem Screeningzeitraum dieser systematischen Übersicht publiziert wurden.

Das Ergebnis des DIMDI-HTA-Berichts Pertl 2014 zur bronchoskopischen LVR mit Airway-Bypass-Stents stimmt mit dem Fazit des vorliegenden Berichts überein, dass sich für dieses bronchoskopische LVR-Verfahren im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie kein Nutzen zeigte [36].

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Laut der aktuellen GOLD-Leitlinie 2017 ist die LVRS im Vergleich zur konservativen Therapie in der Subgruppe der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem sowie geringer körperlicher Belastbarkeit am effektivsten insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität (Evidenzgrad A), wohingegen die LVRS in der Subgruppe der Patienten mit einem FEV1-Wert $\leq 20\%$ Soll und entweder einem homogenen Lungenemphysem oder einer DLCO $\leq 20\%$ Soll in einer höheren Mortalität resultiere [1]. Laut einer Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sollte die LVRS Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem sowie geringer körperlicher Belastbarkeit angeboten werden [2]. Beide Leitlinien beziehen sich dabei auf die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie, die im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt wurden und in Kapitel 5 kritisch diskutiert werden.

In der Einschätzung der bronchoskopischen LVR-Verfahren stimmt GOLD 2017 weitestgehend mit dem Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung überein. Die Leitlinie empfiehlt im Hinblick auf die körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 6 bis 12 Monaten für ausgewählte COPD-Patienten explizit sowohl die Implantation von endobronchialen Ventilen als auch die von Spiralen (beide Evidenzgrad B), auch wenn beide Verfahren mit häufigeren unerwünschten Ereignissen einhergingen als die konservative Vergleichstherapie. Anders als der vorliegende Bericht empfiehlt die Leitlinie jedoch, den Einsatz der endobronchialen Ventile auf Patienten mit intakten Fissuren zu beschränken. Hinsichtlich der bronchoskopischen Dampfablation sieht die Leitlinie ebenfalls einen Vorteil zugunsten der bronchoskopischen LVR im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, jedoch auch einen Schaden der Dampfablation durch das häufigere Auftreten von Exazerbationen. Für die Behandlung mit Airway-Bypass-Stents kann die Leitlinie ebenfalls keinen Vorteil im Vergleich zur Standardbehandlung erkennen, wohingegen sie anders als der vorliegende Abschlussbericht die Mortalitätsdaten aus Come 2015 berücksichtigte (siehe Abschnitt A3.8.3.1) und daraus für die BLVR mit Polymerschaum einen deutlichen Schaden hinsichtlich der Mortalität feststellte.

Da die letztverfügbare Version der deutschen COPD-Leitlinie aus dem Jahr 2007 stammt [2], erübrigt sich eine Diskussion deren Leitlinienaussagen zur bronchoskopischen LVR. Die Neuerstellung dieser S2-Leitlinie durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin soll laut Website der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in 2017 abgeschlossen werden [140].

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Publication Bias

Die Sichtung der systematischen Übersichten, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, ergab Hinweise auf 3 potenziell relevante Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie: Goodnight 2001 [37], Lomas 1999 [38] sowie Vaughan 2004 [39]. Die Studienregisterrecherche ergab eine weitere potenziell relevante Studie zu diesem Vergleich: NCT00018525 [141]. Zu keiner dieser 4 Studien wurden mit der bibliografischen Recherche Vollpublikationen identifiziert.

Es ist anzunehmen, dass es sich bei Vaughan 2004 und Lomas 1999 um die gleiche Studie handelt, da beide Studienregistereinträge in wesentlichen Punkten übereinstimmen: Bei beiden handelt es sich um einen multizentrischen RCT zum Vergleich LVRS versus keine LVRS, der in Großbritannien geplant und im National Research Register registriert wurde (siehe Tabelle 16). Da das britische National Research Register zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr aktiv ist, konnten Inhalt und Status dieses Studienregistereintrags nicht geprüft werden. Somit ist unklar, ob diese Studie abgeschlossen wurde. Weiterhin ist unklar, ob und wenn ja, wie viele Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden. Allerdings erscheint es vor dem Hintergrund, dass diese Studie nicht als eine internationale, sondern eine mit 6 britischen Zentren geplant war [142], wahrscheinlich, dass die Zahl eingeschlossener Patienten ungefähr in der Größenordnung der 5 kleineren Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie lag, also zwischen 30 und 106 Patienten.

Der Studienregistereintrag NCT00018525 (siehe Tabelle 18) stimmt hinsichtlich Ort und Zeitraum der Studiendurchführung mit Goodnight 2001 (siehe Tabelle 16) überein, sodass trotz unbeantworteter Autorenanfrage (siehe Kapitel A7) zu vermuten ist, dass sich beide Quellen auf dieselbe Studie beziehen. Angesichts des Alters des Abstracts von Goodnight 2001 ist davon auszugehen, dass diese Studie zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossen ist. Die Sichtung des Abstracts ergab, dass 60 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

Angesichts der Gesamtzahl der im Bericht eingeschlossenen Patienten zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie ($n = 1554$) wird insgesamt davon ausgegangen, dass die Ergebnisse des vorliegenden Berichts zu diesem Vergleich durch die fehlenden Publikationen zu diesen 2 bis 4 potenziell relevanten Studien nicht nennenswert verzerrt wurden.

Für die bronchoskopischen LVR-Verfahren fanden sich ebenfalls 3 Studienregistereinträge ohne zugehörige Vollpublikation, die bereits abgeschlossen sind beziehungsweise einen unklaren Status aufweisen oder zurückgezogen wurden. Die beiden Vergleiche „BLVR durch

Injektion von Eigenblut versus Kochsalzlösung“ (NCT01528267) [143] und „biologische LVR versus Sham-Kontrolle“ (NCT00716053) [144] untersuchen völlig andere Behandlungsansätze, als im vorliegenden Abschlussbericht dargestellt werden. Daher könnten die Ergebnisse dieser beiden Studien die systematische Übersicht über die LVR-Verfahren möglicherweise ergänzen, nicht aber die Ergebnisse beziehungsweise deren Interpretationen der bereits dargestellten Resultate verändern.

Die Studie „BLVR mittels EBV versus IBV“ (NCT01457833) [145] hingegen stellt den bisher einzigen Vergleich zweier bronchoskopischer Verfahren untereinander dar und könnte zu einer differenzierten Einschätzung der beiden Ventilsysteme beitragen.

Arten der Einteilung der Emphysemverteilung in den eingeschlossenen Studien und Subgruppenanalysen nach Emphysemverteilung

Über die in Kapitel 5 dargelegten nicht verwertbaren SGA der NETT- und der VENT-Studie hinaus war eine SGA abhängig von der Emphysemverteilung denkbar. Diese Emphysemverteilung wurde in den eingeschlossenen Studien, sofern angegeben, im Wesentlichen danach unterschieden, ob das Emphysem homogen oder heterogen in der Lunge verteilt war (Goldstein 2003, Fishman 2003 [NETT], Davey 2015 [BeLieVeR-HiFi], Herth 2012 [VENT], Sciruba 2010 [VENT], TRANSFORM, Valipour 2016 [IMPACT], Deslee 2016 [REVOLENS], Shah 2011 [EASE] und Herth 2016 [STEP-UP]) beziehungsweise danach, ob das Emphysem vornehmlich in einem der Lungenlappen vorlag (Prädominanz) oder nicht (Geddes 2000, Fishman 2003 [NETT], OBEST, Ninane 2012, Wood 2014, Eberhardt 2012, Herth 2016 [STEP-UP] und Come 2015). Einzig in der NETT-Studie wurden Emphyseme sowohl in homogene versus heterogene als auch in oberlappenbetonte versus nicht oberlappenbetonte Emphyseme eingeteilt. In keiner dieser Studien (einschließlich der NETT-Studie) wurde jedoch angegeben, wie zwischen dem Vorliegen einer Prädominanz und dem Fehlen derselben unterschieden wurde. Die Begriffe „Prädominanz“ und „oberlappenbetont“ legen nahe, dass Emphyseme mit einer Prädominanz in einem der Lungenlappen (zum Beispiel oberlappenbetonte Emphyseme) als eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme zu verstehen sind und somit oberlappenbetonte Emphyseme keine homogenen Emphyseme sind. Diese Interpretation gilt jedoch nicht für die NETT-Studie. So wiesen nach den Angaben von Fishman 2003 innerhalb der Nichthochrisikogruppe nahezu 30 % der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem ein homogenes Lungenemphysem auf und umgekehrt wurde bei ungefähr 45 % der Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem dieses gleichzeitig als oberlappenbetont eingestuft.

Mehreren Definitionen (siehe Tabelle 231) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem ist gemein, dass hinsichtlich der Schwere des Emphysems nicht der absolute Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen bestimmt wurde, sondern die Schwere des Emphysems der betrachteten Lungenbereiche kategorisiert und anschließend der Abstand zwischen den Kategorien bestimmt wurde. Dieses Vorgehen führte dazu, dass einige Emphyseme als heterogen eingestuft wurden, die tatsächlich eine homogene Verteilung aufwiesen, und dass umgekehrt einige Emphyseme als

homogen eingestuft wurden, die tatsächlich eine heterogene Verteilung aufwiesen. Einzig bei den meisten aktuellen Studien (Klooster 2015 [STELVIO], TRANSFORM, Valipour 2016 [IMPACT] und Herth 2016 [STEP-UP]) wurde der absolute Unterschied der zerstörten Lungenlappenanteile als Kriterium zur Einteilung des Emphysemtyps herangezogen. Jedoch variierten auch hier die Schwellenwerte zwischen 10 und 15 Prozentpunkten und bezogen sich teils auf die Differenz zwischen den ipsilateralen Ober- und Unterlappen, teils auf die direkt aneinander angrenzenden Lungenlappen. Aufgrund dieser variierenden und nicht trennscharfen Definition von homogenen und heterogenen Emphysemen wurde auf eine eigene Berechnung von Subgruppenergebnissen anhand der Emphysemverteilung verzichtet.

Einteilung der Emphysemverteilung in homogene versus heterogene Emphyseme

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme^a
Goldstein 2003	LVRS	die obere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (es ist unklar, ob diese deckungsgleich mit den oberen und unteren Lungenlappen waren)	Der Emphysemgrad der wurde visuell eingestuft auf einer 6-stufigen Skala: kein Emphysem, leicht, leicht bis mittel, mittel, mittelschwer und schwer.	Ein Lungenemphysem wurde dann als heterogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen der oberen und der unteren Lungenzone beider Lungenflügel mindestens 2 Punkte betrug.	21 Prozentpunkte (zum Beispiel: 20 % = Stufe 1 versus 41 % = Stufe 3) ^b .	39 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 40 % = Stufe 2) ^b	heterogen
Fishman 2003 (NETT)	LVRS	die obere, mittlere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (diese waren nicht deckungsgleich mit den Lungenlappen)	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem dann als heterogen eingestuft, wenn der visuell geschätzte Unterschied zwischen den 3 Zonen in beiden Lungenflügeln mindestens 2 Punkte betrug.	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)	heterogen

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Unter- suchtes LVR- Verfahren	Betrachtete Lungen- bereiche	Bestimmung der Schwere des Emphy- sems in den betrachteten Lungen- bereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erfor- derlicher Unter- schied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme^a
Herth 2012 und Scirba 2010 (VENT)	BLVR mit EBV, unilateral	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphyse- matisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt. Der auf diese Weise ermittelte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert- Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem wurde dann als heterogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen dem oberen und dem unteren Lungenlappen beider Lungenflügel mindestens 1 Punkt betrug.	1 Prozentpunkt (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 26 % = Stufe 2)	24 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 25 % = Stufe 1)	heterogen
Klooster 2015 (STELVIO)	BLVR mit EBV, unilateral	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphyse- matisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die Emphysemanteile zwischen dem oberen und unteren Lungen- lappen um mindestens 15 % unterschieden. Lag die Differenz unter 15 %, so wurde es als homogenes Emphysem eingestuft.	15 Prozentpunkte	< 15 Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme^a
TRANS-FORM	BLVR mit EBV, unilateral	k. A.	Keine explizite Angabe. Es ist wahrscheinlich, dass der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes per CT bestimmt wurde.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die durch das Emphysem zerstörten Lungenlappenanteile zwischen dem Ziel- und dem daran angrenzenden Lungenlappen um $\geq 10\%$ unterschieden. Lag die Differenz bei $< 10\%$, so wurde es als homogenes Emphysem eingestuft und der Patient aus der Studie ausgeschlossen.	10 Prozentpunkte	< 10 Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme^a
Valipour 2016 (IMPACT)	BLVR mit EBV, unilateral	ipsilaterale Lungenlappen im Vergleich zueinander	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die durch das Emphysem zerstörten Lungenlappenanteile zwischen dem Ziel- und dem daran angrenzenden Lungenlappen um > 15 % unterschieden. Lag die Differenz bei ≤ 15 %, so wurde es als homogenes Emphysem eingestuft.	> 15 Prozentpunkte	15 Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme ^a
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	BLVR mit EBV, unilateral	die obere, mittlere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (es ist unklar, ob diese deckungsgleich mit den Lungenlappen waren)	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem dann als homogen eingestuft, wenn der visuell geschätzte Unterschied zwischen den 3 Zonen in beiden Lungenflügeln weniger als 1 Punkt betrug.	1 Prozentpunkt (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 26 % = Stufe 2)	24 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 25 % = Stufe 1)	heterogen
Deslee 2016 (REVO-LENS)	BLVR mit Spiralen	alle Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich ipsilaterale Lungenlappen um mehr als 1 Punkt unterschieden.	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Untersuchtes LVR-Verfahren	Betrachtete Lungenbereiche	Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	Höchstmöglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	Einstufung hybrider Emphyseme ^a
Shah 2011 (EASE)	BLVR mit Airway-Bypass-Stents	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt. Der auf diese Weise ermittelte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0 %, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Ein Lungenemphysem wurde dann als homogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen dem oberen und dem unteren Lungenlappen mindestens eines der beiden Lungenflügel weniger als 2 Punkte betrug.	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)	homogen
Herth 2016 (STEP-UP)	BLVR mit thermischer Dampf-ablation	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt.	Ein Lungenemphysem wurde als heterogen eingestuft, wenn sich die Lungendichte zwischen dem oberen und dem ipsilateralen unteren Lungenlappen um > 15 % unterschied und zudem eine Lungenblähung vorlag.	> 15 Prozentpunkte	15 Prozentpunkte	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 231: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

a: homogen auf der einen und heterogen auf der kontralateralen Seite der Lunge

b: unter der Annahme, dass die Stufen 1 bis 5 hinsichtlich des Emphysemgrads äquidistant sind (jeweils den gleichen Abstand zueinander aufweisen)

BeLieVeR-HIFi: Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial Valves for Patients with heterogeneous Emphysema and intact interlobar Fissures;

BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale-Airway-Stents for Emphysema; EBV: endobronchiale Ventile; HR-CT: hochauflösende

Computertomografie; HU: Hounsfield Units; LVRS: chirurgische Lungenvolumenreduktion; NETT: National Emphysema Treatment Trial; VENT: Endobronchial

Valve for Emphysema Palliation Trial

A4.4 Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden 12 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan N14-04) [146]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.6 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 beziehungsweise A2.2 dargestellt.

A4.4.1 Begrenzung auf klinisch relevante LVR-Verfahren und Spezifizierung der zugehörigen Indikationen

In mehreren Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass in der aktuellen klinischen Praxis die Ventilimplantation (als Konsequenz aus den Ergebnissen der Studie Eberhardt 2012) ausschließlich unilateral mit vollständiger Okklusion eingesetzt werde und die bilaterale Implantation mit partieller Okklusion als obsolet gelte. Darüber hinaus hätten die Subgruppenergebnisse der beiden VENT-Studien Sciurba 2010 und Herth 2012 gezeigt, dass die unilaterale Ventilimplantation ausschließlich bei Patienten mit vollständigen interlobären Fissuren und somit ohne kollaterale Ventilation indiziert sei. In anderen LVR-Verfahren sei die Indikation hingegen auf heterogene und/oder oberlappenbetonte Lungenemphyseme begrenzt. Daher seien für die vorliegende Nutzenbewertung nur solche Studienergebnisse heranzuziehen, die klinisch relevante LVR-Verfahren bei der entsprechenden Zielpopulation betrachten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden gemäß der G-BA-Beauftragung sämtliche Verfahren zur LVR bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem betrachtet und getrennt voneinander bewertet. Eine Präselektion auf mögliche relevante Subgruppen oder Verfahren war daher nicht vorgesehen. Zudem fanden sich weder in den Stellungnahmen noch in der wissenschaftlichen Erörterung weiterführende Argumente oder geeignete Studiendaten für einen Korrekturbedarf der Studieneinschlusskriterien oder den Ausschluss einzelner Verfahren.

Wie im Vorbericht dargelegt konnten weder die Subgruppenergebnisse aus den beiden VENT-Studien noch aus der NETT-Studie herangezogen werden, um daraus spezifische

Zielpopulationen für die LVRS beziehungsweise BLVR mit unilateraler Ventilimplantation abzuleiten. Hinsichtlich der spezifischen Bewertung heterogener Emphyseme bestätigten die Stellungnehmenden das Fehlen einer definitorisch einheitlichen Abgrenzung von homogenen zu heterogenen Emphysemtypen, sodass auch hier keine spezifizierte Indikation abgeleitet werden konnte.

Für den vorliegenden Abschlussbericht konnten 3 weitere Studien zum Vergleich von *EBV versus keine zusätzliche Therapie* eingeschlossen werden, die (im Gegensatz zu den VENT-Studien) allesamt ausschließlich Patienten mit vollständigen interlobären Fissuren eingeschlossen hatten. Daher erfolgte ein Interaktionstest hinsichtlich des möglichen Effektmodifikators Fissurenintegrität (siehe Abschnitt A3.6.3.11) getrennt nach Studien mit einem Anteil von Patienten mit intakten Fissuren von < 50 % (beide VENT-Studien Sciruba 2010 und Herth 2012) beziehungsweise von 100 % (Klooster 2015 [STELVIO], TRANSFORM und Valipour 2016 [IMPACT]).

A4.4.2 Interventionsübergreifender Vergleich von Studien mit und ohne Sham-Bronchoskopie als Kontrollintervention

In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass eine interventionsübergreifende Interpretation der Ergebnisse des Endpunktes Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie nicht möglich sei, da manche Studien (im Gegensatz zu den meisten Studien ohne zusätzliche Therapie) eine Sham-Bronchoskopie als Kontrollintervention gewählt hatten, die mit bronchoskopiebedingten unerwünschten Ereignissen (zum Beispiel Exazerbationen) einhergingen. Zudem sei in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen, dass beispielsweise in der BLVR mit Spiralen die beobachteten unerwünschten Ereignisse nicht alleinig auf das Implantat, sondern teils auch auf die hierfür notwendige Bronchoskopie zurückzuführen seien.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die jeweiligen LVR-Verfahren als Behandlungsmethode unter Einschluss aller jeweils erforderlichen Einzelschritte betrachtet. Eine getrennte Bewertung der Effekte, die durch das Implantat beziehungsweise durch die damit zwangsläufig einhergehenden Maßnahmen verursacht werden, ist nicht möglich. Ebenso wenig werden interventionsübergreifende Vergleiche für einzelne Endpunkte angestellt, sondern für jedes Verfahren wird eine separate Nutzen- beziehungsweise Schadensaussage getroffen. Die zusammengelegten Vergleiche EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham werden nur dann getrennt voneinander dargestellt, wenn sich für kurzfristig auftretende unerwünschte Ereignisse (inklusive Exazerbationen) mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation für die Kontrollintervention (mit und ohne Sham-Kontrolle) ergibt und mögliche Unterschiede in den Ergebnissen der UEs aus klinischer Sicht mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die zusätzliche Sham-Bronchoskopie zurückzuführen sind.

A4.4.3 Wahl der relevanten MID für Responderanalysen des 6-Minuten-Geh-Tests und Fehler in der Datenextraktion bei Davey 2015

In 5 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass in den bisherigen Publikationen zur LVR für Responderanalysen zum 6-MWT eine MID von 25 beziehungsweise 26 Meter genutzt werde. Daher sei die MID für den 6-MWT im Abschlussbericht entsprechend anzupassen. Darüber hinaus wurde in einer Stellungnahme auf einen Fehler in der Datenextraktion der Ergebnisse des 6-MWT bei Davey 2015 hingewiesen.

Im Hinblick auf die im Vorbericht zitierte systematische Übersicht der American Thoracic Society [117] und die darin genannte Spanne der MID des 6-MWT von 25 bis 33 Meter wurde die MID des 6-MWT für den Abschlussbericht von 30 auf 25 Meter angepasst und die zugehörigen Ergebnisse wurden berücksichtigt. In der dafür notwendigen Nachextraktion wurde auch der in einer weiteren Stellungnahme genannte Fehler der Datenextraktion bei Davey 2015 korrigiert.

A4.4.4 Durchführbarkeit einer Verblindung der Patienten sowie der behandelnden und auswertenden Personen

In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass eine Verblindung der Patienten sowie der behandelnden und auswertenden Personen bei bronchoskopischer LVR nicht möglich sei und daher die Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprechend angepasst werden müsse.

Selbst in Situationen, wo eine Verblindung unmöglich ist, bedeutet dies nicht, dass die Bewertung des Verzerrungspotenzials angepasst werden muss. Das Verzerrungspotenzial durch mangelnde Verblindung existiert unabhängig davon, um welche Patienten oder um welche Therapie es sich handelt.

A4.4.5 Ableitung der Beleglage zur Mortalität nach LVRS

In einer Stellungnahme wurde vorgeschlagen, die beiden separaten Aussagen zur Beleglage zur kurz- (1 Jahr) und mittelfristigen Mortalität (5 Jahre) nach LVRS in einer Aussage zusammenzufassen.

Die wechselläufigen Effekte nach 1 beziehungsweise nach 5 Jahren stellen aufgrund der hohen Krankheitslast des schweren Lungenemphysems aus Sicht der Betroffenen und der behandelnden Personen ein wichtiges Entscheidungskriterium dar. Daher wird die getrennte Nutzensaussage aus dem Vorbericht für den Abschlussbericht beibehalten.

A4.4.6 Weitere einzuschließende Literatur

In mehreren Stellungnahmen wurden diverse Studien genannt, die für den Abschlussbericht einzuschließen sind.

Alle in den Stellungnahmen aufgeführten Studien mit Einschlussforderung wurden mit den bibliografischen Recherchen abgeglichen und, sofern nicht in diesen enthalten, hinsichtlich

ihrer Relevanz gemäß den definierten Einschlusskriterien im Projekt überprüft. Es fanden sich keine weiteren Publikationen, die nicht bereits über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A5 Literatur

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease [online]. 2017 [Zugriff: 28.11.2016]. URL: <http://goldcopd.org/download/326>.
2. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61(5): e1-40.
3. Corris PA. Quality of life and predictions of survival in patients with advanced emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5(4): 659-671.
4. Biedermann A, Köhnlein T. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: eine versteckte Ursache der COPD; Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(26): A1828-A1832.
5. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-1575.
6. Lingemann J. Lungenemphysem COPD: Definition, Diagnostik und Therapien [online]. 05.2015 [Zugriff: 23.02.2015]. (Patienten schreiben für Patienten; Band 2). URL: <https://www.lungenemphysem-copd.de/pages/public/informationen/literatur/broschueren--flyer/index.php>.
7. Artmann F, Hader C, Rühle KH, Rasche K. Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2009; 35(1): 10-17.
8. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoskopische Volumenreduktion bei COPD: eine kritische Bestandsaufnahme. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(49): 827-833.
9. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 1.
10. Falkenstern-Ge RF, Ingerl H, Kohlhäufel M. Severe emphysema treated by endoscopic bronchial volume reduction with lung sealant (AeriSeal). *Case Rep Pulmonol* 2013; 2013: 361391.
11. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. CELEB: lung volume reduction in COPD; surgery vs endobronchial valves [online]. In: ISRCTN Registry. 01.08.2016 [Zugriff: 07.12.2016]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN19684749>.
12. Chinese PLA General Hospital. Endobronchial valve in patients with heterogeneous emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.06.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02823223>.

13. PulmonX. To improve lung function and symptoms for emphysema patients using Zephyr EBV (TRANSFORM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022683>.
14. Pulmonx. Pulmonx endobronchial valves used in treatment of emphysema (LIBERATE study) (LIBERATE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.09.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796392>.
15. Spiration. The spiration valve system for the treatment of severe emphysema (SVS): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT01989182). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989182>.
16. Spiration. Evaluation of the Spiration valve system for emphysema to improve lung function (EMPROVE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.10.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812447>.
17. Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. Clinical study to evaluate the exercise capacity in patients with severe emphysema treated with coils (CYCLONE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879331>.
18. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-1083.
19. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-2073.
20. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-443.
21. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2007.
22. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1233-1244.
23. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciurba FC, Decamp MM et al. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 937-946.
24. Lee SM, Wise R, Sternberg AL, Tonascia J, Piantadosi S. Methodologic issues in terminating enrollment of a subgroup of patients in a multicenter randomized trial. *Clin Trials* 2004; 1(3): 326-338.

25. Ware JH. The National Emphysema Treatment Trial: how strong is the evidence? *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2055-2056.
26. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL:
<http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
32. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
34. Higgins JPT, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 24.11.2016]. URL:
http://handbook.cochrane.org/chapter_7/7_selecting_studies_and_collecting_data.htm.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema: interventional procedures programme [online]. 04.2014 [Zugriff: 30.01.2015]. URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>.
36. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT. Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem [online]. 2014 [Zugriff: 02.02.2016]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 131). URL:
http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf.

37. Goodnight White S, Jones JW, Baaklini WA, Soltero E, Smithwick P, Sharafkhaneh A et al. Lung volume reduction surgery (LVRS) in patients with severe emphysema: 1 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A486.
38. Lomas DA. A multi-centre randomised controlled trial of lung volume reduction surgery in patients with extensive emphysema. London: National Research Register; 1999.
39. Vaughan R. A multi-centre randomised controlled trial comparing lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation with pulmonary rehabilitation alone, in patients with extensive emphysema. London: National Research Register; 2004.
40. University of Zurich. Mechanisms of vascular damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.10.2014 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020344>.
41. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Emphysema Treatment Trial (NETT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606>.
42. Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.11.2013 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292>.
43. Imperial College London. Bronchoscopic lung volume reduction for patients with emphysema [online]. In: *ISRCTN Registry*. 21.10.2015 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN04761234>.
44. CHU de Reims. Lung volume reduction coil treatment in emphysema: (STICREVOLENS); full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29.04.2014 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822795>.
45. Heidelberg University. Unilateral versus bilateral endoscopic lung volume reduction a comparative case study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.04.2011 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852>.
46. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.08.2009 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584>.
47. Uptake Medical. Sequential Segmental Treatment of Emphysema With Upper Lobe Predominance (STEP-UP) Study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.10.2015 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719263>.
48. University Medical Center Groningen. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves using best responder criteria in patients with severe COPD: the STELVIO trial [online]. In: *Nederlands Trial Register*. 03.02.2015 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2876>.

49. Spiration. European multi-center post market study of the IBV Valve System: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2009 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880724>.
50. PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608490>.
51. Broncus Technologies. EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2011 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612>.
52. PneumRx. Randomized comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to standard of care for the treatment of emphysema (RESET Study): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2014 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334307>.
53. Pulmonx. Improving patient outcomes by selective implantation of the Zephyr EBV-study (IMPACT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025205>.
54. Pulmonx International. Multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Einfach-Crossover-Untersuchung zur Evaluierung der Therapie mit Endobronchialventilen (Endobronchial Valve - EBV) vs. Therapiestandard (Standard of Care - SoC) bei homogenem Lungenemphysem (IMPACT) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 18.03.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00006980.
55. Spiration. Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the IBV Valve system for the treatment of severe emphysema (IBV Valve): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007>.
56. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39(6): 1334-1342.
57. Spiration. A prospective, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the performance of the IBV Valve System for the treatment of severe emphysema: final european study clinical report; revision AA [unveröffentlicht]. 2011.
58. PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: CLN0009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
59. PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: study CLN0008-01; final report [unveröffentlicht]. 2014.

60. PulmonX. A multi-center, prospective, randomized, controlled trial of endobronchial valve therapy vs. Standard of care in heterogeneous emphysema: TRANSFORM study 630-0015; preliminary clinical report [unveröffentlicht]. 2016.
61. PulmonX. A multicenter, prospective, randomized, controlled, one-way crossover investigation of endobronchial valve (EBV) therapy vs. Standard of care (SoC) in homogeneous emphysema: IMPACT study 630-0014; preliminary clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2016.
62. Emphasys Medical. Vent pivotal trial: endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial; study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
63. Emphasys Medical. VENT: study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2008.
64. Emphasys Medical. International endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (Zephyr EBV Europe): study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
65. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (VENT): Zephyr-EBV Europe; study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2007.
66. Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for hyperInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): clinical protocol [online]. 15.01.2013 [Zugriff: 24.09.2015]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/46/3/651.long>.
67. Hopkinson N. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HiFi trial): Version 2 [online]. 03.06.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf.
68. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) investigational plan / study protocol [online]. 22.10.2004 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4405b1-04-Clinical%20Study%20Protocol.pdf>.
69. PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: CLN0008-01.p.D; clinical trial protocol; version 2 [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3_RESET_STUDY_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf.
70. Strange C, Herth FJF, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. BMC Pulm Med 2007; 7: 10.

71. Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, Schneiter D, Weder W, Kohler M. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(3): 307-314.
72. Sievi NA, Clarenbach CF, Kohler M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Respiration* 2016; 91(4): 288-295.
73. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 239-245.
74. Lim E, Ali A, Cartwright N, Sousa I, Chetwynd A, Polkey M et al. Effect and duration of lung volume reduction surgery: mid-term results of the Brompton trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(3): 188-192.
75. Goldstein RS, Todd TRJ, Guyatt G, Keshavjee S, Dolmage TE, Van Rooy S et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(5): 405-410.
76. Dolmage TE, Waddell TK, Maltais F, Guyatt GH, Todd TRJ, Keshavjee S et al. The influence of lung volume reduction surgery on exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 269-274.
77. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116(6): 1750-1761.
78. Kozora E, Emery CF, Ellison MC, Wamboldt FS, Diaz PT, Make B. Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest* 2005; 128(4): 2653-2663.
79. Kozora E, Emery CF, Zhang L, Hoth KF, Murphy J, Make B. Sequential cognitive skills in emphysema patients following lung volume reduction surgery: a 2-year longitudinal study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(6): 386-391.
80. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and α -1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 241-251.
81. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-169.
82. Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE, Jorfeldt L, Nilsson F et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128(5): 3489-3499.

83. Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Goeree R, Higgins D, Cox PG et al. A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1): 314-320.
84. Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.
85. Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(4): 1217-1222.
86. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2018-2027.
87. Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 948-953.
88. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P et al. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 275-280.
89. McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, Mullin M, Singh N, Peters H et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 317-321.
90. Brenner M, McKenna R Jr, Gelb A, Osann K, Schein MJ, Panzera J et al. Objective predictors of response for staple versus laser emphysematous lung reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1295-1301.
91. McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M, Deschamps C, Kaiser L, Lee SM et al. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350-1360.
92. Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D. Comparing clinical outcomes in upper versus lower lobe endobronchial valve treatment in severe emphysema. *Respiration* 2015; 90(4): 314-320.
93. Hartman JE, Klooster K, Slebos DJ, Ten Hacken NH. Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in emphysema patients. *Respir Med* 2016; 117: 116-121.
94. Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-2335.

95. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema: results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016.
96. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998): 1066-1073.
97. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70(3): 288-290.
98. Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. A randomised controlled study of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures: the BeLieVeR-HiFi study. *Efficacy Mech Eval* 2015; 2(5): V-XIX, 1-34.
99. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1319-1325.
100. Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014; 21(4): 288-297.
101. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJF. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142(4): 900-908.
102. Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(2): 175-184.
103. Deslee G, Barbe C, Bourdin A, Durand-Zaleski I, Dutau H, Jolly D et al. Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in emphysema: STIC REVOLENS [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2012; 29(9): 1157-1164.
104. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(20): 2178-2189.
105. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 233-240.

106. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-662.
107. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti E, Voelker K, Levine B et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.
108. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(3): 185-193.
109. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): e44-e45.
110. Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJ et al. Lung volume reduction with vapor ablation in the presence of incomplete fissures: 12-month results from the STEP-UP randomized controlled study. *Respiration* 2016; 92(6): 397-403.
111. Valipour A, Herth FJ, Eberhardt R, Shah PL, Gupta A, Barry R et al. Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 190.
112. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 2): S77-S121.
113. Canadian Thoracic Society Workshop Group. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1992; 147(4): 420-428.
114. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *Chest* 1998; 113(3): 619-624.
115. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD* 2005; 2(1): 105-110.
116. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
117. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1447-1478.
118. Sutherland ER, Make BJ. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *COPD* 2005; 2(1): 137-141.

119. Beck AT, Steer RA. Beck depression inventory manual. San Antonio: Psychological Corporation; 1987.
120. Ramanaiah NV, Franzen M, Schill T. A psychometric study of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Pers Assess* 1983; 47(5): 531-535.
121. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-887.
122. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
123. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
124. Schunemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, Guyatt GH. Measurement properties and interpretability of the chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *COPD* 2005; 2(1): 81-89.
125. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-586.
126. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34(4): 281-286.
127. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
128. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2): 416-469.
129. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-654.
130. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. SF-12v2: how to score version 2 of the SF-12 health survey (with a supplement documenting version 1). Lincoln: QualityMetric; 2002.
131. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
132. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 195-203.
133. Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2005; 2(1): 99-103.

134. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 347-365.
135. Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 148.
136. Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (10): CD001001.
137. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
138. Breuer J, Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem: systematischer Review [online]. 03.2014 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD_20_Update2014.pdf.
139. Riise GC, Bergh C, Dellborg C, Liljegren A, Svanberg T, Thylén A et al. Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [online]. 04.2013 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Endobronchial%20lung%20volume%20reduction%20in%20patients%20with%20severe%20chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease%202013-04-18.pdf>.
140. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/020-006.html>.
141. VA Office of Research and Development. Lung Volume Reductions Surgery (LVRS) Study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.01.2009 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT00018525). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018525>.
142. Sharples L, Lomas D, Caine N, Wells F. Lung-volume reduction. *Lancet* 2001; 357(9268): 1621.
143. Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust. Bronchoscopic lung volume reduction using blood: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.12.2013 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT01528267). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528267>.
144. Aeris Therapeutics. Phase 3 study of the Biologic Lung Volume Reduction (BLVR) system in advanced Upper Lobe Predominant (ULP) emphysema: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2010 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT00716053). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716053>.

145. University of Heidelberg. Implantation of endobronchial valves versus intrabronchial valves in patients with severe heterogeneous emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.10.2011 [Zugriff: 05.12.2016]. (NCT01457833). URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457833>.

146. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan; Auftrag N14-04 [online]. 09.10.2015 [Zugriff: 15.09.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/N14-04_DWA-vBP_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf.

147. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

148. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Clarenbach 2015

Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, Schneiter D, Weder W, Kohler M. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(3): 307-314.

Sievi NA, Clarenbach CF, Kohler M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Respiration* 2016; 91(4): 288-295.

University of Zurich. Mechanisms of vascular damage in patients with chronic obstructive pulmonary disease: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 15.10.2014 [Zugriff: 28.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020344>.

Come 2015 (ASPIRE)

Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for hyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): clinical protocol [online]. 15.01.2013 [Zugriff: 24.09.2015]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/46/3/651.long>.

Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.11.2013 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292>.

Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-662.

Criner 1999

Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2018-2027.

Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)

Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70(3): 288-290.

Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998): 1066-1073.

Hopkinson N. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HIFi trial): Version 2 [online]. 03.06.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf.

Imperial College London. Bronchoscopic lung volume reduction for patients with emphysema [online]. In: ISRCTN Registry. 21.10.2015 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN04761234>.

Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. A randomised controlled study of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures: the BeLieVeR-HIFi study. *Efficacy Mech Eval* 2015; 2(5): V-XIX, 1-34.

Deslee 2016 (REVOLENS)

CHU de Reims. Lung volume reduction coil treatment in emphysema: (STICREVOLENS); full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.04.2014 [Zugriff: 28.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822795>.

Deslee G, Barbe C, Bourdin A, Durand-Zaleski I, Dutau H, Jolly D et al. Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in emphysema: STIC REVOLENS [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2012; 29(9): 1157-1164.

Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(2): 175-184.

Eberhardt 2012

Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJF. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142(4): 900-908.

Heidelberg University. Unilateral versus bilateral endoscopic lung volume reduction a comparative case study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.04.2011 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852>.

Fishman 2003 (NETT)

Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116(6): 1750-1761.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-2073.

Kozora E, Emery CF, Ellison MC, Wamboldt FS, Diaz PT, Make B. Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest* 2005; 128(4): 2653-2663.

Kozora E, Emery CF, Zhang L, Hoth KF, Murphy J, Make B. Sequential cognitive skills in emphysema patients following lung volume reduction surgery: a 2-year longitudinal study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(6): 386-391.

Lee SM, Wise R, Sternberg AL, Tonascia J, Piantadosi S. Methodologic issues in terminating enrollment of a subgroup of patients in a multicenter randomized trial. *Clin Trials* 2004; 1(3): 326-338.

National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-1083.

National Heart, Lung, and Blood Institute. National Emphysema Treatment Trial (NETT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.04.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606>.

Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-443.

Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and α -1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 241-251.

Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-169.

Geddes 2000

Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 239-245.

Lim E, Ali A, Cartwright N, Sousa I, Chetwynd A, Polkey M et al. Effect and duration of lung volume reduction surgery: mid-term results of the Brompton trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(3): 188-192.

Goldstein 2003

Dolmage TE, Waddell TK, Maltais F, Guyatt GH, Todd TRJ, Keshavjee S et al. The influence of lung volume reduction surgery on exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 269-274.

Goldstein RS, Todd TRJ, Guyatt G, Keshavjee S, Dolmage TE, Van Rooy S et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(5): 405-410.

Herth 2016 (STEP-UP)

Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah PL, Herth FJ et al. Lung volume reduction with vapor ablation in the presence of incomplete fissures: 12-month results from the STEP-UP randomized controlled study. *Respiration* 2016; 92(6): 397-403.

Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(3): 185-193.

Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): e44-e45.

Uptake Medical. Sequential Segmental Treatment of Emphysema With Upper Lobe Predominance (STEP-UP) Study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.10.2015 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719263>.

Valipour A, Herth FJ, Eberhardt R, Shah PL, Gupta A, Barry R et al. Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 190.

Hillerdal 2005

Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE, Jorfeldt L, Nilsson F et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128(5): 3489-3499.

Klooster 2015 (STELVIO)

Hartman JE, Klooster K, Slebos DJ, Ten Hacken NH. Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in emphysema patients. *Respir Med* 2016; 117: 116-121.

Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-2335.

University Medical Center Groningen. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves using best responder criteria in patients with severe COPD: the STELVIO trial [online]. In: *Nederlands Trial Register*. 03.02.2015 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2876>.

McKenna 1996

Brenner M, McKenna R Jr, Gelb A, Osann K, Schein MJ, Panzera J et al. Objective predictors of response for staple versus laser emphysematous lung reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1295-1301.

McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, Mullin M, Singh N, Peters H et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 317-321.

McKenna 2004

McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M, Deschamps C, Kaiser L, Lee SM et al. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350-1360.

Miller 2006 (CLVR)

Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(4): 1217-1222.

Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.

Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Goeree R, Higgins D, Cox PG et al. A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1): 314-320.

Ninane 2012

Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1319-1325.

Spiration. European multi-center post market study of the IBV Valve System: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.06.2009 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880724>.

Spiration. A prospective, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the performance of the IBV Valve System for the treatment of severe emphysema: final european study clinical report; revision AA [unveröffentlicht]. 2011.

OBEST

Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.

Pompeo 2000

Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P et al. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 275-280.

Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 948-953.

Sciurba 2016 (RENEW)

PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.04.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608490>.

PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: CLN0009; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. JAMA 2016; 315(20): 2178-2189.

Shah 2011 (EASE)

Broncus Technologies. EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2011 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612>.

Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti E, Voelker K, Levine B et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378(9795): 997-1005.

Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. BMC Pulm Med 2011; 11: 1.

Shah 2013 (RESET)

PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: CLN0008-01.p.D; clinical trial protocol; version 2 [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3_RESET_STUDY_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf.

PneumRx. Randomized comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to standard of care for the treatment of emphysema (RESET Study): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2014 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334307>.

PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: study CLN0008-01; final report [unveröffentlicht]. 2014.

Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1(3): 233-240.

TRANSFORM

PulmonX. To improve lung function and symptoms for emphysema patients using Zephyr EBV (TRANSFORM): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022683>.

PulmonX. A multi-center, prospective, randomized, controlled trial of endobronchial valve therapy vs. Standard of care in heterogeneous emphysema: TRANSFORM study 630-0015; preliminary clinical report [unveröffentlicht]. 2016.

Valipour 2016 (IMPACT)

PulmonX. A multicenter, prospective, randomized, controlled, one-way crossover investigation of endobronchial valve (EBV) therapy vs. Standard of care (SoC) in homogeneous emphysema: IMPACT study 630-0014; preliminary clinical investigation report [unveröffentlicht]. 2016.

PulmonX. Improving patient outcomes by selective implantation of the Zephyr EBV-Study (IMPACT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.07.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025205>.

Pulmonx International. Multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Einfach-Crossover-Untersuchung zur Evaluierung der Therapie mit Endobronchialventilen (Endobronchial Valve - EBV) vs. Therapiestandard (Standard of Care - SoC) bei homogenem Lungenemphysem (IMPACT) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 18.03.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: http://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00006980.

Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema: results from the IMPACT Study. Am J Respir Crit Care Med 2016.

VENT: Herth 2012 und Scirba 2010

Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D. Comparing clinical outcomes in upper versus lower lobe endobronchial valve treatment in severe emphysema. Respiration 2015; 90(4): 314-320.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) investigational plan / study protocol [online]. 22.10.2004 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4405b1-04-Clinical%20Study%20Protocol.pdf>.

Emphasys Medical. International endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (Zephyr EBV Europe): study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (VENT): Zephyr-EVB Europe; study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Vent pivotal trial: endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial; study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Emphasys Medical. VENT: study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2008.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.08.2009 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584>.

Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39(6): 1334-1342.

Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010; 363(13): 1233-1244.

Strange C, Herth FJF, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. BMC Pulm Med 2007; 7: 10.

Wood 2014

Spiration. Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the IBV Valve system for the treatment of severe emphysema (IBV Valve): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2016 [Zugriff: 27.09.2016]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007>.

Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. J Bronchology Interv Pulmonol 2014; 21(4): 288-297.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Banerjee S, Babidge W, Cuncins Hearn A, Miller J, Noorani HZ, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema [online]. 11.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Overviews; Band 17). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/410_LVRS_to_e.pdf.

2. Banerjee S, Babidge W, Miller J, Smith J, Noorani HZ, Cuncins Hearn A et al. Comparison of lung volume reduction surgery with medical management for emphysema. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004. (Technology Reports; Band 48). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176_lvrs_tr_e.pdf.

3. Banerjee S, Babidge W, Noorani HZ, Cuncins Hearn A, Miller J, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema: systematic review of studies comparing different procedures [online]. 08.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Reports; Band 57). URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176a_lvrs_tr_e.pdf.
4. Berger RL, Wood KA, Cabral HJ, Goodnight-White S, Ingenito EP, Gray A et al. Lung volume reduction surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Treat Respir Med* 2005; 4(3): 201-209.
5. Brabandt H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid health technology assessment [online]. 16.07.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. (KCE Reports; Band 114C). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027339.pdf.
6. Breuer J, Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem: systematischer Review [online]. 03.2014 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD_20_Update2014.pdf.
7. Choi M, Lee WS, Lee M, Jeon K, Sheen S, Jheon S et al. Effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction using unilateral endobronchial valve: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 703-710.
8. Herranz M, Atienza G. Endobronchial valves in the treatment of diffuse heterogeneous-type pulmonary emphysema [Spanisch] [online]. 04.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: http://www.sergas.es/docs/avalia-t/ct2009_04_valvulas_eb.pdf.
9. Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 148.
10. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 481-491.
11. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2014; 11(4): 237-245.
12. Licker M, Spiliopoulos A, Gressier M, Clergue F. Surgery for lung volume reduction [Französisch]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18(2): 196-210.
13. Liu H, Xu M, Xie Y, Gao J, Ni S. Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: a meta analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7(3): 320-328.
14. Mark D. Lung volume reduction surgery for severe emphysema. *TEC Assessment Program* 2003; 18(17): 1-21.

15. Medical Services Advisory Committee. Lung volume reduction surgery: assessment report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2001. (MSAC Applications; Band 1011). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/\\$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf).
16. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema: interventional procedures programme [online]. 04.2014 [Zugriff: 30.01.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>.
17. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT. Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem [online]. 2014 [Zugriff: 02.02.2016]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 131). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf.
18. Riise GC, Bergh C, Dellborg C, Liljegren A, Svanberg T, Thylén A et al. Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [online]. 04.2013 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Endobronchial%20lung%20volume%20reduction%20in%20patients%20with%20severe%20chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease%202013-04-18.pdf>.
19. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ, Smith JA, Matar KS, Snell GI et al. Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 641-648.
20. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
21. Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (10): CD001001.
22. Young J, Hyde C, Fry Smith A, Gold L. Lung volume reduction surgery for chronic obstructive pulmonary disease with underlying severe emphysema: a west midlands development and evaluation committee report. Birmingham: University of Birmingham; 1999. URL: <http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/1999/lungvolreport.pdf>.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

E1

1. Saritas A, Saritas PU, Kurnaz MM, Beyaz SG, Ergonenc T. The role of fiberoptic bronchoscopy monitoring during percutaneous dilatational tracheostomy and its routine use into tracheotomy practice. *J Pak Med Assoc* 2016; 66(1): 83-89.

E2

1. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V et al. Modifying post-operative medical care after EBV implant may reduce pneumothorax incidence. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128097.
2. Kent MS, Ridge C, O'Dell D, Lo P, Whyte R, Gangadharan SP. The accuracy of computed tomography to predict completeness of pulmonary fissures: a prospective study. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(5): 696-700.
3. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU et al. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012; 81(12): 4161-4166.
4. Lim HJ, Weinheimer O, Wielputz MO, Dinkel J, Hielscher T, Gompelmann D et al. Fully automated pulmonary lobar segmentation: influence of different prototype software programs onto quantitative evaluation of chronic obstructive lung disease. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151498.
5. Ostridge K, Williams N, Kim V, Bennett M, Harden S, Welch L et al. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD. *Thorax* 2016; 71(2): 126-132.
6. Segal LN, Clemente JC, Wu BG, Wikoff WR, Gao Z, Li Y et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax* 02.08.2016 [Epub ahead of print].
7. Zhong HJ, Wang W, Zhao B, Yang TD. Permissive hypercapnia combined with low-level PEEP in bullous emphysema patient undergoing cardiac surgery: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9(2): 4680-4684.

E3

1. Emirgil C, Sobol BJ, Norman J, Moskowitz E, Goyal P, Wadhvani B. A study of the long-term effect of therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1969; 47(3): 367-377.
2. Hazelrigg SR, Boley TM, Naunheim KS, Magee MJ, Lawyer C, Henkle JQ et al. Effect of bovine pericardial strips on air leak after stapled pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(6): 1573-1575.
3. Pompeo E, Rogliani P, Tacconi F, Dauri M, Saltini C, Novelli G et al. Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(1): 47-54.e1.
4. Rathinam S, Naidu BV, Nanjaiah P, Loubani M, Kalkat MS, Rajesh PB. BioGlue and Peri-strips in lung volume reduction surgery: pilot randomised controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 37.

5. Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, Bellaviti N, Pavoni G, Rosso L. Buttressing staple lines with bovine pericardium in lung resection for bullous emphysema. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32(5): 297-299.
6. Stammberger U, Klepetko W, Stamatis G, Hamacher J, Schmid RA, Wissner W et al. Buttressing the staple line in lung volume reduction surgery: a randomized three-center study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(6): 1820-1825.
7. Vanni G, Tacconi F, Sellitri F, Ambrogi V, Mineo TC, Pompeo E. Impact of awake videothoracoscopic surgery on postoperative lymphocyte responses. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(3): 973-978.

E4

1. Come CE, Divo MJ, San Jose Estepar R, Sciurba FC, Criner GJ, Marchetti N et al. Lung deflation and oxygen pulse in COPD: results from the NETT randomized trial. *Respir Med* 2012; 106(1): 109-119.
2. Criner GJ, Belt P, Sternberg AL, Mosenifar Z, Make BJ, Utz JP et al. Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise. *Chest* 2009; 135(5): 1268-1279.
3. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Minimum clinically important difference in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide among patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2015; 12(1): 31-37.
4. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J et al. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. *Chest* 2005; 128(5): 3221-3228.
5. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R, Murray S, Curtis JL et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(5): 491-499.
6. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2092-2102.
7. Ramsey SD, Blough DK, Sullivan SD. A forensic evaluation of the National Emphysema Treatment Trial using the expected value of information approach. *Med Care* 2008; 46(5): 542-548.
8. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007; 131(3): 823-832.
9. Ramsey SD, Sullivan SD, Kaplan RM. Cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 406-411.

10. Ramsey SD, Sullivan SD, Kaplan RM, Wood DE, Chiang YP, Wagner JL. Economic analysis of lung volume reduction surgery as part of the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3): 995-1002.

11. Snyder ML, Goss CH, Neradilek B, Polissar NL, Mosenifar Z, Wise RA et al. Changes in arterial oxygenation and self-reported oxygen use after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 339-345.

E5

1. Abdul Aziz KA, Oey IF, Waller DA, Morgan MD, Steiner MC, Singh SJ. Lung volume reduction surgery: the first 200 operations in a UK centre; the benefits of a multidisciplinary strategy and minimally invasive approach. *Thorax* 2010; 65(Suppl 4): A137-A138.

2. Abumossalam AM, El Halaby HA, Abd El khalek AM. Poor man medical pneumoplasty: bronchoscopic lung volume reduction with hot saline versus dissolved doxycycline as a neoteric remedy of pulmonary emphysema. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2016; 65(1): 71-79.

3. André S, Correia JM, Cruz J, De Abreu MC. Emphysema and lung volume reduction surgery: a case report [Portugiesisch]. *Rev Port Pneumol* 2004; 10(2): 155-164.

4. Andrychiewicz A, Gorka K, Reid M, Soja J, Sladek K, Szczeklik W. Modern methods for endoscopic treatment of obstructive pulmonary diseases. *J Asthma* 2015; 52(9): 920-925.

5. Appleton S, Adams R, Porter S, Peacock M, Ruffin R. Sustained improvements in dyspnea and pulmonary function 3 to 5 years after lung volume reduction surgery. *Chest* 2003; 123(6): 1838-1846.

6. Ariyaratnam P, Tcherveniakov P, Milton R, Chaudhuri N. Is preoperative hypercapnia a justified exclusion criterion for lung volume reduction surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 26.10.2016 [Epub ahead of print].

7. Armstrong HF, Dussault NE, Thirapatarapong W, Lemieux RS, Thomashow BM, Bartels MN. Ventilatory efficiency before and after lung volume reduction surgery. *Respir Care* 2015; 60(1): 63-71.

8. Ashino Y, Chida M, Suzuki S, Nasu G, Isogami K, Kubo H et al. Lung function after lobectomy in chronic pulmonary emphysema [Japanisch]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 39(9): 1752-1757.

9. Ayed AK, Al-Shawaf E. A survey of 150 video-assisted thoracoscopic procedures in Kuwait. *Med Princ Pract* 2004; 13(3): 159-163.

10. Bagley PH, Davis SM, O'Shea M, Coleman AM. Lung volume reduction surgery at a community hospital: program development and outcomes. *Chest* 1997; 111(6): 1552-1559.

11. Bakeer M, Abdelgawad TT, El-Metwaly R, El-Morsi A, El-Badrawy MK, El-Sharawy S. Low cost biological lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11(1): 1793-1800.

12. Baldi S, Coni F, Limerutti G, Baccega M, Ruffini E, Solidoro P. Delayed functional improvement after near-fatal bleeding complication following endobronchial valve therapy for emphysema. *Monaldi Arch Chest Dis* 2016; 81(1-2): 748.
13. Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am* 2011; 95(6): 1125-1141.
14. Baysungur V, Tezel C, Ergene G, Sevilgen G, Okur E, Uskul B et al. The autologous pleural buttressing of staple lines in surgery for bullous lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38(6): 679-682.
15. Beckers F, Lange N, Koryllos A, Picchioni F, Windisch W, Stoelben E. Unilateral lobe resection by video-assisted thoracoscopy leads to the most optimal functional improvement in severe emphysema. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 64(4): 336-342.
16. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J, Lafontaine E, Leblanc P, Passerini L. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest* 2002; 121(6): 1898-1910.
17. Bellemare F, Couture J, Cordeau MP, Leblanc P, Lafontaine E. Anatomic landmarks to estimate the length of the diaphragm from chest radiographs: effects of emphysema and lung volume reduction surgery. *Chest* 2001; 120(2): 444-452.
18. Boley TM, Reid A, Manning B, Markwell S, Vassileva C, Hazelrigg S. Sternotomy or thoracoscopy: pain and postoperative complications after lung volume reduction surgery. *Chest* 2010; 138(4): 827A.
19. Boley TM, Reid AJ, Manning BT, Markwell SJ, Vassileva CM, Hazelrigg SR. Sternotomy or bilateral thoracoscopy: pain and postoperative complications after lung-volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(1): 14-18.
20. Boutou AK, Zoumot Z, Nair A, Davey C, Hansell DM, Jamurtas A et al. The impact of homogeneous versus heterogeneous emphysema on dynamic hyperinflation in patients with severe COPD assessed for lung volume reduction. *COPD* 2015; 12(6): 598-605.
21. Brenner M, McKenna RJ Jr, Chen JC, Osann K, Powell L, Gelb AF et al. Survival following bilateral staple lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 115(2): 390-396.
22. Brochard L, Piquet J, Baldeyrou P, Lecocguic Y, Murciano D, Grenier P et al. Evaluation of the efficacy of the surgical treatment of panlobular emphysema [Französisch]. *Rev Mal Respir* 1986; 3(4): 187-194.
23. Burt BM, Shrager JB. The prevention and management of air leaks following pulmonary resection. *Thorac Surg Clin* 2015; 25(4): 411-419.
24. Cassart M, Hamacher J, Verbandt Y, Wildermuth S, Ritscher D, Russi EW et al. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1171-1175.

25. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1028-1032.
26. Caviezel C, Franzen D, Inci I, Weder W. Emphysemchirurgie: State of the Art 2016. *Zentralbl Chir* 2016; 141(Suppl 1): S26-S34.
27. Champion JK, McKernan JB. Bilateral thoracoscopic stapled volume reduction for bullous vs diffuse emphysema. *Surg Endosc* 1998; 12(4): 338-341.
28. Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Davis GE, Patterson GA et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1323-1331.
29. Chung SCS, Peters MJ, Chen S, Emmett L, Ing AJ. Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: a pilot study. *Respirology* 2010; 15(7): 1079-1083.
30. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(9): 791-798.
31. Dahan M, Salerin F, Berjaud J, Renella Coll J, Gaillard J. Value of hemodynamics in the surgical indications of emphysema [Französisch]. *Ann Chir* 1989; 43(8): 669-672.
32. Date H, Goto K, Souda R, Endou S, Aoe M, Yamashita M et al. Predictors of improvement in FEV1 (forced expiratory volume in 1s) after lung volume reduction surgery. *Surg Today* 2000; 30(4): 328-332.
33. Dauriat G, Mal H, Jebrak G, Brugière O, Castier Y, Camuset J et al. Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficient patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(2): 201-206.
34. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Moretti M, Mercadante E, Mohsen I et al. Bullectomy is comparable to lung volume reduction in patients with end-stage emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(3): 357-362.
35. Decker MR, Leverson GE, Jaoude WA, Maloney JD. Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6): 2651-2658.e1.
36. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014; 69(11): 980-986.
37. Dube BP, Guerder A, Morelot-Panzini C, Laveneziana P. The clinical relevance of the emphysema-hyperinflated phenotype in COPD. *COPD Research and Practice* 2016; 2: 1.

38. Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ, Schuhmann M. Endoscopic bronchial valve treatment: patient selection and special considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10(1): 2147-2157.
39. Falk JA, Martin UJ, Scharf S, Criner GJ. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest* 2007; 132(5): 1476-1484.
40. Falkenstern-Ge RF, Ingerl H, Kohlhaeufel M. Treatment of severe advanced emphysema with volume reduction using lung sealant: a case report of 2 patients. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013; 20(1): 58-62.
41. Fiorelli A, D'Andrilli A, Anile M, Diso D, Poggi C, Polverino M et al. Sequential bilateral bronchoscopic lung volume reduction with one-way valves for heterogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(1): 287-294.
42. Fischel RJ, McKenna RJ Jr, Gelb A, Singh N, Brenner M. Insight on emphysema: the first 300 cases of surgical treatment. *West J Med* 1998; 169(2): 74-77.
43. Friscia ME, Zhu J, Kolff JW, Chen Z, Kaiser LR, Deutschman CS et al. Cytokine response is lower after lung volume reduction through bilateral thoracoscopy versus sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 252-256.
44. Gaissert HA, Trulock EP, Cooper JD, Sundaresan RS, Patterson GA. Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 296-306.
45. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, Jellen PA, Whippo BA, Chiuzean C et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: a 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(3): 717-724.e711.
46. Ginsburg ME, Thomashow BM, Yip CK, DiMango AM, Maxfield RA, Bartels MN et al. Lung volume reduction surgery using the NETT selection criteria. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(5): 1556-1560.
47. Gompelmann D, Eberhardt R, Ernst A, Hopkins P, Egan J, Stanzel F et al. The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013; 86(4): 324-331.
48. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJF. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010; 80(5): 419-425.
49. Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, Snell G, Hopkins P, Baker K et al. Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012; 83(5): 400-406.
50. Goto Y, Kohzuki M, Meguro M, Kurosawa H. Long-term beneficial effects of lung volume reduction surgery on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(2): 157-166.

51. Grosse U, Hetzel J, Gundel L, Gatidis S, Syha R, Schabel C et al. Impact of endobronchial coiling for lung volume reduction on pulmonary volume and attenuation: preinterventional and postinterventional computed tomography-quantification using separate lobe measurements. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38(5): 779-785.
52. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Maturu VN, Dhooria S, Prasad KT et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India* 2013; 30(3): 228-267.
53. Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, Schmid RA, Laube I, Russi EW et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(5): 1792-1798.
54. Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, Ten Hacken NH, Slebos DJ. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* 2015; 20(2): 319-326.
55. Hazelrigg SR, Boley TM, Magee MJ, Lawyer CH, Henkle JQ. Comparison of staged thoracoscopy and median sternotomy for lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(4): 1134-1139.
56. Hernández-Gutiérrez JM, Nodal-Ortega J, Martínez-Alfonso MA, Torres-Peña R, Sarduy-Paneque M. Video-assisted thoracic surgery: applications and perspectives [Spanisch]. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2012; 71(3): 212-218.
57. Herth F, Nitschmann S. Lungenvolumenreduktion mittels Stent bei Lungenemphysem: Exhale-Airway-Stents-for-Emphysema-Studie (EASE). *Internist (Berl)* 2013; 54(3): 373-375.
58. Herth FJ, Nitschmann S. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion bei Lungenemphysem ohne Kollateralventilation: STELVIO-Studie. *Internist (Berl)* 2016; 57(7): 735-736.
59. Herth FJF, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Thorax* 2010; 4(4): 225-231.
60. Hida W, Kurosawa H, Ogawa H, Mizusawa A, Oikawa M, Ebihara S et al. Relief of dyspnea after lung volume reduction in patients with pulmonary emphysema [Japanisch]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1996; 34(Suppl): 169-171.
61. Hilbert P, Litwinenko KP, Niemann B, zur Nieden K. Narkose bei einem Patienten mit Zustand nach endoskopischer Lungenvolumenreduktion: erste anästhesiologische Erfahrungen mit implantierten „Lungenventilen“. *Anaesthesist* 2014; 63(8-9): 656-661.
62. Hogg JC, Chu FSF, Tan WC, Sin DD, Patel SA, Pare PD et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5): 454-459.

63. Hooten WM, Karanikolas M, Swarm R, Huntoon MA. Postoperative pain management following bilateral lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33(5): 591-596.
64. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1346-1351.
65. Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T et al. Small, moderate, and large changes, and the minimum clinically important difference in the University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire. *COPD* 2014; 11(1): 26-32.
66. Iaitskii NA, Varlamov VV, Gorbunkov SD, Akopov AL, Chernyi SM, Lukina OV et al. Results of surgical treatment of generalized emphysema of the lungs [Russisch]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2014; 173(2): 9-13.
67. Ingenito EP, Loring SH, Moy ML, Mentzer SJ, Swanson SJ, Reilly JJ. Physiological characterization of variability in response to lung volume reduction surgery. *J Appl Physiol* 2003; 94(1): 20-30.
68. Iwasaki A, Shirakusa T. Long-term outcomes and possibility of LVRS [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 2003; 61(12): 2200-2204.
69. Iwasaki A, Yosinaga Y, Kawahara K, Shirakusa T. Evaluation of lung volume reduction surgery (LVRS) based on long-term survival rate analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51(5): 277-282.
70. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, Nilsson F, Schersten H, Ricksten SE. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124(5): 1863-1870.
71. Juan Samper G, Ramon Capilla M, Canto Armengod A, Lloret Perez T, Rubio Gomis E, Fontana Sanchis I et al. Body mass, dyspnea, and quality of life as success predictors in emphysema surgery for reduction of pulmonary volume [Spanisch]. *Rev Clin Esp* 2004; 204(12): 626-631.
72. Kaczka DW, Ingenito EP, Body SC, Duffy SE, Mentzer SJ, DeCamp MM et al. Inspiratory lung impedance in COPD: effects of PEEP and immediate impact of lung volume reduction surgery. *J Appl Physiol* 2001; 90(5): 1833-1841.
73. Kaiwa Y, Kurokawa Y. Lung volume reduction surgery for chronic pulmonary emphysema in elderly patients [Japanisch]. *Kyobu Geka* 2005; 58(8 Suppl): 709-713.
74. Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J, Krucylak PE, Baudendistel L, McBride L et al. Hemodynamics and gas exchange after single lung transplantation and unilateral thoracoscopic lung reduction. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(2): 199-208.
75. Kemp SV, Shah PL. An update on bronchoscopic treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22(3): 265-270.

76. Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014; 88(2): 116-125.
77. Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions in severe COPD: improvement of pulmonary function, exercise capacity and quality of life [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A8497.
78. Ko CY, Waters PF. Lung volume reduction surgery: a cost and outcomes comparison of sternotomy versus thoracoscopy. *Am Surg* 1998; 64(10): 1010-1013.
79. Kotloff RM, Tino G, Bavaria JE, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM et al. Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema: a comparison of median sternotomy and thoracoscopic approaches. *Chest* 1996; 110(6): 1399-1406.
80. Kotloff RM, Tino G, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM, Kaiser LR et al. Comparison of short-term functional outcomes following unilateral and bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113(4): 890-895.
81. Kushibe K, Kawaguchi T, Kimura M, Takahama M, Tojo T, Taniguchi S. Exercise capacity after lobectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(3): 398-401.
82. Lammi MR, Marchetti N, Barnett S, Criner GJ. Heterogeneity of lung volume reduction surgery outcomes in patients selected by use of evidence-based criteria. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(6): 1905-1911.
83. Lederer DJ, Thomashow BM, Ginsburg ME, Austin JHM, Bartels MN, Yip CK et al. Lung-volume reduction surgery for pulmonary emphysema: improvement in body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after 1 year. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(6): 1434-1438.
84. Liberator C, Shenoy K, Marchetti N, Criner G. The role of lobe selection on FEV1 response in endobronchial valve therapy. *COPD* 2016; 13(4): 477-482.
85. Magnussen H, Kramer MR, Kirsten AM, Marquette C, Valipour A, Stanzel F et al. Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012; 67(4): 302-308.
86. Malthaner RA, Miller JD. Lung volume reduction surgery: results of a Canadian pilot study. *Can J Surg* 2000; 43(5): 377-383.
87. Mattioli G, Buffa P, Granata C, Fratino G, Rossi G, Ivani G et al. Lung resection in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 1998; 13(1): 10-13.
88. McKenna RJ Jr, Brenner M, Fischel RJ, Gelb AF. Should lung volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1331-1338.

89. McKeough ZJ, Alison JA, Bayfield MS, Bye PTP. Supported and unsupported arm exercise capacity following lung volume reduction surgery: a pilot study. *Chron Respir Dis* 2005; 2(2): 59-65.
90. Mercer K, Follette D, Breslin E, Allen R, Hosono A, Volz B et al. Comparison of functional state between bilateral lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation: a six-month followup study. *Int J Surg Investig* 1999; 1(2): 139-147.
91. Meyers BF, Yusen RD, Guthrie TJ, Patterson GA, Lefrak SS, Davis GE et al. Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(3): 829-835.
92. Miao JB, Hou SC, Li H, Hu B, Wang TY. Clinical study of inflammatory factors in sputum induced early after lung volume reduction surgery. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(18): 1796-1799.
93. Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Cox G, Higgins D, Stubbing D et al. Lung volume reduction for emphysema and the Canadian Lung Volume Reduction Surgery (CLVR) Project. *Can Respir J* 1999; 6(1): 26-32.
94. Mineo D, Ambrogi V, Frasca L, Cufari ME, Pompeo E, Mineo TC. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on glycolipidic hormones. *Chest* 2008; 134(1): 30-37.
95. Mineo D, Ambrogi V, Lauriola V, Pompeo E, Mineo TC. Recovery of body composition improves long-term outcomes after lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2010; 36(2): 408-416.
96. Mineo TC, Pompeo E. Long-term results of tailored lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Clin Ter* 2007; 158(2): 127-133.
97. Mineo TC, Pompeo E, Rogliani P, Villaschi S, Pistolese C, Simonetti G. Thoracoscopic reduction pneumoplasty for severe emphysema: do pleural adhesions affect outcome? *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47(5): 288-292.
98. Montresor E, Fichera M, Bertrand C, Abrescia F, Modena S, Briani F et al. Bullous emphysema of the lung (our experience) [Italienisch]. *Chir Ital* 1989; 41(4-6): 180-191.
99. Munro PE, Bailey MJ, Smith JA, Snell GI. Lung volume reduction surgery in Australia and New Zealand: six years on; registry report. *Chest* 2003; 124(4): 1443-1450.
100. Narsingam S, Bozarth AL, Abdeljalil A. Updates in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med* 2015; 127(7): 758-770.
101. Nathan SD, Edwards LB, Barnett SD, Ahmad S, Burton NA. Outcomes of COPD lung transplant recipients after lung volume reduction surgery. *Chest* 2004; 126(5): 1569-1574.
102. Naunheim KS, Hazelrigg SR, Kaiser LR, Keenan RJ, Bavaria JE, Landreneau RJ et al. Risk analysis for thoracoscopic lung volume reduction: a multi-institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(6): 673-679.

103. Naunheim KS, Kaiser LR, Bavaria JE, Hazelrigg SR, Magee MJ, Landreneau RJ et al. Long-term survival after thoracoscopic lung volume reduction: a multiinstitutional review. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2026-2031.
104. Nielsen K, Gottlieb M, Colella S, Saghir Z, Larsen KR, Clementsen PF. Bronchoscopy as a supplement to computed tomography in patients with haemoptysis may be unnecessary. *Eur Clin Respir J* 2016; 3: 31802.
105. O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Criner GJ. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115(1): 75-84.
106. Oey IF, Lau K, Waller D. An initial experience with a synthetic self-adhesive patch (tissuepatch3) in video-assisted thoracoscopic lung volume reduction surgery (VAT LVRS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(Suppl 1): S12.
107. Oey IF, Morgan MDL, Spyt TJ, Waller DA. Staged bilateral lung volume reduction surgery: the benefits of a patient-led strategy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 846-852.
108. Oey IF, Waller DA, Bal S, Singh SJ, Spyt TJ, Morgan MDL. Lung volume reduction surgery: a comparison of the long term outcome of unilateral vs. bilateral approaches. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(4): 610-614.
109. Ono M, Shindo G, Yagyuu K, Furuse A, Teramoto N, Fukuchi Y. Successful surgical repair of emphysematous giant bullae of the elderly with severely depressed pulmonary function [Japanisch]. *Kyobu Geka* 1993; 46(13): 1166-1169.
110. Orre L, Ivert T. Lung volume reduction surgery must be performed on strict indications, Swedish experiences confirm report on negative results in some patients [Schwedisch]. *Lakartidningen* 2002; 99(43): 4271-4273.
111. Palla A, Desideri M, Rossi G, Bardi G, Mazzantini D, Mussi A et al. Elective surgery for giant bullous emphysema: a 5-year clinical and functional follow-up. *Chest* 2005; 128(4): 2043-2050.
112. Park TS, Hong Y, Lee JS, Oh SY, Lee SM, Kim N et al. Bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valve in advanced emphysema: the first Asian report. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10(1): 1501-1511.
113. Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88(5): 389-398.
114. Pompeo E, Mineo TC. Long-term outcome of staged versus one-stage bilateral thoracoscopic reduction pneumoplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(4): 627-633.
115. Pompeo E, Mineo TC. Two-year improvement in multidimensional body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after nonresectional lung volume reduction surgery in awake patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(6): 1862-1869.

116. Pompeo E, Mineo TC. Awake thoracoscopic bullaplasty. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(Suppl 1): S26.
117. Pompeo E, Mineo TC. Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anaesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(Suppl 2): S73.
118. Pompeo E, Tacconi F, Frasca L, Mineo TC. Awake thoracoscopic bullaplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(6): 1012-1017.
119. Pompeo E, Tacconi F, Mineo TC. Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(4): e51-e58.
120. Porter SH, Ruffin RE, Pfitzner J, Peacock M, Southcott AM, Homan S. Videoscopic lung volume reduction surgery in an Australian public teaching hospital. *Aust N Z J Med* 2000; 30(2): 202-208.
121. Provencher S, Deslauriers J. Late complication of bovine pericardium patches used for lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(6): 1059-1061.
122. Puc MM, Sonnad SS, Shrager JB. Early outcomes after bilateral thoracoscopy versus median sternotomy for lung volume reduction. *Innovations (Phila)* 2010; 5(2): 97-102.
123. Refaely Y, Dransfield M, Kramer MR, Gotfried M, Leeds W, McLennan G et al. Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 20-27.
124. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest* 2007; 131(4): 1108-1113.
125. Roviario GC, Varoli F, Vergani C, Maciocco M. State of the art in thoracoscopic surgery: a personal experience of 2000 videothoracoscopic procedures and an overview of the literature. *Surg Endosc* 2002; 16(6): 881-892.
126. Sciruba FC, Chandra D, Bon J. Bronchoscopic lung volume reduction in COPD lessons in implementing clinically based precision medicine. *JAMA* 2016; 315(2): 139-141.
127. Senbaklavaci O, Wisser W, Jandrasits O, Ozpeker C, Wolner E, Klepetko W. Ergebnisse der lungenvolumenreduzierenden Operation bei diffusem Lungenemphysem. *Chirurg* 1999; 70(8): 909-914.
128. Serna DL, Brenner M, Osann KE, McKenna RJ Jr, Chen JC, Fischel RJ et al. Survival after unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(6): 1101-1109.
129. Sexton P, Garrett JE, Rankin N, Anderson G. Endoscopic lung volume reduction effectively treats acute respiratory failure secondary to bullous emphysema. *Respirology* 2010; 15(7): 1141-1145.

130. Shah PL, Herth FJ, Van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med* 29.09.2016 [Epub ahead of print].
131. Sharafkhaneh A, Goodnight-White S, Officer TM, Rodarte JR, Boriek AM. Altered thoracic gas compression contributes to improvement in spirometry with lung volume reduction surgery. *Thorax* 2005; 60(4): 288-292.
132. Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schäfer H, Hellmann A, Herth FJ. A long-term follow-up investigation of endobronchial valves in emphysema (the LIVE Study): study protocol and six-month interim analysis results of a prospective five-year observational study. *Respiration* 2016; 92(2): 118-126.
133. Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, Blaas S, Deslee G, Gesierich W et al. Bronchoscopic coil treatment for patients with severe emphysema: a meta-analysis. *Respiration* 2015; 90(2): 136-145.
134. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJF, Kerstjens HAM. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142(3): 574-582.
135. Soon SY, Saidi G, Ong MLH, Syed A, Codispoti M, Walker WS. Sequential VATS lung volume reduction surgery: prolongation of benefits derived after the initial operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(1): 149-153.
136. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009; 19(2): 247-253.
137. Sugi K, Kaneda Y, Murakami T, Esato K. The outcome of volume reduction surgery according to the underlying type of emphysema. *Surg Today* 2001; 31(7): 580-585.
138. Tacconi F, Pompeo E, Mineo TC. Duration of air leak is reduced after awake nonresectional lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(5): 822-828.
139. Tee A. Re-emergence of chronic obstructive pulmonary disease: it is time to think COPD differently. *Singapore Med J* 2013; 54(12): 673-677.
140. Teschler H, Stamatis G. NETT bestätigt klare Überlebensvorteile durch Lungenvolumenreduktion beim apikal betonten Emphysem mit eingeschränkter Belastungskapazität. *Pneumologie* 2003; 57(7): 361-362.
141. Thomas P, Massard G, Porte H, Doddoli C, Ducrocq X, Conti M. A new bioabsorbable sleeve for lung staple-line reinforcement (FOREseal): report of a three-center phase II clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(6): 880-885.
142. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N et al. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11(1): 1245-1259.

143. Travaline JM, Furukawa S, Kuzma AM, O'Brien GM, Criner GJ. Bilateral apical vs nonapical stapling resection during lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 114(4): 981-987.
144. Tutic M, Ullrich E, Kestenholz P, Opitz I, Russi EW, Weder W. Risk of lung volume reduction surgery in an established program. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(Suppl 1): S57.
145. Valipour A, Slebos DJ, De Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ et al. Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema; potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014; 87(6): 513-521.
146. Van Agteren JEM, Hnin K, Carson KV, Grosser D, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (4): CD012158.
147. Vaughan P, Oey IF, Steiner MC, Morgan MDL, Waller DA. A prospective analysis of the inter-relationship between lung volume reduction surgery and body mass index. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(6): 839-842.
148. Vejlsted H, Halkier E. Surgical improvement of patients with pulmonary insufficiency due to localized bullous emphysema or giant cysts. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33(6): 335-336.
149. Wakabayashi A. Unilateral thoracoscopic laser pneumoplasty of diffuse bullous emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5(4): 833-850.
150. Weder W, Tutic M, Lardinois D, Jungraithmayr W, Hillinger S, Russi EW et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1): 229-236.
151. Weinstein MS, Martin UJ, Crookshank AD, Chatila W, Vance GB, Gaughan JP et al. Mortality and functional performance in severe emphysema after lung volume reduction or transplant. *COPD* 2007; 4(1): 15-22.
152. Wesseling G. Bronchoscopic lung volume reduction for COPD: not a real solution after all [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016; 160(37): D650.
153. Wilkens H, Demertzis S, König J, Leitnaker CK, Schäfers HJ, Sybrecht GW. Lung volume reduction surgery versus conservative treatment in severe emphysema. *Eur Respir J* 2000; 16(6): 1043-1049.
154. Wisser W, Senbaklavaci O, Ozpeker C, Ploner M, Wanke T, Tschernko E et al. Is long-term functional outcome after lung volume reduction surgery predictable? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(6): 666-672.
155. Wisser W, Tschernko E, Senbaklavaci O, Kontrus M, Wanke T, Wolner E et al. Functional improvement after volume reduction: sternotomy versus videoendoscopic approach. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(3): 822-827.

156. Young J, Fry-Smith A, Hyde C. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. *Thorax* 1999; 54(9): 779-789.

157. Yu H, Wang L, Wu Z, Yang Z. Status of and prospects for bronchoscopic lung volume reduction for patients with severe emphysema. *Biosci Trends* 2016; 10(5): 344-356.

158. Zoumot Z, LoMauro A, Aliverti A, Nelson C, Ward S, Jordan S et al. Lung volume reduction in emphysema improves chest wall asynchrony. *Chest* 2015; 148(1): 185-195.

E6

1. Amin S, Abrazado M, Storer T, Cooper CB. Changes in dynamic hyperinflation and dead space ventilation after bronchial valve placement. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): A3579.

2. Armstrong HF, Dussault NE, Thirapatarapong W, Bartels MN. Does lung volume reduction surgery improve ventilatory efficiency? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1): A4321.

3. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical. A systematic review of lung volume reduction surgery. Stepney: ASERNIP -S; 1999.

4. Babidge W. A systematic review of lung volume reduction surgery (update and re-appraisal). Stepney: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical; 2000.

5. Bartels MN, Gerardo RE, Layton AM, Downey JA, Demeersman RE. Effects on ventilation of lung volume reduction surgery in emphysema. *FASEB J* 2009; 23(Suppl): 955.10.

6. Benzo R, Heinzer R, Kaplan R, Martinez F, Wise R, Make B et al. Effect of lung volume reduction surgery (LVRS) on the decline of health related quality of life (HRQL). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 2(Abstract Issue): A812.

7. Coxson HO, Springmeyer S, Nader DA, Elstad MR, Chan A, Gonzalez X. Bronchial valve treatment of emphysema: lung volume reduction in a double-blind randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(1): A2903.

8. Daies MG, Koyama H, Hensel DM, Pastorino U, Pepper J, Goldstraw P et al. Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema: results of a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A585.

9. Dolmage TE, Goldstein RS, Todd TR, Guyatt G, Rooy S, Krip B et al. The influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on exercise in patients with COPD [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.

10. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heußel CP, Herth FJF. Unilateral vs. bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema: a comparative randomised case study [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
11. Elstad MR, Nader D, Ninane V, Gonzalez X, Springmeyer SC. Bronchial valve treatment of emphysema-reducing pneumothorax by allowing collateral ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5856.
12. Ernst A, Herth FJ, McLennaan G, Kovitz KL, Marquette C, Goldin J. Contribution of technical success of valve placement to functional outcome in endobronchial lung volume reduction [Poster]. American Thoracic Society International Conference; 16.-21.05.2008; Toronto, Kanada.
13. Ferrer NB, Marmay AJ, Gaughan JP, DeCamp M, Krasna M, Mosenifar Z. Changes in respiratory muscle strength after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5422.
14. Goldstein RS, Todd TRJ, Keshavjee S, Dolmage TE, Rooy S, Guyatt GH et al. The influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
15. Goldstraw P, Davies MG, Koyama H, Hansell DM, Bott J, Argent P et al. Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema: results of a randomised, controlled trial. *Thorax* 1999; 54(Suppl 3): A4.
16. Goodnight White S, Jones JW, Baaklini WA, Soltero E, Smithwick P, Sharafkhaneh A et al. Lung volume reduction surgery (LVRS) in patients with severe emphysema: 1 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A486.
17. Herth FJ, Marquette C, Ernst A, Gasparini S, Valipour A, Criner GJ et al. Endobronchial valves for emphysema palliation trial: the Euro vent trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): A1566.
18. Hopkins P, Chambers D, Carle A, Holsworth L, Westall G, Snell G. Vapor trial: 12 months efficacy and safety following endoscopic thermal vapor ablation (intervaportm) for heterogeneous emphysema. *Respirology* 2012; 17(Suppl 1): 15.
19. Hopkins P, Lowe N, Chambers D, Williams T, Westall G, Carle A. The vapor dose effect of bronchoscopic thermal vapor ablation in patients with upper lobe predominant emphysema. *Respirology* 2011; 16(Suppl s1): 14.
20. Institute for Clinical Systems Improvement. Lung volume reduction surgery for emphysema. Bloomington: ICSI; 2003.

21. Kim V, Criner G, Chatila W, Martin U, Krachman S. Effects of lung volume reduction surgery (LVRS) on the correlation between awake gas exchange and nocturnal oxygenation in patients with severe emphysema [Poster]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
22. Kretschman D, Kim V, DeCamp M, Gaughan J, Criner GJ. Improved ventilatory efficiency (VE/VCO₂) after LVRS is associated with weight gain. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5176.
23. Lopez-Porrás M, Congregado M, Moreno-Merino S, Trivino A, Cozar F, Gallardo G et al. Comparative study of staple-line buttress in preventing air leaks. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(Suppl 1): S30.
24. Martínez FJ, Andrel A, Benditt J, Naunheim K, Criner G, Make B et al. Six month change in modified BODE (mBODE) predicts mortality after lung volume reduction surgery (LVRS). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(Abtract Issue): A118.
25. Martínez FJ, Andrel A, Benditt J, Naunheim K, Make B, Criner G et al. Change in modified BODE (mBODE) in severe emphysema patients treated medically or with lung volume reduction surgery (LVRS). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(Abtract Issue): A119.
26. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT, Bayfield MS. The effect of lung volume reduction surgery (LVRS) on arm exercise capacity and resting energy expenditure [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
27. Mysore S, Tiong LU, Carson KV, Hensley MJ, Smith BJ, Davies H. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema: a Cochrane meta-analysis. *Respirology* 2013; 18(Suppl s2): 19.
28. Ninane V. European multicenter blinded and randomized study design to evaluate the effectiveness of bronchoscopic airway valve placement for the treatment of advanced emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30(Suppl 51): 106s.
29. Ninane V, Bezzi M, Geltner C, Gottlieb J, Seijo L, Munavvar M et al. The European multicenter, single blinded and randomized study of bronchial valves for the treatment of advanced emphysema: procedural results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5164.
30. Ninane V, Bezzi M, Geltner C, Gottlieb J, Seijo L, Munavvar M et al. Initial safety evaluation of a European multicenter, single blinded and randomized study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A1498.
31. Ninane V, Geltner C, Gottlieb J, Welte T, Rosell A, Seijo L et al. Update on the European multicenter, blinded and randomized study of bronchoscopic placement of valves for the treatment of severe emphysema [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 04.-08.10.2008; Berlin, Deutschland.

32. Ramsey SD, Kaplan RM, Schwartz JS. Economic analysis of lung volume reduction surgery as part of the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A786.
33. Robbins HY, Bulman WA, Jellen PA, Brogan FL, Ginsburg ME, Sonett J. Improved outcomes after lung volume reduction after NETT. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5417.
34. Slebos DJ, Shah PL, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K, Russell ME et al. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: proof of initial bronchoscopic lung volume reduction [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
35. Slebos DJ, Shah PL, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K, Russell ME et al. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: CT analysis shows stent-based regional changes mediate early benefit & later loss [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
36. Stanzel F, Gesierich W, Hetzel M, Deslee G, Kessler R, Witt C et al. 12-month effectiveness data in 85 patients treated bilaterally with LVRC. *Chest* 2012; 142(4 Suppl 1): 743A.
37. Stein K. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. London: Bazian; 2002.
38. Sybrecht GW, Shah P, Slebos DJ, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K. First release of EASE (Exhale Airway Stents for Emphysema) randomized trial of airway bypass in homogeneous emphysema [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
39. Sybrecht GW, Shah P, Slebos DJ, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: safety and procedural outcomes for airway bypass [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
40. Voelker KG, Horiuchi TK, Ferreira GJ, Morgan KJ, Olajide A. Airway bypass for severe homogenous emphysema: initial experience in one U.S. center. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(Meeting Abstracts): A4390.
41. Washko GR, Abu Hijleh MA, Berkowitz D, Bezzi M, Bhatt SP, Cases E. Results of the ASPIRE endoscopic lung volume reduction trial at study termination. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(1): A6562.
42. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Reilly JJ. The effect of lung volume reduction surgery on acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Poster]. American Thoracic Society 103rd International Conference; 18.-23.05.2007; San Francisco, USA.
43. Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Caudhuri R, Singh S, Bicknell S. 6 and 12 month outcomes following RePneu bronchoscopic lung volume reduction coil treatment. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 464s.

44. Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Chaudhuri R, Bicknell S, Hopkinson N et al. Randomized controlled trial of RePneu endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET). *Chest* 2012; 142(4 Suppl 1): 1024A.
45. Zoumot Z, Kemp S, Chaudhuri R, Caneja C, Bicknell S, Hopkinson N et al. Outcomes of the RePneu endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (reset) trial. *Thorax* 2012; 67(Suppl 2): A27-A28.
46. Zoumot Z, Kemp SV, Caneja C, Hopkinson NS, Singh S, Shah PL. Preliminary medium-term follow-up data from a single centre experience of a randomised controlled crossover study of the lung volume reduction coils. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1): A3583.

E7

1. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(3): 518-528.
2. Benzo R, Farrell MH, Chang CCH, Martinez FJ, Kaplan R, Reilly J et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(3): 239-246.
3. Blough DK, Ramsey S, Sullivan SD, Yusen R. The impact of using different imputation methods for missing quality of life scores on the estimation of the cost-effectiveness of lung-volume-reduction surgery. *Health Econ* 2009; 18(1): 91-101.
4. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciruba FC, Decamp MM et al. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 937-946.
5. Chandra D, Wise RA, Kulkarni HS, Benzo RP, Criner G, Make B et al. Optimizing the 6-min walk test as a measure of exercise capacity in COPD. *Chest* 2012; 142(6): 1545-1552.
6. Criner GJ, Scharf SM, Falk JA, Gaughan JP, Sternberg AL, Patel NB et al. Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 253-260.
7. Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 393-405.
8. De Wolf J, Bonnette P, Sage E, Hamid A. What place for lung volume reduction surgery for emphysema? [Französisch]. *Rev Mal Respir* 18.07.2016 [Epub ahead of print].
9. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, Krasna MJ, Wood DE, Meli YM et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 197-206.

10. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, Make BJ, Scirba FC, McCormack MC et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2008; 134(3): 497-506.
11. Edwards MA, Hazelrigg S, Naunheim KS. The National Emphysema Treatment Trial: summary and update. *Thorac Surg Clin* 2009; 19(2): 169-185.
12. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT et al. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2345-2353.
13. Hensley M, Coughlan JL, Gibson P. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001001.
14. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Erratum: "Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis" (*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 481-491). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 685.
15. Kaplan RM, Ries AL, Reilly J, Mohsenifar Z. Measurement of health-related quality of life in the national emphysema treatment trial. *Chest* 2004; 126(3): 781-789.
16. Kaplan RM, Sun Q, Naunheim KS, Ries AL. Long-term follow-up of high-risk patients in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(5): 1782-1789.
17. Kaplan RM, Sun Q, Ries AL. Quality of well-being outcomes in the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2015; 147(2): 377-387.
18. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM Jr, Criner GJ. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(11): 1109-1116.
19. Leroy S, Marquette CH. VENT: international study of bronchoscopic lung volume reduction as a palliative treatment for emphysema [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2004; 21(6 Pt 1): 1144-1152.
20. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Bollero P, Mineo D, Nofroni I. Body weight and nutritional changes after reduction pneumoplasty for severe emphysema: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(4): 660-667.
21. Mohsenifar Z, Lee SM, Diaz P, Criner G, Scirba F, Ginsburg M et al. Single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a predictor of PaO₂, maximum work rate, and walking distance in patients with emphysema. *Chest* 2003; 123(5): 1394-1400.
22. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the national emphysema treatment trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Cardpulm Rehabil* 2000; 20(1): 24-36.

23. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, DeCamp MM Jr, Ginsburg ME, McKenna RJ Jr et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(1): 43-53.
24. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(4): 784-790.
25. Sanchez PG, Kucharczuk JC, Su S, Kaiser LR, Cooper JD. National Emphysema Treatment Trial redux: accentuating the positive. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(3): 564-572.
26. Sutherland ER, Make BJ. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *COPD* 2005; 2(1): 137-141.
27. Valipour A, Herth FJF, Burghuber OC, Criner G, Vergnon JM, Goldin J et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 387-396.
28. Washko GR, Martinez FJ, Hoffman EA, Loring SH, Estepar RSJ, Diaz AA et al. Physiological and computed tomographic predictors of outcome from lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(5): 494-500.
29. Zoumot Z, Kemp SV, Singh S, Bicknell SR, McNulty WH, Hopkinson NS et al. Endobronchial coils for severe emphysema are effective up to 12 months following treatment: medium term and cross-over results from a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122656.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E5

1. Bloch KE, Georgescu CL, Russi EW, Weder W. Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(5): 845-854.
2. Brantigan OC. The surgical treatment of pulmonary emphysema. *W V Med J* 1954; (5): 283-285.
3. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, Polkey MI, Dusmet M, Lim E et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med* 2014; 14(2): 122-127.
4. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1319-1329.
5. Fiorelli A, Petrillo M, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Frongillo E, De Felice A et al. Quantitative assessment of emphysematous parenchyma using multidetector-row computed tomography in patients scheduled for endobronchial treatment with one-way valvesdagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(2): 246-255.

6. Gelb AF, Zamel N, McKenna RJ Jr, Brenner M. Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 945-951.
7. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19(4): 524-530.
8. Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, Valipour A, Ernst A, Criner GJ et al. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014; 87(6): 485-491.
9. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1259-1266.
10. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 302-308.
11. Herth FJ, Ernst A, Baker KM, Egan JJ, Gotfried MH, Hopkins P et al. Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 397-405.
12. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal). *Respiration* 2011; 82(1): 36-45.
13. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ et al. Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration* 2014; 88(1): 52-60.
14. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012; 142(5): 1111-1117.
15. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema. *Chest* 2013; 144(5): 1677-1680.
16. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1984-1990.
17. Mineo TC, Pompeo E, Mineo D, Ambrogi V, Ciarapica D, Polito A. Resting energy expenditure and metabolic changes after lung volume reduction surgery for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(4): 1205-1211.

18. National Institute for Clinical Excellence. Lung volume reduction surgery for advanced emphysema: understanding NICE guidance; information for people considering the procedure, and for the public; information from Interventional Procedure Guidance 114. London: NICE; 2005. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg114/resources/lung-reduction-volume-surgery-for-advanced-emphysema-304015645>.
19. Park TS, Hong Y, Lee JS, Lee SM, Seo JB, Oh YM et al. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valves in patients with heterogeneous emphysema: report on the first Asian cases. *J Korean Med Sci* 2014; 29(10): 1404-1410.
20. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT, Valipour A. Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *GMS Health Technol Assess* 2014; 10: Doc01.
21. Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J III, Ferson PF et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1095-1099.
22. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1326-1333.
23. Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, Thomson KR, Kalff V, Smith JA et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003; 124(3): 1073-1080.
24. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 1993-1998.
25. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna RJ Jr, Ost DE et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79(3): 222-233.
26. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361(9361): 931-933.
27. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De GT, D'Andrilli A et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39(5): 1084-1089.
28. Venuta F, De GT, Rendina EA, Ciccone AM, Diso D, Perrone A et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 411-416.
29. Votruba J, Collins J, Herth FJ. Successful treatment of ventilator dependent emphysema with Chartis treatment planning and endobronchial valves. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2(8): 285-287.

E6

1. Davey C, Zoumot Z, McNulty W, Jordan S, Carr DH, Rubens M et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (BeLieVeR- HIFi). *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): Abstract 1773.
2. Deslee G, Blaas S, Gesierich W, Herth F, Hetzel J, Marquette CH et al. Lung volume reduction coil (LVRC) treatment is safe and effective in heterogeneous and homogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 2289.
3. Gesierich W, Kraft M, Behr J. Pneumothorax in treatment of severe emphysema with endobronchial valves. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P3703.
4. Gompelmann D, Eberhardt R, Goldin J, Slebos DJ, Gesierich W, Pfeifer M et al. Endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Coil-Implantation bei Patienten mit schwerem heterogenem Lungenemphysem und inkompletten Fissuren: eine retrospektive Analyse. *Pneumologie* 2012; 66(Suppl 1): 428.
5. Gompelmann D, Herth FJ, Heussel CP, Hoffman H, Dienemann H, Eberhard R. Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie. *Pneumologie* 2014; 68(Suppl 1): V454.
6. Herth F, Raffy P, Schuhmann M, Oguz I, Gompelmann D, Eberhardt R. CT predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment: comparison with chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(Meeting Abstracts): A2432.
7. Herth FJ, Eberhard R, Ernst A, Snell G, Ficker JH, Wagner M et al. The efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) in patients with upper lobe emphysema: the impact of heterogeneity of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(Meeting Abstracts): A5167.
8. Hetzel M, Bartscher E, Merk T, Muradov A, Willems P, Veitshans S et al. Reversibilität der Implantation von RePneu Coils. *Pneumologie* 2013; 67(Suppl 1): 314.
9. Hopkins P, Herth F, Snell G, Baker K, Witt C, Gotfried M et al. Associations among one-year efficacy outcomes following endoscopic thermal vapor ablation (InterVaporT) for heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 40(Suppl 56): 4725.
10. Hornemann K, Gompelmann D, Herth F, Heussel CP, Hoffman H, Eberhardt R. Lung volume reduction surgery (LVRS) after endoscopic lung volume reduction (ELVR) in severe emphysema: a case series. *Eur Respir J* 2012; 40(Suppl 56): 2945.
11. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Kaukel P, Heussel CP et al. Severe heterogeneous emphysema treated unilaterally with endobronchial coils in patients with bilaterally incomplete fissures: aiming for long lasting endoscopic lung volume reduction (ELVR); is effectiveness sustained at one year follow-up? *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P3706.
12. Marchetti N, Krahnke J, Kaufman T, Chandra D, Herth F, Shah PL et al. Treatment of advanced homogenous emphysema with endobronchial coils compared to NETT subjects who received LVRS or medical therapy. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): 4638.

13. McNulty W, Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Shah PL. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation (BIABI) for the treatment of severe bullous emphysema. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): 1776.

E7

1. Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88(5): 389-398.

A7 Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen

Tabelle 232: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie / systematische Übersicht	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Eberhardt 2012	<ul style="list-style-type: none"> Wie viele Patienten in der Gruppe mit bilateraler BLVR mit Ventilen verbesserten sich um > 1 Punkt beim mMRC beziehungsweise > 8 Punkte beim SGRQ? 	ja	Zusendung der Daten
Fishman 2003 (NETT)	<ul style="list-style-type: none"> Bitte um Studienprotokoll und vollständigen Studienbericht 	nein	-
	<ul style="list-style-type: none"> Wie wurde gewährleistet, dass die Behandlungszuteilung verdeckt war? 	ja	Die Behandlungszuteilung war in einer Software verschlüsselt und wurde erst nach Feststellung der Eignung des jeweiligen Patienten offengelegt.
Herth 2016 (STEP-UP)	<ul style="list-style-type: none"> Wie wurde gewährleistet, dass die Behandlungszuteilung verdeckt war? 	ja	Das Unternehmen, seine Vertreter und die untersuchenden und behandelnden Personen waren hinsichtlich des Randomisierungsschemas verblindet.
Miller 2006 (CLVR)	<ul style="list-style-type: none"> Wie wurden die qualitätsadjustierten Werte berechnet? 	nein	-
NTR2876 (STELVIO)	<ul style="list-style-type: none"> Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden? 	ja	Zusendung eines Abstracts mit Ergebnissen und der Information, dass das Manuskript mit den Ergebnissen der Studie zur Veröffentlichung eingereicht wurde
NCT01457833	<ul style="list-style-type: none"> Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden? 	ja	Das Follow-up ist noch nicht erreicht, weshalb noch keine Daten vorliegen.
Goodnight 2001/ NCT00018525	<ul style="list-style-type: none"> Wann kann mit einer Vollpublikation der Studie Goodnight 2001 gerechnet werden? Handelt es sich bei Goodnight 2001 und NCT00018525 um die gleiche Studie? 	nein	-
Tiong 2006	<ul style="list-style-type: none"> Aus welcher NETT-Publikation wurde geschlossen, dass die Behandlungszuteilung der NETT adäquat war? 	nein	-
NCT01528267	<ul style="list-style-type: none"> Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden? 	nein	-
<p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; NETT: National Emphysema Treatment Trial; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

A8 Suchstrategien

A8.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2016 November 11

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [147] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Wong [147] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Lung Emphysema/
2	Emphysema/
3	emphysema*.ti,ab.
4	or/1-3
5	Lung Resection/
6	Bronchoscopy/
7	Thorax Surgery/
8	Lung Emphysema/su, th
9	Emphysema/su, th
10	Drug Eluting Stent/
11	(lung* adj3 reduction*).ti,ab.
12	bronchoscop*.ti,ab.
13	or/5-12
14	"lung volume reduction*".ti.
15	(random* or double-blind*).tw.
16	placebo*.mp.
17	or/15-16
18	meta analysis*.mp.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	(4 and 13) or 14
23	22 and (17 or 21)
24	23 not MEDLINE*.cr.
25	24 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 9, 2016,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 1 2016,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 09, 2016,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 11, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [147] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [148] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pulmonary Emphysema/
2	*Emphysema/
3	emphysema*.ti,ab.
4	or/1-3
5	Pneumonectomy/
6	Bronchoscopy/
7	Thoracic Surgery, Video-Assisted/
8	*Pulmonary Emphysema/su, th
9	*Emphysema/su, th
10	*Drug-Eluting Stents/
11	*"Prostheses and Implants"/
12	(lung* adj3 reduction*).ti,ab.
13	bronchoscop*.ti,ab.
14	or/5-13
15	lung volume reduction*.ti.
16	randomized controlled trial.pt.
17	controlled clinical trial.pt.
18	randomized.ab.
19	placebo.ab.
20	drug therapy.fs.
21	randomly.ab.
22	trial.ab.

#	Searches
23	groups.ab.
24	or/16-23
25	exp animals/ not humans.sh.
26	24 not 25
27	meta analysis.mp.pt.
28	search*.tw.
29	review.pt.
30	or/27-29
31	or/26,30
32	(4 and 14) or 15
33	and/31-32

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search emphysema*[tiab]
#2	Search (lung*[tiab] AND reduction*[tiab])
#3	Search bronchoscop*[tiab]
#4	Search lung volume reduction*[ti]
#5	Search (#1 AND (#2 OR #3)) OR #4
#6	Search #5 not medline[sb]
#7	Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti]
#8	Search search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab]
#9	Search #6 AND (#7 OR #8)

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 11 of 12, June 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, June 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, April 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] this term only
#2	MeSH descriptor: [Emphysema] this term only
#3	emphysema*:ti,ab
#4	emphysema*
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	MeSH descriptor: [Pneumonectomy] this term only
#8	MeSH descriptor: [Bronchoscopy] this term only
#9	MeSH descriptor: [Thoracic Surgery, Video-Assisted] this term only
#10	MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
#11	MeSH descriptor: [Emphysema] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
#12	MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] this term only
#13	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] this term only
#14	(lung* near/3 reduction*):ti,ab
#15	bronchoscop*:ti,ab
#16	(lung* near/3 reduction*)
#17	bronchoscop*
#18	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #16 or #17
#20	lung volume reduction:ti
#21	(#5 and #18) or #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#22	(#5 and #18) or #20 Publication Year from 2015 to 2016, in Trials
#23	(#6 and #19) or #20 Publication Year from 2015 to 2016, in Other Reviews and Technology Assessments

A8.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
emphysema AND ("lung volume reduction" OR valve OR "Drug-Eluting Stent" OR aerializeal)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
emphysema AND lung volume reduction
emphysema AND valve
emphysema AND Drug Eluting Stent
emphysema AND aerializeal

A9 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

A9.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Mathes, Tim ⁵	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Pieper, Dawid ⁵	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Stoelben, Erich ⁵	nein	nein	nein	ja	ja	nein

⁵ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁶, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁶, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.