



Spitzenverband

GKV-Spitzenverband Mittelstraße 51 10117 Berlin

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Diedrich Bühler

Abteilung Medizin

Ansprechpartner/-in: Dr. Diedrich Bühler
Referatsleiter Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302
Fax: 030 206288-81302

Diedrich.buehler@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 10063 Berlin
Mittelstraße 51 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

Antrag zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V

Berlin, 27.03.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir den Antrag auf Bewertung der im nachfolgenden Text genannten Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei Patientinnen und Patienten mit einem Lungenemphysem bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung im Stadium III und IV auf Rechtsgrundlage von § 137c SGB V.

Methoden

Darstellung des Krankheitsbildes

Die Lebenszeitprävalenz einer chronischen Bronchitis liegt für Männer bei 7,5 %, für Frauen bei 10,4 %. Die Ein-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2010 für Männer bei 3,7 %, für Frauen bei 5,5 %, wobei eine Abhängigkeit vom Alter besteht. (Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2012) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«.) Eine der Spätfolgen einer chronischen Bronchitis ist ein Lungenemphysem. Hierbei kommt es aufgrund der erschwerten Ausatmung bei Verengung der Bronchien und Bronchiolen zu einer Überblähung und zum Platzen von Lungenbläschen, so dass es mitunter zu großen, funktionsuntüchtigen Emphysemlasen (konfluierte geplatze Lungenbläschen) kommt. Hierdurch wird die Ein- und Ausatmung zusätzlich stark behindert. 2010 sind in Deutschland über 4.500 Patientinnen und Patienten wegen eines Emphysems stationär behandelt worden. Das Lungenemphysem geht mit einer gegenüber der Normalbevölkerung verminderten Lebenserwartung einher, das Sterbealter liegt etwa zwischen 65 und 78 Jahren (GBE, Abfrage am 04.02.2013). Von allen Patienten, die an einem schweren Emphysem (forciertes expiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde [FEV1] <35 % des Sollwertes) leiden, versterben innerhalb von 4 Jahren etwa 50 % (GOLD-Emphysem-Staging-Report).

Ein Lungenemphysem zeichnet sich dadurch aus, dass Teile des Lungengewebes überbläht sind und mitunter erhebliche Anteile des Lungenvolumens in Anspruch nehmen, ohne jedoch in vollem Maße am Gasaustausch teilzunehmen. Der Ansatz der lungenvolumenreduzierenden Verfahren ist es, diese überblähten Lungenanteile zu verkleinern, um auf diese Weise mehr Platz für die noch funktionsfähigen Anteile zu schaffen und so die Atmung und den Gasaustausch zu verbessern. Hierbei ist die Erwartung an die endobronchialen Verfahren, dass sie aufgrund ihrer geringeren Invasivität gegenüber den chirurgischen Methoden schonender seien.

Derzeit werden die folgenden Methoden zur Lungenvolumenreduktion angewandt:

Chirurgische Lungenvolumenreduktion:

Operative Behandlungsmaßnahmen der Emphysemchirurgie umfassen die Bullektomie, bei der einzelne große blasige Veränderungen der Lunge (Bullae), die das benachbarte Gewebe komprimieren, entfernt werden und die Lungenvolumenresektion (lung volume reduction surgery, LVRS). Die LVRS wird unter der Annahme eingesetzt, dass durch die Resektion von emphysematös zerstörten Parenchymanteilen die Hyperinflation reduziert und die Atemmechanik optimiert werden kann.

In einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der chirurgischen gegenüber der konservativen Therapie, der NETT-Studie¹, zeigte sich allerdings in der chirurgisch behandelten Gruppe eine erhöhte 90-Tage-Gesamtsterblichkeit von rund 7,9 % verglichen mit 1,3 % bei konservativer Behandlung und somit eine Unterlegenheit bzw. ein Schaden der chirurgischen gegenüber der konservativen Therapie. Eine Verbesserung durch die Emphysemchirurgie wurde nur in einer post-hoc Subgruppenanalyse bei Patienten beobachtet, die ein ungleich in der Lunge verteiltes (heterogenes), oberlappenbetontes Lungenemphysem aufweisen und in ihrer Belastbarkeit bereits deutlich eingeschränkt waren.

Die chirurgische Lungenvolumenresektion kann stationär zu Lasten der GKV erbracht werden, wird jedoch zu Gunsten der verschiedenen endobronchialen Verfahren zunehmend verlassen. Studien zum direkten Vergleich der chirurgischen Lungenvolumenreduktion gegen eines oder mehrere der endobronchialen Verfahren liegen allerdings nicht vor.

LVR mittels bronchoskopisch eingelegter Ventile, Endobronchial valve (EBV):

Bei diesem Verfahren werden bronchoskopisch Ventile in die Bronchien des am meisten betroffenen Lungenlappens eingesetzt. Inspiratorische Atemluft gelangt nicht mehr in die emphysematösen Abschnitte, Luft kann jedoch weiter abgeatmet werden. Durch Resorptionsatelektasen soll es

¹ National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group (2003) A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-73



zu einer Verkleinerung des erkrankten Lungengebietes kommen. Die Ventile können wieder entfernt werden. Als unerwünschte Wirkung wird eine hohe Verschlussrate nach rund 6 Monaten, eine erhöhte Rate an Pneumothoraces sowie erneuter Lufteinstrom in die therapeutisch verschlossenen Bereiche (kollaterale Belüftung) beschrieben. Es liegt seit 2003 eine CE-Zulassung für das Produkt „Zephyr®“ (Herstellerfirma PulmonX) vor sowie eine Investigational Device Exemption (IDE) der FDA. Auch das Produkt „IBV-Valve“ der Firma Olympus hat eine CE-Zulassung sowie seit 2008 eine Humanitarian Device Exemption (HDE) der FDA für „management of prolonged air leaks“, nicht aber für die Behandlung des Lungenemphysems.

LVR mittels bronchoskopisch eingelegter Metallspulen/Drahtspiralen, „Lung volume reduction coil (LVRC)“:

Das einzige hier bekannte Produkt „RePneu“ ist ein Nitinolcoil, der in Spulen-/Spiralform vorgefertigt wird. Er wird mit dem Implantationsbesteck in gestreckter Form über das Bronchoskop appliziert, nach Freisetzung nimmt er aufgrund elastischer Rückstellkräfte die vorgebogene Form im Bronchus wieder ein und rafft dabei das umliegende pathologische Lungengewebe. An unerwünschten Wirkungen werden unter anderem Entzündungen der Bronchien (Exazerbation der COPD) und der Lunge (Pneumonie), Einriss des Lungengewebes mit der Folge des Lufteinstroms in den Pleuralraum (Pneumothorax) und Blutungen beschrieben. Es liegt seit Oktober 2010 eine CE-Zulassung für das Produkt „RePneu Lung Volume Reduction Coil“ vor. Die US-amerikanische Food And Drug Administration (FDA) hat eine „Investigational Device Exemption“ (IDE) für die abschließliche Anwendung innerhalb von Studien ausgesprochen.

LVR durch bronchoskopische Instillation von Polymerschaum, Polymeric lung volume reduction (PLVR) „polymerische Lungenvolumenreduktion“:

Bei der Lungenvolumenreduktion mittels bronchoskopischer Applikation von Polymerschaum (emphysematous lung sealant; ELS) wird mit Hilfe eines Bronchoskops ein flüssiger Schaum über einen speziellen Katheter in die Lunge eingebracht. Der Schaum wird unmittelbar vor der Applikation aus einer wässrigen Polymerlösung und einem Bindemittel hergestellt. An den zuvor bestimmten Stellen in der Lunge polymerisiert der Schaum und versiegelt so die behandelte Lungenregion. Distal des Verschlusses wird die Luft resorbiert, es bildet sich eine Resorptionsatelektase aus und der betroffene Lungenanteil schrumpft. Die Möglichkeit einer kollateralen Belüftung wird bei dieser Methode als gering angegeben. Es handelt sich um ein irreversibles Verfahren. An unerwünschten Nebenwirkungen werden Lungenentzündungen und Exazerbationen der COPD beschrieben. Seit 2010 verfügt das „AeriSeal-System“ der Firma Aeri Therapeutics über eine CE-Kennzeichnung. Die FDA hat auch hier eine „investigational device exemption“ für die ausschließliche Anwendung innerhalb von Studien ausgesprochen.



Bronchoskopische LVR durch Thermoablation mit Wasserdampf, Bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA):

Bei der bronchoskopischen Thermoablation wird heißer Wasserdampf in zerstörtes Lungengewebe eingebracht und damit ein entzündlicher Reiz induziert. Nach akuter Verletzung des Gewebes kommt es zu einem Reparatur-Prozess mit verstärkter Fibrosierung und Schrumpfung des Lungengewebes. Dieser Prozess führt zu einer Reduktion des Lungenvolumens. Es handelt sich um ein irreversibles Verfahren. An unerwünschten Nebenwirkungen werden gehäufte Lungenentzündungen und Exazerbationen der COPD beschrieben. Eine CE-Zulassung liegt seit 2011 für das Produkt „InterVapor“ (Firma Uptake Medical) vor. Auch dieses Verfahren ist von der FDA nicht generell zugelassen worden. Die FDA hat eine „investigational device exemption“ für die ausschließliche Anwendung innerhalb von Studien ausgesprochen.

Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung

Als Indikation für die Verfahren zur LVR wird vielfach das schwere Lungenemphysem mit einer hochgradigen respiratorischen Insuffizienz (Stadium III-IV) genannt, bei dem durch eine konservative Therapie keine ausreichende Lebensqualität mehr erreicht werden kann. Hinweise für die mögliche Indikationsstellung gibt hierbei eine post hoc durchgeführte Subgruppenbetrachtung der oben genannten NETT-Studie². Diejenigen Patientinnen und Patienten, die bereits vorher eine herabgesetzte körperliche Leistungsfähigkeit von unter 40 Watt (Männer) bzw. unter 25 Watt (Frauen) aufwiesen, profitierten am deutlichsten.

Nutzen, Notwendigkeit

Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Dem hohen Leidensdruck und Therapiebedarf der betroffenen Patientinnen und Patienten bei medikamentös nicht mehr zu verbessernder Luftnot stehen die hohen Komplikationsraten sowohl der chirurgischen als auch der über den endobronchialen Weg durchgeführten lungenvolumenreduzierenden Verfahren gegenüber. Relevante Endpunkte einer Intervention wären vor diesem Hintergrund eine Verbesserung oder Stabilisierung der körperlichen Belastbarkeit, insbesondere sofern damit eine Verbesserung bezüglich der Verrichtungen des täglichen Lebens einhergeht, die Vermeidung von Exazerbationen (Morbidität) und damit auch die Verlängerung des Lebens (Mortalität).

Mit den LVR-Verfahren werden in Bezug auf die Lebensqualität und die Verbesserung des Überlebens hohe Erwartungen verbunden. Ob diese Erwartungen sich – auch angesichts der perioperativen Komplikationsraten – tatsächlich erfüllen, wurde bisher nur sehr unzureichend in verlässlichen Studien untersucht. Es liegen insbesondere auch keine Studien zu einem direkten Vergleich



eines der Verfahren zur LVR gegen die anderen vor, so dass offen bleibt, auf welcher Datenbasis derzeit in einen Fall das eine und in einem anderen Fall das andere Verfahren angewandt wird.

Die Recherche hat ergeben, dass für drei der genannten Verfahren RCTs zum Vergleich gegen ein konservatives Therapiekonzept vorliegen:

Die bereits erwähnte NETT-Studie aus dem Jahr 2003 wurde an über 1.200 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem (FEV1 im Mittel ca. 27 % des Solls und 6-Minuten-Gehstrecke [6 minute walk test, 6 mWT] im Mittel ca. 370 m) durchgeführt². Hier zeigte sich zunächst eine signifikant erhöhte Sterblichkeit der mittels chirurgischer Lungenvolumenresektion (LVR) behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu konservativ behandelten (Op. vs. konservative Therapie: 90-Tages-Sterblichkeit 7,9 % vs. 1,3 %, $p < 0,001$). Aufgrund der signifikant erhöhten Mortalität in einer Interimsanalyse wurden die sogenannten Hochrisikopatientinnen und -patienten herausgenommen bzw. nicht länger rekrutiert ($n=140$ mit einer FEV1 < 20 % des Solls). In einer Subgruppe ($n=290$) derjenigen Patientinnen und Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem plus herabgesetzter körperlicher Belastbarkeit (Def.: < 25 Watt für Frauen bzw. < 40 Watt für Männer) konnte für die LVR-Chirurgie ein Vorteil im Gesamtüberleben gefunden werden, bei gleich guter 90-Tages-Mortalität. Hier wurde auch die größte Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit ermittelt, die allerdings überall etwas zunahm.

In einer weiteren Auswertung des NETT-Studienkollektivs aus dem Jahr 2008³ konnte – nach Herausnahme des Hochrisikokollektivs – eine etwa gleich hohe Exazerbationsrate in operiertem und konservativ behandeltem Kollektiv beobachtet werden. Offen bleibt, ob die gemessenen Effekte in einem patientenrelevanten Bereich liegen, ob sie ausreichend belastbar sind und ob sie als Referenz für die Effekte durch andere LVR-Verfahren gelten können. Darüber hinaus wäre zu klären, ob sich aus der vorliegenden Studie eine umschriebene Indikation ableiten ließe.

Zur LVR durch endobronchiale Ventileinlage liegt ein RCT aus dem Jahr 2010 zur „Zephyr Valve“ vor (US-amerikanische VENT-Studie⁴). Hier wurden insgesamt 312 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD (FEV1 15 – 45 % des Solls und 6-Minuten-Gehstrecke [6mWT] > 140 m) im Verhältnis 2:1 einer endobronchialen Ventileinlage ($n=220$) oder einem konservativen Vorgehen ($n=101$) zufällig zugeteilt. Auch hier zeigte sich eine mäßige Verbesserung von Lungenfunktion (FEV1 Anstieg relativ um 4,3 % an) und Belastbarkeit (6mWT Anstieg um 2,5 % an), allerdings auf Kosten höherer Komplikationsraten in der Interventionsgruppe. Innerhalb der ersten 90 Tage traten hier 7,9 vs. 1,1 % ($p=0,03$) stationär behandlungsbedürftige Exazerbationen und 6,1 % vs. 0 % ($p=0,01$) Blutungen auf.

² National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group (2003) A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-73

³ Washko et al The Effect of Lung Volume Reduction Surgery on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Am J Respir Crit Care Med Vol 177. pp 164-169, 2008

⁴ Sciruba, Ernst, Herth et al. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema N Engl J Med 2010;363:1233-44



In der Europäischen VENT-Studie⁵ lag die Überlegenheit der Interventionsgruppe in einem ähnlichen Bereich der geringen klinischen Relevanz: FEV1 betrug 7 ± 20 % versus 0.5 ± 19 %; $p=0.067$, die Fahrradergonomie bei 2 ± 14 W versus -3 ± 10 W; $p=0.04$ und der St George's Respiratory Questionnaire bei -5 ± 14 Punkte versus 0.3 ± 13 Punkte; $p=0.047$. Ein Score-Unterschied von 4 Punkten wird als klinisch relevant bezeichnet⁶. Die Ergebnissicherheit der gemessenen Effekte bleibt offen, ebenso die Frage, ob es eine Patientengruppe und eine definierte Indikation gibt, bei der eine Ventileinlage der LVR-Chirurgie überlegen wäre oder auch ob es eine definierte nicht-operative Patientengruppe gibt, die von der Ventileinlage profitieren würde.

Ein weiterer RCT zum Vergleich der Ventileinlage zu medikamentöser Therapie mit einer geplanten Fallzahl von $n=50$ (BeLieVeR-HIFI-Study) befindet sich in der Durchführung (ISRCTN 04761234). Die Anlage von Endobronchialventilen erfolgt im Rahmen einer Krankenhausbehandlung unter Abrechnung von Zusatzentgelten.

Zur LVR mittels Einlage von Coils liegen nur Fallserien mit kleinen Fallzahlen vor, ein RCT (RENEW-Studie, NCT01608490) mit einer geplanten Fallzahl von $n=315$ sowie ein kleinerer RCT mit $n=41$ (RESET-Studie, NCT01334307) jeweils mit einem Vergleich von Coil-Einlage gegen konservatives Vorgehen befinden sich in der Durchführung. Die Applikation von endobronchialen Coils wurde in 2012 von 50 und in 2013 von 163 anfragenden Krankenhäusern als NUB 1 Leistung beantragt.

Auch zur bronchoskopischen LVR mittels Polymerschäum liegen nur Fallserien mit kleinen Fallzahlen vor. Auch hier wird allerdings ein größerer RCT (NCT01449292: Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema ASPIRE-Studie) an $n=300$ Patientinnen und Patienten mit Vergleich gegen konservatives Vorgehen durchgeführt. Die Applikation endobronchialen Polymerschäums wurde in 2011 von 19 und in 2013 von 68 anfragenden Krankenhäusern als NUB 1 Leistung beantragt.

Zur endobronchialen Thermoablation mittels Wasserdampf (BTVA) liegen mehrere Fallserien vor, es wurden keine in Durchführung befindlichen RCTs hierzu in den Studienregistern gefunden. Der endobronchialen Thermoablation mittels Wasserdampf (BTVA) ist ein Prozedurenschlüssel (OPS) zugeordnet. Sie wird als NUB 2 Leistung im Krankenhaus erbracht und wurde 2013 von 115 Krankenhäusern beantragt.

⁵ Herth et al. (2012) Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. European Respiratory Journal 39(6):1334-42

⁶ Jones Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD (2002) Eur Respir J 19:398-404



Insgesamt erweisen sich alle LVR-Verfahren als mit einem erheblichen Komplikationspotential behaftet, das dem erwarteten Nutzen gegenübersteht. Ob die mit den Verfahren verbundenen Erwartungen an den Behandlungserfolg durch vorliegende Erkenntnisse bereits als hinreichend begründet angesehen werden können, lässt sich derzeit aufgrund der unzureichenden Evidenz hierzu nicht feststellen. Dies spiegelt sich auch in der streng auf Studien begrenzten Zulassung der Verfahren durch die FDA wider. Offen ist, ob das Verhältnis von erwartbarem Nutzen zur Komplikationsrate für eines der Verfahren durch noch zu gewinnende Erkenntnisse beurteilbar gemacht werden muss. Ziel des Bewertungsverfahrens insgesamt kann auch eine Ermittlung desjenigen Verfahrens und des Patientenklientels sein, bei dem tatsächlich der Nutzen überwiegt. Dieses Wissen ist aus Gründen der Patientensicherheit dringend erforderlich.

Wirtschaftlichkeit

Die Kosten für eine Lungenvolumenreduktion liegen zwischen ca. 8.000 € für eine Vaporesektion mittels Wasserdampf (BTVA) und etwa 27.000 € für eine Einlage von mehreren Coils in beide Lungenflügel.

Priorisierung

Die Verfahren zur Lungenvolumenreduktion finden eine zunehmende Anwendung. Die Zahl der NUB Anträge allein für die LVRC ist innerhalb von 3 Jahren von 9 auf 163 gestiegen, für die Ventileinlage sind bereits Zusatzentgelte vereinbart. Aufgrund dieser Entwicklung ist im Sinne der Patientinnen und Patienten mit hohem Leidensdruck und Therapiebedarf eine rasche Klärung der offenen Fragen zu Nutzen und Schaden anzustreben. Der GKV-Spitzenverband bittet angesichts der dargestellten hoch relevanten Fragen zur Patientensicherheit um eine Priorisierung dieser Beratung

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Diedrich Bühler

