



Anlage zum Abschlussbericht

Beratungsverfahren Methodenbewertung
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Lungenvolumenreduktionsverfahren beim schweren Lungenemphysem

**Teilbeschluss: Bronchoskopische
Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen
beim schweren Lungenemphysem**

**Teilbeschluss: Bronchoskopische
Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen
(Coils) beim schweren Lungenemphysem**

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Anlagenverzeichnis

Anlagenverzeichnis

- 1. Antrag zur Beratung der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem nach § 137c SGB V**
- 2. Ankündigung des Bewertungsverfahrens**
 - 2.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
 - 2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen
 - 2.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen
- 3. Sachverständigenbefragung zu den bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren**
 - 3.1 Fragenkatalog zur Sachverständigenbefragung am 15. Dezember 2017
 - 3.2 Wortprotokoll zur Sachverständigenbefragung am 15. Dezember 2017
- 4. Auswertung der TRANSFORM- und der LIBERATE-Studie der Abteilung Fachberatung Medizin**
- 5. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Einlage von Ventilen**
 - 5.1 Beschlussentwurf
 - 5.2 Tragende Gründe
 - 5.3 Schriftliche Stellungnahmen
 - 5.4 Rückfrage an das IQWiG und Antwort des IQWiG
 - 5.5 Mündliche Stellungnahmen
- 6. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Einlage von Spiralen (Coils)**
 - 6.1 Beschlussentwurf
 - 6.2 Tragende Gründe
 - 6.3 Schriftliche Stellungnahmen
 - 6.4 Mündliche Stellungnahmen



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





Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Vom 27. November 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Absatz 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. Juli 2013 wird das folgende Thema beraten:

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **einem Monat** nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

LVR@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1785/>

Berlin, den 27. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

Fragebogen



Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Abs. 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Vom Antrag umfasst sind invasive, minimalinvasive und bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an LVR@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Fragebogen

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--

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

Erkrankung	
1. Welche Stadieneinteilung/ Klassifikation ist die Grundlage für die Behandlungsentscheidung beim Lungenemphysem?	
2. Welches ist die hierfür notwendige Standarddiagnostik beim Lungenemphysem?	
3. Bitte geben Sie relevante Leitlinien an, die zur Behandlung des Lungenemphysems Aussagen machen.	
Methode	
4. Bitte benennen Sie den Stellenwert, den lungenvolumenreduzierende Verfahren in der Emphysembehandlung haben und nennen Sie aus Ihrer Sicht hierzu geeignete Verfahren.	
5. Gibt es aus Ihrer Sicht offen-chirurgische /invasive oder endoskopische Verfahren, die keinen Stellenwert (mehr) haben?	
6. Haben Sie Kenntnis von weiteren, im Bewertungsantrag nicht genannten lungenvolumenreduzierenden Verfahren sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile.	

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzen	
7. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele beim schweren Lungenemphysem. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	
8. Sind für spezifische Patientengruppen bestimmte Verfahren besonders geeignet oder besonders ungeeignet? Wenn ja, bitte benennen Sie diese sowie die jeweiligen Vorteile, Risiken bzw. unerwünschten Wirkungen.	
9. Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Emphysem untersuchen.	
Medizinische Notwendigkeit	
10. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.	
11. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.	

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vergleich mit anderen Methoden	
12. Anhand welcher Kriterien (z.B. auch Stadieneinteilung o.Ä.) erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren zur Lungenvolumenreduktion auch in Abgrenzung zueinander?	
Voraussetzungen zur Anwendung	
13. Welche Qualitätsanforderungen müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels lungenvolumenreduzierender Verfahren zu gewährleisten?	
Wirtschaftlichkeit	
14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten des schweren Lungenemphysems unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.	
Ergänzung	
15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduk- tion bei schwerem Lungenemphysem gemäß 137c SGB V

Stand: 24. Juni 2016

Inhalt

I	Eingegangene Einschätzungen	3
II	Antworten zum Fragebogen.....	5
A	<i>Erkrankung</i>	5
1.	Welche Stadieneinteilung / Klassifikation ist die Grundlage für die Behandlungsentscheidung beim Lungenemphysem?	5
2.	Welches ist die hierfür notwendige Standarddiagnostik?	10
3.	Bitte geben Sie relevante Leitlinien an, die zur Behandlung des Lungenemphysems Aussagen machen.	16
B	<i>Methode</i>.....	19
4.	Bitte benennen Sie den Stellenwert, den lungenvolumenreduzierende Verfahren in der Emphysebehandlung haben und nennen Sie aus Ihrer Sicht hierzu geeignete Verfahren.....	19
5.	Gibt es aus Ihrer Sicht offen-chirurgische / invasive oder endoskopische Verfahren, die keinen Stellenwert (mehr) haben?	35
6.	Haben Sie Kenntnis von weiteren, im Bewertungsantrag nicht genannten lungenvolumenreduzierenden Verfahren sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile.....	39
C	<i>Nutzen</i>.....	40
7.	Bitte benennen Sie die Behandlungsziele beim schweren Lungenemphysem. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	40
8.	Sind für spezifische Patientengruppen bestimmte Verfahren besonders geeignet oder besonders ungeeignet? Wenn ja, bitte benennen Sie diese sowie die jeweiligen Vorteile, Risiken bzw. unerwünschten Wirkungen.	45
9.	Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Emphysem untersuchen.	74
D	<i>Medizinische Notwendigkeit</i>	86
10.	Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität,	

Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.	86
11. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.....	93
E Vergleich mit anderen Methoden.....	98
12. Anhand welcher Kriterien (z.B. auch Stadieneinteilung o.Ä.) erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren zur Lungenvolumenreduktion auch in Abgrenzung zueinander?.....	98
F Voraussetzungen zur Anwendung	104
13. Welche Qualitätsanforderungen müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels lungenvolumenreduzierender Verfahren zu gewährleisten?.....	104
G Wirtschaftlichkeit	108
14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten des schweren Lungenemphysems unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.	108
H Ergänzung.....	115
15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	115
III Anhänge	118
a. PneumRx GmbH (Anhang A).....	118
b. Uptake (Medical Statement).....	123
IV Gesamtliteraturliste.....	129

I Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Ansprechpartner	Eingang am	Literatur
1	Dr. Christoph Lersch Lungenfacharzt Boxgraben 95 52064 Aachen	Dr. Christoph Lersch	17.01.2015	nein
2	Medizinisches Zentrum StädteRegion Aachen GmbH Mauerfeldchen 25 52146 Würselen	Dr. Björn Schwick Chefarzt der Lungenklinik / Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beat- mungsmedizin und Weaning	21.01.2015	
3	PneumRx GmbH Prinzenallee 19 40545 Düsseldorf	Christina Rott Market Access & Development Manager	03.02.2015	
4	Prof. Dr. med. Susanne Lang Chefärztin SRH Wald-Klinikum Gera GmbH Straße des Friedens 122 07548 Gera	Chefarztsekretariat Janet Wolf	04.02.2015	
5	Uptake Medical GmbH De-Saint-Exupéry-Str. 8 60549 Frankfurt am Main	Matthias Emter Regional Manager	04.02.2015	
6	Pulmonx GmbH Auenstr. 97 85354 Freising	Mikael Hermann Managing Director,	06.02.2015	
7	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beat- mungsmedizin e.V. (DGP) Robert-Koch-Platz 9 10115 Berlin	Anja Flender Geschäftsführerin	06.02.2015	
8	BVMed - Bundesverband Me- dizintechnologie e.V. Reinhardtstr. 29 b 10117 Berlin	Olaf Winkler Referat Gesundheitssystem	06.02.2015	
9	Österreichische Gesellschaft	Georg-Christian Funk	06.02.2015	

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Ansprechpartner	Eingang am	Literatur
	für Pneumologie (ÖGP) Gesellschaftssekretariat c/o Mondial Congress & Events Operngasse 20B 1040 Wien	Generalsekretär		
10	Verband Pneumologischer Kliniken e.V. (VPK) c/o Krankenhaus vom Roten Kreuz Bad Cannstatt GmbH Badstraße 35-37 70372 Stuttgart	Dr. med. Thomas Voshaar Präsident Prof. Dr. med. Martin Hetzel Geschäftsführer	06.02.2015	
11	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beat- mungsmedizin e.V. (DGP) Sektion Endoskopie	Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg Pneumologie und Beatmungsmedi- zin Amalienstrasse 5 D-69126 Heidelberg	08.02.2015	
12	Krankenhaus vom Roten Kreuz Bad Cannstatt GmbH Klinik für Pneumologie, Inter- nistische Intensivmedizin, Be- atmungsmedizin und Allge- meine Innere Medizin Badstraße 35-37 70372 Stuttgart	Prof. Dr. med. Martin Hetzel Ärztlicher Direktor	07.02.2015	
13	Deutsche Gesellschaft für Tho- raxchirurgie (DGT) e.V. Robert-Koch-Platz 9 10115 Berlin	Prof. Dr. med. Erich Stoelben	09.02.2015	

II Antworten zum Fragebogen

A Erkrankung

1. Welche Stadieneinteilung / Klassifikation ist die Grundlage für die Behandlungsentscheidung beim Lungenemphysem?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	GOLD
Schwick	COPD GOLD IV
PneumRx	<p>Das Lungenemphysem ist eine irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales in Folge der (postinflammatorischen) Destruktion ihrer Wand. Daraus ergibt sich, dass es sich auf histopathologischer Ebene um einen irreversiblen Endzustand handelt.</p> <p>Die COPD (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung) ist nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) eine chronisch progrediente Atemwegobstruktion, deren Ursache in einer gesteigerten inflammatorischen Antwort auf inhalative Schadstoffe in den Bronchien einerseits und in den Alviolen andererseits liegt. Die Steigerung der inflammatorischen Antwort an beiden Manifestationsorten der Erkrankung (Bronchien und Alveolarraum) ist genetisch determiniert. Exemplarisch sei der Alpha-1-Antitrypsinmangel angeführt. Phänotypisch manifestiert sich die COPD als eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung (Chronisch obstruktive Bronchiolitis (COB)) oder als Folge der Entzündung des Alviolarraums, dem postentzündlichen Lungenparenchymverlust (Emphysem). Zur Differenzierung, ob im individuellen Patientenfall die COB oder das Lungenemphysem die führende Erkrankungskomponente ist, werden in der klinischen Praxis lungenfunktionelle und HRCT (High-resolution computed tomography) Untersuchungen der Lunge durchgeführt. Jedoch stellt diese Unterscheidung keine Klassifikation innerhalb von Leitlinien dar [1, 2].</p> <p>Bis dato wird die Behandlungsentscheidung für Patienten mit einem Lungenemphysem nach Leitlinien der COPD getroffen.</p> <p>Diese Leitlinien unterscheiden nicht explizit zwischen den Phänotypen Lungenemphysem und chronischer Bronchiolitis. Die aktuelle deutsche Leitlinie ist die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD [2]. Diese wurde ursprünglich 2006 verfasst und befindet sich seit 2012 in Überarbeitung. Innerhalb dieser Leitlinie wird die COPD anhand von Lungenfunktionsparametern wie folgt eingeteilt: es folgt eine Abbildung zur Schweregradeinteilung der stabilen COPD nach GOLD 2004</p> <p>Die NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)- Leitlinie von 2010 ergänzt diese vierteilige Klassifikation um weitere Faktoren, wie bspw. Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Exazerbationen [3]. Auch die ATS/ERS-Leitlinie von 2004 bemängelt, dass diese Klassifikation des Schweregrades der COPD anhand der Lungenfunktionsparameter nicht ausreichend ist. Es wird vorgeschlagen, Faktoren wie BMI (Body Mass Index) oder Lebensqualitätsparameter wie mMRC (modified Medical Research Council Questionnaire) in die Betrachtung miteinfließen zu lassen [4]. Die aktuellen GOLD-Leitlinien greifen diesen Vorschlag auf und erweitern die Klassifikation für COPD-Patienten um weitere Komponenten [5]. Neben der Einschränkung der Lungenfunktion sollten auch die Ausprägung der derzeitigen Symptome, Exazerbationen und Komorbiditäten miteinbezogen werden.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Um dies abzubilden, sollten Lebensqualitätsparameter genutzt werden. Der SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) wäre der umfassendste Erfassungsparameter, würde aber die Komplexität der Klassifikation stark erhöhen. Deswegen wurden vereinfachte Parameter des mMRCs für die Einteilung herangezogen.</p> <p>Da häufig auftretende Exazerbationen die Prognose des Patienten verschlechtern, wird deren Häufigkeit in den vergangenen 12 Monaten in die Klassifikation integriert.</p> <p>Somit kommt die GOLD-Leitlinie zur folgenden Klassifikation der COPD-Patienten: <i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die Leitlinien zeigen keine differenzierte Betrachtung des Phänotyps COB oder Lungenemphysem auf, und somit gibt es auch keine unterschiedlichen Klassifikationen.</p>
Lang	<p>Homogen/ heterogen</p> <p>Leicht, mittel, schwergradig</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Das Lungenemphysem ist eine multifaktorielle Erkrankung, die mehrere Indikatoren zur Differentialdiagnose erfordert. Die am häufigsten verwendeten Stadieneinteilungen/Klassifizierungen, die außerdem die Basis für die weiteren Behandlungsentscheidungen sind, sind die Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“-Klassifikation, basierend auf Spirometrieergebnissen (Forced Expiratory Pressure in 1 Second, FEV1, Einsekundenkapazität); • Die Ausprägung der Atemnotsymptome des Patienten, gemessen mit dem „Modified British Medical Resource Council (mMRC)“-Fragebogen (oder in geringerem Umfang mit dem „Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment Test (CAT)“) • Die Verteilung des Emphysems in der Lunge (homogen oder heterogen), basierend auf einem hochauflösenden Computertomografie-Scan (High Resolution CT, HRCT) • Das Residualvolumen, gemessen mittels Ganzkörperplethysmographie • Die Kollaterale Ventilation (CV) des jeweils benachbarten Lungenlappens zum Ziellungenlappen hin, gemessen mit Hilfe der Chartis-Untersuchung oder mittels einer visuellen Auswertung eines HRCT-Scans durch ein Kompetenzlabor (CVpositiv = CV+ oder CV negativ = CV-, als relativer Prozentanteil) <p>Zusätzlich wird bei der Klassifizierung des Patienten und der Behandlungsplanung der klinische Kontext berücksichtigt. Entscheidende Aspekte sind die Rauchgewohnheiten, ein möglicher, genetischer Alpha-1-Antitrypsin- Mangel, der Grad der körperlichen Leistungsfähigkeit, physische Aktivitäts-Scores, das Risiko einer Exazerbation sowie Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Exazerbation.</p>
DGP	<p>Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine Volkskrankheit, die durch eine hohe Prävalenz, Morbidität und Mortalität gekennzeichnet ist. Weltweit leiden geschätzte 65 Millionen Menschen an einer moderaten bis schwergradigen COPD, für Deutschland errechnet sich eine Prävalenz von 7,4 % bei Schwe-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>regrad eins, 5,0 % bei Schweregrad zwei und 1,2 % bei drei und vier. Millionen Menschen starben im Jahr 2005 aufgrund einer COPD. Im Jahr 2020 wird die COPD die dritthäufigste Todesursache weltweit sein.</p> <p>Die Erkrankung wird nach den Empfehlungen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) in 4 Klassen eingeteilt. In diese fließen folgende Angaben ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausmaß der Symptome Husten, Auswurf, Atemnot und deren Einschränkung im Alltag • die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten und • das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung.
BVMed.	<p>Das Lungenemphysem ist eine Komponente der chronisch- obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bei der die Lungenbläschen am äußeren Ende der Bronchiolen irreversibel erweitert und zerstört werden. Das Lungenemphysem kann bezüglich seiner Morphologie (z.B. bullöses oder zentrilobuläres Emphysem) oder bezüglich seiner Pathogenese (z.B. inhalierte Noxen oder eine genetische Disposition durch einen Alpha 1- Anritrypsinmangel) unterschieden werden. Jedoch stellt diese Unterscheidung keine Klassifikation innerhalb von Leitlinien dar, aufgrund derer ausschließlich eine Entscheidung zur Behandlung getroffen wird .[1, 2] Die Morphologie wird im weiteren Verlauf ausführlich bei der Patientenselektion erläutert (vgl. Frage 8).</p> <p>Bis dato wird die Behandlungsentscheidung für Patienten mit einem Lungenemphysem nach Leitlinien der COPD getroffen. Diese Leitlinien befassen sich nicht explizit mit dem Lungenemphysem. Die aktuelle deutsche Leitlinie ist die Nationale Versorgungsleitlinie COPD.[2] Diese wurde ursprünglich 2006 verfasst und befindet sich seit 2012 in Überarbeitung. Innerhalb dieser Leitlinie wird die COPD anhand von Lungenfunktionsparametern wie folgt eingeteilt:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung nach NVL</i></p> <p>Die NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Leitlinie von 2010 ergänzt diese vierteilige Klassifikation um weitere Faktoren, wie bspw. Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und Exazerbationen.[3]Auch die ATS/ERS Leitlinie von 2004 bemängelt, dass diese Klassifikation des Schweregrades der COPD anhand der Lungenfunktionsparameter nicht ausreichend ist. Es wird vorgeschlagen Faktoren wie BMI (Body Mass Index) oder Lebensqualitätsparameter wie mMRC (modified Medical Research Council Questionnaire) in die Betrachtung miteinfließen zu lassen.[4]Die aktuellen GOLD Leitlinien (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) greifen diesen Vorschlag auf und erweitern die Klassifikation für COPD Patienten um weitere Komponenten.[5]. Neben der Einschränkung der Lungenfunktion sollten auch die Ausprägung der derzeitigen Symptome, Exazerbationen und Komorbiditäten mit einbezogen werden.</p> <p>Um dies abzubilden sollten Lebensqualitätsparameter genutzt werden. Der SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) wäre der umfassendste Erfassungsparameter, würde aber die Komplexität der Klassifikation stark erhöhen. Deswegen wurden vereinfachte Parameter des mMRCs für die Einteilung herangezogen.</p> <p>Da häufig auftretende Exazerbationen die Prognose des Patienten verschlechtern, wird deren Häufigkeit in den vergangenen 12 Monaten in die Klassifikation inte-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>griert.</p> <p>Somit kommt die GOLD Leitlinie zur folgenden Klassifikation der COPD Patienten:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung nach GOLD Leitlinie [5]</i></p> <p>Grundsätzlich zielen die Leitlinien auf die Behandlung der COPD mit Medikamenten ab. Die Leitlinien wurden nicht bezüglich der innovativen Verfahren zur Emphysembehandlung aktualisiert.</p> <p>Im November 2013 wurde vom IQWiG eine systematische Leitlinienrecherche für das DMP COPD durchgeführt. Das IQWiG verweist auf eine weitere relevante Leitlinie des ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement).[6] Da sich diese aber auf die hier zuvor bereits erwähnten Leitlinien bezieht, wird sie im weiteren Verlauf nicht gesondert erwähnt.[7]</p>
ÖGP	<p>Unter einem Lungenemphysem versteht man in der Regel einen klinischen Phänotyp der Chronisch Obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD). Die Stadieneinteilung der COPD erfolgt in den meisten europäischen Ländern in Anlehnung an die u.a. GOLD-Richtlinien (1). Dabei werden Lungenfunktion, Symptomatik, und die Häufigkeit von Exazerbationen zur Risikostratifizierung herangezogen. Es existiert gegenwärtig keine Stadieneinteilung für das Lungenemphysem als separate Entität.</p>
VPK	<p>Histopathologisch wird das Lungenemphysem als die irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales in Folge der Destruktion ihrer Wand. beschrieben. Die nosologisch übergeordnete Erkrankung ist die COPD (1,5).</p> <p>Die COPD ist nach GOLD eine chronisch progrediente Atemwegsobstruktion, deren Ursache in einer gesteigerten inflammatorischen Antwort auf inhalative Schadstoffe in den Bronchien einerseits und in den Alveolen andererseits liegt (5). Die Steigerung der inflammatorischen Antwort an beiden Manifestationsorten der Erkrankung (Bronchien und Alveolarraum) ist genetisch determiniert. Exemplarisch sei der Alpha-1-Antitrypsinmangel angeführt. Phänotypisch manifestiert sich die COPD-Erkrankung als eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung (Chronisch obstruktive Bronchitis, COB) oder als Folge der Entzündung des Alveolarraums, dem postentzündlichen Lungenparenchymverlust (= Lungenemphysem). Zur Differenzierung, ob im individuellen Patientenfall die COB oder das Lungenemphysem die führende Erkrankungskomponente ist, werden lungenfunktionsanalytische und besonders CT- radiologische Untersuchungen der Lunge durchgeführt. Die Klassifikation der COPD kann demzufolge in die therapierelevanten Phänotypen, die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem vorgenommen werden.</p> <p>Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (Abweichung des FEV1 – Wertes vom Soll), der klinischen Symptomatik (mMRC-Dyspnoe-Skala oder CAT – Fragebogen) und der Häufigkeit der Exazerbation [1,5]</p> <p>Die Kriterien der Schweregradeinteilung der COPD erfassen integral die Auswirkungen der COB und des Lungenemphysems. Sie diskriminieren nicht zwischen den beiden Phänotypen der Erkrankung.</p> <p>Für die lungenfunktionsanalytisch messbare Atemwegs- leitfähigkeitsminderung und die Lungenüberblähung können einen COB und/oder ein Lungenemphysem</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	ursächlich sein können. Normale Funktionsparameter schließen hingegen ein Lungenemphysem [1,2,3,4,5].
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Das Lungenemphysem stellt eine irreversible und in der Regel progrediente Zerstörung des Lungengewebes distal der Bronchioli terminales dar; häufig ausgelöst durch eine chronische Entzündung aufgrund von inhalativen Schadstoffen. Das Lungenemphysem geht dabei mit einer nicht-reversiblen Bronchokonstriktion und infolge dessen einer chronischen statischen und dynamischen Lungenüberblähung einher. Das Lungenemphysem wird der Überform der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) untergeordnet. Die COPD stellt mittlerweile eine Volkskrankheit mit hoher Prävalenz, Morbidität und Mortalität dar. Derzeit ist die COPD die fünfthäufigste Todesursache in Deutschland, wird aber 2020 die dritthäufigste Todesursache sein. Die COPD wird entsprechend der internationalen Leitlinien (GOLD) anhand der Atemwegsobstruktion (FEV1), dem Dyspnoeempfinden (MMRC bzw. Kat-CRT) sowie der Exazerbationshäufigkeit pro Jahr definiert. Die Therapie ist stadienabhängig (A-D).</p>
Hetzel	<p>Histopathologisch wird das Lungenemphysem als die irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales in Folge der Destruktion ihrer Wand. beschrieben. Die nosologisch übergeordnete Erkrankung ist die COPD (1,5).</p> <p>Die COPD ist nach GOLD eine chronisch progrediente Atemwegsobstruktion, deren Ursache in einer gesteigerten inflammatorischen Antwort auf inhalative Schadstoffe in den Bronchien einerseits und in den Alveolen andererseits liegt (5). Die Steigerung der inflammatorischen Antwort an beiden Manifestationsorten der Erkrankung (Bronchien und Alveolarraum) ist genetisch determiniert. Exemplarisch sei der Alpha-1-Antitrypsinmangel angeführt. Phänotypisch manifestiert sich die COPD-Erkrankung als eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung (Chronisch obstruktive Bronchitis, COB) oder als Folge der Entzündung des Alveolarraums, dem postentzündlichen Lungenparenchymverlust (= Lungenemphysem). Zur Differenzierung, ob im individuellen Patientenfall die COB oder das Lungenemphysem die führende Erkrankungskomponente ist, werden lungenfunktionsanalytische und besonders CT-radiologische Untersuchungen der Lunge durchgeführt. Die Klassifikation der COPD kann demzufolge in die therapie relevanten Phänotypen, die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem vorgenommen werden.</p> <p>Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (Abweichung des FEV1 – Wertes vom Soll), der klinischen Symptomatik (mMRC-Dyspnoe-Skala oder CAT – Fragebogen) und der Häufigkeit der Exazerbation [1,5]</p> <p>Die Kriterien der Schweregradeinteilung der COPD erfassen integral die Auswirkungen der COB und des Lungenemphysems. Sie diskriminieren nicht zwischen den beiden Phänotypen der Erkrankung.</p> <p>Für die lungenfunktionsanalytisch messbare Atemwegs-leitfähigkeitsminderung und die Lungenüberblähung können einen COB und/oder ein Lungenemphysem ursächlich sein können. Normale Funktionsparameter schließen hingegen ein Lungenemphysem [1,2,3,4,5].</p>
DGT	Grundlage für die Stadieneinteilung beim Lungenemphysem ist die Klassifikation nach GOLD, analog zur Stadieneinteilung der COPD. Zur genauen Einteilung des

Einschätzende(r)	Antwort
	Schweregrades sind jedoch neben der FEV1 weitere Funktionsparameter aus der Bodyplethysmographie und Spiroergometrie sowie bildgebende Verfahren wie CT und Lungenperfusionsszintigraphie notwendig. Die radiologischen Verfahren bestimmen die Durchblutung und Gewebedichte der Lunge, um Zielregionen zu definieren 12

2. Welches ist die hierfür notwendige Standarddiagnostik?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Lungenfunktion, Boydplethysmographie, Diffusionstestung, CT-Thorax, Perfusionszintigraphie, BGA
Schwick	Lungenfunktion, 6 Minuten Gehstest, Lebensqualitätsbogen
PneumRx	<p>Die aufgeführten Leitlinien beziehen sich nicht auf die Behandlung und Diagnostik des Lungenemphysems, sondern auf die übergeordnete Erkrankung COPD. Die folgenden Ausführungen zur Standarddiagnostik beim Lungenemphysem entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien zur Standarddiagnostik bei COPD, da Leitlinien zum Lungenemphysem fehlen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL), welche die einzige Leitlinie für Deutschland darstellt, beinhaltet noch nicht die aktualisierten GOLD-Kriterien. Deshalb bezieht sich die hier dargestellte Standarddiagnostik auf die (veraltete) Klassifikation der COPD GOLD III und IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese • Körperliche Untersuchung • Spirometrie/Ganzkörperplethysmographie • Laboruntersuchung (bei Patienten unter 45 Jahren oder Familienanamnese ist ein Test auf Alpha-1-Antitrypsinmangel sinnvoll) • Blutgasanalyse • Röntgen Thorax in zwei Ebenen • CO (Kohlenmonoxid) Diffusionskapazität • Belastungstest (6 Minutengehtest (6MWT)) • HRCT • Elektrokardiogramm • Echokardiographie [2] <p>Die zuvor erwähnten internationalen Leitlinien stimmen bezüglich der Diagnostik mit der NVL überein. Lediglich die Einteilung in Standard- oder Differenzialdiagnostik weicht voneinander ab [3-5].</p>
Lang	HRCT Thorax Bodyplethysmographie
Uptake	- / -
Pulmonx	Im Rahmen der COPD-Diagnostik wird verbreitet die „GOLD Strategy“ [1] angewandt.

Einschätzende(r)	Antwort																
	<p>Durch das entsprechende COPD-Assessment soll die Schwere der COPD, deren Einfluss auf den Gesamtgesundheitsstatus des Patienten und das Risiko für Ereignisse wie Exazerbationen, Krankenhausaufnahmen oder Mortalität bewertet und in der Folge die Therapie entsprechend angepasst werden.</p> <p>Die Untersuchung des COPD/Lungenemphysems muss daher die folgenden Aspekte der Erkrankung separat berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den Schweregrad der spirometrischen Anomalie • Die aktuelle Ausprägung der Symptome des Patienten • Das Risiko für eine Exazerbation • Das Vorliegen von Komorbiditäten • Die Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren <p>Spirometrische Untersuchung</p> <p>Die GOLD-Klassifikation des Schweregrads der Atemwegsobstruktion basiert auf der Einsekundenkapazität nach Anwendung eines Bronchodilatators im Vergleich zu Referenzwerten, welche an Alter, Größe, Geschlecht und Ethnie angelehnt sind. Das Ergebnis wird als prozentualer Anteil des Vorhersagewerts ausgedrückt.</p> <p>Anhand spirometrischer Grenzwerte werden die Patienten in die Stadien GOLD 1 bis GOLD 4 eingeteilt:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">GOLD 1:</td> <td style="width: 30%;">mild</td> <td style="width: 30%;">FEV1 ≥ 80 % des Vorhersagewerts</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>GOLD 2:</td> <td>moderat</td> <td>50 % ≤ FEV1 < 80 % des Vorhersagewerts</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>GOLD 3:</td> <td>schwer</td> <td>30 % ≤ FEV1 < 50 % des Vorhersagewerts</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>GOLD 4:</td> <td>sehr schwer</td> <td>FEV1 < 30 % des Vorhersagewerts</td> </tr> </table> <p>Da nur eine schwache Korrelation zwischen FEV1, Symptomen und Beeinträchtigung der Lebensqualität besteht, wird eine zusätzliche, formale Beurteilung der Symptomatik empfohlen.</p> <p>Beurteilung der Symptomatik</p> <p>Der GOLD Strategie-Report 2014 empfiehlt die Durchführung einer umfassenden Symptombeurteilung. Dabei wird die Verwendung von erkrankungsspezifischen Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder des Gesundheitsstatus empfohlen, wobei der COPD Assessment Test (CAT) der bevorzugte Test ist.</p> <p>Der „Modified British Medical Research Council“ (mMRC) Fragebogen ist weit verbreitet. Er stellt ein einfaches Maß der Atemlosigkeit dar, deckt sich gut mit anderen Instrumenten zur Messung des Gesundheitsstatus und trifft eine Aussage über das künftige Mortalitätsrisiko. Die Schwere wird anhand von vier Stadien ausgedrückt. Allerdings gilt es als medizinisch anerkannt, dass die COPD verschiedene Symptomatiken umfasst und daher wird von der GOLD- Leitlinie eine umfangreichere Symptombeurteilung empfohlen.</p> <p>Der CAT Test [2] ist ein eindimensionales Maß für die Beeinträchtigung des Gesundheitsstatus bei COPD, basierend auf einem 8-Punkte-Fragebogen. Der Score kann 0 bis 40 Punkte betragen. Ab einem Schwellenwert von 10 Punkten sollte eine regelmäßige Behandlung der Symptome (z.B. der Atemnot) in Betracht gezogen werden. Ein CAT von 10 oder mehr Punkten weist auf eine hohe Symptom-schwere hin.</p>	<input type="checkbox"/>	GOLD 1:	mild	FEV1 ≥ 80 % des Vorhersagewerts	<input type="checkbox"/>	GOLD 2:	moderat	50 % ≤ FEV1 < 80 % des Vorhersagewerts	<input type="checkbox"/>	GOLD 3:	schwer	30 % ≤ FEV1 < 50 % des Vorhersagewerts	<input type="checkbox"/>	GOLD 4:	sehr schwer	FEV1 < 30 % des Vorhersagewerts
<input type="checkbox"/>	GOLD 1:	mild	FEV1 ≥ 80 % des Vorhersagewerts														
<input type="checkbox"/>	GOLD 2:	moderat	50 % ≤ FEV1 < 80 % des Vorhersagewerts														
<input type="checkbox"/>	GOLD 3:	schwer	30 % ≤ FEV1 < 50 % des Vorhersagewerts														
<input type="checkbox"/>	GOLD 4:	sehr schwer	FEV1 < 30 % des Vorhersagewerts														

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Der CCQ Fragebogen [3] ist ein vom Patienten selbst auszufüllender 10-Punkte-Fragebogen, der dafür entwickelt wurde, die klinische Kontrolle bei Patienten mit COPD zu messen. Da der Grenzwert ab dem eine regelmäßige Behandlung auf Grundlage des Ergebnisses des CCQ-Fragebogen indiziert ist noch nicht bestimmt wurde, ist der CAT Test die bevorzugte Wahl.</p> <p>Der umfangreichste, krankheitsspezifische Fragebogen zur Erhebung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität ist der SGRQ (St. Georges respiratory questionnaire). Dieser Fragebogen ist sehr weit verbreitet in klinischen Studien, ist wohl aber zu komplex, um ihn routinemäßig in der klinischen Praxis anzuwenden.</p> <p>Kombiniertes COPD Assessment</p> <p>Um die Auswirkungen der COPD und/oder des Lungenemphysems auf den individuellen Patienten zu verstehen, werden die Ergebnisse der symptomatischen Beurteilung, der spirometrischen Untersuchung (FEV1) und des Exazerbationsrisikos kombiniert.</p> <p>Dies führt zu folgender Klassifikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientengruppe A – Niedriges Risiko, wenige Symptome Typischerweise GOLD 1 oder GOLD 2 und/oder 0 bis 1 Exazerbationen pro Jahr und keine Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring < 10 oder mMRC-Grad 0 bis 1 • Patientengruppe B – Niedriges Risiko, mehr Symptome Typischerweise GOLD 1 oder GOLD 2 und/oder 0 bis 1 Exazerbationen pro Jahr und keine Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring ≥10 oder mMRC-Grad ≥2 • Patientengruppe C – Hohes Risiko, wenige Symptome Typischerweise GOLD 3 oder GOLD 4 und/oder ≥2 Exazerbationen pro Jahr oder ≥1 Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring < 10 oder mMRC-Grad 0 bis 1 • Patientengruppe D – Hohes Risiko, mehr Symptome Typischerweise GOLD 3 oder GOLD 4 und/oder ≥2 Exazerbationen pro Jahr oder ≥1 Krankenhausaufnahme aufgrund einer Exazerbation sowie CAT-Scoring von ≥10 oder mMRC Grad ≥2 <p>Beurteilung des Exazerbations-Risikos</p> <p>Der beste Prädiktor für häufige Exazerbationen (2 oder mehr pro Jahr) ist eine Vorgeschichte entsprechender Ereignisse. Zusätzlich ist eine Verschlimmerung der Atemwegobstruktion mit einer zunehmenden Prävalenz der Exazerbationen und dem Mortalitätsrisiko assoziiert.</p> <p>Das Risiko für Exazerbationen, Hospitalisierungen und Tod erhöht sich mit einer Verschlechterung des GOLD- Stadiums. Das Exazerbationsrisiko ist in den Stadien GOLD 3 und GOLD 4 signifikant erhöht.</p> <p>Untersuchung auf Komorbiditäten</p> <p>Zu den häufigen Begleiterkrankungen bei COPD, bzw. Emphysem-Patienten, zählen Herzkreislauferkrankungen, Skelettmuskel-Dysfunktion, das metabolische Syndrom, Osteoporose, Depression und Lungenkrebs. Begleiterkrankungen können bei Patienten mit leichten, schweren und sehr schweren Atemwegobstruktion auf-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>treten und beeinflussen unabhängig voneinander die Sterblichkeit und die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten.</p> <p>Bildgebung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Röntgen-Thorax: <ul style="list-style-type: none"> ○ zur Bestimmung einer Diagnose ○ zum Ausschließen alternativer Diagnosen ○ zur Bestimmung des Vorliegens von Begleiterkrankungen wie z.B. begleitende Atem-, Skelett- und Herzerkrankungen • (HR)CT: <p>Differentialdiagnose im Falle von Begleiterkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Bestimmung der Verteilung von Emphysemen, um die Eignung des Patienten für eine chirurgische Lungenvolumenreduktion festzustellen (sofern diese in Betracht gezogen wird) und um den potenziellen Ziellappen für den Eingriff zu bestimmen ○ Zur Bestimmung von Heterogenitäts-Scores, wie in der Studie von Scirba et al [4] in der ein entsprechender Score als Differenz im quantitativen Emphysem-Score (Anteil von Pixeln mit weniger als -910 Hounsfield-Einheiten) zwischen dem Ziellappen und dem ipsilateral benachbarten, nicht behandelten Lappen definiert wird • Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie <ul style="list-style-type: none"> ○ Als Hilfestellung bei der Frage, welcher Lappen am besten zur Lungenvolumenreduktion geeignet ist <p>Andere Tests</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenvolumen und Diffusionskapazität <ul style="list-style-type: none"> ○ Residualvolumen: Kann durch Ganzkörperplethysmographie oder Lungenvolumenmessung mit der Heliumverdünnungsmethode dokumentiert werden. ○ Die Messung der Diffusionskapazität (DLco) gibt Auskunft über den funktionellen Einfluss, der von Emphysemen ausgeht und ist hilfreich bei Patienten mit Atemnot, bei denen der Grad der Atemwegsobstruktion unverhältnismäßig hoch erscheinen mag. • Pulsoxymetrie und arterielle Blutgasmessung <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Oxymetrie kann angewendet werden, um die Sauerstoffsättigung des Patienten zu bestimmen und die Notwendigkeit zusätzlicher Sauerstofftherapie oder die Notwendigkeit einer Beatmung abzuklären • Untersuchung auf Alpha-1-Antitrypsin-Mangel <ul style="list-style-type: none"> ○ Die WHO empfiehlt, dass COPD-/Emphysem-Patienten in Gegenden mit hoher Prävalenz für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel auf diese Erkrankung hin untersucht werden sollten. • Belastungstests <p>(Kardiopulmonale) Belastungstests sind ein essentieller Bestandteil der routinemäßigen klinischen Beurteilung des funktionellen Patientenstatus, um die Zielsetzung der pulmonalen Rehabilitation festzulegen und um das Ansprechen auf die Therapie zu bewerten.</p> <p>Gehstests können hilfreich sein bei der Bewertung der körperlichen Einschränkung.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Sie werden verwendet um die Wirksamkeit der pulmonalen Rehabilitation zu beurteilen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 6-Minuten-Gehtest (6 Minute Walking Test, 6MWT) ○ Labortests mit Fahrrad- oder Laufband-Ergometrie können koexistente oder relevante Komorbiditäten identifizieren <ul style="list-style-type: none"> ● Composite Scores verwenden mehrere Variablen, wie beispielsweise FEV1, Körperliche Belastungsfähigkeit (erhoben mittels Gehstrecke oder maximalen Sauerstoffverbrauchs), Gewichtsverlust und Reduzierung des arteriellen Sauerstoffdrucks, um Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko zu identifizieren. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea and Exercise) Methode stellt einen besseren Prädiktor für das weitere Überleben dar als jeder der Komponenten für sich alleine.
DGP	<p>In der Lungenfunktionsprüfung (Bodyplethysmographie, Spirometrie) wird das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung und der therapeutischen Beeinflussbarkeit quantifiziert. Die Blutgasanalyse und die Diffusionskapazitätsmessung erlauben eine Einschätzung zum Gasaustausch. Der Alpha-1-Antitrypsinserumspiegel wird zur Abklärung eines entsprechenden Mangelsyndroms bestimmt.</p> <p>Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ist bei der Erstdiagnostik sinnvoll und sollte in 2 Ebenen durchgeführt werden. Zur weiteren Differenzierung bezüglich der Ausprägung wird ein hoch auflösende Computertomogramm des Thorax (HR-CT) zur Charakterisierung (zentrilobulär oder panlobulär), zur Quantifizierung und zur Beurteilung der Verteilung eines Lungenemphysems angewandt.</p> <p>Zu den häufigen Begleiterkrankungen bei COPD, bzw. Emphysem-Patienten, zählen Herzkreislauferkrankungen, Skelettmuskel- Dysfunktion, das metabolische Syndrom, Osteoporose, Depression und Lungenkrebs. Begleiterkrankungen können bei Patienten mit leichten, schweren und sehr schweren Atemwegsobstruktion auftreten und beeinflussen unabhängig voneinander die Sterblichkeit und die Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten.</p>
BVMed.	<p>Die aufgeführten Leitlinien beziehen sich nicht auf die Behandlung und Diagnostik des Lungenemphysems sondern auf die übergeordnete Erkrankung COPD. Die folgende Ausführung zur Standarddiagnostik beim Lungenemphysem bezieht sich auf die Empfehlungen der Leitlinien zur Standarddiagnostik bei COPD, da Leitlinien zum Lungenemphysem fehlen.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL), welche die einzige Leitlinie für Deutschland darstellt, beinhaltet noch nicht die aktualisierten GOLD Kriterien. Deshalb bezieht sich die hier dargestellte Standarddiagnostik auf die(veralteten) Klassifikation GOLD III und IV</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anamnese ● Körperliche Untersuchung ● Spirometrie/ Ganzkörperplethysmographie ● Laboruntersuchung (bei Patienten unter 45 Jahren oder Familienanamnese ist ein Test auf Alpha1 Antitrypsinmangel sinnvoll) ● Blutgasanalyse ● Röntgen Thorax in zwei Ebenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • CO Diffusionskapazität • Belastungstest (6 Minutengehtest (6MWT)) • HRCT • Elektrokardiogramm • Echokardiographie[2] <p>Die zuvor erwähnten internationalen Leitlinien stimmen bezüglich der Diagnostik mit der NVL überein. Lediglich die Einteilung in Standard- oder Differentialdiagnostik weicht voneinander ab.[3-5]</p>
ÖGP	<p>Die Standarddiagnostik des Lungenemphysems stützt sich im Wesentlichen auf 3 Elemente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhebung der Symptomatik anhand standardisierter Fragebögen (mMRC, CAT-Score, SGRQ) 2. Bodyplethysmographie 3. Messung der Diffusionskapazität 4. Thoraxröntgen und High Resolution Computertomographie (HRCT) des Thorax 5. Arterielle Blutgasanalyse 6. in einzelnen Fällen die Ventilations/Perfusionsszintigraphie <p>Zusätzlich wird bei der Klassifizierung des Patienten und der Behandlungsplanung der klinische Kontext berücksichtigt. Entscheidende Aspekte sind die Rauchgewohnheiten, ein möglicher, genetischer Alpha-1- Antitrypsin-Mangel, der Grad der körperlichen Leistungsfähigkeit, die Leistungstoleranz, sowie die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Exazerbation.</p>
VPK	<p>Die objektive Methode zur Diagnostik eines Lungenemphysems, dessen Schweregrades und dessen anatomischer Verteilung ist die CT – Untersuchung der Lunge. Die funktionellen Auswirkungen werden durch die Lungenfunktionsuntersuchung erfasst.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Das Lungenemphysem bzw. die Destruktion des Lungengewebes wird mittels radiologischer Verfahren diagnostiziert. Das Standardverfahren zur Emphysembewertung stellt dabei heutzutage die hochauflösende Computertomographie mit geringer Schichtdicke (<=1mm) dar. Aufgrund der abnehmenden Lungendichte kann die Schwere des Lungenemphysems anhand der CT-Daten quantifiziert und klassifiziert werden. Darüber hinaus ist es möglich die Emphysemverteilung zu beurteilen (heterogen vs. homogen).</p> <p>Zur weiteren Beurteilung der Krankheitsschwere kommen bei Patienten in den höheren COPD-Stadien neben der Lungenfunktion auch noch Belastungstests (Ergometrie im Rampenprotokoll, 6-Minuten-Gehtest) sowie Erhebungen zur Lebensqualität (St. George`s Respiratory Questionnaire SGRQ) zur Anwendung. Darüber hinaus sollten aufgrund der erhöhten Inzidenz Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, muskuläre und/oder knöchernen Erkrankungen inkl. Osteoporose sowie Tumorerkrankungen und psychische Störungen wie reaktive Depressionen evaluiert werden.</p>
Hetzel	<p>Die objektive Methode zur Diagnostik eines Lungenemphysems, dessen Schwere-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	grades und dessen anatomischer Verteilung ist die CT – Untersuchung der Lunge. Die funktionellen Auswirkungen werden durch die Lungenfunktions-untersuchung erfasst.
DGT	Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität, CT- Thorax, Lungenperfusionsszintigraphie, Spiroergometrie, Herzecho, ggf. Rechts- Linksherzkatheter, Dyspnoe-Score, 6-Min-Gehtest

3. Bitte geben Sie relevante Leitlinien an, die zur Behandlung des Lungenemphysems Aussagen machen.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	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)
Schwick	COPD Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie
PneumRx	<p>Innerhalb des Erkrankungsbereiches COPD gibt es keine relevante Leitlinie, die sich ausschließlich mit dem Thema Lungenemphysem auseinandersetzt. Die meisten Leitlinien sind von ihrem Erstellungszeitpunkt auch nicht so aktuell, dass sie alle innovativen minimalinvasiven oder endoskopischen Verfahren mit abbilden könnten.</p> <p>Relevant sind folgende Leitlinien, die Aussagen zur Behandlung der COPD machen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nationale Versorgungsleitlinie [2] • GOLD-Leitlinie [5] • ATS/ERS-Leitlinie [4] • NICE-Leitlinie [3] <p>Im November 2013 wurde vom IQWiG eine systematische Leitlinienrecherche für das DMP COPD durchgeführt. Das IQWiG verweist auf eine weitere relevante Leitlinie des ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement) [6]. Da sich diese aber auf die hier zuvor bereits erwähnten Leitlinien bezieht, findet sie hier keine gesonderte Erwähnung [7].</p>
Lang	COPD Leitlinie
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>International:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2015 [1] b. Vestbo, Jørgen, et al. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary." American journal of respiratory and critical care medicine 187.4 (2013): 347-365. [5]

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Schweiz:</p> <p>c. Official Guidelines of the Swiss Respiratory Society: Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Swiss Guidelines Published in 2013 [6]</p> <p>Deutschland:</p> <p>d. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD Version 1.9. Die Leitlinie erschien 2006 und ist seit 31. Dezember 2012 abgelaufen [7]</p> <p>Großbritannien:</p> <p>e. National Clinical Guideline Centre ; (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care : London : National Clinical Guideline Centre Update guideline, June 2010 [8]</p> <p>f. "Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance." O'Reilly, John, et al. BMJ 340 (2010) [9]</p> <p>g. NICE Interventional Procedures guidance IPG114: Lung volume reduction surgery for advanced emphysema; Issued February 2005 [10]</p> <p>h. NICE Interventional Procedures guidance IPG 465: Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema ; Issued: September 2013 [11]</p> <p>i. NICE Interventional Procedures IP 1183: Insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema; Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema. Consultation document September 2014 [12]</p> <p>Spanien:</p> <p>j. "Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD." Miravittles, Marc, et al. Archivos de Bronconeumología (English Edition) 48.7 (2012): 247-257.</p>
DGP	<ul style="list-style-type: none"> • 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: e1-e40 • Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD • Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2015
BVMed.	<p>Innerhalb des Erkrankungsbereiches COPD gibt es keine relevante Leitlinie, die sich ausschließlich mit dem Thema Lungenemphysem auseinandersetzt. Die meisten Leitlinien sind von ihrem Erstellungszeitpunkt auch nicht so aktuell, dass sie alle innovativen minimalinvasiven oder endoskopischen Verfahren mit abbilden könnten.</p> <p>Relevant sind folgende Leitlinien, die Aussagen zur Behandlung der COPD machen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nationale Versorgungsleitlinie [2] • GOLD Leitlinie [5] • ATS/ERS Leitlinie [4] • NICE Leitlinie [3]
ÖGP	<p>1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD,</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from http://www.goldcopd.org/</p> <p>2. American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from: http://www.thoracic.org/go/copd.</p> <p>3. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem 2007 (COPD). C. Vogelmeier, et al. aus Pneumologie 2007; 61; e1-e40</p> <p>4. NICE Interventional Procedures guidance IPG114: Lung volume reduction surgery for advanced emphysema; Issued February 2005</p> <p>5. NICE Interventional Procedures guidance IPG 465: Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema ; Issued: September 2013</p> <p>6. NICE Interventional Procedures IP 1183: Insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema; Consultation document September 2014</p>
VPK	<p>Sämtliche Leitlinien zur Therapie von Patienten mit Lungenemphysem adressieren nicht das Lungenemphysem sondern die übergeordnete Erkrankung COPD (ATS/ERS, GOLD, NICE, Nationale Versorgungsleitlinie) [3,4,5,6,7]. Sie umfassen folgende Therapiemodalitäten:</p> <p>Tabakentwöhnung, bronchospasmolytische und antientzündliche Pharmakotherapie, pneumologische Rehabilitation, Impfungen, Langzeitsauerstofftherapie und Beatmung sowie die Lungentransplantation. Die meisten Leitlinienempfehlungen berücksichtigen die endoskopische Lungenvolumenreduktion aus Gründen des Erscheinungszeitpunktes von Publikationen zur ELVR noch nicht.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Bezüglich der Diagnostik und Therapie der COPD existieren zahlreiche nationale und internationale Richtlinien. Die Therapieempfehlungen beziehen sich hierbei hauptsächlich auf die Atemwegsobstruktion und weniger auf die Therapie des Lungenemphysems.</p> <p>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy For The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2015)</p> <p>die nationale Versorgungsleitlinie COPD</p> <p>Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD 2004 der American Thoracic Society/ European Respiratory Society.</p>
Hetzel	<p>Sämtliche Leitlinien zur Therapie von Patienten mit Lungenemphysem adressieren nicht das Lungenemphysem sondern die übergeordnete Erkrankung COPD (ATS/ERS, GOLD, NICE, Nationale Versorgungsleitlinie) [3,4,5,6,7]. Sie umfassen folgende Therapiemodalitäten:</p> <p>Tabakentwöhnung, bronchospasmolytische und antientzündliche Pharmakotherapie, pneumologische Rehabilitation, Impfungen, Langzeitsauerstofftherapie und Beatmung sowie die Lungentransplantation. Die meisten Leitlinienempfehlungen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	berücksichtigen die endoskopische Lungenvolumenreduktion aus Gründen des Erscheinungszeitpunktes von Publikationen zur ELVR noch nicht.
DGT	Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (2002) ¹ NICE guidelines for advanced lung emphysema 2 GOLD guidelines for COPD 3

B Methode

4. Bitte benennen Sie den Stellenwert, den lungenvolumenreduzierende Verfahren in der Emphysembehandlung haben und nennen Sie aus Ihrer Sicht hierzu geeignete Verfahren.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	In Einzelfällen in Erwägung zu ziehen nach intensiver Diagnostik und nach Optimierung der inhalativen und atemtherapeutischen Therapie. Möglichst vorher Reha! Das offen chirurg. Verfahren in einer erfahrenen Thoraxchirurgie (Zentrum) ist vorzuziehen, da es weniger komplikationsträchtig und irreversibel ist.
Schwick	Bei Verschlechterung des AZ trotz optimaler Therapie und ggf. Rehamaßnahmen, wenig Exazerbationsanamnese. Endoskopische Verfahren sind Coils und Ventile sowie chirurgische Verfahren.
PneumRx	Die COPD ist eine irreversible, chronisch degenerative Erkrankung. Durch die körperliche Einschränkung bei fortgeschrittener Erkrankung verfallen Patienten in eine Inaktivität, und es liegt eine erhebliche soziale Teilhabestörung vor. Sie befinden sich in einer „Abwärtsspirale der Dekonditionierung“ [8]. Patienten, die sich aufgrund ihrer körperlichen Einschränkung auch vom sozialen Leben zurückziehen, sind anfälliger für Angstzustände und Depressionen [9]. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung führt eine optimale Medikation nicht zu einer weiteren Verbesserung der Symptome [10]. In der NVL wird festgestellt, dass „(sich) Mit keiner der vorhandenen medikamentösen Therapieansätze (lässt sich) die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen (lässt)“ [2]. Die Emphysemerkrankung ist nicht heilbar und medikamentös nicht behandelbar. Sie verursacht bei den Betroffenen täglich schwerste Atemnot. Im Unterschied zu Krebsleiden in palliativer Situation leiden die Lungenemphysem-Patienten an ihrer Symptomatik wesentlich länger [11]. Sie ersticken buchstäblich sehr langsam. Keines der auf dem Markt befindlichen Medikamente hat bis dato in einem primären oder sekundären Endpunkt zeigen können, dass sie den lungenfunktionellen Verfall bei COPD-Patienten langfristig aufhalten können [5]. Das Ziel der Pharmakotherapie der COPD ist die chronische Atemwegsentszündung und deren Folgen. Für den irreversiblen Lungengewebsverlust existiert derzeit keine medikamentöse Therapie.

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Somit gelten die Patienten als medikamentös austherapiert. Trotzdem muss das Ziel der Therapie weiterhin verfolgt werden, nämlich „(...) die Symptome (zu) reduzieren, die Belastbarkeit (zu) verbessern, (und) die Lebensqualität günstig (zu) beeinflussen(...)“ [1].</p> <p>Bereits im DMP des G-BA wird darauf hingewiesen, dass „lungenfunktionsverbessernde (operative) Verfahren“ bei bestimmten Patienten in Erwägung zu ziehen sind. Des Weiteren sollen Patienten bei „unzureichendem Therapieerfolg trotz intensivierter Behandlung“ an Fachärzte überwiesen werden, um andere Optionen auszuloten [12]. Die Lungentransplantation, welche in den Leitlinien als Option aufgeführt wird, kommt für viele der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem aus Gründen des Organangebots, kompetitiver Indikationen für eine Lungentransplantation, des Alters und individueller Komorbiditäten häufig nicht in Betracht [5, 13].</p> <p>Auch die NVL fordert, stets zu überprüfen, ob für die jeweiligen Patienten neue Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen [2].</p> <p>Die einzigen Verfahren, die an der pathophysiologischen Ursache der Symptomatik des Emphysems ansetzen, sind operative und interventionelle Verfahren.</p> <p>Somit besteht ein therapeutischer Bedarf innerhalb dieser Indikation.</p> <p>Dieser kann von unterschiedlichen Verfahren befriedigt werden:</p> <p>Invasives Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thoraxchirurgische Lungenvolumenreduktion (Lobektomie/Bullektomie) <p>Minimalinvasives Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenvolumenreduktion mittels videoassistierte Thorakoskopie (VATS) (Lobektomie/Bullektomie) <p>Endoskopische Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emphysementherapie mittels Einlage von Nitinolspiralen (RePneu® Coils) • Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen (Zephyr® Ventil oder Spiration® Ventil)
Lang	<p>Nach Ausschöpfung aller medikamentösen Möglichkeiten, plus Physiotherapie, plus Sport, nach Raucherentwöhnung für ausgewählte Patienten, Infektprophylaxe mit Impfung:</p> <p>Ventile, Coils, chirurgische Verfahren</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>a. Stellenwert der Lungenvolumenreduktionsverfahren in der Emphysementherapie</p> <p>Das Lungenemphysem ist eine Ausprägung der COPD. Es existiert eine wachsende Fülle an Evidenz, die darauf hindeutet, dass COPD/Lungenemphysem eine komplexe Erkrankung ist, die sich durch mehr als nur eine Atemwegsobstruktion auszeichnet.</p> <p>Eine Atemwegsobstruktion übt grundlegende Effekte auf die Herz-Kreislauf-Funktion und den Gasaustausch aus, mit systemischen Folgen für den Patienten.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Darüber hinaus muss bedacht werden, dass COPD/Lungenemphysem das Ergebnis einer Entzündung, beziehungsweise einer Änderungen der körpereigenen Reparaturmechanismen ist. Das systemische Vorkommen von Entzündungsmediatoren im Kreislauf kann zu Komorbiditäten führen oder diese verschlimmern. Dazu zählen insbesondere Muskelatrophie, Kachexie, ischämische Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Osteoporose, normozytäre Anämien, Lungenkrebs, Depression und Diabetes. Komorbiditäten verstärken die Morbidität der COPD, was zu häufigeren Krankenhausaufnahmen, höherer Sterblichkeit und höheren Gesundheitskosten führt [13].</p> <p>Nach Altersadjustierung scheint es für COPD-Patienten einen ansteigenden Trend bezüglich der Prävalenz von Krankenhausaufenthalten und Sterblichkeit aufgrund von Lungenentzündungen, kongestiver Herzinsuffizienz und ischämischen Herzkrankheiten im Vergleich zu Patienten ohne COPD zu geben. Darüber hinaus ist eine COPD- Diagnose mit einer höheren altersadjustierten Krankenhausmortalität aufgrund von Lungenentzündung, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Atemversagen und bösartiger Neubildungen im Bereich des Brustkorbs im Vergleich zu Krankenhausentlassungsfällen ohne COPD-Diagnose assoziiert [14].</p> <p>Ane Johannessen et al [17] schlussfolgern aus ihrer bevölkerungsbezogenen Studie mit Patienten mit und ohne COPD, dass der Schweregrad des Emphysems mit der gesteigerten Gesamtsterblichkeit, der respiratorischen sowie der kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert ist. Die Autoren beobachteten, dass die ersten 4% der aufgrund einer beliebigen Ursache verstorbenen Patienten im GOLD-Stadium 0 innerhalb der ersten 91 Monate verstarben. Die ersten 4% der Patienten im GOLD-Stadium 2 hingegen starben innerhalb der ersten 21 Monate der Nachbeobachtung und die ersten 4% der Patienten in den GOLD-Stadien 3 und 4 verstarben innerhalb der ersten 11 Monate.</p> <p>Im Alter von 65 Jahren beträgt die Reduktion der Lebenserwartung bei männlichen Rauchern im Stadium 1 0,3 Jahre, im Stadium 2 2,2 Jahre und in den Stadien 3 und 4 5,8 Jahre. Die jeweilige Reduktion versteht sich zusätzlich zur ohnehin auftretenden Reduktion von 3,5 Jahren durch das Rauchen [15].</p> <p>Die Mortalität in der Kontrollgruppe der NETT-Studie, d.h. bei Emphysempatienten mit schwerer Atemwegobstruktion, lag bei hohen, durchschnittlich 12,7 Todesfällen pro 100 Personenjahren und bestätigte die Bedeutung der Hyperinflation, da eine stärkere Hyperinflation, beziehungsweise ein höheres Residualvolumen mit einer höheren Sterblichkeit einherging [16].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine Lungenvolumenreduktion ist indiziert bei Patienten, die an fortgeschrittenem, symptomatischem Lungenemphysem mit Hyperinflation der Lunge leiden. Die Lunge ist dabei von einer irreversiblen Zerstörung des alveolären Gewebes betroffen. Dies führt zu einem Prozess, bei dem eingeatmete Luft „gefangen“ ist und nicht mehr ausgeatmet werden kann. Die daraus folgende, fortschreitende Hyperinflation schränkt die Funktion der gesünderen Teile der Lunge weiter ein.</p> <p>Insgesamt leidet der Patient an einer stetig abnehmenden Sauerstoffaufnahmekapazität und damit an sich verschlimmernder Atemnot, eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit und einer stark verringerten Lebensqualität. Das Lungenemphysem und vor allem die GOLD-Stadien 3 und 4, stellen eine schwerwiegende Erkrankung dar, welche die Lebensqualität beeinträchtigt und das Überleben beein-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>flusst [17].</p> <p>Verschiedene medikamentöse Therapien existieren derzeit für COPD-Patienten, um die Symptome sowie die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen zu reduzieren, den Gesundheitsstatus und die körperliche Belastungsfähigkeit zu verbessern. Bisher konnte jedoch für keine medikamentöse COPD-Therapie nachgewiesen werden, dass sie langfristig die Verschlechterung der Lungenfunktion beeinflussen kann [1].</p> <p>Patienten, die an schwerem Lungenemphysem mit schwacher Lungenfunktion leiden bleiben hoch symptomatisch und ihr Zustand verschlechtert sich auf progressive Weise trotz optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation. Darum werden für Patienten mit schwerem Lungenemphysem zusätzlich chirurgische Vorgehensweisen in Betracht gezogen, wie beispielsweise die chirurgische Lungenvolumenreduktion (lung volume reduction (LVR) surgery (LVRS)) [18].</p> <p>Insbesondere wenn andere Maßnahmen ausgeschöpft sind und als einzig andere Maßnahme mit Aussicht auf Besserung oder Lebenserhaltung eine Lungentransplantation in Frage kommt, steht in der klinischen Praxis eine Lungenvolumenreduktion als Option zur Verfügung.</p> <p>Die LVR kann daher bei Patienten mit schwer symptomatischem Emphysem in Betracht gezogen werden, bei denen trotz optimaler medikamentöser Therapie und Programmen zum Rauchstopp, pulmonaler Rehabilitation und Sauerstofftherapie keine Besserung erzielt wird.</p> <p>Es existieren verschiedene Methoden die zur Erreichung einer Lungenvolumenreduktion eingesetzt werden können. Die Auswahl der Methode richtet sich nach den individuellen Patientencharakteristika.</p> <p>b. Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)</p> <p>Für die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) wurde bei ausgewählten Patienten mit schwerem Emphysem und niedriger körperlicher Belastungsfähigkeit eine Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität nachgewiesen. Dies ist vor allem der Fall bei Patienten mit radiologisch verifiziertem, oberlappenbetontem Emphysem. Der Nutzen des Eingriffs bleibt für mehrere Jahre erhalten.</p> <p>Aufgrund der beobachteten Mortalitäts- und Morbiditätsraten stellt sich jedoch die Frage nach dem Risiko-Nutzen-Verhältnis und der Kosten-Effektivität der LVRS [19], was mittlerweile zu einer fortschreitenden Abnahme der Fallzahlen geführt hat.</p> <p>Die LVRS ist tatsächlich mit einem kurzfristigen Anstieg der Mortalität assoziiert: Die Sterblichkeitsraten der bilateralen, einzeitigen LVRS betrug in klinischen Studien zwischen 0 und 17%.</p> <p>Darüber hinaus führt die LVRS oft zu schweren Komplikationen, die einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bedingen. In der NETT-Studie wurde eine Morbiditätsrate von 59% berichtet: Schwere pulmonale und kardiovaskuläre Morbidität innerhalb von 90 Tagen nach der LVRS kamen bei 30%, bzw. 20% der Patienten vor. Kardiale Arrhythmien traten bei 23,5% der Patienten auf. Die Raten von Lungenentzündung und notwendiger Re-Intubationen lagen bei 18%, bzw. 22%. Andere berichtete Morbiditätsursachen sind Blutungen, Atemversagen und Komplikationen des Verdauungstrakts. Spät auftretende Komplikationen beinhalten pulmonale</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Hypertonie, sekundärer Pneumothorax, das Aushusten chirurgischer Klammern und die Entwicklung eines bullösen Lungenemphysems.</p> <p>Das häufigste geringfügige unerwünschte Ereignis nach LVRS ist das Auftreten von Luftleckagen (Air Leaks), die bei bis zu 90% der Patienten postoperativ berichtet werden und die bei 12% der Ereignisse länger als 90 Tage bestehen bleiben.</p> <p>In der NETT-Studie [20] wurde für bis zu 28% der Patienten nach der LVRS die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes oder eines Aufenthalts in einer Rehabilitationseinrichtung für mindestens einen Monat berichtet.</p> <p>Seit Verfügbarwerden der Publikation zur NETT-Studie sind weitere Publikationen von spezialisierten COPD-Zentren erschienen, die (retrospektive und prospektive) Fallserien beschreiben. Diese legen nahe, dass das Sicherheitsprofil der LVRS in ausgewählten COPD-Patienten unter Hinzuziehung eines multidisziplinären Teams besser sein kann als es in der NETT RCT-Studie der Fall war [21, 22].</p> <p>Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass trotz der relativ großen Anzahl an Patienten, welche die Selektionskriterien für LVRS erfüllen und potenziell von dem Eingriff profitieren könnten, die Behandlung zunehmend verlassen wird. So wurden beispielsweise in den USA in 2006 nur 105 Medicare-versicherte Personen mit einer LVRS behandelt [23,24].</p> <p>Dies förderte die Entwicklung bronchoskopischer Vorgehensweisen, mit Aussicht auf weniger morbide Behandlungsstrategien [25,26].</p> <p>c. Endobronchiale Lungenvolumenreduktionstherapien</p> <p>Endobronchiale Lungenvolumenreduktionstherapien zielen darauf ab, die Vorteile der LVRS ohne die hohen, chirurgischen Risiken in dem ohnehin fragilen Patientenkollektiv umzusetzen. Wie bei der LVRS ist das Ziel der Verfahren das Volumen der am schwersten betroffenen Lungensegmente zu reduzieren, um die Hyperinflation abzuschwächen. Im Gegensatz zur LVRS wird bei den Verfahren ein weniger invasives Vorgehen praktiziert und wie im Falle der Endobronchialventile lässt dieses Vorgehen weitere, künftige, chirurgische oder nicht-chirurgische Behandlungsoptionen zu.</p> <p>I. Unilaterales Einsetzen von Endobronchialventilen (EBV)</p> <p>Die Einlage von Endobronchialventilen (EBV) kann zu einer Lungenvolumenreduktion auf minimalinvasivem Wege führen, ohne jegliche Inzision. Die für die LVRS bekannten, hohen Rate schwerer Komplikationen und Mortalität können so umgangen werden. Außerdem bietet das EBV-Verfahren eine effektive Alternative zum alleinigen, konventionellen Management der Emphysempatienten.</p> <p>Das Einsetzen der Ventile schließt spätere chirurgische Eingriffe nicht aus [27]. Die Ventile können auch Monate nach dem Einsetzen wieder entfernt werden.</p> <p>Die Ventile werden in die zu behandelnden Bronchien eingebracht und erlauben es Luft und Sekreten während den Phasen des Ausatmens auszutreten während in den Phasen des Einatmens der Zustrom von Luft verhindert wird. Das distal zu den verschlossenen Luftwegen gelegene Lungengewebe wird so von Luft geleert und kollabiert (Atelektase). Dies schafft mehr Raum für die benachbarten, gesünderen Lungenlappen, die mehr Platz bekommen um sich auszudehnen und sichert so eine effizientere Atembeweglichkeit und führt darüber hinaus zu einer geringeren Atemanstrengung. Die Luftnot des Patienten verringert sich während sich die kör-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>perliche Leistungsfähigkeit verbessert.</p> <p>In Deutschland werden im Durchschnitt 3,1 Ventile pro Eingriff platziert (basierend auf Anwendungsdaten 2012) [28].</p> <p>Die Fixierung der Endobronchialventile am Bestimmungsort in der Lunge erfolgt durch eine selbstexpandierende Halterung von miteinander verbundenen Ringen, die speziell zur Stabilisierung des Implantats entwickelt wurden. Die Zephyr® Endobronchialventile verschließen dank der mehrfachen Kontaktstellen in der Anatomie die Luftwege vollständig. Die Zephyr® Ventile sind darüber hinaus vollständig entfernbar, was es dem behandelten Arzt erlaubt, alle weiteren Behandlungsoptionen zu wahren [27].</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Die Geschichte der Forschung zur EBV-Therapie ging mit dem Durchschreiten einer Lernkurve, darauffolgenden Verbesserungen und anschließenden Validierungen einher. Dabei begann die klinische Forschung vor ca. 10 Jahren mit zwei RCT-Studien [4, 29].</p> <p>Diese Studien zeigten einen statistisch signifikanten, klinischen Nutzen. Entscheidend waren jedoch Subgruppenanalysen, die wertvolle Informationen zu den entscheidenden Faktoren lieferten, welche Patienten am meisten von der EBV-Therapie profitierten. Der Grad der Lungenvolumenreduktion und damit assoziierte klinische Verbesserungen waren in solchen Patienten am ausgeprägtesten, die auf Computertomographie-Bildern vollständige Fissuren der Lungenlappen aufwiesen (ein Surrogat für das Fehlen von interlobären, ventilatorischen Kollateralen) [4] und bei denen die Platzierung von EBVs zu einem vollständigen lobären Verschluss führte. So wurde die Bedeutung der „Kollateralen Ventilation“ zwischen benachbarten Lungenlappen identifiziert. Lungenlappen bei denen keine oder nicht-signifikante Luftströme (kollaterale Ventilation) zwischen Lungenlappen beobachtet wurden, konnten isoliert und in ihnen die größten Volumenreduktionen erzielt werden.</p> <p>Eine Subgruppen-Analyse der Patienten, bei denen anhand von CT-Bildern (in Kompetenzlaboren anhand von HRCT- Scans) vollständige Fissuren diagnostiziert wurden (CV-) ergab, dass diese Patienten eine Verbesserung des FEV1- Wertes nach 6 Monaten von $16 \pm 21\%$ im Vergleich zu $2 \pm 14\%$ der Kontrollgruppe aufwiesen. Diese Verbesserung hielt bis zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten an [29].</p> <p>Auf Basis der Erkenntnisse dieser ersten RCTs wurde ein diagnostisches Verfahren zur Untersuchung kollateraler Ventilation in den Ziellungenlappen entwickelt, das über die Möglichkeiten der CT-Analyse in Kompetenzlaboren hinaus ging (das Chartis System, siehe Herth et al. [30]).</p> <p>Das Chartis System beinhaltet die Isolierung des Ziellappens durch Inflation eines Ballonkatheters an der Öffnung des Ziellappens, um den expiratorischen Luftstrom zu messen. Ein anhaltender expiratorischer Luftstrom nach Inflation des Ballons legt das Vorhandensein kollateraler Ventilation (CV) nahe. Die Anwendung einer solchen standardisierten Prozedur zur Bestimmung der CV ist wichtig, da die Untersuchung der Fissurenintegrität mittels CT-Scans sehr unterschiedlich ausfallen kann.</p> <p>Die positiven Ergebnisse der Subgruppen-Analyse wurden in einer prospektiven,</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>verblindeten, kontrollierten Studie von Herth et al (2013) [30] bestätigt. Die Studie untersuchte die radiologischen und klinischen Outcomes des Einsatzes des Chartis Systems zur Planung der EBV-Behandlung. Diejenigen Patienten, die als Therapie-responder mittel Chartis identifiziert wurden (CV-) hatten eine Gesamt-Lungenvolumenreduktion von 752,7ml und eine Verbesserung des FEV1 von 16± 22% im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.</p> <p>Zwei prospektive, vergleichende, verblindete Studien [30, 31] wurden durchgeführt, um das Chartis Diagnosesystem prospektiv zu validieren (das Chartis System wies dabei eine 75- bis 90-prozentige Genauigkeit auf).</p> <p>Eine kürzlich erschienene (2014) Meta-Analyse [18] bestätigte die Wirksamkeit der Platzierung von Einwegventilen in einer ausgewählten Patientengruppe. Die Autoren schlossen solche Studien aus der PubMed- und Embase- Datenbank in ihre Analyse ein, die separat Daten zur Fissurenintegrität oder CV lieferten. Alle in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien bezogen sich auf Endobronchialventile (konkret: Zephyr® Ventile). Die Studienteilnehmer in vier der fünf berücksichtigten Studien wurden per HRCT-Scans und durch ein Kompetenzlabor auf Fissurenintegrität analysiert. In der neuesten Studie von Herth et al. kam anstelle einer HRCT-Scan-Analyse das Chartis System zur direkten Messung von kollateraler Ventilation zum Einsatz.</p> <p>Die in der Meta-Analyse berücksichtigten Outcomes schlossen die mittlere Änderung des FEV1, des 6MWT und des SGRQ-Fragebogens mit ein.</p> <p>In der Subgruppe von Patienten mit geringer kollateraler Ventilation (CV-) oder mit Fissurenintegrität (FI+) betragen die gepoolten, standardisierten mittleren Unterschiede:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1: 0.50 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.34 to 0.67), p ≤ 0,001 • 6MWD: 0.29 (95% KI: 0.13 to 0.45), p ≤ 0,001 • SGRQ: -6.02 (95% KI: -12.12 to 0.06), p = 0,05 <p>Diese Ergebnisse zeigten sich denjenigen der Subgruppe der Patienten mit CV (CV+) oder ohne Fissurenintegrität (FI-) überlegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1: 0.18 (95% KI: -0.16 to 0.52), I2 68%, p = 0,30 • 6MWD: 0.21 (95% KI: -0.004 to 0.43), I2 24%, p = 0,05 • SGRQ: -2.43 (95% KI: - 6.18 to 1.32), I2 34%, p = 0,20 <p>Der kürzlich veröffentlichte DIMDI HTA-Bericht [32] bewertete auf Basis einer systematischen Literaturübersicht zu klinischen Daten, die bis 13. Mai 2013 veröffentlicht worden waren, den Evidenzgrad für die unilaterale Platzierung endobronchialer Ventile im Vergleich zu medikamentöser Standardtherapie als „moderat“. Dies entspricht demselben Evidenzgrad wie im Falle der chirurgischen Lungenvolumenreduktion. Der DIMDI-Bericht bewertete die Platzierung der Endobronchialventile darüber hinaus als sicheres Verfahren.</p> <p>Die bisherigen Ergebnisse wurden vor kurzem in einer unabhängig durchgeführten, prospektiven doppelt verblindete RCT-Studie mit einer Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe validiert. Diese dritte RCT-Studie [33] zu den Zephyr® Endobronchialventilen wurde am 8. September 2014 auf der jährlichen European Respiratory Society Conference (ERSC) in München durch Claire Davey (The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London) vorgestellt. Diese neuen RCT-Daten (“Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>with heterogeneous emphysema and intact lobar fissures (BeLieVeR-HIFI)“ Studie) waren bei der Durchführung des DIMDI HTA noch nicht berücksichtigt worden.</p> <p>Die Publikation, welche die Daten der RCT veröffentlichen soll, wurde bei einem (peer-reviewed) Journal eingereicht. Die Veröffentlichung wird für das erste Quartal 2015 erwartet.</p> <p>Die doppelt verblindete, mit einer Scheinbehandlung kontrollierte RCT-Studie schloss 50 Patienten mit schwerem (GOLD 3 und 4) heterogenem Emphysem und intakten interlobären Fissuren ein. Die Patienten wurden entweder dem Behandlungsarm oder dem Kontrollarm mit einer Schein-Bronchoskopie randomisiert zugeteilt.</p> <p>Die Zuteilung zu den Studienarmen fand im Verhältnis 1:1 mittels Blockrandomisation (n=4) statt und wurde von der Imperial College Clinical Trials Unit durchgeführt.</p> <p>Es zeigte sich ein akzeptables Sicherheitsprofil und darüber hinaus eine signifikante Verbesserung des FEV1 im Vergleich zur Kontrollgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25% absolute Verbesserung zu den Baselinewerten bei den behandelten Patienten, im Vergleich zu einer • 3,9% absoluten Verbesserung zu den Baselinewerten in der Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung (p=0,01). <p>Diese doppelt verblindete RCT-Studie ergänzt und bestätigt die bereits existierende Fülle an Evidenz zu Sicherheit und Wirksamkeit der unilateral eingesetzten Endobronchialventile (Zephyr®) zur Behandlung von Patienten, die an schwerem Lungenemphysem leiden. In den letzten 10 Jahren wurden weltweit etwa 9.500 Patienten mit dem Verfahren behandelt.</p> <p>Vier weitere randomisierte klinische Studien laufen derzeit. Sie berücksichtigen die Erkenntnisse der VENT- Studien und anderer klinischen Studien hinsichtlich Patientenselektion und Erfordernissen der Behandlung.</p> <p>1. Die LIBERATE Studie (NCT01796392) rekrutiert derzeit Patienten. Die FDA IDE RCT-Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der EBV-Behandlung zur Therapie der Emphysemsymptomatik im Vergleich zur Standardtherapie. Die Studie berücksichtigt den CV-Status der Patienten. Die Studie wird voraussichtlich 183 Patienten einschließen.</p> <p>2. Die STELVIO Studie (NTR2876) ist eine prospektive, randomisierte (1:1) Studie mit klinischer Intervention als Kontrolle. Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit Cross-Over-Design. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen. Die RCT-Studie untersucht die Wirksamkeit der Lungenvolumenreduktion mittels Endobronchialventilen unter Berücksichtigung der bestmöglichen Therapieresponder-Kriterien bei Patienten mit schwerem, heterogenem Lungenemphysem mit intakten interlobären Fissuren (diagnostiziert via Dünnschicht-CT-Scans). Als Kontrolle wird die Standardversorgung herangezogen. Der CV-Status der Patienten wird in der Studie berücksichtigt. Die primären Endpunkte sind: Statistisch und klinisch signifikante Verbesserung sowohl des FVC (Forced vital capacity) und FEV1 als auch des 6MWT. Sekundäre Endpunkte sind: Schätzung der Kosten der EBV- Therapie im Vergleich zur Standardtherapie und die (historischen) Kosten der LVRS. Die Nachbeobachtungszeit nach der Behandlung beträgt sechs Monate, das Cross-Over der Patienten im Kontrollarm findet ebenfalls nach sechs Monaten statt. Die geplante Patientenrekrutierung lag bei 68 Patienten. Die Patientenrekrutierung ist</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>zwischenzeitlich abgeschlossen. Daten zur Nachbeobachtung nach sechs Monaten werden für Mai 2015 erwartet.</p> <p>3. Die TRANSFORM Studie (NCT02022683). Seit kurzem werden für die Studie Patienten rekrutiert. In der Studie wird die EBV-Behandlung mit der Standardbehandlung verglichen. Eingeschlossen werden Patienten mit heterogenem Emphysem und entsprechend des aktuellen Patientenselektionsalgorithmus, d.h. unter anderem unter Berücksichtigung des CV-Status der Patienten. Es ist geplant 78 Patienten zu rekrutieren.</p> <p>4. Die IMPACT Studie (NCT02025205): Improving Patient Outcomes by Selective Implantation of the Zephyr EBV - Study (IMPACT)</p> <p>Das Ziel dieser prospektiven RCT-Studie mit einem „one-way“ Cross-Over-Design ist es die Wirksamkeit von Zephyr® Endobronchialventilen bei Patienten mit COPD und homogenem Emphysem zu untersuchen und mit der Wirksamkeit der Standardtherapie zu vergleichen. Die Patienten werden 12 Monate nachbeobachtet. Patienten des Kontrollarms werden nach sechs Monaten in den EBV-Studienarm überführt und sechs weitere Monate nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt ist die Variation des FEV1 zwischen der Baseline- Untersuchung und der Nachbeobachtung nach drei Monaten. Die sekundären Endpunkte sind die Lebensqualität, die körperliche Leistungsfähigkeit, Veränderungen der Atemnot (inklusive des BODE-Index), Volumenreduktion des Ziellungenlappens und sicherheitsbezogene Parameter. Die geschätzte Rekrutierung liegt bei 56 Patienten.</p> <p>II. Behandlung mit intrabronchialen Ventilen (IBV)</p> <p>Das IBV-Ventil ist ein kleines, schirmförmiges Einwegventil, das in die Atemwege platziert wird. Es wird angewendet um Luft von den weniger gesunden Teilen der Lunge zu den gesünderen Teilen hin umzuleiten. Dies hilft die Hyperinflation zu reduzieren und gefangene Luft und Flüssigkeiten ausströmen zu lassen. Das Volumen des behandelten Lungenteils wird reduziert, was es den gesünderen Teilen der Lunge erlaubt sich auszudehnen und normaler zu funktionieren.</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die Endobronchialventile (Zephyr®) (diskutiert in Abschnitt I) und die Intrabronchialventile (Spiration®) sind zwei verschiedene Produkte mit gänzlich unterschiedlichem Design.</p> <p>Wie in Abschnitt I ersichtlich erfolgt die Fixierung des Endobronchialventils in der Anatomie mit Hilfe einer selbstexpandierenden Halterung mittels miteinander verbundenen Ringen, die zur Stabilisierung des Implantats entwickelt wurden. Die EBV-Ventile (Zephyr®) sind vollständig entfernbar und erlauben es alle möglichen, zukünftigen Behandlungsoptionen zu wahren. Sie verschließen den Atemweg vollständig dank der mehrfachen Kontaktpunkte in der Anatomie der Atemwege.</p> <p>Die Intrabronchialventile (Spiration®) werden im Gegensatz dazu mit Hilfe von fünf Verankerungen an der Atemwegswand fixiert. Sie sind schwerer zu entfernen und der Verschluss des Luftwegs wird nicht immer vollständig erzielt.</p> <p>Der Behandlungsalgorithmus beim Einsatz der IBV-Ventile unterscheidet sich vom Algorithmus der EBV-Behandlung. Eberhardt et al (2012) [34] verglichen in einer randomisierten Pilotstudie bei 22 Patienten (11:11) die bilaterale IBV-Behandlung mit partiellem, lobärem Verschluss mit der Behandlung via unilateraler Ventileinlage</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und der Zielsetzung eines vollständigen, lobären Verschlusses und anschließender Atelektase. Die Autoren schlussfolgerten, dass die unilaterale Einlage von IBVs mit vollständigem, lobärem Verschluss dem bilateralen Vorgehen mit partiellem Verschluss überlegen ist. Im Durchschnitt waren 3,4 IBV-Ventile (Spannbreite 3-4) für das unilaterale Vorgehen notwendig und 5,3 IBV-Ventile (Spannbreite 4-11) für die bilaterale Behandlung.</p> <p>Die Lungenfunktionsuntersuchung (Pulmonary function testing, PFT) zeigte nach 30 Tagen signifikante Verbesserungen in FEV1 und IVC (inspiratorische Vitalkapazität) in der Gruppe der unilateral behandelten Patienten. Die Verbesserung war nach 90 Tagen immer noch vorhanden. Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (per 6MWT) wurde nur in der unilateral behandelten Patientengruppe nach 30 und 90 Tagen beobachtet. Sieben Patienten verbesserten sich im Gehstest um mehr als 30 Meter nach der unilateralen Behandlung, wohingegen in der Gruppe der bilateral behandelten Patienten nur einer eine Verbesserung nach 90 Tagen erzielte. In der letztgenannten Gruppe verschlechterten sich die Ergebnisse des 6MWT kontinuierlich über die Nachbeobachtungszeit hinweg und acht der elf Patienten waren nicht mehr in der Lage die Ergebnisse ihrer Baseline-Untersuchung zu erreichen.</p> <p>Die mittels SGRQ erhobene Lebensqualität zeigte sich in der unilateral behandelten Patientengruppe nach 30 und 90 Tagen verbessert. In der bilateral und unvollständig behandelten Gruppe zeigte sich weder im SGRQ noch mMRC eine signifikante Verbesserung zu irgendeinem Zeitpunkt der Nachbeobachtung.</p> <p>30 Tage nach dem Einsetzen von IBVs wurde eine Atelektase auf Thorax-Röntgen bei sieben von elf Patienten der unilateral behandelten Gruppe vorgefunden, hingegen bei keinem der Patienten der bilateral behandelten Gruppe.</p> <p>Der Behandlungsansatz, der in zwei randomisiert-kontrollierten Studien zum IBV-Verfahren verwendet wurde [35,36] bestand aus einem bilateralen, partiellen, lobären Verschluss mit dem Ziel die Luftströme umzuverteilen, eine Atelektase aber zu vermeiden.</p> <p>Ninane et al (2012) [35] befanden, dass nach einer Nachbeobachtung von drei Monaten acht von 35 Patienten der Behandlungsgruppe den definierten Mindestschwellenwert zur Charakterisierung einer Lungenvolumenänderung mittels CT-Analyse erreichten. Gleiches galt für die Ermittlung mit Hilfe des SGRQ-Gesamtscores. In der Kontrollgruppe (sham control) traf dies auf keinen der Patienten zu.</p> <p>Sowohl der Behandlungsarm als auch die Kontrollgruppe zeigten eine Verbesserung des SGRQ-Scores im Vergleich zur Baselineuntersuchung (Behandlung: -4,3±16,2; Kontrollgruppe: -3,6±10,7).</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass die Behandlung mit IBVs ohne vollständigen, lobären Verschluss in beiden Oberlappen sicher aber bei der Mehrheit der Patienten nicht wirksam ist.</p> <p>Die neueste, veröffentlichte RCT-Studie von Wood et al (2014) fand sechs Therapieresponder bei 121 Patienten der IBV-Behandlungsgruppe im Vergleich zu keinem einzigen Therapieresponder der Kontrollgruppe (n=134). Es zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion in den behandelten Lungenlappen von -224ml im Vergleich zu -17ml in der Kontrollgruppe.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Der Anteil der Therapieresponder gemäß SGRQ-Ergebnissen war in der Behandlungsgruppe nicht größer. Es wurden in der Behandlungsgruppe außerdem signifikant mehr Patienten berichtet, bei denen ein schweres unerwünschtes Ereignis auftrat (n=20 / 14,1%), im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (n=5 / 3,7%).</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass der Verschluss mit Intrabronchialventilen keine klinisch bedeutsamen Ergebnisse erzielte und weitere Studien mit Fokus auf eine verbesserte Patientenselektion und einen anderen Behandlungsalgorithmus notwendig seien.</p> <p>Die EBV-(Zephyr®) und IBV-(Spiration®) Ansätze sind somit nicht miteinander vergleichbar aufgrund verschiedener Implantate und nicht vergleichbarer Behandlungsweisen.</p> <p>Die Patientenauswahl und der Behandlungsalgorithmus für das EBV-Verfahren (Zephyr®-Ventile) sind fundiert klinisch erforscht worden und mittlerweile etabliert. Dies ist für das IBV-Verfahren (Spiration®-Ventile) nicht der Fall.</p> <p>Auch der kürzlich veröffentlichte DIMDI HTA-Bericht unterscheidet zwischen den beiden Behandlungsansätzen.</p> <p>Es handelt sich daher eindeutig um zwei verschiedene Therapieverfahren. Es wäre methodisch unkorrekt die Ergebnisse der publizierten randomisiert-kontrollierten Studien zum IBV-Ansatz (Spiration®-Ventile) und EBV-Ansatz (Zephyr®-Ventile) zu poolen oder sich auf Ergebnisse der IBV-Studien bei der Betrachtung des EBV-Ansatzes zu stützen und umgekehrt.</p> <p>III. Endobronchiale Coils</p> <p>RePneu® Coils sind kleine, ihre ursprüngliche, vor der Implantation in die Lunge festgelegte Form beibehaltende Nitinolspiralen, die zur Kompression von parenchymalem Gewebe entwickelt wurden. Zwischen 9 und 10 Coils werden pro Ziellungenlappen implantiert. Das Verfahren wird bilateral durchgeführt, in zwei separaten Eingriffen. Die durchschnittliche Anzahl von Coils, die pro Eingriff implantiert werden lag in der RCT-Studie bei 9 [37].</p> <p>Der Erfolg des Verfahrens stellt sich unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen kollateraler Ventilation ein. Allerdings benötigt der Einsatz der Coils eine (bisher nicht vollständig definierte) Menge Gewebe um optimal seine Wirkung zu entfalten, weshalb die Anwendung nicht indiziert ist wenn das Lungenparenchym bereits zu sehr zerstört ist oder falls große Bullae vorliegen [38]. Grund ist der wesentliche Ansatz des Verfahrens, bei dem das Lungenparenchym durch mechanische Zugkräfte komprimiert wird.</p> <p>Die Behandlung mit Coils ist nur teilweise reversibel. Es ist außerdem unklar, ob die Coils wieder entfernt werden können nachdem sie bereits längere Zeit im Körper implantiert waren [38,39].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>IV. Endobronchialer Hydrogelschaum</p> <p>Der Hydrogelschaum zur Lungenversiegelung, AeriSeal®, wird in die peripheren Atemwege und Alveoli eingebracht, wo er polymerisiert.</p> <p>AeriSeal® wirkt als Gewebekleber (Emphysematous Lung Sealant, ELS), der physikalisch sowohl die kleinen Atemwege als auch die kollateralen Luftkanäle blo-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ckiert. Der Einsatz des Implantats führt im behandelten Areal zum Gewebekollaps durch Absorbtiomsatelektase. Die resultierende Volumenreduktion vergrößert sich durch die Absorption von Luft aus dem Hydrogelschaum. Das so vorgenommene Gewebe-Remodeling ist ein fortschreitender Prozess und nimmt ab dem Zeitpunkt der Implantation mehrere Wochen in Anspruch.</p> <p>O. Fruchter et al (2013) [40] untersuchten die pathologischen Eigenschaften der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Hydrogelschaum in explantierten Lungen von Patienten, die sich nach der bronchoskopischen ELS-Methode einer Lungentransplantation unterzogen.</p> <p>Von 70 Patienten, die sich der ELS-Methode im Studienzentrum unterzogen erhielten fünf (im Alter von 56-67 Jahren) danach eine Lungentransplantation. Die Zeit zwischen der ELS-Prozedur und der Lungentransplantation betrug zwischen 9 und 24 Monaten (Median: 10 Monate). Bei diesen Patienten diente der ELS-Einsatz als Bridge-to- Transplant-Eingriff da ihre Lebensqualität nach dem ersten Eingriff sich nicht signifikant verbesserte. Aus den explantierten Lungen wurden Gewebeblöcke mit Hilfe von Lichtmikroskopie untersucht. In allen fünf Patienten zeigte sich ein ähnliches histologisches Muster an den Behandlungsstellen, in Form einer nicht-nekrotisierenden, granulomatöse Entzündung, die Epitheloidzellgranulome und Langhans-Riesenzellen enthielten, die beide auf Fremdkörperreaktionen hinweisen.</p> <p>Bei den drei Patienten, welche sich der ELS-Prozedur innerhalb der 12 Monate vor der Lungentransplantation unterzogen hatten wurden in den Alveoli Ablagerungen von Material gefunden, das auf Rückstände des Gewebeklebers hindeutet. Es gab keine Anzeichen für Gewebenekrosen oder Dysplasien. Außerdem wurden keine histologischen Anhaltspunkte für eine Fibrose an den Behandlungslokalisationen oder den benachbarten Arealen gefunden [40].</p> <p>Für die ELS-Therapie wurde gezeigt, dass sie eine Lungenvolumenreduktion erzielt und die Lungenfunktion sowie Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem homogenen und heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem verbessert, unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation. Das Verfahren erzielt erwiesenermaßen eine Lungenvolumenreduktion unabhängig vom CV-Status des Patienten.</p> <p>Die erste publizierte Studie, die eine Lungenvolumenreduktion unter Einsatz des ELS-Verfahrens beschreibt wurde von Herth et al (2011) publiziert [41]. In dieser multizentrischen Studie unterzogen sich 25 Patienten (14/25 GOLD 3;11/25 GOLD 4) in bis zu sechs Zentren der ELS-Therapie. Für die Nachbeobachtung nach sechs Monaten lagen Daten von 21 der 25 Patienten vor. 43% wiesen einen höheren als den definierten, minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied im FEV1 von 15% und mehr auf. 55% der Patienten erzielten den minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied im FVC von 15% und mehr. Darüber hinaus erzielten 38% der Patienten eine Verbesserung von mehr als 50 Metern im 6MWT.</p> <p>Insgesamt zeigte sich, dass der klinische Nutzen bei Patienten im GOLD-Stadium 3 höher war als bei Patienten des GOLD-Stadiums 4.</p> <p>Das häufigste unerwünschte Ereignis war eine grippeähnliche Reaktion, die nach 8 bis 24 Stunden nach der Einbringung des Hydrogelschaums einsetzte. Die klinischen Symptome zeigten sich in Atemnot, Fieber und Brustschmerz sowie durch ein erhöhtes Aufkommen von Entzündungsmarkern und radiologisch erkennbaren</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Infiltraten. In der Regel waren diese Reaktionen selbstlimitierend. Darüber hinaus wurden COPD-Exazerbationen und Lungenentzündungen nach der ELS-Prozedur beobachtet.</p> <p>Kramer et al (2012) [42] zeigten physiologische und funktionelle Verbesserungen bis zu einem Jahr nach dem Einsatz des Verfahrens bei Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem.</p> <p>Der Hydrogelschaum wurde bilateral in vier Subsegmente eingesetzt, zwei in jedem Oberlappen. Die Patientenpopulation der Studie beinhaltete 50% Patienten mit homogenem Emphysem und 50% mit heterogenem Emphysem der Oberlappen. Die Studie berichtete eine Volumenreduktion nach 3 Monaten von 895ml±484ml ($p < 0,001$). Nach 12 Monaten zeigte sich eine 25-prozentige Verbesserung im FEV1, eine Verbesserung im SGRQ von sieben Punkten und eine Reduktion des Residualvolumens von 10%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen, die in der NETT-Studie erzielt wurden. Die Nachbeobachtung nach zwei Jahren (Kramer 2013) [43] zeigte einen Anstieg des FEV1 von 16% in der Patientengruppe mit heterogenem Emphysem und 13% in der Gruppe mit homogenem Emphysem.</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass die Studienergebnisse vorteilhafte Effekte der ELS-Therapie bis zu zwei Jahre und länger nach dem Eingriff nahelegen. Die Ergebnisse zeigen demnach ein günstiges langfristiges Sicherheitsprofil bei Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem.</p> <p>Die Wirksamkeit der ELS-Therapie ergibt sich unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation. Dies wurde durch eine Analyse des Einflusses der interlobären Fissurintegrität auf die klinischen Endpunkte von Patienten in drei klinischen Studien bestätigt. Alle Patienten litten an schwerem, oberlappenbetontem Emphysem. Subjektive und objektive Messungen fielen bei den Patienten mit unvollständigen und bei den Patienten mit vollständigen Fissuren ähnlich aus. Die Fissuren waren vor dem Eingriff per CT-Scans analysiert worden. Dies bestätigt, dass die Fissurintegrität nur minimalen Einfluss auf die Wirksamkeit der ELS-Therapie hat [44]. Die Patienten wiesen nach 12 Wochen eine Verbesserung des FEV1 von 19,1±21,5% und eine Verbesserung des SGRQ-Scores von 12 Punkten auf. Das Verfahren ist einfach durchzuführen und bedarf keiner langen Prozedur (15,2±9,6 min) [42]. Im Gegensatz zum Einsatz von Endobronchialventilen ist das Einbringen des Hydrogelschaums allerdings nicht rückgängig zu machen. Daher sind eine optimale Patientenauswahl und Planung der Behandlungslokalisierung essentiell.</p> <p>Die Zwischenergebnisse der AeriSeal® IDE ASPIRE RCT-Studie, bei der die ELS-Behandlung mit optimaler Standardtherapie verglichen wird, wurden auf dem ATS-Kongress 2014 in San Diego vorgestellt. 94 Patienten waren rekrutiert worden. 50% der Patienten waren Therapieresponder hinsichtlich der zentralen Endpunkte (FEV1, SGRQ und mMRC). Die durchschnittliche Verbesserung (bei 32 Patienten bei der Nachbeobachtung nach 6 Monaten) betrug mehr als 23% im FEV1 und 10 Punkte im SGRQ-Score.</p> <p>Zusammenfassend stellt die ELS-Therapie eine effektive Behandlung für Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem dar und bietet Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem einen klinischen Nutzen. Das Verfahren ist zudem eine wirksame Behandlungsmethode bei Patienten mit homogenem Emphysem.</p> <p>V. Bronchoskopische, thermische Dampfablation (BTVA)</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die bronchoskopische, thermische Dampfablation beinhaltet die bronchoskopische Applikation thermischer Energie an die zu behandelnden Emphysemlokalisationen. Die durch die BTVA hervorgerufenen Gewebeverletzungen lösen eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen und dem Lungengewebe aus, was letztlich zur Lungenvolumenreduktion führt. Für den Einsatz der Methode werden ein Dampfgenerator und ein aus Metall bestehender Ballon-Dampfkatheter verwendet. Die Zieldosierung liegt bei 3–7.5 cal/g auf Grundlage eines vor dem Eingriff aufgenommenen CT-Scans und eines speziellen Behandlungsalgorithmus.</p> <p>Gegenwärtig ist die BTVA-Therapie in Deutschland nur im Rahmen klinischer Studien verfügbar.</p> <p>Die Behandlung mit dem InterVapor®-System wird aktuell in einer RCT-Studie gegen optimale Standardtherapie verglichen ("STEP-UP" Studie). Darin werden Patienten mit dem InterVapor®-System an ein bis zwei Segmenten der Oberlappen der Lungen behandelt (insgesamt zwei bis drei Segmente). Die Patienten erhalten außerdem die optimale Standardtherapie.</p> <p>Die Studie wird schätzungsweise im Juni 2015 geplant beendet werden.</p> <p>Der Hersteller des InterVapor®-Systems, Uptake Medical, plant nach veröffentlichten Informationen die europäische Markteinführung, bzw. Zulassung (CE-Kennzeichnung), in 2015 [45].</p>
DGP	<p>Therapeutische Maßnahmen der COPD beinhalten eine konsequente Tabakentwöhnung, Influenza- und Pneumokokkenimpfungen und die Verbesserung des körperlichen Trainingszustandes. Inhalative Anticholinergika und β2-Sympathomimetika bilden die Grundlage der Pharmakotherapie. Im fortgeschrittenen Stadium kommen zudem inhalative Glukokortikosteroide zum Einsatz.</p> <p>Patienten, die an schwerem Lungenemphysem mit deutlich eingeschränkter Lungenfunktion leiden bleiben hoch symptomatisch und ihr Zustand verschlechtert sich trotz optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation.</p> <p>Hier kommen seit 2002 chirurgische und endoskopische Verfahren zum Einsatz. Dabei führt die operative Resektion oder endoskopische Ausschaltung von überblähten Lungenanteilen zu einer Optimierung der Atemmechanik. Es kommt bei geeigneten Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Belastbarkeit, der Lebensqualität und auch eine Verbesserung der Überlebenschancen.</p>
BVMed.	<p>Die COPD ist eine irreversible, chronisch degenerative Erkrankung. Durch die körperliche Einschränkung bei fortgeschrittener Erkrankung verfallen Patienten in eine phlegmatische Inaktivität und nehmen am sozialen Leben nur noch eingeschränkt teil. Sie befinden sich in einer „Abwärtsspirale der Dekonditionierung“ [8]. Patienten, die sich aufgrund ihrer körperlichen Einschränkung auch vom sozialen Leben zurückziehen sind anfälliger für Angstzustände und Depressionen. [9] Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung führt eine optimale Medikation nicht zu einer weiteren Verbesserung der Symptome. [10] In der NVL wird festgestellt, dass „(sich) Mit keiner er vorhandenen medikamentösen Therapieansätze (lässt sich) die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion beeinflussen (lässt).“ [2]</p> <p>Keines der auf dem Markt befindlichen Medikamente hat bis dato in einem primären oder sekundären Endpunkt zeigen können, dass sie den lungenfunktionellen Verfall langfristig aufhalten können. [5]</p> <p>Somit gelten die Patienten als medikamentös austerapiert. Trotzdem muss das</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Ziel der Therapie weiterhin verfolgt werden, nämlich „(...) die Symptome (zu) reduzieren, die Belastbarkeit (zu) verbessern, (und) die Lebensqualität günstig (zu) beeinflussen(...)“[1].</p> <p>Bereits im DMP des G-BA wird darauf hingewiesen, dass „lungenfunktionsverbessernde (operative) Verfahren“ bei bestimmten Patienten in Erwägung zu ziehen sind. Des Weiteren sollen Patienten bei „unzureichendem Therapieerfolg trotz intensivierter Behandlung“ an Fachärzte überwiesen werden um andere Optionen auszuloten.[11] Auch die NVL fordert stets zu überprüfen, ob für die jeweiligen Patienten neue Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen.[2]</p> <p>Somit besteht ein immenser therapeutischer Bedarf innerhalb dieser Indikation.</p> <p>Dieser kann von unterschiedlichen Verfahren befriedigt werden:</p> <p>Invasives Verfahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thoraxchirurgische Lungenvolumenreduktion (Lobektomie/Bullektomie) <p>Minimalinvasives Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenvolumenreduktion mittels Videoassistierte Thorakoskopie (VATS) (Lobektomie/Bullektomie) <p>Endoskopische Verfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emphysebehandlung mittels Einlage von Nitinolspiralen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen
ÖGP	<p>Das Lungenemphysem ist eine Ausprägung der COPD. Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem leiden in erster Linie an den pathophysiologischen Auswirkungen der Lungenüberblähung. Die Hyperinflation führt zu einer mechanischen Funktionseinschränkung von Zwerchfell und Thorax, die periphere Atemwegsobstruktion verbunden mit dem pathognomonischen Elastizitätsverlust der Lunge führt zu Air Trapping. Das Resultat sind Atemnot und Leistungsintoleranz, und im Vergleich zu Patienten mit COPD ohne Lungenemphysem, eine schlechtere Lebensqualität (2).</p> <p>Die Behandlung der COPD beinhaltet die inhalative Bronchodilatation ± antiinflammatorischer Therapie, Lungensport (Pulmonale Rehabilitation), und - sofern indiziert - die Langzeitsauerstofftherapie (1). Für das Lungenemphysem (exkl. A1-AT-Mangel) mit irreversiblen Parenchymverlust existiert derzeit darüber hinaus keine spezifische medikamentöse Therapie.</p> <p>Trotz Ausschöpfung aller konventionellen therapeutischen Möglichkeiten leiden jedoch viele Patienten mit Lungenemphysem an Atemnot, eingeschränkter Leistungsfähigkeit und erheblich beeinträchtigter Lebensqualität. Wenn andere Maßnahmen ausgeschöpft sind und als einzig andere Maßnahme mit Aussicht auf Besserung oder Lebenserhaltung eine Lungentransplantation in Frage kommt, steht in der klinischen Praxis eine Lungenvolumenreduktion als Option zur Verfügung.</p> <p>Die Lungenvolumenreduktion hat das Ziel durch Entfernung, Zerstörung oder Stilllegung emphysematöser Lungenareale, die neuromechanische Interaktion der respiratorischen Muskulatur zu verbessern, und die Ventilation in besser perfundierte Lungenareale umzuleiten. Es existieren verschiedene Methoden die zur Erreichung einer Lungenvolumenreduktion eingesetzt werden können. Die Auswahl der Methode richtet sich nach den individuellen Patientencharakteristika.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Eine Lungenvolumenreduktion kann heute – in Abhängigkeit radiomorphologischer und funktioneller Kriterien – durch chirurgische oder durch endoskopische Verfahren erfolgen. Die klassische Bullektomie wird in weiterer Folge nicht diskutiert. Hier ist die chirurgische Intervention – sofern anhand radiomorphologischer und funktioneller Kriterien indiziert – nach wie vor die Therapie der Wahl.</p> <p>Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (CLVR) kann grundsätzlich mittels Video-Assistierter Thorakoskopie oder als offener chirurgischer Eingriff, unilateral, oder bilateral durchgeführt werden. Für die CLVR wurde bei ausgewählten Patienten mit schwerem Emphysem und niedriger körperlicher Belastungsfähigkeit eine Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität nachgewiesen. Dies ist vor allem der Fall bei Patienten mit radiologisch verifiziertem, oberlappenbetontem Emphysem (3). Der Nutzen des Eingriffs bleibt für mehrere Jahre erhalten. Allerdings ist die Intervention mit einer relativ hohen perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden (3, 4).</p> <p>Die endobronchiale Lungenvolumenreduktion (ELVR) zielt darauf ab, die Vorteile der CLVR ohne die hohen chirurgischen Risiken in diesem ohnehin fragilen Patientenkollektiv, umzusetzen (5). Wie bei der CLVR ist das Ziel der ELVR, das Volumen der am schwersten betroffenen Lungensegmente zu reduzieren, um die Hyperinflation abzuschwächen. Die ELVR ist bei ausgesuchten Patienten eine potentielle Alternative zur CLVR, in anderen Fällen können mittels ELVR-Verfahren auch Patienten mit Lungenemphysem behandelt werden, die sich nicht für eine CLVR eignen.</p>
VPK	<p>Hauptursache der Atemnotsymptomatik bei Lungenemphysempatienten ist der expiratorische Atemwegskollaps, der aus der verminderten Gewebespannung der Emphysem-lunge resultiert und zu einer Lungenüberblähung führt. Die Lungenvolumenreduktionsbehandlung ist die einzige Methode, die kausal an der Pathophysiologie des Lungenemphysems ansetzt, indem funktionslose Lungenabschnitte durch Resektion oder Atelektasebildung ausgeschaltet werden (Chirurgie, Ventile) oder elastische Gewebespannung restituiert (Coils) wird, was zu einer Reduktion der Lungenüberblähung führt.</p> <p>Pharmakologische Therapie hat keinen Einfluss auf die emphysembedingte expiratorische Atemwegs-obstruktion und die Lungenüberblähung. Ambulante und stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sind komplementäre Therapiemaßnahmen, die auf das (bessere) Leben mit dem Lungenemphysem abzielen, nicht aber auf die Pathophysiologie des Lungenemphysems wirken. Die Lungentransplantation ist aus Gründen des geringen Organangebotes und wegen kompetitiver Indikationen nur für sehr wenige, Lungenemphysempatienten eine Behandlungsoption.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Entsprechend der Leitlinien für die Behandlung der COPD besteht die Therapie neben einer Reduktion der inhalativen Schadstoffe (Tabakentwöhnung) aus der leitliniengerechten medikamentösen Therapie. In der inhalativen Pharmakotherapie kommen neben (langwirksamen) Aniticholinergika und Beta-2-Symetika in höheren Krankheitsstadien auch inhalative Glucocorticosteroide.</p> <p>Darüber hinaus sollten regelmäßige Influenza- und Pneumokokkenimpfungen sowie eine Verbesserung des körperlichen Trainingszustandes (pulmonale Rehabilitation/Lungensport) erfolgen.</p> <p>Die Ursache für die ausgeprägte Belastungsdyspnoe und Einschränkung der Mobilität ist bei Patienten in höheren Krankheitsstadien insbesondere die statische und</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>dynamische Lungenüberblähung. Durch Reduktion des nach Ausatmung in der Lunge verbleibenden Luft (Residualvolumen) kann die Atemmechanik über eine Entlastung der Atemmuskulatur zur Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches führen. Hier kommen neben einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS) aufgrund der perioperativen Morbidität und Mortalität insbesondere auch minimalinvasive endoskopische Verfahren mittlerweile zur Anwendung. Das Ziel ist dabei, bei Patienten, die bereits konservativ und medikamentös austherapiert sind, neben der Lungenfunktion insbesondere die Belastbarkeit und Lebensqualität klinisch relevant zu verbessern.</p>
Hetzel	<p>Hauptursache der Atemnotsymptomatik bei Lungenemphysempatienten ist der expiratorische Atemwegskollaps, der aus der verminderten Gewebespannung der Emphysemlunge resultiert und zu einer Lungenüberblähung führt. Die Lungenvolumenreduktionsbehandlung ist die einzige Methode, die kausal an der Pathophysiologie des Lungenemphysems ansetzt, indem funktionslose Lungenabschnitte durch Resektion oder Atelektasebildung ausgeschaltet werden (Chirurgie, Ventile) oder elastische Gewebespannung restituiert (Coils) wird, was zu einer Reduktion der Lungenüberblähung führt.</p> <p>Pharmakologische Therapie hat keinen Einfluss auf die emphysembedingte expiratorische Atemwegs-obstruktion und die Lungenüberblähung. Ambulante und stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sind komplementäre Therapiemaßnahmen, die auf das (bessere) Leben mit dem Lungenemphysem abzielen, nicht aber auf die Pathophysiologie des Lungenemphysems wirken. Die Lungentransplantation ist aus Gründen des geringen Organangebotes und wegen kompetitiver Indikationen nur für sehr wenige, Lungenemphysempatienten eine Behandlungsoption.</p>
DGT	<p>In Kenntnis der NETT-Studie 4 und unter Berücksichtigung der Subgruppenanalyse profitieren in erster Linie Patienten mit einem Oberlappen-betonten Lungenemphysem mit einer geringen Belastbarkeit von <40 Watt für Männer und <25 Watt für Frauen. Diese Patienten haben eine signifikante Reduktion der Letalität im Vergleich zur medikamentösen Therapie gezeigt. Wie bereits erwähnt wurden die Patienten im Rahmen der NETT-Studie in bis zu 70% d. F. sternotomiert. Durch die Entwicklung der minimalinvasiven Operationstechnik können diese Eingriffe heute wesentlich schonender und komplikationsärmer durchgeführt werden.</p> <p>Die entscheidende Bedeutung für den Erfolg einer operativen Lungenvolumenreduktion ist die Detektion einer Zielregion, die im Vergleich zur restlichen Lunge von Seiten der Emphysemverteilung deutlich schlechter ist. Diese Region sollte dann möglichst anatomisch und großzügig reseziert werden. Hierunter konnten signifikante Verbesserungen in der messbaren Lungenfunktion aber auch in den funktionellen Parametern für die Patienten erzielt werden 5.</p> <p>Der positiven Effekt auf die Lebensqualität wurde weiteren randomisierten Studien belegt 14,15.</p>

5. Gibt es aus Ihrer Sicht offen-chirurgische / invasive oder endoskopische Verfahren, die keinen Stellenwert (mehr) haben?

Einschätzende(r)	Antwort
------------------	---------

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Coils, aufgrund massiver und schwerwiegender Komplikationen durch Torquierung der Lungenabschnitte
Schwick	Nein
PneumRx	<p>Nach derzeitigem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis besitzen der Broncus® Airway Bypass Stent, die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum und mittels InterVapor®-System keinen Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>Im Jahr 2011 wurde die EASE Studie veröffentlicht, in welcher die Firma Broncus Technologies Broncus® Airway Bypass Stents auf deren Wirksamkeit testete. Diese Studie konnte aber keine mittel- und langfristigen Verbesserungen in patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten liefern, und somit wurde diesem Verfahren in der medizinischen Fachwelt auch keine weitere Bedeutung zugemessen [14].</p> <p>Der Vertrieb mit AeriSeal® wurde, soweit bekannt, eingestellt. Auch laufende Studien der Firma Aeris Therapeutics Inc. Wurden zurückgezogen oder abgebrochen [15].</p> <p>Seit einem Sicherheitshinweis wird das InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® nur noch in prospektiven Studien eingesetzt. Im Dezember 2012 wurde über das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) ein dringender Sicherheitshinweis bezüglich des InterVapor®-Systems der Firma Uptake Medical® veröffentlicht. In den Herstellerempfehlungen wurde von weiteren Behandlungen aufgrund von aufgetretenen Todesfällen abgeraten [16]. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde dieser Sicherheitshinweis nicht revidiert. Darüber hinaus scheint es derzeit keine laufenden und rekrutierenden Studien zu diesem Verfahren zu geben [15].</p> <p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten. Die Produkte scheinen nach unserer Kenntnis derzeit in Deutschland nicht kommerziell eingesetzt zu werden.</p>
Lang	Kleber
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Die bei der chirurgischen Lungenvolumenreduktion vorkommende Mortalität und Morbidität hat zur Entwicklung der weniger invasiven Lungenvolumenreduktionsmethoden geführt.</p> <p>Keine dieser Behandlungen kann gegenwärtig verworfen werden. Die Behandlungspfade sollten die Behandlungspräferenzen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p>Im Falle der BTVA-Behandlung sollten die Ergebnisse der laufenden RCT-Studie und des europäischen Zulassungsprozesses (CE-Kennzeichnung) abgewartet werden, bevor die Behandlung wieder außerhalb klinischer Studien Eingang in die klinische Praxis findet.</p>
DGP	Für Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem und nach Ausschöpfung der maximalen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapie stehen die chi-

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>rurgische Volumenreduktion (LVRS) und die endoskopischen Verfahren (Ventiltherapie, die Coil-Implantation sowie die bronchoskopische Thermoablation und polymerische Volumenreduktion) zur Verfügung. Die Verfahren unterscheiden sich nicht nur in der Durchführung, sondern auch in ihrer Wirkungsweise und in ihrem Komplikationsspektrum.</p> <p>Bislang gibt es keine Studien, die die unterschiedlichen Techniken miteinander vergleichen. Eine Studie erscheint auch nicht zielführend, da die verschiedenen Methoden nicht konkurrierende Verfahren darstellen und somit bei unterschiedlichen Kollektiven zum Einsatz kommen.</p> <p>Somit haben alle Verfahren ihren Stellenwert und sollten differentialtherapeutisch zum Einsatz kommen.</p>
BVMed.	<p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten.</p>
ÖGP	<p>Es werden in erster Linie die Ergebnisse der NETT-Studie herangezogen (1). In dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil für Patienten mit heterogenem (Oberlappen- betonten) Lungenemphysem, die einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion (CLVR) zugeführt wurden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die keinen solchen Eingriff erhalten hat. Patienten mit homogenen Emphysem die einer CLVR zugeführt wurden zeigten hingegen eine gegenüber der Kontrollgruppe deutlich erhöhte Mortalität. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit homogenem Emphysem ist daher heute als obsolet zu betrachten.</p>
VPK	<p>Nach derzeitigem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis besitzen der Broncus® Airway Bypass Stent, die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum und mittels InterVapor®-System keinen Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>In 2011 wurde die EASE Studie veröffentlicht, in welcher die Firma Broncus Technologies den Broncus® Airway Bypass Stent auf Wirksamkeit hin testete. Diese Studie konnte zeigte keine mittel- und langfristigen Verbesserungen in relevanten Wirksamkeitsendpunkten und wurde somit wurde diesem Verfahren in der medizinischen Fachwelt auch keine weitere Bedeutung zugemessen.[14]</p> <p>Der Vertrieb mit AeriSeal® wurde soweit bekannt eingestellt. Auch laufende Studien der Firma Aeris Therapeutics Inc. wurden im Vorfeld zurückgezogen oder abgebrochen.[15]</p> <p>Seit einem Sicherheitshinweis wird das des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® nur noch in prospektiven Studien eingesetzt. Im Dezember 2012 wurde über das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) ein dringender Sicherheitshinweis bezüglich des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® veröffentlicht. In den Herstellerempfehlungen wurde von weiteren Behandlungen aufgrund von aufgetretenen Todesfällen abgeraten.[16] Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde dieser Sicherheitshinweis nicht revidiert.</p> <p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten. Die Produkte werden nach unserer Kenntnis derzeit in Deutschland nicht kommerziell eingesetzt.</p>
DGP Sekt. En-	<p>Das älteste Verfahren zur Lungenvolumenreduktion ist die chirurgische Resektion</p>

Einschätzende(r)	Antwort
<p>doskopie</p>	<p>mittels Thorakotomie. Mittlerweile wird die LVRS auch videothorakoskopisch in einigen Zentren durchgeführt, wobei dies aufgrund der emphysematösen Zerstörung und Überblähung nicht bei allen Patienten möglich ist. Aufgrund einer nicht unerheblichen perioperativen Morbidität und Mortalität ist die Anzahl der durchgeführten LVRS Prozeduren seit dem Jahr 2000 stark gesunken. Erst durch eine verbesserte Patientenselektion dürfte es in naher Zukunft wieder zu einem vermehrten Einsatz auch der chirurgischen Techniken bei speziellen Subgruppen kommen.</p> <p>An minimalinvasiven endoskopischen Verfahren stehen derzeit die endoskopische Ventilimplantation sowie die endoskopische Coilimplantation zur Verfügung. Ein weiteres CE-zertifiziertes Verfahren, die thermischen Dampfablation (BTVA) zeigte eine erhöhte postinterventionelle Morbidität, so dass das Verfahren derzeit im Rahmen einer klinischen Studie im sequentiellen Ansatz geprüft wird (StepUp Trial). Die Ergebnisse dieser randomisiert-kontrollierten Studie werden gegen Ende 2015 erwartet.</p> <p>Die polymerische Lungenvolumenreduktion (PLVR) durch Instillation von Hydrogelschaum zur Lungenvolumenreduktion wurde in mehreren kleineren Studien geprüft, steht aber aufgrund von fehlenden Sponsoren derzeit nicht zur Verfügung. Inwieweit dieses Verfahren noch weiter entwickelt wird, um die Effektivität und Sicherheit zu verbessern, ist derzeit nicht abzusehen.</p> <p>Die Verfahren der endoskopischen Atemwegsby-passimplantation (EASE), der transthorakalen Pneumostomie (Portaero) sowie der Anlage einer arteriovenösen Fistel (ROX) haben sich nicht bewährt und werden auch derzeit nicht weiter entwickelt.</p>
<p>Hetzel</p>	<p>Nach derzeitigem Stand wissenschaftlicher Erkenntnis besitzen der Broncus® Airway Bypass Stent, die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum und mittels InterVapor®-System keinen Stellenwert in der klinischen Praxis.</p> <p>In 2011 wurde die EASE Studie veröffentlicht, in welcher die Firma Broncus Technologies den Broncus® Airway Bypass Stent auf Wirksamkeit hin testete. Diese Studie konnte keine mittel- und langfristigen Verbesserungen in relevanten Wirksamkeitsendpunkten und wurde somit diesem Verfahren in der medizinischen Fachwelt auch keine weitere Bedeutung zugemessen.[14]</p> <p>Der Vertrieb mit AeriSeal® wurde soweit bekannt eingestellt. Auch laufende Studien der Firma Aeris Therapeutics Inc. wurden im Vorfeld zurückgezogen oder abgebrochen.[15]</p> <p>Seit einem Sicherheitshinweis wird das des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® nur noch in prospektiven Studien eingesetzt. Im Dezember 2012 wurde über das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) ein dringender Sicherheitshinweis bezüglich des InterVapor®-System von der Firma Uptake Medical® veröffentlicht. In den Herstellerempfehlungen wurde von weiteren Behandlungen aufgrund von aufgetretenen Todesfällen abgeraten.[16] Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde dieser Sicherheitshinweis nicht revidiert.</p> <p>Welchen Stellenwert die Lungenvolumenreduktion mittels Polymerschaum oder Dampf in Zukunft haben wird, bleibt abzuwarten. Die Produkte werden nach unserer Kenntnis derzeit in Deutschland nicht kommerziell eingesetzt.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
DGT	Die offene Lungenvolumenreduktion durch Sternotomie hat aufgrund der hohen Invasivität und Komplikationsrate der Sternotomie im Zeitalter der minimalinvasiven, thorakoskopischen Lungenoperationsverfahren aktuell keinen Stellenwert mehr.

6. Haben Sie Kenntnis von weiteren, im Bewertungsantrag nicht genannten lungenvolumenreduzierenden Verfahren sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Nein
Schwick	Nein
PneumRx	<p>Eine Gruppe von Forschern aus Großbritannien präsentierte auf dem ERS 2014 in München vorläufige Ergebnisse der ersten sechs Patienten, die mit bronchoskopischer intrabullöser Eigenblut-Instillation (BIABI) behandelt wurden [17].</p> <p>Das genannte Verfahren befindet sich derzeit in Machbarkeitsstudien und verfügt noch nicht über eine Zulassung. Somit hat sie derzeit keinen Stellenwert in Behandlungen von Emphysem-Patienten. Zudem können keine Aussagen zu Vor- und Nachteilen gemacht werden.</p> <p>Weitere Verfahren sind uns nicht bekannt.</p>
Lang	<p>Thennoplastie- keine Erfahrung</p> <p>Keine Erfahrungen mit Wasserdampf</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	Nein
DGP	Einige weitere Verfahren befinden sich in Phasen der Entwicklung (Tierstudien). Genaue Indikationsstellungen, Vor- und Nachteil, aber auch Komplikationen beim Menschen sind derzeit nicht abschätzbar.
BVMed.	- / -
ÖGP	- / -
VPK	<p>Eine Gruppe von Forschern aus Großbritannien präsentierten bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München vorläufige Ergebnisse der ersten sechs Patienten, die mit bronchoskopischer intrabullöse Eigenblutinstillation (BIABI) behandelt wurden [18].</p> <p>Die BIABI wird derzeit in Machbarkeitsstudien untersucht. Sie hat aktuell keine Zulassung. Somit hat diese Methode derzeit keinen Stellenwert bei der Behandlung von Emphysempatienten.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	Einige Techniken zur Behandlung der Atemwegsobstruktion, der Hypersekretion sowie zur Reduzierung des Lungenvolumens befinden sich derzeit in Entwicklung,

Einschätzende(r)	Antwort
	sind aber derzeit noch nicht in klinischen humanen Studien zur Sicherheit und Machbarkeit ausreichend geprüft.
Hetzel	<p>Eine Gruppe von Forschern aus Großbritannien präsentierten bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München vorläufige Ergebnisse der ersten sechs Patienten, die mit bronchoskopischer intrabullöse Eigenblutinstillation (BIABI) behandelt wurden [18].</p> <p>Die BIABI wird derzeit in Machbarkeitsstudien untersucht. Sie hat aktuell keine Zulassung. Somit hat diese Methode derzeit keinen Stellenwert bei der Behandlung von Emphysepatienten.</p>
DGT	Nein

C Nutzen

7. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele beim schweren Lungenemphysem. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Verbesserung der Gehstrecke. Reduktion Medikamentenverbrauch
Schwick	<p>Verbesserung der Lebensqualität (Reduzierung der Kurzatmigkeit), zu bewerten durch Lebensqualitätsbögen</p> <p>Verlängerung der Wegstrecke im 6 Minuten Gehstest</p> <p>Reduzierung der Überblähung (Residualvolumen)</p>
PneumRx	<p>Die Therapie des Lungenemphysems ist von der Therapie der COB deutlich abzugrenzen. Derzeit verfügbare Medikamente werden gegen die chronische Atemwegsentzündung und deren Folgen eingesetzt.</p> <p>Für das Lungenemphysem und den irreversiblen Parenchymverlust existiert derzeit keine medikamentöse Therapie.</p> <p>Primäres Ziel der Therapie des fortgeschrittenen Emphysems, welches eine phänotypische Manifestation der COPD-Erkrankung ist, ist die Verbesserung der Lebensqualität. „(...) Die Behandlung eines COPD-Patienten (soll) die Symptome reduzieren, die Belastbarkeit verbessern, (und) die Lebensqualität günstig beeinflussen (...)“ [1]. Auch im Disease-Management-Programm (DMP) des G-BA wird besonders die Verbesserung der COPDbezogenen Lebensqualität als Therapieziel herausgestellt [12]:</p> <p>Folglich sind im Besonderen diese patientenrelevanten Zielgrößen zu erwähnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion von Symptomen mMRC ○ Belastbarkeit 6MWT • Lebensqualität SGRQ <p>Die Endpunkte SGRQ und 6MWT wurden bereits vom IQWiG als valide und patientenrelevant anerkannt [18].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsendpunkte Unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <p>Ob lungenfunktionelle Parameter, im besonderen FEV1 als patientenrelevant gelten, konnte nach Auffassung des IQWiG aufgrund der vorliegenden Daten bisher noch nicht validiert werden [18].</p> <p>Die Korrelation zwischen lungenfunktionsanalytischen Parameter wie FEV1 und RV (Residualvolumen) und der Lebensqualität werden derzeit als eher gering eingeschätzt, doch sie dienen der Objektivierung der Lungenüberblähung [5, 19]. Die Lungenfunktion als wichtiges reproduzierbares diagnostisches Mittel ist insofern therapierelevant, da sich die Klassifikation nach GOLD unter anderem darauf bezieht und sich die erwähnten Behandlungsempfehlungen teilweise nach dieser Klassifikation richten [5]. Diese Ansicht wurde durch den G-BA in seinem Beschluss zu Acridiniumbromid bestätigt [20].</p>
Lang	<p>Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Luftnot, Erhaltung der Selbstständigkeit, Verbesserung der Belastbarkeit, Besserung der Lungenfunktion, Verbesserung der Sozialkontakte, Teilnahme am öffentlichen Leben</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Pharmakotherapie wird bei COPD eingesetzt, um die Symptome sowie die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen zu reduzieren und den Gesundheitsstatus sowie die körperliche Belastungsfähigkeit zu verbessern.</p> <p>Die grundlegenden Ziele der pulmonalen Rehabilitation sind die Reduktion der Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität und die Steigerung der körperlichen und emotionalen Teilnahme an Alltagstätigkeiten. Um diese Ziele zu erreichen, deckt die pulmonale Rehabilitation eine Reihe nicht-pulmonaler Probleme mit ab, die durch medikamentöse Therapien nicht adäquat behandelt werden können. Dazu zählen die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit, die (relative) soziale Isolation, die beeinträchtigte mentale Stimmung, Muskelschwund und Gewichtsverlust.</p> <p>Die langfristige Gabe von Sauerstoff (mehr als 15h/Tag) bei chronischem Atemversagen hat sich als wirksam bei der Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit schwerer Hypoxämie in Ruhe erwiesen [1].</p> <p>Für die Lungenvolumenreduktion gelten folgende Ziele hinsichtlich des Patientennutzens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Lungenfunktion (z.B. gemessen durch einen Anstieg des FEV1, durch Reduktion des Residualvolumens als Prozentanteil des Vorhersagewerts oder durch Verbesserungen der PaO₂- und PaCO₂-Werte) • Verbesserung der Atemnot (gemessen mit Hilfe des mMRC- oder des CAT-Scores) • Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit (z.B. gemessen mit Hilfe des 6MWT) • Verbesserung der Lebensqualität (SGRQ) • Verbesserung des Überlebens <p>Die deutsche, nationale Versorgungsleitlinie [7] (gegenwärtig in Revision) definiert</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>die Ziele des COPD-Managements, inklusive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verminderung der Progression der Erkrankung • Steigerung der körperlichen Belastbarkeit • Symptomlinderung • Verbesserung des Gesundheitsstatus • Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen • Verbesserung der COPD-bezogenen Lebensqualität • Reduktion der COPD-bedingten Letalität <p>Die Zielsetzung der Lungenvolumenreduktionstherapien ist die Verringerung des Volumens des überblähten, emphysematösen Lungengewebes, so dass die gesünderen Lungenteile effizienter arbeiten können (verbesserte Brustwand- und Zwerchfellbeweglichkeit, effizientere Atemarbeit) und somit die Lungenfunktion, die Lebensqualität, das Überleben, die körperliche Belastungsfähigkeit und die Atemnot zu verbessern.</p> <p>Die Lungenvolumenreduktion kann durch Exzision (Chirurgie) oder durch ein Kollabieren, beziehungsweise Atelektase, des Gewebes erreicht werden (Ventile).</p> <p>Die Volumenreduktion des überblähten und emphysematösen Lungengewebes bewirkt eine mechanische Dehnung der übrigen Lunge. Die unverändert belassene Brustwand umschließt eine kleinere Lunge, wodurch sich die Rückstellkraft der Lunge teilweise wiederherstellen soll und sich der expiratorische Atemstrom unabhängig vom Lungenvolumen aufgrund der verbesserten Zugkraft und dem späteren Verschluss der Atemwege steigert. Die reduzierte Gaskompression im Thorax und der verbesserte expiratorische Atemstrom können sich in eine Verbesserung der Brustwand- und Zwerchfellmechanik, eine verringerte dynamische Hyperinflation und eine geringere Atemarbeit sowie in eine bessere kardiale Funktion umsetzen. Die verbleibende Lunge besitzt eine höhere elastische Rückstellkraft, was den bronchialen Exhalationsfluss steigert und den wiederholten Bronchialkollaps mit damit einhergehendem Lufteinschluss verhindert. Die vorteilhaften Effekte der LVRS auf den Gasaustausch wurden auf eine verbesserte, regionale Ventilation, bzw. Perfusion von zuvor komprimierten aber funktional erhalten gebliebenen Lungenregionen zurückgeführt. Eine Meta-Analyse randomisierter Studien ergab Hinweise darauf, dass es nach einer LVRS zu signifikanten Verbesserungen sowohl der PaO₂- als auch der PaCO₂-Werte kommt [46]. In einer Analyse der NETT-Studienkohorte berichteten Criner et al [47], dass nach der LVRS Patienten mit einem Emphysem der Oberlappen bei maximaler körperlicher Belastung einen höheren CO₂-Ausstoß, ein höheres Tidalvolumen und eine gesteigerte Herzfrequenz hatten, was alles mit langsameren und tieferen Atemmustern assoziiert war (bis zu 24 Monate).</p> <p>Mineo et al [48] fanden heraus, dass die LVRS im Vergleich zu den Effekten der pulmonalen Rehabilitation den Sauerstoffverbrauch und den Energieverbrauch in Ruhe signifikant reduziert. Ein weiteres Ergebnis war, dass sich der Energieumsatz von einer vorrangigen Fett- zu einer vorrangigen Kohlenhydratoxidation änderte. Signifikante Korrelationen wurden außerdem zwischen dem Residualvolumen und dem Ernährungsstatus gefunden, was auf eine Verbesserung der Atemmechanik, des Energiehaushalts und des Metabolismus zu normalen Werten hin schließen lässt.</p> <p>Rechts- und linksventrikuläre Funktionen können bei Patienten mit fortgeschritte-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nem Lungenemphysem durch ein reduziertes enddiastolisches Volumen beeinträchtigt sein. Verschiedene Studien berichteten Verbesserungen von rechtsventrikulären Funktionsindices bei körperlicher Belastung nach einer durchgeführten LVRS. Dies korrelierte mit einer Reduktion des Residualvolumens und der totalen Lungenkapazität [24].</p> <p>Nach der von Pietzsch et al [28] durchgeführten Analyse der 12-Monatsdaten der VENT-[4,29] Patientensubgruppe mit hoher Heterogenität ($\geq 15\%$), vollständigen Fissuren und lobärem Verschluss, ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass die EBV-Therapie eine Neuklassifizierung des GOLD-Schweregrads bei behandelten Patienten erlaubt, da bedeutende Unterschiede in der GOLD-Einteilung der beiden Kohorten beobachtet wurden. Während Patienten der Kontrollgruppe entweder in dem bei der Baselineuntersuchung festgehaltenen GOLD -Stadium blieben oder sich zum nächst schwereren GOLD-Stadium hin entwickelten, verbesserten sich 37,9 % der Patienten der EBV-Gruppe um ein GOLD-Stadium (13,5% von GOLD 3 zu 2; 24,4% von GOLD 4 zu 3).</p> <p>Entsprechend verschlechterten sich die SGRQ-Scores in der Kontrollgruppe von 52,65 bei der Baselineuntersuchung zu 55,34 nach 12 Monaten, was eine Verschlechterung der Lebensqualität nahelegt. Im Gegensatz dazu verbesserten sich die Scores der Behandlungsgruppe von 51,44 bei der Baselineuntersuchung auf 44,26 nach sechs Monaten und auf 42,79 nach 12 Monaten.</p> <p>Die EBV-Therapie ermöglicht daher eine Neu-Einordnung behandelter Patienten hinsichtlich der GOLD- Schweregrade.</p>
DGP	<p>Ein Charakteristikum der COPD ist die per definitionem irreversible oder allenfalls teil- reversible obstruktive Lungenfunktionsstörung.</p> <p>Deshalb ist es unrealistisch, die Verbesserung der Lungenfunktion zum zentralen Ziel der Behandlung dieser Patienten zu erklären. Wesentliche Ziele der COPD-Behandlung sind vielmehr die Verbesserung der Lebensqualität (Dyspnoe, Husten, Fitness, Mobilität etc.) und die Senkung der Morbidität (v.a. Infektexazerbationsraten, Hospitalisationen) und der Mortalität.</p> <p>Die Lebensqualität wird durch die Belastungsdyspnoe eingeschränkt, die auf einer irreversiblen Bronchokonstriktion und insbesondere auf einer dynamischen Lungenüberblähung beruht. Auch im Disease Management Programm (DMP) des G-BA wird besonders die Verbesserung der COPD- bezogenen Lebensqualität als Therapieziel herausgestellt.</p>
BVMed.	- / -
ÖGP	<p>Die Behandlung eines COPD-Patienten (\pm Lungenemphysem) soll die Symptome reduzieren, die Belastbarkeit verbessern, und die Lebensqualität günstig beeinflussen. Auch im Disease Management Programm (DMP) des G-BA wird besonders die Verbesserung der COPD- bezogenen Lebensqualität als Therapieziel herausgestellt (6).</p> <p>Die patientenrelevanten Zielgrößen bei Patienten mit Lungenemphysem sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Symptomen (mMRC) • Belastbarkeit (6MWT) • Lebensqualität (SGRQ)

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • Residualvolumen (RV) <p>Die Endpunkte SGRQ und 6MWT wurden vom IQWiG in der Vergangenheit bereits als valide und patientenrelevant anerkannt (7). Die Lungenfunktion gilt als wichtiges reproduzierbares diagnostisches Mittel und ist insofern therapierelevant, als sich die Klassifikation nach GOLD unter anderem darauf bezieht und sich die erwähnten Behandlungsempfehlungen teilweise nach dieser Klassifikation richten. Ob lungenfunktionelle Parameter jedoch, im Besonderen das FEV1, bei Patienten mit Lungenemphysem als patientenrelevant gelten, konnte nach Auffassung des IQWiG aufgrund der vorliegenden Daten bisher noch nicht validiert werden.</p> <p>Darüber hinaus sind bei der kritischen Bewertung neuer Behandlungsverfahren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen im Sinner „Unerwünschter Ereignisse“ (UE) und „schwerer unerwünschter Ereignisse“ (SUE) <p>zu dokumentieren und kritisch zu diskutieren.</p>
VPK	<p>Zentrale Behandlungsziele sind die Lebensqualitätsverbesserung (SGRQ) durch Symptomreduktion (mMRC) und die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke) (Messmethoden in Klammern) bei seltenen unerwünschten Ereignissen und seltenen schweren unerwünschten Ereignissen.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die COPD mit ihrer chronischen Bronchitis, der nicht-reversiblen Bronchokonstriktion sowie der emphysematösen Destruktion des Lungenparenchyms ist assoziiert mit einer statischen und dynamischen Lungenüberblähung. Die verminderte Atemmechanik aufgrund einer nicht ergonomischen Zwerchfelltätigkeit mit gleichzeitiger überproportionaler Zunahme des Residualvolumens unter Belastung führen zu einer Belastungsdyspnoe und eingeschränkter Belastbarkeit und Mobilität mit Reduktion der Lebensqualität. Bereits in Frühstadien der Erkrankung zeigt sich ein Ansteigen des Residualvolumens als Ausdruck der progressiven Lungenerkrankung. Eine erhöhte Atemfrequenz oder Belastbarkeit führt dabei über die dynamische Überblähung zu einer Erhöhung des endexpiratorischen Lungenvolumens.</p> <p>Die therapeutischen Ansätze müssen daher eine Reduktion der Lungenüberblähung mit Verbesserung der Dyspnoe und Belastbarkeit als Ziel haben. Dies führt bei den Patienten zu einer verbesserten Lebensqualität. Eine alleinige Verbesserung der Lungenfunktion ist daher nicht ausreichend.</p>
Hetzel	<p>Zentrale Behandlungsziele sind die Lebensqualitätsverbesserung (SGRQ) durch Symptomreduktion (mMRC) und die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke) (Messmethoden in Klammern) bei seltenen unerwünschten Ereignissen und seltenen schweren unerwünschten Ereignissen.</p>
DGT	<ul style="list-style-type: none"> • Linderung der Dyspnoe • Verbesserung der Belastbarkeit wie Gehstrecke • Senkung der Mortalität • Steigerung der Lebensqualität

8. Sind für spezifische Patientengruppen bestimmte Verfahren besonders geeignet oder besonders ungeeignet? Wenn ja, bitte benennen Sie diese sowie die jeweiligen Vorteile, Risiken bzw. unerwünschten Wirkungen.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Geeignet: Überwiegend Emphysem mit nachgewiesener fehlender Perfusion, auch bullöse Veränderungen. Nachweis muss durch CT mit Identifizierung Zielzonen, Lungenfunktion mit Nachweis max. Überblähung erfolgen.</p> <p>Ungeeignet: COPD mit überwiegend Bronchitis, Asthma ! Instabile Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Alle anderen chron Lungenerkrankungen.</p>
Schwick	<p>Patienten mit häufigen Exazerbationen (GOLD D) und Hyperkapnien sind ungeeignet.</p> <p>Patienten mit Antikoagulation (Marcumar oder NOAK).</p>
PneumRx	<p>Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen COPD erreichen mit einer bronchodilatativen Behandlung, die oft mit Sauerstoff und Rehabilitation ergänzt wird, eine akzeptable Leistungsfähigkeit. Erst wenn die konservativen Therapiemaßnahmen bei der fortgeschrittenen COPD, der funktionellen Obstruktionsgrade III und IV bei ursächlichem Emphysemphänotyp nicht mehr zur Linderung der Symptome führen können, sollte eine Lungenvolumenreduktion in Betracht gezogen werden.</p> <p>Die unter Frage 1 erwähnte GOLD-Klassifizierung eignet sich nur bedingt zur Bestimmung von Patientengruppen, die für eine Lungenvolumenreduktion geeignet sind, da die Morphologie und die pathophysiologische Veränderung der Lunge sowie der Wirkungsmechanismus und das Design der jeweiligen Methode eine wichtige Rolle spielen.</p> <p>Folgende Patientengruppen sind für die unterschiedlichen Verfahren besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt sind.</p> <p>Lungenvolumenreduktions-Chirurgie (LVRS):</p> <p>Patienten mit einem heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem und Minderperfusion der Zielzonen [21]. Sie müssen in ihrer körperlichen Belastbarkeit stark eingeschränkt sein. Die Patienten müssen einen invasiven oder minimalinvasiven Eingriff (VATs) verkraften.</p> <p>Ventile:</p> <p>Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem und Minderperfusion in einem Ziellappen. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation aufweisen oder es muss eine Fissurenintegrität bestehen.</p> <p>Coils:</p> <p>Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Somit kann der Großteil der Emphysepatienten mit Coils behandelt werden.</p> <p>Im Folgenden wird erörtert, aus welchen publizierten Daten diese Patientengruppen abzuleiten sind.</p> <p>Das Lungenemphysem muss seitenbezogen pathologisch-anatomisch oder radiolo-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>gisch danach qualifiziert werden, an welchen Stellen der Lungenparenchymverlust am ausgeprägtesten ist. Für jeden Lungenflügel ist anzugeben, ob die emphysemtypischen Veränderungen in allen Lappen gleiche Schweregrade aufweisen (interlobäre Homogenität) oder zwischen den Lungenlappen erhebliche Schweregradunterschiede zeigen (interlobäre Heterogenität).</p> <p>Behandlung von heterogenen und homogenen Emphysem</p> <p>Für die Behandlung des heterogenen Emphysems stehen blockierende Verfahren (Ventile) und nicht blockierende Verfahren (Coils) sowie chirurgische Lungenvolumenreduktion zur Verfügung.</p> <p>Für Patienten mit homogen verteiltem Emphysem (die ungefähr 50 % aller Emphysempatienten ausmachen [22]), stehen derzeit lediglich Coils als zugelassenes interventionelles Verfahren zur Verfügung.</p> <p>Lungenvolumenreduktions-Chirurgie (LVRS):</p> <p>Schon früh wurde erkannt, dass es keine ausreichende medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einem ausgeprägten Emphysem gibt. Deshalb wurden unterschiedliche chirurgische Verfahren erprobt, um die Symptome der Patienten zu verringern. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion wurde das erste Mal 1957 von Brantigan und Müller beschrieben. Sie behandelten Patienten bilateral mit einer Resektion emphysematös veränderten Lungengewebes ohne Beachtung von Lappengrenzen. Obwohl die Ergebnisse vielversprechend waren, wandten sich die Chirurgen von diesem Verfahren ab, da die Mortalitätsrate sehr hoch war. 20 Jahre später wurde dieses Verfahren wiederentdeckt und durch unterschiedliche Ansätze in Studien untersucht.</p> <p>Das Ziel der LVRS ist es, das emphysematöse Lungengewebe mit den größten morphologischen Schäden zu entfernen, um es gesünderen Abschnitten zu ermöglichen besser belüftet zu werden. Ziel der Volumenreduktion ist die Verbesserung der Atemmechanik [23-26].</p> <p>Durch das hohe wissenschaftliche Interesse kam es zur Publikation aus acht unterschiedlichen RCTs. Die umfangreichste Studie, die NETT-Studie, führt zu der hier beschriebenen Patientenpopulation, welche für dieses Verfahren am besten geeignet ist [22, 27-33].</p> <p>Dies sind Patienten mit einem fortgeschrittenen, oberlappenbetonten, heterogenen Emphysem, die in ihrer körperlichen Belastbarkeit stark eingeschränkt sind. Das Patientenkollektiv, das am ehesten von einer LVRS profitiert, wurde erst kürzlich in einem Übersichtsartikel zusammengefasst [34].</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung (...)</i></p> <p>Zusätzlich wurden noch andere Parameter in der NETT-Studie aufgeführt. So zeigte sich bei Patienten im Behandlungsarm (LVRS) mit oberlappenbetontem Emphysem und einem niedrigen präoperativen Belastungsniveau nach Rehabilitation eine geringere Mortalität und eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Verringerung der Symptome.</p> <p>Das Gegenteil zeigte sich bei Patienten ohne Oberlappenbetonung und einem hohen präoperativen Belastungsniveau nach einer Rehabilitation. Hier wies der Behandlungsarm (LVRS) eine höhere Mortalität auf, und die Verbesserung funktionaler Parameter war bei dieser Gruppe unwahrscheinlicher [22].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Bei der LVRS gibt es unterschiedliche Methoden und Herangehensweisen. Entweder wird dieser Eingriff invasiv über eine mediastinale Sternotomie (MS) oder minimalinvasiv ideoassistiert durch Thorakoskopie (VATS) durchgeführt. Sie kann unilateral, sequentiell bilateral oder bilateral in einer Prozedur angelegt sein. Im Jahr 2014 veröffentlichte das DIMDI hierzu einen HTA-Bericht, der die unterschiedlichen Daten zur LVRS übersichtlich zusammenfasst [35]. Einschränkend zum DIMDI HTA Bericht muss erwähnt werden, dass die Literaturrecherche nur bis zum Jahr 2012 reichte. Somit fanden die aktuellen Publikationen (gerade im Bezug auf die interventionellen Verfahren) keine Berücksichtigung.</p> <p>MS vs. VATS:</p> <p>Hinsichtlich des Endpunkts postoperative Komplikationen oder funktionelle Verbesserungen zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede der beiden Interventionsarten. Die Evidenz zeigt Vorteile hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausaufenthaltsdauer und unabhängige Lebensführung einen Monat nach Eingriff durch VATS. Doch im Bezug auf Re-Operationen aufgrund von Luffisteln, Auftreten von Hypoxämie und FEV1 nach zwölf Monaten weist die Interventionsart MS bessere Ergebnisse auf [35].</p> <p>Gestufte VATS (zwei unilaterale Eingriffe) vs. bilaterale LVRS mittels MS:</p> <p>Sowohl Wirksamkeit als auch Komplikationsrate sind vergleichbar bei beiden Methoden, jedoch führt die gestufte VATS zu längeren Krankenhausaufenthalten [35].</p> <p>LVRS durch Klammerung vs. LVRS mit Resektion von Lungengewebe:</p> <p>Insgesamt wurden in Bezug auf die Wirksamkeit und die Sicherheit keine Vorteile eines Verfahrens gegenüber dem anderen festgestellt. Die nicht-resektionale LVR dauert im Median um rund fünf Minuten kürzer, die Anästhesiedauer um rund 20 Minuten und die Krankenhausaufenthaltsdauer ist um rund drei Tage kürzer als bei der resektionalen LVR [35].</p> <p>Somit profitieren Patienten mit einem heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem von der LVRS. Sie müssen ein erniedrigtes Belastungsniveau präoperativ besitzen und in der Lage sein, einen invasiven oder minimalinvasiven Eingriff (VATS) zu verkraften.</p> <p>Endoskopische Verfahren wurden entwickelt, um den Vorteil der chirurgischen invasiven Emphysemtherapie mit den Vorteilen der minimalinvasiven Technik zu verbinden.</p> <p>Ein endoskopischer Eingriff per se weist eine geringere Häufigkeit an Komplikationen auf als bspw. eine invasive mediastinale Sternotomie und ist deshalb den invasiven Eingriffen, wenn möglich, vorzuziehen.</p> <p>Ventile:</p> <p>inspirierter Luft unterbunden, während das Entweichen von Luft bei Expiration ermöglicht ist. Dadurch wird versucht einen Kollaps des behandelten Lappens (Atelektase) und eine damit einhergehende Lungenvolumenreduktion zu erzeugen.</p> <p>Nachgewiesen ist, dass eine ausgeprägte lobäre Volumenreduktion (im Idealfall eine lobäre Atelektasebildung) durch Ventilimplantation maßgeblich für die Verbesserung von jeweiligen Effektivitätsparametern in den zitierten Studien ist. Da durch den Komplettverschluss eines Lappens auch stets Gasaustauschfläche innerhalb der Lunge reduziert wird, ist die Ventilimplantation eine unilaterale Behandlung. Es</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>muss stets abgewogen werden zwischen Reduzierung des überblähten Volumens und dem Verlust von Gewebe, welches noch am Gasaustausch teilnehmen kann. Die Behandlung mit Ventilen ist nur dann effektiv, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: entweder es liegt keine kollaterale Ventilation des Ziellappens (gemessen mit Chartis [36]) über interfissurale Parenchymbrücken vor oder komplette Fissuren wurden durch HRCT (> 90 % der Fissuren sichtbar im dünnenschichtigem HRCT in mindestens einer Achse (sagittal, axial oder koronar)) nachgewiesen [37-40].</p> <p>Die Frage des Vorliegens einer kollateralen Ventilation bzw. intakten Fissuren muss somit im Vorfeld mit zusätzlicher Diagnostik abgeklärt werden.</p> <p>Dies zeigen die Resultate der Chartis-Studie [36], bei der nur 32 % der eingeschlossenen Patienten eine negative kollaterale Ventilation (gemessen mittels Chartis-System) aufweisen, wobei die Sensitivität der Messung bei 86,1 % [41] bzw. 83,3 % [42] und die Spezifität bei 60,6 % bzw. 73,3 % liegen. Ein weiterer Faktor, der dazu führt, dass einige Patienten keine lobäre Atelektase entwickeln, ist der unvollständige Verschluss des Lappens [43]. In einem hoch selektierten Patientenkollektiv mit vorgeschalteter Diagnostik (HRCT: komplette Fissuren bestätigt; Chartis: Nichtvorliegen von kollateraler Ventilation), das im Rahmen der Believer-Hlfi-Studie [44] mit Zephyr-Ventilen behandelt wurde, konnte eine vollständige lobäre Atelektase nur in 28 % und eine partielle, segmentale Atelektase nur in 20 % der Patienten erreicht werden [44].</p> <p>Ventile eignen sich für unilaterale Behandlung in den weniger perfundierten Lungenflügeln [45] bei Patienten mit ausgeprägtem heterogenem Emphysem und intakten Fissuren [37, 39] und dem Nichtvorliegen einer kollateralen Ventilation [36]. Dieses Patientenkollektiv profitiert von der Behandlung mit Ventilen, wenn eine totale lobäre Ventilokklusion aller zum Ziellappen führenden Bronchien erfolgt. In der VENT-Studie [39] waren diese Kriterien noch nicht bekannt, bzw. nicht als Selektionskriterien angeführt. Deshalb zeigte diese Studie, dass nur 19,2 % der behandelten Patienten von der Behandlung profitieren (6MWT Δ von Baseline an 12 Monaten \geq 15%), wenn im Vorfeld nicht die entsprechende Diagnostik angewandt wird.</p> <p>Folgende Tabellen zeigen die patientenrelevanten Parameter aus publizierten Studien in der entsprechenden selektierten Patientenpopulation. Da sowohl die VENT-[37] als auch die Chartis-Studie [36] eine breitere Patientenpopulation einschlossen, werden in den Tabellen lediglich die Subgruppenanalysen entsprechend der zuvor beschriebenen Patientenselektion aufgeführt.</p> <p>Bis dato wurde nur eine randomisierte Studie (Believer Hlfi) mit Ventilen durchgeführt, in der alle Kriterien bei der Patientenselektion berücksichtigt wurden [44].</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte bei einer geringen Anzahl von Patienten gezeigt werden, dass gut selektierte Patienten bis zu fünf Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen [48].</p> <p>Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt:</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In den hier genannten Studien wurden die Patienten unilateral in einem Lappen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>behandelt. Der unilaterale Kompletverschluss eines Lappens wurde von einer Arbeitsgruppe mit einem bilateralen Teilverschluss zweier Lappen verglichen [45]. Es wurde gezeigt, dass der unilaterale Kompletverschluss eines Lappens dem bilateralen Teilverschluss zweier Lappen überlegen ist.</p> <p>Vergleich unilateraler Kompletverschluss vs. bilateralen Teilverschluss</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In den dargestellten Studien wurden ausschließlich Patienten mit heterogenem Emphysem eingeschlossen. Die strukturelle Veränderung der Lunge wurde visuell geprüft. Die morphologische Verteilung des Emphysems wurde retrospektiv auch in der EU VENT ausgewertet. So wurden die HRCT-Bilder von 20 Patienten mit nachgewiesenen kompletten Fissuren und vollständigem Verschluss eines Lappens auf Heterogenität überprüft. Die Resultate weisen darauf hin, dass signifikante Verbesserungen in den überprüften Parametern bei heterogenem Emphysem, nicht jedoch beim homogenen Emphysem erreicht werden können [37].</p> <p>Im Allgemeinen muss das Sicherheitsprofil der Ventile aus den publizierten Studien als akzeptabel angesehen werden. Eine zusammenfassende Arbeit führt die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse 90 Tagen nach Implantation von Ventilen auf [43]. Diese Arbeit bezieht sich auf zwei veröffentlichte randomisierte Studien mit Zephyr-Ventilen [37, 39] und eine Studie mit Spiration-Ventilen [40].</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach Eingriff [43]</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Andere relevante Komplikationen bei Zephyr-Ventilimplantation waren Ventilmigration, Aspiration und Abhusten der Ventile. Die Häufigkeit lag bei 14 % in der US Population der VENT-Studie [39] und bei 12,6 % in der europäischen Population der VENT-Studie bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [37].</p> <p>In der VENT Studie zeigten sich folgende Ereignisse nach 90 Tagen Beobachtungszeit:</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die häufigste Komplikation in Verbindung mit Ventilen ist der Pneumothorax, der aufgrund einer Atelektase entsteht.</p> <p>In der VENT-Studie war die Anzahl der Pneumothoraces relativ gering, 4,2 % in der amerikanischen Population [39] und 4,5 % in der europäischen Population [37]. Dies resultiert daraus, dass bei 43,8 % der eingeschlossenen Patienten aufgrund ungenauer Platzierung der Ventile keine komplette lobäre Okklusion erreicht werden konnte. Darüber hinaus hatten 33 % der Patienten keine geschlossenen Fissuren im behandelten Lappen.</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass in den veröffentlichten RCTs die Patientenselektion nicht dem jetzigen Wissenstand entsprach, ist es notwendig, in die Sicherheitsbetrachtung auch andere Veröffentlichungen miteinzubeziehen.</p> <p>In der Publikation zur Behandlung von Pneumothoraces nach Ventilimplantation postulieren die Autoren die Hypothese, dass durch bessere Patientenselektion und optimale Ventilimplantation die Rate an Pneumothoraces ansteigen wird und in der klinischen Routine derzeit von einer Pneumothoraxrate von ca. 30 % auszugehen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ist [49].</p> <p>Das Risiko eines Pneumothorax scheint bei Implantation von Ventilen in den linken Lungenflügel höher. Die Dauer des Pneumothorax, welcher meistens im nicht behandelten Lappen auf der behandelten Seite entsteht, wird im Median mit 11 Tagen (2–73 Tagen) angegeben. Die Behandlung des Pneumothorax umfasst das Platzieren einer Drainage und in vielen Fällen die Explantation eines oder mehrerer Ventile. Dies hängt davon ab, wie langanhaltend (> 7 Tage) und stabil der Luftstrom austritt. Seltener ist eine videoassistierte Thorakoskopie oder ein chirurgischer Eingriff nötig [49].</p> <p>Bei 68 % der Patienten bestand ein Pneumothorax über > 7 Tage hinweg. Im Median wird die Dauer bis zum Auftreten des Pneumothorax mit 2 Tagen (0–272 Tagen) angegeben [50].</p> <p>Auch wenn der Großteil dieser Pneumothoraces behandelbar ist, ist der Zeitpunkt des Auftretens ausschlaggebend für die optimale medizinische Versorgung, vor allem wenn man bedenkt, dass diese Komplikation nach der Entlassung aus dem Krankenhaus auftreten kann.</p> <p>Eine weitere deutsche Arbeitsgruppe präsentierte ihre Erfahrungen mit Pneumothoraces nach Ventileinlage auf dem ERS 2014 in München. Von 103 behandelten Patienten hatten 17 Patienten die im Folgenden dargestellten 23 Ereignisse [51]:</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Diese Daten zeigen eine mediane Länge des Krankenhausaufenthaltes von 27,9 Tagen und die notwendigen invasiven Behandlungen eines Pneumothorax nach Ventilimplantation.</p> <p>Auch wenn Ventile sehr gute Ergebnisse in einem hochselektierten Patientenkollektiv (ohne kollaterale Ventilation und heterogenes Emphysem) erreichen können, zeigen diese Daten eindrucksvoll, dass der Großteil der Patienten (homogenes Emphysem und/oder kollaterale Ventilation, entspricht Schätzungen nach ca. 66% der Patienten[43]) nicht von der Einlage von Ventilen profitiert.</p> <p>In Studien wurde gezeigt, dass von dem Verfahren mit Ventilen Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem und Minderperfusion in einem Ziellappen profitieren. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation aufweisen oder es muss eine Fissurenintegrität bestehen.</p> <p>Coils</p> <p>Coils wurden entwickelt, um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen zu restituieren. Ziel ist es dabei, im Behandlungslappen 10-14 RePneu® Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig zu implantieren. Die Funktion des behandelten Lappens wird dabei verbessert und trotzdem wird der Parenchymverlust mit Auswirkungen auf den Gasaustausch sehr gering gehalten. Deshalb wurde in allen prospektiven Studien die bilaterale Erkrankung des Emphysems mit RePneu® Coils bilateral behandelt.</p> <p>Das verdeutlicht, dass der Wirkmechanismus der Coils mehr beinhaltet als lediglich die „Lungenvolumenreduktion“ erkrankten Gewebes, sondern vor allem mechanisch die Elastizität der Lunge erhöht. Das Verfahren ist ein nicht blockierendes</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Verfahren, und die Verbesserung der Gewebespannung wird unabhängig von der Fissurenintegrität erreicht. Somit besteht ein Vorteil des Verfahrens darin, dass es unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation einsetzbar ist.</p> <p>Laut CE-Zulassung dient das RePneu® Coil-System der Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Lungenfunktion und der Lebensqualität von Patienten mit sowohl heterogenem als auch homogenem Emphysem [19].</p> <p>Die erste Machbarkeitsstudie mit RePneu® Coils war in zwei Phasen aufgeteilt.</p> <p>In der ersten Phase wurden die Patienten in zwei Sitzungen bilateral mit durchschnittlich 4,9 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätspunkte wurden mäßig verbessert, doch die Sicherheitsendpunkte zeigten, dass die Prozedur bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem sicher und machbar ist [52].</p> <p>In der zweiten Phase wurden Patienten mit heterogenem Emphysem bilateral mit durchschnittlich 10 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätsparameter zeigten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte. Die Behandlung der zweiten Seite verbesserte die Einmonatsergebnisse der einseitigen Behandlung relevant [53].</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie, RESET, weiter bestätigt [54]. Eine offene Multicenter-Studie zeigte darüber hinaus gleichbleibend gute Ergebnisse bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [55]. Die Ergebnisse der PneumRx-Studien sind in folgender Tabelle zusammengefasst:</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In dem derzeit einzig publizierten RCT, RESET, konnten klinisch und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit Coils behandelten Patienten und der lediglich medikamentös behandelten Kontrollgruppe gezeigt werden [54].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET-Studie waren deutlich geringer als bei frühen Meldungen anderer endobronchialer Methoden und weitaus geringer als bei chirurgischen Verfahren. Es konnten keine Unterschiede im Auftreten von SUE zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Eine post hoc durchgeführte CT-Analyse der CLN0011-Patienten zeigte klinisch signifikante Verbesserung nach 12 Monaten für Patienten mit homogenem Emphysem sowie für Patienten mit heterogenem Emphysem. Zwischen beiden Gruppen konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden [55].</p> <p>Eine weitere Studie, die nur Patienten mit einer homogenen Emphysemausprägung einschloss, zeigte klinisch relevante und signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (+61m im 6MWT mit einer Ansprechrate von 70 % und -15 Punkte im SGRQ mit einer Ansprechrate von 70 %) nach bilateraler Coileinlage mit im Median 11 Coils pro Lappen [56].</p> <p>In einer retrospektiven Untersuchung der Studienarme der NETT-Studie im Vergleich zur Coileinlage bei Patienten mit homogenem Emphysem (gepoolte Daten aus RESET, CLN0011 und CLN0012) kamen die Autoren der NETT-Studie zu dem</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Schluss, dass die Therapie durch Coileinlage über 12 Monate hinweg gleichbleibend gute Ergebnisse erzielt. Im Bezug auf das Überleben scheint die Coiltherapie der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei homogenen Emphysem überlegen [57].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit RePneu® Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen [58].</p> <p>Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt:</p> <p><i>(...) Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Coiltherapie anhaltend ist, wenn die Patienten bilateral behandelt werden. In einer retrospektiven Analyse von 17 in der versorgungsmedizinischen Routine unilateral behandelten Patienten der Universität Heidelberg zeigten sich über drei Monate verbesserte Effektivitätsparameter. Die Verbesserung hielt aber (bei unilateraler Behandlung) nicht 12 Monate an [59].</p> <p>Die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil von RePneu® Coils wurden im bisherigen publizierten klinischen Entwicklungsprogramm mit etwa 119 bilateral behandelten Patienten nachgewiesen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit RePneu® Coils entspricht in etwa dem der Sham-Bronchoskopie, die in der EASEStudie durchgeführt worden ist [55].</p> <p><i>(...) Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die geringe Anzahl an Pneumothoraces, die nach Coilimplantation auftraten, zeigte sich meist zeitlich kurz nach Implantation [60]. In 3,8 % traten sie innerhalb von 30 Tagen auf. Spät auftretende Pneumothoraces sind selten (2,1 % in 30-180 Tagen, 0,4 % in > 180 Tagen nach Intervention). Grundsätzlich werden auftretende Pneumothoraces darauf zurückgeführt, dass das Implantat zu dicht an der Pleura platziert wurde. Auf die korrekte Implantationstechnik wird in der Gebrauchsanweisung hingewiesen.</p> <p>Die am häufigsten auftretenden UE nach Coilimplantation sind milde Hämoptysen in 74 % der Patienten. Diese sistieren spontan und stellen nur in seltensten Fällen die Grundlage für ein SUE dar (in 0,4 % der Fälle) [58, 60].</p> <p>In den publizierten Studien zur Coiltherapie war die Entfernung jeweils eines Coils bei zwei Patienten (1,3 %) (von im Mittel 20 implantierten Coils) nach Implantation notwendig. Einem der beiden Patienten wurde eine Coil 16 Tage nach der Behandlung der zweiten Lungenseite bronchoskopisch entfernt, bei dem zweiten Patienten wurde ein Tag nach der Behandlung der zweiten Lungenseite eine Coil chirurgisch entfernt. Somit ist die Notwendigkeit zur Explantation als äußerst gering anzugeben.</p> <p>Die interventionelle Lungenemphysemtherapie mit RePneu® Coils ist bei bestimmungsgemäßer Anwendung sicher und effektiv.</p> <p>Die oben beschriebenen Ergebnisse beruhen zwar nicht ausschließlich auf RCTs; sie sind aber im Rahmen der nach § 137c SGB V anstehenden Bewertung zu berücksichtigen. Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts sind Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Rahmen von Verfahren nach § 137c SGB V auf breiter Grundlage zu treffen (BSG, Urteil vom 17.12.2013, B 1 KR 70/12 R, Rn. 23). Unter 'kontrollierten klinischen Studien' sind dabei auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich, zum Beispiel durch die Minimierung eines Auswahlbias, geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich obligater Publikation der Ergebnisse herzustellen (BSG, a.a.O., Rn. 22).</p> <p>Darüber hinaus sind die Publikationen zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Die STIC-Revolens-Studie ist abgeschlossen, die ersten Resultate werden im Mai 2015 und die entsprechende Publikation im Laufe des Jahres erwartet. Der Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW-Studie ist abgeschlossen, und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase, die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Des Weiteren hat PneumRx eine europäische, prospektive, Beobachtungsanwendungs-Studie (NCT01806636) aufgesetzt, die die Erfassung von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von RePneu® Coils in täglicher klinischer Routine fortsetzen soll. Folgende Länder schließen derzeit in die Studie ein: Deutschland, Großbritannien, Israel, Spanien, Schweiz. Weitere Länder werden im Laufe der Zeit integriert.</p> <p>Bei den Prüfern handelt es sich um zugelassene Ärzte, die entweder interventionelle Bronchoskopiker oder Thoraxchirurgen sind. Die teilnehmenden Zentren müssen über Einrichtungen verfügen, in denen eine interventionelle Bronchoskopie durchgeführt werden kann und die das RePneu® -Verfahren anbieten.</p> <p>Die Teilnehmer der Studie sind Patienten, die für das RePneu® - Verfahren geplant sind und die der Erfassung ihrer klinischen Daten im Register zugestimmt haben. Geplant ist, dass das Register 1000 Patienten mit bis zu 5 Jahren Nachbeobachtungszeit umfasst. Die Endergebnisse werden 2021 erwartet.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass von dem Verfahren mit RePneu® Coils Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem profitieren unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Eine zusätzliche Diagnostik über die Standardverfahren hinaus ist zur Evaluation der Patienten nicht notwendig.</p>
Lang	<p>Ventile: nach Ausschluß der kollateralen Ventilation für Patienten mit inhomogenem oberlappenbetontem Emphysem</p> <p>Coils: unabhängig von kollateraler Ventilation, Residualvolumen > 200 %</p>
Uptake	<p>Siehe Uptake Medical Statement (Kapitel III Angänge)</p>
Pulmonx	<p>Die Behandlungspfade zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem sollten die Wahl der Behandlung gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einstufen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)</p> <p>Eines der Ziele der NETT-Studie [25,26] war es die Charakteristika der Patienten zu untersuchen, die wahrscheinlich von einer LVRS profitieren würden. Insgesamt wurden 16 vorab definierte Faktoren im Laufe der Studie analysiert (z.B. Alter, Prozentanteil des FEV1-Vorhersagewerts, Partialdruck des arteriellen Kohlendioxids, Prozentanteil des Vorhersagewerts des Residualvolumens, Verteilung der Perfusion auf Radionuklid-Scans der Lunge, Homogenität oder Heterogenität des Emphysems auf CT-Aufnahmen, Vorliegen oder Fehlen von Hyperinflation auf Röntgenaufnahmen des Thorax).</p> <p>Letztendlich erwiesen sich zwei Faktoren als die bestimmenden Einflüsse auf die Zuweisung zur Behandlungsgruppe: das Vorliegen eines Emphysems der Oberlappen und eine geringe körperliche Belastungsfähigkeit nach pulmonaler Rehabilitation. Die abschließende Analyse der wesentlichen Ergebnisse der Studie nahm diese beiden dichotomen Variablen auf, um einen Leitfaden für die Auswahl geeigneter LVRS-Patienten zu geben.</p> <p>Die NETT-Studie zeigte, dass die Patienten, die am meisten von der LVRS hinsichtlich Überleben und funktioneller Verbesserungen profitieren diejenigen waren, die ein oberlappenbetontes Emphysem hatten und eine geringe körperliche Belastungsfähigkeit aufwiesen.</p> <p>Unter den Patienten ohne oberlappenbetontes Emphysem und mit hoher körperlicher Belastungsfähigkeit, lag die Sterblichkeit der Behandlungsgruppe (LVRS) höher als in der Kontrollgruppe (Standardtherapie) (Risk ratio 2,06; p=0,02).</p> <p>Darüber hinaus zeigte sich bei einer Interimsanalyse der NETT-Studie, dass speziell die Patienten mit einem sehr geringen FEV1-Wert (<20% des Vorhersagewerts) und einer sehr geringen Diffusionskapazität (<20% des Vorhersagewerts) oder nicht-heterogenem Emphysem ein sehr hohes Risiko hatten während des Eingriffs zu sterben. Nachdem diese Subgruppe identifiziert worden war, empfahl das „Data and Safety Monitoring Board“ (DSMB) den sofortigen Ausschluss dieser Subgruppe aus der Studie.</p> <p>Die LVRS ist daher ungeeignet für die Behandlung dieser Patientengruppe.</p> <p>Standard-Einschlusskriterien der LVRS [24] sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≤80 Jahre • Schweres heterogenes Emphysem, bevorzugt oberlappenbetont mittels HRCT diagnostiziert • Atemnot in Ruhe oder bei minimaler körperlicher Aktivität (mMRC-Score ≥3) • Moderate bis schwere Obstruktion mit FEV1-Werten ≤45% aber >20% der Vorhersagewerte • RV > 180% des Vorhersagewerts und totale Lungenkapazität > 120% des Vorhersagewerts • PaO2-Werte > 45 mmHg • Beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit aber 6MWT-Gehstrecke > 140 Meter • ASA-Score ≤3 • Rauchstopp für mindestens vier Wochen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Standard-Ausschlusskriterien der LVRS sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI <18, >29 • Schweres homogenes Emphysem ohne Zielgebiet für die LVRS per HRCT-Scan • Notwendigkeit der Atemunterstützung • DLCO < 20 % des Vorhersagewerts bei Anwendung der Ein-Atemzug-Methode • Bedeutsame Bronchitis mit gesteigertem Inspirationswiderstand und/oder erhöhter täglicher Auswurfbildung • PaO₂-Wert in Ruhe > 55 mmHg • Pulmonale Hypertonie mit mittlerem PA-Druck >35 mmHG oder maximaler systolischer PA-Druck >50 mmHg diagnostiziert mit Doppler-Echokardiographie • Vorliegen einer jeglichen Komorbidität, die das operative Risiko erhöht • Krebserkrankungen mit einer Lebenserwartung < 12 Monate <p>Insgesamt wurde eine bedeutende kurzfristige Morbidiät und Mortalität mit der LVRS in Verbindung gebracht [49]. Darüber hinaus sind die mit der LVRS assoziierten Kosten nahezu untragbar und lassen die Behandlung als Option zur LVR wenig vielversprechend erscheinen [19].</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten sollte die LVRS unserer Ansicht nach als LVR-Zweitlinientherapie bei Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem in Erwägung gezogen werden, wenn andere LVR- Behandlungsoptionen ungeeignet oder ineffektiv sind.</p> <p>Behandlung mit Endobronchialventilen (EBV unter Anwendung von Zephyr®-Ventilen)</p> <p>Einweg-Endobronchialventile, die in die Atemwege eingesetzt werden stellen die am besten erforschten Implantate dar, die es zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion gibt. Ihr Wirkmechanismus ist bekannt: die Förderung der Atelektase des zu behandelnden Lungenareals durch Verhinderung der regionalen Einatmung bei gleichzeitiger Möglichkeit zur Ausatmung und Drainage von Sekreten [24].</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit der Endobronchialventile (Zephyr®) sind bislang in drei RCTs [4,29,33] und einer Vielzahl prospektiver Fallserien mit Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren [50] untersucht worden.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse dieser Studien existieren klar definierte Faktoren, die den Erfolg der EBV-Therapie in spezifischen Patiententypen vorhersagen. Die Patienten, die den größten klinischen Nutzen aus der EBV-Therapie ziehen sind diejenigen mit keiner oder geringfügig vorhandener kollateraler Ventilation von benachbarten Lungenlappen. Bei diesen Patienten kann die Strategie des lobären Verschlusses unter Abschottung des zu behandelnden Lungenlappens mit Hilfe mehrerer Ventile verfolgt werden.</p> <p><u>Der Patientenselektionsprozess zur Behandlung mit den Zephyr® Ventilen</u></p> <p>Die Behandlung mit Endobronchialventilen kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die folgende Eigenschaften aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Residualvolumen von > 180% des Vorhersagewerts und • FEV₁-Werte zwischen 15% und 45% des Vorhersagewerts

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Eine Computertomographie wird durchgeführt (eventuell auch ein Perfusions/Ventilationsscan), um das Vorliegen des Emphysems zu verifizieren, seine Verteilung (heterogen, homogen) zu bestimmen und die für die Behandlung möglicherweise geeigneten Lungenlappen zu identifizieren. Die vorläufige Identifikation der möglichen Ziellappen kann visuell mittels der CT-Aufnahmen erfolgen.</p> <p>Vor der Implantation der Endobronchialventile wird mit Hilfe des Chartis-Systems katheterbasiert, während einer Bronchoskopie, das Vorliegen kollateraler Ventilation (CV-Status) in den möglichen Ziel-Lungenlappen abgeklärt. Der erste mögliche Lungenlappen wird untersucht und der CV-Status (CV- oder CV+) bestimmt. Bei negativem CV- Befund (keine oder sehr geringe CV) wird der Lungenlappen, bzw. werden alle Lungensegmente in diesem Lappen, durch die Einlage von Ventilen behandelt.</p> <p>Bei positivem Befund (CV+) wird der nächste Lungenlappen untersucht. Bei negativem CV-Befund in diesem Lungenlappen werden dessen Segmente behandelt, bei positivem Befund wird der Patient von der EBV-Behandlung ausgeschlossen.</p> <p>Dank des guten Verständnisses der Wirkweise der EBV-Behandlung und der Verfügbarkeit des Chartis Untersuchungssystems zur Abklärung der kollateralen Ventilation, kann das Ergebnis der EBV-Behandlung mit großer Sicherheit vorausgesagt werden (Chartis zeigte in Studien ein Genauigkeitsgrad von 75% bis 90% bei der Vorhersage ob eine bedeutende Volumenreduktion im Ziellappen erreicht würde [30,31]).</p> <p>Endobronchiale Coils</p> <p>Das Wirkprinzip der endobronchialen Coils ist nicht geklärt, weshalb es schwierig ist die Patientenpopulation zu beschreiben, bei der die Behandlung am effektivsten ist oder die Therapieresponder-Kriterien zu beschreiben, beziehungsweise Responder-Subgruppen zu definieren.</p> <p>Es gibt nur wenig Literatur, welche den Algorithmus beschreibt mit dem die Anzahl der implantierten Coils oder die Behandlungslokalisierung definiert werden und aufgrund dessen das Verfahren gegenwärtig bilateral angewendet wird. Möglicherweise geht dies auf eine kleine Studie zurück, die darauf hindeutete, dass unilaterale Behandlungen nicht effektiv sein könnten für die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit [51].</p> <p>Es wird angenommen, dass der vermutete Wirkmechanismus auf die Wiederherstellung der Elastizität der Lunge zurückzuführen ist, während zugleich die kleinen Atemwege offen gehalten werden und ein Kollaps der Atemwege während der Ausatmung durch das Torsionsmoment der Coil-Wicklungen verhindert wird.</p> <p>In einem kürzlich veröffentlichten Expertenreview kommentierten die Autoren den angenommen aber noch nicht erwiesenen Wirkmechanismus als hypothetisch: "the improvement of the lung elastic recoil is still a hypothetical mechanism of action, as no data are currently available to clinically support this. However, based on the nitinol properties of the coil, the lung recoil strength is thought to be significantly improved." [52].</p> <p>In ähnlicher Weise äußert sich eine kürzlich erschienene Publikation: "...Nevertheless, the mechanisms of action of the LVR coil are not fully understood and additional studies are needed to learn more about the lung compliance, elastic recoil and diaphragm function before and after LVR coil treatment." [53].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Eine weitere Veröffentlichung versuchte die Prädiktoren der erfolgreichen Behandlung mit Coils zu analysieren, indem Patienten in Therapieresponder und Therapieversager eingeteilt wurden. Unerwünschte Ereignisse wurden anscheinend nur in der Responder-Gruppe beobachtet, d.h. Blutungen, Lungenentzündungen und Pneumothoraces. Die Autoren kommentierten in der Folge dass das Wirkprinzip möglicherweise mit den unerwünschten Ereignissen assoziiert ist: „some indirect occlusive effects of irritated bronchial lumina by coils or secondary infection, hemorrhage, and so on, are also supposed to favor partial lung parenchymal shrinkage“. Allerdings geben die Autoren auch explizit an, dass das Wirkprinzip noch nicht bekannt ist: „the true mechanism of action of endobronchial coils is not yet well understood.“ [54].</p> <p>Der Einsatz der Coils benötigt eine (bisher nicht vollständig definierte) Menge Gewebe um optimal seine Wirkung zu entfalten, weshalb die Anwendung nicht indiziert ist wenn das Lungenparenchym bereits zu sehr zerstört ist oder falls große Bullae vorliegen [39].</p> <p>Aufgrund der Nähe zum Herzen werden Coils nicht in den linken oberen Bereich der Lunge (LB5) implantiert [55].</p> <p>Eines der publizierten Ausschlusskriterien ist „jedwede Einnahme von Clopidogrel oder Coumarinen“ [37,55], bzw. Patienten mit Clopidogrel-Medikation oder ohne Möglichkeit die Einnahme eine Woche vor der Behandlung zu stoppen („patients on clopidogrel or unable to stop treatment for 1 week before the procedure“).</p> <p>Es ist unklar, ob das Ausschlusskriterium gilt, weil der Patient Plättchenhemmer einnimmt oder weil der Patient die Plättchenhemmung nicht eine Woche vor der Behandlung unterbrechen kann. Ebenso wenig ist klar, wann die Patienten die Medikationen nach der Behandlung wieder einnehmen können, insbesondere vor dem Hintergrund der zeitlich versetzten bilateralen Behandlungen.</p> <p>Diese Einschränkung kann für das relevante Patientenkollektiv von Bedeutung sein, da es sich wegen seiner kardiovaskulären Komorbiditäten irgendwann möglicherweise interventionellen (katheterbasierten) Eingriffen unterziehen muss.</p> <p>Die verfügbare, publizierte klinische Evidenz zum Einsatz endobronchialer Coils stützt prinzipiell zunächst einmal die Behandlung heterogener Emphyseme in den Oberlappen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slebos et al (2012) [55] nahmen 28 LVR-Eingriffe mit Anwendung der Coils in 16 Patienten mit heterogenem Emphysem vor. Vier Patienten wurden an einer Lunge, 12 Patienten an beiden Lungen in zwei zeitlich versetzten Eingriffen behandelt. Alle Behandlungen betrafen die Oberlappen der Lungen. • Herth et al (2010) [56] behandelten 11 Patienten mit insgesamt 21 Eingriffen. Dabei wurden Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem behandelt. Die Eingriffe umfassten auch Behandlungen an acht Unterlappen. Die Wirksamkeit erschien bei den Patienten mit heterogenem Emphysem höher als bei der Gruppe mit homogenem Emphysem. • In der RCT-Studie von Shah et al (2013) [37] wurden 47 Patienten in zwei Arme randomisiert, entweder in den Arm mit Behandlung unter Anwendung der endobronchialen Coils (23 Patienten) oder in den Arm mit Standardbehandlung. 21 Patienten des Arms mit Coil-Behandlung wurden einem bilateralen Eingriff unterzogen. Die Publikation zu den Studienergebnissen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>enthält keine Angaben darüber wie viele Behandlungen die Unterlappen betrafen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deslee et al (2014) [57] behandelten 60 Patienten mit endobronchialen Coils, 55 davon bilateral. Die mediane Anzahl von implantierten Coils pro Lungenlappen lag bei 10. Bei 10 der 60 Patienten wurden Unterlappen behandelt. Daten zur Nachbeobachtung nach sechs Monaten waren für 9 dieser 10 Patienten verfügbar. Die Therapieansprache war bei diesen Patienten signifikant schwächer ausgeprägt als bei Patienten mit Behandlung der Oberlappen: FEV1 (+0,04±0,08L bei Unterlappen-Behandlungen vs +0,15±0,23L bei Oberlappen-Behandlungen; p=0,026) • Klooster et al (2014) [53] behandelten 10 Patienten mit homogenem Emphysem bilateral mit 20 Eingriffen und insgesamt 227 implantieren Coils. Dabei wurden nur Lokalisationen in den Oberlappen behandelt. • Hartman et al [58] berichten die 3-Jahres-Ergebnisse für 22 von ursprünglich 38 Patienten mit heterogenem Emphysem. Die Publikation enthält dabei keine Angaben über die Behandlungslokalisationen. <p>Die verfügbare klinische Evidenz liefert daher nur wenige Informationen zur Frage der Behandlungseffekte endobronchialer Coils an Lokalisationen in den Unterlappen (nur 13 Patienten in den Publikationen +?). Die Verbesserung des FEV1 durch Coil-Behandlungen an den Unterlappen ist signifikant geringer als die Ergebnisse bei Behandlungen an den Oberlappen.</p> <p>Es liegen zudem nur sehr wenige Daten zur Behandlung von Patienten mit homogenem Emphysem vor: 10 Patienten bei der Publikation von Klooster (2014) [53] und 17 Patienten bei der Publikation von Deslee (2014) [57]. Diese Patienten hatten rein homogene Emphyseme, diagnostiziert durch quantitative CT-Analyse. Die Verbesserung im 6MWT war signifikant geringer in den Patienten mit rein homogenen Emphysemen (Deslee-Publikation).</p> <p>Die Patienteneinschlusskriterien der RCT-Studie (Shah et al (2013) [37]) mit 47 Patienten mit schwerem Emphysem sind breitgefächert und erlauben es nicht eine spezifische Patientengruppe zu identifizieren, die eher oder weniger wahrscheinlich von der Behandlung profitieren kann.</p> <p>Alle Patienten, die in dieser Studie mit Coils behandelt wurden hatten ein Residualvolumen >220% des Vorhersagewerts.</p> <p>Einschlusskriterien der RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 35 Jahre • HRCT-Scan zur Bestimmung der ein- oder beidseitigen Verteilung des Emphysems • HRCT-Scan zur Bestimmung der homogenen oder heterogenen Verteilung des Emphysems • Ein FEV1 ≤45% des Vorhersagewerts nach Dilatatoranwendung • Totale Lungkapazität > 100% des Vorhersagewerts • Atemnot-Score ≥2 auf der mMRSK-Skala • Rauchstopp seit mind. 8 Wochen <p>Ausschlusskriterien der RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des FEV1 >20% nach Gebrauch eines Bronchodilatators • Diffusionskapazität für CO <20% des Vorhersagewerts bei Anwendung der

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Ein-Atemzug-Methode</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte wiederkehrender, klinisch bedeutsamer Infektionen • Unkontrollierte pulmonale Hypertonie, definiert durch rechtsventrikulären Druck >50mmHg oder nachgewiesen durch Echokardiogramm • Unvermögen eine Gehstrecke von > 140 Meter in 6 Minuten zu bewältigen • Vorliegen anderer lebensbedrohlicher Erkrankungen (z.B. Lungenkrebs, Nierenversagen) • Kontraindikation für die Durchführung einer Bronchoskopie • Klinisch bedeutsame Bronchiektasen • Das Vorliegen von Bullae größer als ein Drittel des Lungenvolumens • Vorher durchgeführte LVRS, Lungentransplantation oder Lobektomie • Einnahme > 20mg Prednisolon / Tag • Einnahme von Clopidrogel oder Unmöglichkeit der Clopidopgrel-Absetzung eine Woche vor der Behandlung <p>21 von 23 Patienten des Behandlungsarms erhielten eine bilaterale Behandlung. Insgesamt wurden 410 Coils in 23 behandelte Patienten eingesetzt. Die Anzahl der Coils pro bilateral behandeltem Patienten betrug 18,5. Die Therapieansprache per SGRQ war im Studienarm größer als im Kontrollarm bei der Nachbeobachtung nach 90 Tagen (Intergruppendifferenz: 8,36 Punkte).</p> <p>Im Behandlungsarm erreichten mehr Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung des SGRQ-Scores (-8,11 in der Coil-Gruppe gegenüber 0,25 in der Kontrollgruppe, p=0,04), des Residualvolumens (-0,51 in der Coil-Gruppe gegenüber -0,2 in der Kontrollgruppe) und im 6MWT (51,15 Meter in der Coil-Gruppe gegenüber -12,39 Meter in der Kontrollgruppe) im Vergleich zur Gruppe mit Standardtherapie.</p> <p>Es wurde keine Subgruppenanalyse vorgenommen. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate.</p> <p>Endobronchialer Hydrogelschaum (ELS-Methode)</p> <p>O. Fruchter et al (2013) [40] untersuchten die pathologischen Eigenschaften der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Hydrogelschaum in explantierten Lungen von Patienten, die sich nach der bronchoskopischen ELS-Methode einer Lungentransplantation unterziehen mussten.</p> <p>Von 70 Patienten, die sich der ELS-Methode im Studienzentrum unterzogen erhielten fünf (im Alter von 56-67 Jahren) danach eine Lungentransplantation. In allen fünf Patienten zeigte sich ein ähnliches histologisches Muster an den Behandlungsstellen, in Form einer nicht-nekrotisierenden, granulomatöse Entzündung, die Epitheloidzellgranulome und Langhans-Riesenzellen enthielten, die beide auf Fremdkörperreaktionen hinweisen. Bei den drei Patienten, welche sich der ELS-Prozedur innerhalb der 12 Monate vor der Lungentransplantation unterzogen hatten wurde in den Alveoli Ablagerungen von Material gefunden, das auf Rückstände des Gewebeklebers hindeutet.</p> <p>Für die ELS-Therapie wurde gezeigt, dass sie eine Lungenvolumenreduktion erzielt und die Lungenfunktion sowie Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem homogenen und heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem verbessert, unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation.</p> <p>Die Wirksamkeit der ELS-Therapie ergibt sich unabhängig vom Vorliegen kollatera-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ler Ventilation. Dies wurde durch eine Analyse des Einflusses der interlobären Fissurintegrität auf die klinischen Endpunkte von Patienten in drei klinischen Studien bestätigt. Alle Patienten litten an schwerem, oberlappenbetontem Emphysem. Subjektive und objektive Messungen fielen bei den Patienten mit unvollständigen und bei den Patienten mit vollständigen Fissuren ähnlich aus. Die Fissuren waren vor dem Eingriff per CT-Scans analysiert worden. Dies bestätigt, dass die Fissurintegrität nur minimalen Einfluss auf die Wirksamkeit der ELS-Therapie hat [44]. Die Patienten wiesen nach 12</p> <p>Wochen eine Verbesserung des FEV1 von $19,1 \pm 21,5\%$ und eine Verbesserung des SGRQ-Scores von 12 Punkten auf. Das Verfahren ist einfach durchzuführen und bedarf keiner langen Prozedur ($15,2 \pm 9,6$ min) [42]. Im Gegensatz zum Einsatz von Endobronchialventilen ist das Einbringen des Hydrogelschaums allerdings nicht rückgängig zu machen. Daher sind eine optimale Patientenauswahl und Planung der Behandlungslokalisation essentiell.</p>
DGP	<p>Die Lungenvolumenreduktion als Therapieansatz bei einem fortgeschrittenen Lungenemphysem hat als Ziel die Minimierung.</p> <p>Das Ziel ist die Reduktion der Lungenüberblähung, die durch eine Instabilität der Atemwege mit konsekutivem expiratorischen Kollaps und „air-trapping“-Phänomen sowie durch die emphysematöse Zerstörung des Lungenparenchyms resultiert. Durch die Verminderung der Hyperinflation wird die elastische Rückstellkraft der Lunge optimiert und durch eine gesteigerte Effizienz der Diaphragma und Thoraxwandbewegungen die Atemmechanik verbessert. Dadurch wird die Belastungsdyspnoe vermindert und die Leistungsfähigkeit gesteigert.</p> <p>Primäres Ziel der Therapie des fortgeschrittenen Emphysems ist die Verbesserung der Lebensqualität. Die Behandlung eines COPD-Patienten soll die Symptome reduzieren, die Belastbarkeit verbessern und die Lebensqualität günstig beeinflussen.</p> <p>Folglich sind im besonderen diese patientenrelevanten Zielgrößen zu erwähnen:</p> <p>Reduktion von Symptomen (mMRC, CAT, SGRQ)</p> <p>Belastbarkeit (6MWT, Ergometrie)</p> <p>Lebensqualität SGRQ</p> <p>Die Endpunkte SGRQ und 6MWT wurden bereits vom IQWiG als valide und patientenrelevant anerkannt.</p> <p>Mittlerweile stehen hier die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) und die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) in der Behandlungsstrategie des Lungenemphysems zur Verfügung. Die Indikation zur Lungenvolumenreduktion kann bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und emphysematöser Zerstörung gestellt werden, die in der Bodyplethysmographie nach Lyse eine schwergradige Obstruktion mit einer FEV1 < 45% sowie eine Lungenüberblähung mit einem Residualvolumen von 175-200% aufweisen. Je nach Emphysemverteilung, die durch eine Dünnschichtcomputer-tomographie sowie mit Hilfe unterschiedlicher Softwareprogramme quantifiziert und analysiert werden kann, kommen die unterschiedlichen Verfahren zum Einsatz.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Indikation sollte im interdisziplinären Gespräch ermittelt werden.</p> <p>Von großer Bedeutung für die Wahl des Verfahrens ist dabei die Differenzierung zwischen einem heterogenen und einem homogenen Lungenemphysem. Während bei der heterogenen Emphysemverteilung mittlerweile mehrere Techniken der Lungenvolumenreduktion zur Verfügung stehen, gestaltet sich der Therapieansatz des homogenen Emphysems deutlich schwieriger und ist daher nicht etabliert und sollte außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.</p> <p>Endobronchiale Ventile (EBV):</p> <p>Eine Ventilimplantation stellt das am besten erforschte Verfahren dar, die es zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion gibt. Ihr Wirkmechanismus ist bekannt: die Förderung der Atelektase des zu behandelnden Lungenareals durch Verhinderung der regionalen Einatmung bei gleichzeitiger Möglichkeit zur Ausatmung und Drainage von Sekreten.</p> <p>Die Ventile werden in die zu behandelnden Bronchien eingebracht und erlauben es Luft und Sekreten während den Phasen des Ausatmens auszutreten, während in den Phasen des Einatmens der Zustrom von Luft verhindert wird. Das distal zu den verschlossenen Luftwegen gelegene Lungengewebe wird so von Luft entleert und kollabiert (Atelektase). Somit kommt es zur Volumenreduktion und zur Besserung der Atemmechanik.</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit der Ventile (Zephyr®) sind bislang in drei RCTs und einer Vielzahl prospektiver Fallserien mit Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren untersucht worden.</p> <p>Studienergebnisse zeigen klar definierte Faktoren, die den Erfolg der EBV-Therapie in spezifischen Patiententypen vorhersagen. Die Patienten, die den größten klinischen Nutzen aus der EBV-Therapie ziehen sind diejenigen mit keiner oder geringfügig vorhandener kollateraler Ventilation von benachbarten Lungelappen. Bei diesen Patienten kann eine Implantation mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit erfolgen.</p> <p>Eine Subgruppen-Analyse der Patienten, bei denen anhand von CT-Bildern (in Kompetenzlaboren anhand von HRCT- Scans) vollständige Fissuren diagnostiziert wurden (CV-) ergab, dass diese Patienten eine Verbesserung des FEV1-Wertes nach 6 Monaten von $16 \pm 21\%$ im Vergleich zu $2 \pm 14\%$ der Kontrollgruppe aufwiesen. Diese Verbesserung hielt bis zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten an.</p> <p>Auf Basis der Erkenntnisse dieser ersten RCTs wurde ein endoskopisches diagnostisches Verfahren zur Untersuchung kollateraler Ventilation in den Ziellungelappen entwickelt. Mittels des Chartis System gelingt eine endoskopische Messung der kollateralen Ventilation.</p> <p>Zwei prospektive, vergleichende, verblindete Studien wurden durchgeführt, um das Chartis Diagnosesystem prospektiv zu validieren (das Chartis System wies dabei eine 75- bis 90-prozentige Genauigkeit auf).</p> <p>Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse bestätigte die Wirksamkeit der Platzierung von EBV in einer ausgewählten Patientengruppe.</p> <p>Die in der Meta-Analyse berücksichtigten Outcomes schlossen die mittlere Änderung des FEV1, des 6MWT und des SGRQ- Fragebogens mit ein.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>In der Subgruppe von Patienten mit geringer kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität betragen die gepoolten, standardisierten mittleren Unterschiede:</p> <p>FEV1: 0.50 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.34 to 0.67), $p \leq 0,001$</p> <p>6MWD: 0.29 (95% KI: 0.13 to 0.45), $p \leq 0,001$</p> <p>SGRQ: -6.02 (95% KI: -12.12 to 0.06), $p = 0,05$</p> <p>Diese Ergebnisse zeigten sich denjenigen der Subgruppe der Patienten mit CV (CV+) oder ohne Fissurenintegrität (FI-) überlegen.</p> <p>FEV1: 0.18 (95% KI: -0.16 to 0.52), I2 68%, $p = 0,30$</p> <p>6MWD: 0.21 (95% KI: -0.004 to 0.43), I2 24%, $p = 0,05$</p> <p>SGRQ: -2.43 (95% KI: - 6.18 to 1.32), I2 34%, $p = 0,20$</p> <p>Bisher nur als abstract zur Verfügung stehen die Daten einer doppelt verblindete, mit einer Scheinbehandlung kontrollierte RCT-Studie. Bei 50 Patienten zeigte sich ein akzeptables Sicherheitsprofil und darüber hinaus eine signifikante Verbesserung des FEV1 im Vergleich zur Kontrollgruppe:</p> <p>25% absolute Verbesserung zu den Baselinewerten bei den behandelten Patienten, im Vergleich zu einer</p> <p>3,9% absoluten Verbesserung zu den Baselinewerten in der Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung ($p=0,01$).</p> <p>Hauptkomplikation der Ventilimplantation stellt der postinterventionelle Pneumothorax dar. Während die Pneumothoraxrate in der VENT Studie noch bei 4,2% in den ersten 90 Tagen lag, betrug sie im IBV US pilot trial 12,1% innerhalb des ersten Jahres. Dabei besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer Atelektase und eines postinterventionellen Pneumothorax.</p> <p>Durch eine Schrumpfung des behandelten Lungenlappens und der Notwendigkeit der Expansion des ipsilateralen Lappens kommt es durch Verwachsungen oder Bullae häufig zu einem Einriss des nicht behandelten Lungenlappens.</p> <p>Die Inzidenz des postinterventionellen Pneumothorax ist mittlerweile deutlich angestiegen und lag in einer retrospektiven monozentrischen Analyse im Jahr 2013 bei 23 %. Dies ist durch die verbesserte Patientenselektion zu erklären: Eine geringe Kollateralventilation begünstigt neben dem Erfolg auch das Auftreten eines Pneumothorax. Daher wiesen Patienten mit einem Pneumothorax nach Ventilimplantation eine überdurchschnittliche Volumenabnahme des behandelten Lungenlappens von 65 % auf. Dennoch ist der Pneumothorax eine Komplikation, die mit der Notwendigkeit einer Thoraxdrainage, einer längeren Hospitalisierung und zumeist mit weiteren Interventionen wie Rebronchoskopien oder videoassistierten Thorakoskopien assoziiert ist. Zudem ist ein Spannungspneumothorax eine lebensbedrohliche Komplikation. Patienten sollten daher für 48 bis 72 Stunden stationär überwacht werden.</p> <p>Vier weitere randomisierte klinische Studien laufen derzeit, die Studienergebnisse stehen noch während der Bewertungsphase zur Verfügung (LIBERATE Studie (NCT01796392), STELVIO Studie (NTR2876), TRANSFORM Studie (NCT02022683), IMPACT Studie (NCT02025205)).</p> <p>Thermische Lungenvolumenreduktion (Vaporbehandlung):</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Vaporbehandlung ist eine implantatfreie minimal-invasive Technik zur Erzielung einer Lungenvolumenreduktion bei Emphysepatienten. Das System verwendet Wasserdampf zur präzisen Ablation ausgewählter emphysematöser Lungensegmente, resultierend in einer gezielten Volumenreduktion bei bilateraler mehrfacher Anwendung.</p> <p>Die Ablation erzeugt eine kontrollierte thermische Reaktion, die zu einer Initialen lokalen Entzündung führt. Darauf folgt eine permanente Reduktion von emphysematösem Gewebe und Luftvolumen durch lokale Fibrose und Kollaps des behandelten hyperinflatierten Parenchyms. Für die Bedampfung wird lediglich steriles Wasser verwandt, keine Chemikalien und keine Implantate.</p> <p>Das InterVapor System besteht aus einem Generator, der das Wasser für die Bedampfung erhitzt, einem Einmalkatheter für das Einbringen des Dampfes.</p> <p>Die VAPOR Studie hat gezeigt, dass die präzise Ablation von erkranktem Lungengewebe sicher erreicht werden kann und dass der einhergehende Heilungsprozess zu einer Reduktion von Lungengewebe und Luftvolumen führt, wodurch wiederum eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität erreicht wird. Die Studie zeigte bei 83% der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Respiratorische Beschwerden waren die häufigsten Nebenwirkungen nach der Behandlung; diese traten meistens in den ersten 30 Tagen auf. Dies ist übereinstimmend mit dem auf die Energieablation folgenden Heilungsprozesses mit Gewebereduktion.</p> <p>Die Ergebnisse der VAPOR Studie lassen vermuten, dass bei Patienten mit heterogenem oberlappenbetonten Emphysem die thermale Ablation bei einem akzeptablen Sicherheitsrisiko eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion, Lebensqualität und Belastbarkeit bewirkt.</p> <p>Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit InterVapor effektiv ist bei Patienten, die unvollständige Fissuren und eine kollaterale Ventilation haben.</p> <p>Eine Reevaluation der unilateralen Behandlung des Oberlappen zeigte die Möglichkeit auf, das Outcome weiterhin zu verbessern, und somit wurde entschieden, den STEP-UP trial im Jahre 2013 zu initiieren – eine kontrollierte randomisierte Studie. Klinische Daten scheinen zu zeigen, dass die Reduktion der Gesamtenergie und des behandelten Gesamtvolumen einen Prediktor für unerwünschte Ereignisse darstellt; daher werden beide Parameter signifikant verringert, um die Patientensicherheit für jede Behandlung zu erhöhen und um den höchsten Benefit für die Patienten nach einer sicheren zweiten Behandlung zu erreichen.</p> <p>Der bilaterale stufenweise Ansatz beinhaltet die Behandlung des schweren Emphysems durch das Verabreichen von Dampf in zwei Sitzungen anstelle von nur einer. Ergebnisse sind Mitte des Jahres zu erwarten.</p> <p>Polymerische Lungenvolumenreduktion</p> <p>Die Behandlung erfolgt durch Einbringen eines Hydrogelschaums in die Subsegmente des Ziellappens. Die Wirkung besteht in der Verursachung einer entzündlichen Reaktion mit konsekutiver Narbenbildung. Durch die damit einhergehende Schrumpfung erfolgt die Volumenreduktion.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>In einer prospektiven Studie wurden 25 Patienten mit einem heterogenen, in den Oberlappen betonten Emphysem behandelt. Bei 16 der 25 Patienten waren in der Folge Infiltrate in der Thoraxübersicht nachweisbar.</p> <p>Das Verfahren ist vom Vorhandensein intakter Fissuren unabhängig und stellt ebenso wie die Vaporbehandlung ein irreversibles Verfahren dar.</p> <p>Dosisabhängig wurden narbige Veränderungen in bis zu 60 ± 20% der behandelten Subsegmente gefunden, deren Ausmaß korreliert signifikant mit der prozentualen Verbesserung der FEV1 und der Lebensqualität.</p> <p>In einer weiteren Arbeit mit einer bilateralen bisegmentalen PLVR-Therapie konnte eine durchschnittliche Verbesserung des FEV1 um 31% nach 6 Monaten und 25% nach 12 Monaten erzielen. Eine Nachbeobachtung bis zu 2 Jahren nach PLVR Therapie zeigte zwar eine sukzessive Abnahme des Behandlungseffektes, allerdings im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung weiterhin gebesserte Werte. Auch Parameter der Lungenüberblähung und der Lebensqualität zeigten in dieser klinischen Untersuchung eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung.</p> <p>Aufgrund des ähnlichen Wirkprinzips entspricht das Nebenwirkungsprofil dem der Vaporbehandlung.</p> <p>Coils:</p> <p>Coils wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu generieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen wiederherzustellen. Ziel ist es dabei im Behandlungslappen 10-14 Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig zu implantieren.</p> <p>Das Verfahren ist unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation und gilt als irreversibel.</p> <p>Mehrere offene Multicenter Studien zeigten, dass die Effektivitätsparameter nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte aufwies. Darüber hinaus zeigten sich gleichbleibend gute Ergebnisse bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten.</p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen.</p> <p>Die positiven Ergebnisse wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie, RESET weiter bestätigt.</p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET Studie waren gering, Hauptkomplikation stellte eine COPD Exazerbation unmittelbar im Zusammenhang mit der Implantation dar.</p> <p>Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkung im Verlauf nach Coilimplantation sind milde Hämoptysen (2/3 der Patienten). Diese sistieren in der Regel spontan und stellen nur in seltensten Fällen die Grundlage für ein Intervention dar. Ausschlusskriterien für eine Coilimplantation sind Patienten, bei denen generell bronchoskopische Verfahren kontraindiziert sind, Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion, Patienten mit bekannter Nickel-Titan Allergie, Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko besitzen, Patienten mit Pulmonaler Arterieller Hy-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>peritonie sowie Patienten mit großbullösen Gewebeveränderungen</p> <p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Lungenvolumenreduktionschirurgie (LVRS):</p> <p>Erstmals 1954 beschriebene Lungenvolumen stellt als weiteres Verfahren die LVRS zur Verfügung.</p> <p>In der 2003 publizierten NETT („National Emphysema Treatment Trial“) konnte eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität durch die Lungenvolumenreduktionschirurgie bei Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem gezeigt werden. Den positiven Ergebnissen stand jedoch eine erhöhte postoperative Sterblichkeit von 7,9 % nach 90 Tagen gegenüber.</p> <p>2006 wurde eine Aktualisierung nach durchschnittlich 4,3 Jahren veröffentlicht. Die Gesamtmortalitätsrate betrug 0,11 Todesfälle pro Personenjahr im LVRS-Arm und 0,13 Todesfälle pro Personenjahr im Medikamenten-Arm. Das langfristige Überleben verbesserte sich nach LVRS trotz einer erhöhten Kurzzeitmortalität. Die Belastbarkeitsschwelle verbesserte sich um mehr als 10 Watt nach 1, 2 bzw. 3 Jahren in 23%, 15% und 9% aller Patienten nach LVRS im Vergleich zu 5%, 3% und 1% bei der medikamentösen Behandlungsgruppe. Gleichermaßen verbesserte sich auch die Lebensqualität.</p>
BVMed.	<p>Es gibt keine Leitlinien zur Emphysemtherapie. Somit gibt es derzeit auch keine Empfehlung der Fachgesellschaften, welche Patientencharakteristika für die entsprechenden Verfahren herangezogen werden sollten. Doch sind Ein- und Ausschlusskriterien relevanter Studien ein guter Hinweis, welche Patientengruppen für welches Verfahren in Frage kommen. Aufgrund der vielen verschiedenen Ausprägungen ist es wichtig, dass dem behandelnden Arzt verschiedene unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Es obliegt ihm die richtige Therapieoption für seinen Patienten zu wählen. Ein Ausschluss einzelnen Verfahren sollte daher möglichst vermieden werden.</p>
ÖGP	<p>Folgende Patientengruppen sind für die ELVR besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT, Leistungstest, und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ELVR mit VENTILEN: Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem und geschlossenen interlobären Fissuren und/oder fehlender kollateraler Ventilation. (gemäß CE Zulassung) 2. ELVR mit COILS: Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. (gemäß CE Zulassung) 3. ELVR mit DAMPFABLATION: Patienten mit heterogenen Oberlappenbetonten Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation. (vorbehaltlich positiver Ergebnisse der aktuellen RCT mit modifiziertem Behandlungsalgorithmus) 4. ELVR mit POLYMERSCHAUM: Patienten mit heterogenem, Lungenemphysem, unabhängig von kollateraler Ventilation. (vorbehaltlich weiterer klinischer Evidenz)

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Ad 1. ELVR mit VENTILEN</p> <p>Die Ventile werden in die zu behandelnden Bronchien eingebracht und blockieren die Inspiration von Atemluft in emphysematöse Lungenareale, während sie die Expiration aus dem überblähten Lungengewebe zulassen (5). Das distal zu den verschlossenen Luftwegen gelegene Lungengewebe wird so von Luft geleert und kollabiert (Atelektase). Dies führt zu einer Entblähung mit Verbesserung der Zwerchfellfunktion und Redistribution von Ventilation in besser perfundierte Lungenareale. Die Luftnot des Patienten verringert sich während sich die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert (5).</p> <p>Das Einsetzen der Ventile schließt spätere chirurgische Eingriffe nicht aus. Die Ventile können auch Monate nach dem Einsetzen wieder entfernt werden.</p> <p>Die klinische Evidenz zum Einsatz der Ventiltherapie umfasst unter anderem abgeschlossene randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) (8,9,10), eine prospektive, multizentrische Studie (11), sowie gepoolte Analysen (12,13). In den Studien von Scirba et al. (8) und Herth et al. (9) zeigten sich ein statistisch signifikanter Nutzen für Patienten die mit Ventilen behandelt wurden. Entscheidend waren jedoch Subgruppenanalysen, die wertvolle Informationen zu den entscheidenden Faktoren lieferten, welche Patienten am meisten von der Ventil-Therapie profitierten. Der Grad der Lungenvolumenreduktion und damit assoziierte klinische Verbesserungen waren bei jenen Patienten am ausgeprägtesten, die auf Computertomographie-Bildern vollständige Fissuren der Lungenlappen aufwiesen (ein Surrogat für die Unversehrtheit interlobärer Strukturen) und bei denen die Platzierung von Ventilen zu einem vollständigen lobären Verschluss führte (13). So wurde die Bedeutung der „Kollateralen Ventilation“ zwischen benachbarten Lungenlappen identifiziert. Lungenlappen bei denen keine oder nicht-signifikante Luftströme (kollaterale Ventilation) zwischen Lungenlappen beobachtet wurden, konnten isoliert und in ihnen die größten Volumenreduktionen erzielt werden.</p> <p>Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde ein diagnostisches Verfahren zur Untersuchung kollateraler Ventilation in den Ziellungenlappen entwickelt, das Chartis-System, das über die Möglichkeiten der CT-Analyse hinausgeht (11,14). Das Verfahren beinhaltet die Isolierung des Ziellappens durch Inflation eines Ballonkatheters an der Öffnung des Ziellappens, um den expiratorischen Luftstrom zu messen. Ein anhaltender expiratorischer Luftstrom nach Inflation des Ballons legt das Vorhandensein kollateraler Ventilation (CV) nahe. Die Anwendung einer solchen standardisierten Prozedur zur Bestimmung der CV ist wichtig, da die Untersuchung der Fissurenintegrität mittels CT-Scans sehr unterschiedlich ausfallen kann.</p> <p>In einer prospektiven, verblindeten, kontrollierten Studie konnten Herth et al (11) die radiologischen und klinischen Outcomes des Einsatzes des Chartis Systems zur Planung der EBV-Behandlung bestätigen. Patienten, die als Therapieresponder mittel Chartis identifiziert wurden hatten eine Gesamt-Lungenvolumenreduktion von 752ml und eine Verbesserung des FEV1 von 16± 22% im Vergleich zur Baseline-Untersuchung.</p> <p>Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse (12) bestätigte die Wirksamkeit der Platzierung von Einwegventilen bei ausgewählten Patientengruppen. Die Autoren schlossen solche Studien in ihre Analyse ein, die separate Daten zur Fissurenintegrität oder kollateralen Ventilation lieferten. Die in der Meta-Analyse berücksichtigten Outcomes schlossen die mittlere Änderung des FEV1, des 6MWT und des</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>SGRQ-Fragebogens mit ein.</p> <p>In der Gruppe von Patienten mit geringer kollateraler Ventilation oder mit Fissurenintegrität betragen die gepoolten, standardisierten mittleren Unterschiede:</p> <p>FEV1: 0.50 (95% Konfidenzintervall (KI): 0.34 to 0.67), $p \leq 0,001$</p> <p>6MWD: 0.29 (95% KI: 0.13 to 0.45), $p \leq 0,001$</p> <p>SGRQ: -6.02 (95% KI: -12.12 to 0.06), $p = 0,05$</p> <p>Die bisherigen Ergebnisse wurden vor kurzem in einer unabhängig durchgeführten, prospektiven RCT-Studie mit einer Scheinbehandlung in der Kontrollgruppe validiert (10). Es handelt sich hierbei um eine doppelt verblindete, mit einer Scheinbehandlung kontrollierte, RCT- Studie mit 50 Patienten (GOLD 3 und 4), die ein heterogenes Emphysem und intakte interlobären Fissuren aufwiesen. Es zeigte sich ein akzeptables Sicherheitsprofil und darüber hinaus eine signifikante Verbesserung funktioneller Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe:</p> <p>25% absolute Verbesserung des FEV1 zu den Ausgangswerten bei den behandelten Patienten, im Vergleich zu 3,9% absoluten Verbesserung in der Kontrollgruppe mit Scheinbehandlung ($p=0,01$).</p> <p>Diese Studie wurde auf dem Jahreskongress 2014 der European Respiratory Society (ERS) vorgestellt. Diese Daten waren bei dem letzten DIMDI HTA-Bericht naturgemäß noch nicht berücksichtigt worden. Die Veröffentlichung wird für das erste Quartal 2015 erwartet.</p> <p>Darüber hinaus ist auf vier weitere randomisierte klinische Studien zu verweisen. Sie berücksichtigen die Erkenntnisse der VENT-Studien und anderer klinischen Studien hinsichtlich Patientenselektion und Erfordernissen der Behandlung.</p> <p><u>Die LIBERATE Studie</u> (NCT01796392) ist eine FDA IDE RCT-Studie zur EBV-Behandlung bei Patienten ohne kollaterale Ventilation im Vergleich zur Standardtherapie. Die Studie wird 183 Patienten einschließen.</p> <p><u>Die STELVIO Studie</u> (NTR2876) ist eine prospektive, randomisierte (1:1), kontrollierte Studie mit Cross-Over-Design. Die Patientenrekrutierung ist bereits abgeschlossen. Sie untersucht die Wirksamkeit der Lungenvolumenreduktion mittels Endobronchialventilen unter Berücksichtigung der bestmöglichen Selektionskriterien bei Patienten mit schwerem, heterogenem Lungenemphysem mit intakten interlobären Fissuren. Daten zur Nachbeobachtung nach sechs Monaten werden für Mai 2015 erwartet.</p> <p><u>Die IMPACT Studie</u> (NCT02025205): Improving Patient Outcomes by Selective Implantation of the Zephyr EBV - Study (IMPACT). Das Ziel dieser prospektiven RCT mit einem „one-way“ Cross-Over-Design, ist es die Wirksamkeit von Zephyr® Endobronchialventilen bei Patienten mit COPD und homogenem Emphysem zu untersuchen und mit der Wirksamkeit der Standardtherapie zu vergleichen. Die Patienten werden 12 Monate nachbeobachtet. Patienten des Kontrollarms werden nach sechs Monaten in den EBV-Studienarm überführt und sechs weitere Monate nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt ist die Variation des FEV1 zwischen der Baseline-Untersuchung und der Nachbeobachtung nach drei Monaten. Die sekundären Endpunkte sind die Lebensqualität, die körperliche Leistungsfähigkeit, Veränderungen der Atemnot (inklusive des BODE-Index), Volumenreduktion des Ziellungenlappens und sicherheitsbezogene Parameter.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach einer Ventilimplantation sind milde Hämoptysen, COPD-Exazerbationen, und der Pneumothorax (8,9). Diese unerwünschten Ereignisse treten gehäuft in den ersten 3 Monaten auf. Die Pneumothoraxrate beträgt 10,7% bei Patienten die eine erfolgreiche Lungenvolumenreduktion aufweisen (13). Das therapeutische Management erfolgt in der Regel nach intrahospitalen Standards. Eine entsprechende Handlungsempfehlung wurde kürzlich erstellt, um Ärzte in der klinischen Praxis im Umgang mit diesen Ereignissen zu unterstützen (15).</p> <p>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit VENTILEN bei bestimmungsgemäßer Anwendung als effektiv an, wiewohl die Veröffentlichung weiterer RCTs noch ausständig ist, jedoch im Laufe des Jahres erwartet wird.</p> <p>Ad 2. Coils wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und die Gewebespannung zu restituieren (5). Ziel ist es dabei im Behandlungslappen zwischen den Segmentbronchien und der Pleura gleichmäßig 10-14 Coils zu implantieren. Das Verfahren ist ein nicht blockierendes Verfahren, die Verbesserung der Gewebespannung wird unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation erreicht. Während bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem in der Regel die Behandlung in einem Ziellappen ausreicht, ist bei Patienten mit homogenem Lungenemphysem eine bilaterale, sequentielle Therapie vorzuziehen.</p> <p>Die klinische Evidenz stützt sich auf eine Reihe von Wirksamkeitsstudien sowie auf prospektive, multizentrische, und randomisiert, kontrollierte Studien (16-21).</p> <p>Eine prospektive, offene multizentrische Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten, zeigte signifikante Verbesserungen in der Lungenfunktion, der Leistungsfähigkeit, und der Lebensqualität (17). Nach 6 und 12 Monaten betrug die Verbesserung des SGRQ -12.1 ± 12.9 bzw. -11.1 ± 13.3 Punkte, die Verbesserung im 6- Minutengehtest $+29.7 \pm 74.1$ und $+51.4 \pm 76$ Meter, die Verbesserung der Lungenfunktion FEV1 $+0.11 \pm 0.20$ L und $+0.11 \pm 0.30$ L, sowie eine Abnahme des RV um -0.65 ± 0.90 L und -0.71 ± 0.81 L. Eine post hoc Analyse erbrachte keinen Unterschied in den klinischen Ergebnissen bei Patienten mit homogenem im Vergleich zu heterogenem Emphysem. Das Ansprechen von Patienten mit homogenem Lungenemphysem wurde kürzlich durch eine weitere Studie bestätigt (18). Die signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten nach bilateraler Coileinlage lag in dieser Untersuchung bei 61m im 6MWT und -15 Punkte im SGRQ.</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden schließlich von einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bestätigt (19). In dieser Untersuchung konnten klinisch und statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit Coils behandelten Patienten und der Kontrollgruppe nach 3 Monaten gezeigt werden:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Aus klinischer Sicht bemerkenswert ist, dass sowohl die Verbesserung des SGRQ (MCID, 4 Punkte) als auch des 6-Minutengehtests (MCID, 26Meter), in einer Größenordnung zu liegen kommt, die doppelt so hoch ist, wie der anerkannte „Minimal Clinically Important Difference“ (MCID) für diese beiden Parameter.</p> <p>Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in der o.a. RCT (19) sind in u.a. Tabelle</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>abgebildet.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In den ersten 30 Tagen nach der Intervention bestehen ein erhöhtes Infektionsrisiko und eine Pneumothoraxrate von 5 Prozent. Nach 30 Tagen ist das Risiko für unerwünschte Ereignisse auf dem Niveau der Kontrollgruppe einzustufen. Ähnliche Ergebnisse die Sicherheit der Intervention betreffend wurden auch in anderen Studien gezeigt (17,18).</p> <p>Darüber hinaus ist auf zwei weitere RCTs (NCT01608490, NCT01822795) zu verweisen, die zum Zeitpunkt des Bewertungsverfahrens zum Abschluss bzw. zur Veröffentlichung gelangen werden. Die Studie NCT01822795 ist bereits abgeschlossen und die ersten Resultate werden im Mai 2015 erwartet. Der Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT). Die Patientenrekrutierung der Studie NCT01608490 ist ebenso abgeschlossen, die Nachbeobachtungsphase dauert bis Ende 2015 an. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit Coils bei bestimmungsgemäßer Anwendung als sicher und effektiv an, wiewohl die Ergebnisse der beiden großen RCTs noch ausständig sind.</p> <p>Ad 3. ELVR mit DAMPFABLATION verwendet Wasserdampf zur selektiven Ablation ausgewählter emphysematöser Lungensegmente, resultierend in einer gezielten Volumenreduktion bei bilateraler mehrfacher Anwendung (5). Für die Bedampfung wird steriles Wasser verwendet.</p> <p>Derzeit sind lediglich Patienten mit Oberlappen-betontem Emphysem zur Behandlung mit diesem Verfahren vorgesehen. Der Dampf wird über ein Kathetersystem endoskopisch in die Zielregion abgegeben und produziert auf diesem Weg eine thermische Reaktion, die zu einer initialen lokalen Entzündung führt, gefolgt von einer permanenten Reduktion von emphysematösem Gewebe, lokaler Fibrose und Kollaps des behandelten überblähten Parenchyms (22). Der Therapieplan stützt sich auf einen individuellen personalisierten Behandlungsplan basierend auf einer HRCT des Patienten.</p> <p>Die klinische Evidenz stützt sich im Wesentlichen auf eine prospektive, multizentrische Studie von 44 Patienten (VAPOR Studie). Das Ziel dieser Studie war die Behandlung eines ganzen Oberlappen (lobar exclusion) in einer Prozedur bei einer Energiedosis von 10 cal/g (23). Es kam zu einer durchschnittlichen Verbesserung des FEV1 von 17%, eine Reduktion des SGRQ von 14Pkt., des mMRC um 0.9 Pkt., und einer Reduktion des RV um 406ml. Diese Ergebnisse wurden unabhängig von der kollateralen Ventilation erzielt (24). Insgesamt traten 29 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 19 der Patienten auf, davon handelt es sich um 24 respiratorische Ereignisse wie Pneumonie, COPD-Exazerbation, und Atemwegsinfektionen. Ähnlich der anderen o.a. Verfahren traten diese meistens in den ersten 30 Tagen auf.</p> <p>Derzeit untersucht eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie die sequentielle, segmentale, bilaterale Therapie als Möglichkeit, das Outcome der Patienten weiterhin zu verbessern (25). Bei jeder Behandlung werden 1-2 Segmen-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>te des Oberlappens bedampft, was das behandelte Volumen reduziert und die erwartete inflammatorische Antwort und somit das Nebenwirkungsprofil pro Sitzung weiter vermindern soll. Zwischen den Behandlungen sorgt ein 3-Monats-Intervall dafür, dass genug Zeit für das Verheilen und die Lungenvolumenreduktion vorhanden ist. Der Dampf wird mit einer maximalen Energie von 8,5 cal/g Gewebemasse (Range 7,5-8,5 cal/g) appliziert. Wegen der kürzeren Behandlungszeit von etwa 10 Minuten, ist eine Durchführung auch in Lokalanästhesie möglich.</p> <p>Zum Zeitpunkt dieser Stellungnahme ist die Rekrutierung der Step-up-Studie mit n = 69 Patienten (2:1 Kontrollgruppe) abgeschlossen. In der Studien-Behandlungsgruppe sind alle Erst- und Zweitbehandlungen durchgeführt worden. Die Monitorierung(?) von unerwünschten Ereignissen durch das unabhängige „Data Safety Monitoring Board“ zeigt ein positives Sicherheitsprofil. Das 12 Monats Studien Follow-up wird im September 2015 abgeschlossen sein. Derzeit stehen in dieser kontrolliert, verblindeten Studie noch keine Wirksamkeitsdaten zur Verfügung.</p> <p>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit Dampfablation bei bestimmungs- gemäßer Anwendung unter Berücksichtigung derzeit vorliegender Informationen des Data Safety Monitoring Board einer laufenden RCT als sicher an, bzgl. der Effektivität sind die Ergebnisse der derzeitigen RCT zur Beurteilung abzuwarten.</p> <p>Ad 4. ELVR mit Polymerschaum</p> <p>Der Polymerschaum (Hydrogelschaum) zur Lungenversiegelung, AeriSeal, wird in die peripheren Atemwege und Alveoli eingebracht, wo er polymerisiert (5). Das Produkt wirkt als „Gewebekleber“, welches physikalisch sowohl die kleinen Atemwege als auch die kollateralen Luftkanäle blockiert. Der Einsatz des Implantats führt im behandelten Areal zum Gebekollaps durch Absorptionsatelektase. Die resultierende Volumenreduktion vergrößert sich durch die Absorption von Luft aus dem Hydrogelschaum. Das so vorgenommene Gewebe-Remodelling ist ein fortschreitender Prozess und nimmt ab dem Zeitpunkt der Implantation mehrere Wochen in Anspruch. Im Gegensatz zum Einsatz von Endobronchialventilen ist das Einbringen des irreversibel.</p> <p>Die erste Studie, die eine Lungenvolumenreduktion unter Einsatz des Polymerschaum-Verfahrens beschreibt wurde von Herth et al (26) publiziert. In dieser multizentrischen Studie unterzogen sich 25 Patienten (14/25 GOLD 3; 11/25 GOLD 4) dem Verfahren. Für die Nachbeobachtung nach sechs Monaten lagen Daten von 21 der 25 Patienten vor. 43% wiesen einen höheren als den FEV1 von 15% und mehr auf. Darüber hinaus erzielten 38% der Patienten eine Verbesserung von mehr als 50 Metern im 6MWT. Insgesamt zeigte sich, dass der klinische Nutzen bei Patienten im GOLD-Stadium 3 höher war als bei Patienten des GOLD- Stadiums 4.</p> <p>Kramer et al. (27) zeigten physiologische und funktionelle Verbesserungen nach dem Einsatz des Verfahrens bei Patienten mit heterogenem und homogenem Emphysem. Der Hydrogelschaum wurde in dieser Studie bilateral in vier Subsegmente eingebracht, zwei in jedem Oberlappen. Die Patientenpopulation der Studie beinhaltete 50% Patienten mit homogenem Emphysem und 50% mit heterogenem Emphysem der Oberlappen. Die Studie berichtete eine Volumenreduktion nach 3 Monaten von 895ml±484ml (p<0,001). Nach 12 Monaten zeigte sich eine Verbesserung von 25-% im FEV1, eine Verbesserung im SGRQ von sieben Punkten und eine Reduktion des Residualvolumens von 10%. Die Nachbeobachtung zeigte eine</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>anhaltende Lungenfunktionsverbesserung bis zu zwei Jahren (28). Die Wirksamkeit des Verfahrens ergibt sich unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation (29).</p> <p>Die bislang einzige RCT wurde bedauerlicherweise mangels entsprechender Finanzierung vorzeitig abgebrochen. Zwischenergebnisse der ASPIRE RCT-Studie, bei der die Polymerschaum-Behandlung mit optimaler Standardtherapie verglichen wurde, wurden auf dem ATS- Kongress 2014 in San Diego vorgestellt. 94 Patienten wurden bis zum Zeitpunkt des Abschluss rekrutiert. 50% der Patienten waren Therapieresponder hinsichtlich der zentralen Endpunkte (FEV1, SGRQ und mMRC). Die durchschnittliche Verbesserung (bei 32 Patienten bei der Nachbeobachtung nach 6 Monaten) betrug mehr als 23% im FEV1 und 10 Punkte im SGRQ-Score.</p> <p>Ähnlich den Nebenwirkungen der Dampfablation ist auch hier auf eine häufig auftretende lokale und systemische Inflammation mit unerwünschten Ereignissen zu verweisen. 45% der Patienten in der Studie von Kramer et al. (27) zeigten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie akute COPD-Exazerbation, Pneumonie, und/oder Atemwegsinfektionen. 10% der Patienten sind verstorben.</p> <p>Zusammenfassend erachten die Autoren dieser Stellungnahme die Lungenemphysemtherapie mit Polymerschaum als potentielle Behandlungsmöglichkeit zur ELVR an. Allerdings sind bzgl. der Effektivität und Sicherheit dieser Therapie weitere klinische Studien erforderlich, und der klinische Einsatz derzeit noch umstritten.</p>
VPK	<p>Folgende Patientengruppen sind für die unterschiedlichen Verfahren besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, CT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysem-erkrankung bedingt ist:</p> <p>Lungenvolumenreduktionschirurgie:</p> <p>Patienten mit einem schweren heterogenen, oberlappenbetonten Lungenemphysem, das zu einem Residualvolumen von >150% vom Soll führt.</p> <p>Ventile:</p> <p>Patienten mit einem schweren heterogenen Lungenemphysem (RV >150% vom Soll) und Minderperfusion in einem Ziellappen. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation über Gewebebrücken zu einem benachbarten Lungenlappen aufweisen (Messung mit dem Chartiskatheter) oder es muss eine Fissurenintegrität (Beurteilung mittels CT) bestehen. Die Ventiltherapie ist in Studien als unilaterale Therapie untersucht.</p> <p>Coils:</p> <p>Patienten mit schwerem homogenem oder heterogenem Lungenemphysem, das zu einem Residualvolumen von > 175% vom Soll führt - unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Pulmonale Hypertonie (Mitteldruck >35mmHg oder systolischer PAP >50mmHg), Antikoagulation und duale Thrombozytenaggregations- hemmung sind Kontraindikationen für eine Therapie mit Coils. Die Coiltherapie ist in Studien als bilaterale Therapie untersucht.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Das älteste Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem stellt die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) dar. Sie erlebt derzeit eine Renaissance, auch und gerade im Zeitalter der endoskopischen Lungenvolu-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>menreduktion. Dies begründet sich in einer immer differenzierteren Patientenselektion und Nutzung der verschiedenen, zur Verfügung stehenden Verfahren. Der Nutzen und die Risiken der chirurgischen Lungenvolumenreduktion sind von allen Verfahren am besten untersucht.</p> <p>Die Evidenz beruht in erster Linie auf Daten einer großen zwischen 1998 und 2002 durchgeführten amerikanischen Studie, dem National Emphysema Treatment Trial (NETT). Der NETT war eine multizentrische, prospektiv-randomisierte Studie, welche die optimale medikamentöse Behandlung mit der chirurgischen Entfernung von emphysematös zerstörtem Lungengewebe bei gleichzeitiger medikamentöser Therapie verglich. Diese mit insgesamt 1218 eingeschlossenen Patienten größte randomisiert-kontrollierte Studie zum Lungenemphysem konnte zeigen, dass die LVRS zu einer Verbesserung des Überlebens, der Belastbarkeit und der Lebensqualität führt, allerdings nur bei Patienten mit oberlappen-betontem, heterogenem Lungenemphysem. Eine Untergruppe, welche sich durch eine FEV1<20% der Norm und einer Diffusionskapazität<20% der Norm oder einer homogenen Emphysemverteilung auszeichnete, wurde aufgrund einer deutlich erhöhten postoperativen Mortalität nach LVRS von der Studie im Verlauf ausgeschlossen (16% 30-Tagesmortalität). Patienten, die nicht zur Risikogruppe zählten, zeigten eine deutlich geringere Mortalität, die 90-Tage-Sterblichkeit nach LVRS betrug 5,2% verglichen mit 1,5% im medikamentösen Kontrollarm. Die Gesamtgruppe zeigte nach knapp 30 Monaten keinen Überlebensvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie, in einer Subgruppenanalyse konnte allerdings für Patienten mit einem oberlappenbetontem Emphysem und niedriger präoperativer Belastbarkeit sogar ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.</p> <p>Seit dieser Studie haben sich die chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Techniken weiterentwickelt. Klammernahtgeräte und Möglichkeiten der Nahtverstärkung wurden verbessert; die typische Komplikation der längeren Luftleckage nach Resektion scheint dadurch erheblich verringert. Insgesamt darf heute von einer deutlich geringeren Gesamtmorbidität der chirurgischen Lungenvolumenreduktion ausgegangen werden, sofern diese an erfahrenen Zentren durchgeführt wird.</p> <p>Das am häufigsten durchgeführte Verfahren zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion stellt die endoskopische Ventil-implantation dar. Für die endoskopische Ventilimplantation stehen derzeit zwei verschiedene Ventiltypen von unterschiedlichen Firmen zur Verfügung, die sich in ihrer Form, aber nicht in ihrer Funktion unterscheiden (Zephyr Pulmonx, IBV-Spiration Olympus). Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer einseitigen Behandlung mit komplettem Verschluss des am meisten zerstörten Lungenlappens oder einer beidseitigen inkompletten Behandlung zur Vermeidung eines postinterventionellen Pneumothorax. Das letztere Vorgehen hat sich in 2 randomisierten Studien als nicht effektiv erwiesen, in einem direkten Vergleich zeigte sich eine Überlegenheit der unilateralen kompletten Behandlung.</p> <p>Der einseitige, komplette Verschluss eines Lungenlappens wurde ebenfalls in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht. Der Patienteneinschluss des VENT und des Euro-VENT wurde in 2006 abgeschlossen. Beide Studien zeigten eine geringe, aber signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit und Lebensqualität zugunsten der mit Ventilen behandelten Patientengruppe. Mittlerweile ist bekannt, dass nur Patienten mit einer geringen oder fehlenden Kollateralventilation, d.h. Querbelüftung der einzelnen Lungenlappen, von einer Ventilimplantation profitieren. Diese Tatsache war im Studiendesign der o.g. Studien bisher</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>nicht berücksichtigt gewesen.</p> <p>Eine Kollateralventilation kann dabei entweder über eine endoskopische Messung (Chartis, Pulmonx) oder eine Fissuren-analyse in der Computertomographie erfolgen. Berücksichtigt man entsprechende Subgruppenanalysen bzw. Studien mit neuerem Studiendesign unter Berücksichtigung einer fehlenden Kollateralventilation, dann zeigt sich für die endoskopische Ventilimplantation nicht nur eine signifikante, sondern auch klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit und der Lebensqualität. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Volumenreduktion des behandelnden Lungenlappens von mehr als 50% eine FEV1-Verbesserung von 26% sowie die Reduktion des Residualvolumens von mehr als 900 ml nach Ventilbehandlung hatten. Somit ist das Ziel der endoskopischen Ventilimplantation eine maximale Volumenreduktion in Form einer Atelektase. Die Lungenvolumenreduktion mit Schrumpfung des behandelten Lungenlappens geht entsprechend mit einem erhöhten Pneumothoraxrisiko einher. Während in den initialen unselektionierten Studien die Pneumothoraxrate mit 4,3% relativ niedrig war, dürfte die Pneumothoraxrate heutzutage bei ca. 20% liegen. Allerdings ist bekannt, dass Patienten, die einen Pneumothorax entwickeln, letztendlich auch von einer Ventilimplantation profitieren, sodass diese „Komplikation“ derzeit bewusst akzeptiert wird.</p> <p>Bei der Coilimplantation handelt es sich um eine endoskopische Implantation von Nitinoldrähten, die sich nach Freisetzung im Lungenparenchym zusammenziehen und das Gewebe Richtung Hilus ziehen. Dadurch wird eine mechanische Lungenvolumenreduktion und möglicherweise eine Verbesserung der Rückstellkräfte in der Lunge erreicht. Für die Coilimplantation existieren derzeit nur kleinere, größtenteils unkontrollierte Studien. In einer randomisierten Studie mit 41 Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität für die Behandlungsgruppe. In weiteren prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer homogenen Emphysemverteilung vermutlich ebenfalls von einer Coilimplantation profitieren. Derzeit ist die Patientenrekrutierung einer großen randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudie für die FDA abgeschlossen. Die Ergebnisse der Studie werden für Ende 2015 erwartet.</p> <p>Als typische Risiken der Coilimplantation müssen in der Regel leichtgradige Hämoptysen sowie postinterventionelle Infektionen angesehen werden. Patienten mit der Notwendigkeit einer Thrombozytenaggregationshemmung bzw. einer pulmonalen Hypertonie sind für eine Coilimplantation daher nicht geeignet.</p> <p>Bezüglich des Langzeitverlaufs liegen derzeit widersprüchliche Daten vor. Eine Reihe von Patienten profitiert anhaltend von einer Coilimplantation, andere retrospektive Arbeiten lassen vermuten, dass sich der Effekt möglicherweise mit der Zeit verliert. Dies kann aber auch auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sein, sodass Daten aus klinischen Registern sind daher für die klinische Einschätzung des Langzeitverlaufes notwendig.</p>
Hetzel	<p>Folgende Patientengruppen sind für die unterschiedlichen Verfahren besonders geeignet, wenn die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, CT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten zu dem Ergebnis führt, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysem-erkrankung bedingt ist:</p> <p>Lungenvolumenreduktionschirurgie:</p> <p>Patienten mit einem schweren heterogenen, oberlappenbetonten Lungenem-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>physem, das zu einem Residualvolumen von >150% vom Soll führt.</p> <p>Ventile:</p> <p>Patienten mit einem schweren heterogenen Lungenemphysem (RV >150% vom Soll) und Minderperfusion in einem Ziellappen. Der Ziellappen darf keine kollaterale Ventilation über Gewebebrücken zu einem benachbarten Lungenlappen aufweisen (Messung mit dem Chartiskatheter) oder es muss eine Fissurenintegrität (Beurteilung mittels CT) bestehen. Die Ventiltherapie ist in Studien als unilaterale Therapie untersucht.</p> <p>Coils:</p> <p>Patienten mit schwerem homogenem oder heterogenem Lungenemphysem, das zu einem Residualvolumen von > 175% vom Soll führt - unabhängig von kollateraler Ventilation oder Fissurenintegrität. Pulmonale Hypertonie (Mitteldruck > 35mmHg oder systolischer PAP >50mmHg), Antikoagulation und duale Thrombocytenaggregations-hemmung sind Kontraindikationen für eine Therapie mit Coils. Die Coiltherapie ist in Studien als bilaterale Therapie untersucht.</p>
DGT	<p>Patienten mit einer extrem eingeschränkten FEV1 <20%d.S. u/o einer Dlco <20% d.S. und einem homogenen Verteilungsmuster des Emphysems stellen eine Kontraindikation für eine operative Lungenvolumenreduktion dar. Zum Einen ist die perioperative Mortalität als auch die LZ-Mortalität in dieser Gruppe signifikant schlechter als ohne operative Therapie, zum anderen ist der funktionelle Benefit in dieser Gruppe nicht gesichert 4.</p> <p>In Kenntnis der NETT-Studie 4 und unter Berücksichtigung der Subgruppenanalyse profitieren in erster Linie Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem mit einer geringen Belastbarkeit von <40 Watt für Männer und <25 Watt für Frauen. Diese Patienten haben eine signifikante Reduktion der Mortalität im Vergleich zur medikamentösen Therapie gezeigt.</p>

9. Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Emphysem untersuchen.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	- / -
Schwick	<p>Für Ventile Vent Study (US und European).</p> <p>Für Coils: Lung Volume Reduction Coil Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Homogeneous Emphysema: A Prospective Feasibility Trial.</p>
PneumRx	<p>Im Studienregister clinicaltrials.gov wurde vom 15. bis 20. Januar 2015 eine Suche nach Studien durchgeführt, die Methoden der Lungenvolumenreduktion untersuchen.</p> <p>Durch die Suche wurden 55 Studien identifiziert, darunter für Ventile (Valves) 25 Studien, für Spiralen (Coils) 12 Studien, für Thermoablation mit Wasserdampf (Vapor/Vapour) 2 Studien, für Polymerschäum 10 Studien und für die chirurgische</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Lungenvolumenreduktion 6 Studien.</p> <p>Unter den 25 Studien, die Ventile untersuchen, sind 11 RCTs, von denen 5 Studien endobronchiale Ventile (EBV) und 5 Studien intrabronchiale Ventile (IBV) betrachten. Eine Studie vergleicht endobronchiale mit intrabronchialen Ventilen. Zwei Studien wurden bereits abgeschlossen (NCT00129584, NCT00880724), 7 RCTs rekrutieren Patienten, 1 Studie wird als aktiv beschrieben, wobei die Rekrutierung der Patienten noch nicht begonnen hat. Eine RCT wurde vorzeitig beendet. Die Studien NCT00129584 (VENT), NCT00880724 und NCT00995852 wurden im Jahr 2010 bzw. 2012 publiziert.</p> <p><i>Ergebnisse der „Suche nach Studien über Lungenvolumenreduktionsmethoden in Clinical Trials.gov“ siehe Anhang A</i></p>
Lang	<p>Coils: randomisiert kontrollierten Studie von Shah et al. (LVRC vs. Konservative Therapie "best supportive care") zeigte sich eine signifikante Verbesserung gegenüber BL, während die Kontrollgruppe sich verschlechtert (4). Im Unterschied zu anderen Verfahren zielt die Lungenvolumenreduktion mit LVRC-Coils auf die Wiederherstellung der Funktion im erkrankten Lungenareale ab und nicht auf die Ausschaltung von Lungengewebe</p>
Uptake	<p>Siehe Uptake Medical Statement (Kapitel III Angänge)</p> <p>Siehe HTA-Bericht http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf</p>
Pulmonx	<p>Studien zur Behandlung mit Endobronchialventilen (Zephyr® EBV)</p> <p>Randomisiert-kontrollierte Studien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010 September 23;363(13):1233-4 [4] 2. Herth FJ, Noppen M, Valipour A et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012 June;39(6):1334-42 [29] 3. Claire Davey, Zaid Zoumot, William McNulty, Simon Jordan, Denis Carr, Michael Rubens, David Hansell, Michael Polkey, Pallav Shah, Nicholas Hopkinson; Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (BeLieV-eR-HiFi); ERS International Congress 2014, Abstract 1773; Eu Respir J 2014; 44: Suppl 58 [33] <p>Retrospektive Analysen der (VENT) RCT-Daten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. Eur Respir J 2013 July 11; [59] 2. Argula RG, Strange C, Ramakrishnan V, Goldin J. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. Chest 2013 November 1;144(5):1578-86 [60] 3. Gompelmann D, Slebos D-J, Valipour A, Ernst A, Criner GJ. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and impact on clinical outcomes in severe emphysema. Respiration. doi: 10.1159/000360641. Published online: April 5, 2014. [61]

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Kosten-Effektivitätsstudie, Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cost-Effectiveness of Endobronchial Valve Therapy for Severe Emphysema: A Model-Based Projection Based on the VENT Study; Jan B. Pietzsch, Abigail Garner, Felix J.F. Herth ; Respiration, September 30th, 2014; online [28] 2. Imran H Iftikhar, Franklin R McGuire and Ali I Musani : Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis; Chronic Respiratory Disease published online 21 August 2014 [18] 3. Imran H Iftikhar, Franklin R McGuire, Ali I Musani; Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta- analysis ; International Journal of COPD 2014;9 481–491 [62] 4. E. Pompeo ; Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema Treatment : State-of-the-Art and Perspectives. ; Hindawi Publishing Corporation ; ISRN Pulmonology ; Vol 2014, Art. ID 418092 [24] <p>Nicht-randomisierte, prospektive Studien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. Eur Respir J 2013 February;41(2):302-8. [30] 2. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJ. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. Respiration 2010;80(5):419-25 [31] 3. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ, Holmes-Higgin D, Radhakrishnan S, Herth FJ, Goldin J. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. Respirology. 2014 Feb 25. doi: 10.1111/resp.12253 [63] 4. Fiorelli A, Petrillo M, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Frongillo E, De Felice A, Rotondo A, Santini M. Quantitative assessment of emphysematous parenchyma using multidetector-row computed tomography in patients scheduled for endobronchial treatment with one-way valves†. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014 Aug;19(2):246-55. doi: 10.1093/icvts/ivu107. Epub 2014 May 12. [64] 5. Park TS, Hong Y, Lee JSet al, 2014 "Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valves in patients with heterogeneous emphysema: report on the first asian cases." [65] 6. 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):285-7 [66] 7. Venuta F, De GT, Rendina EA et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. Ann Thorac Surg 2005 February;79(2):411-6 [50] 8. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. Eur Respir J 2011 June;37(6):1346-51 [67]
DGP	Siehe Anhang
BVMed.	- / -
ÖGP	Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit VENTILEN:

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Herth FJ, et al. <i>Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment</i>. Eur Respir J. 2013 Feb;41(2):302-8.</p> <p>Eberhardt R, et al. <i>Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema</i>. Chest. 2012 Oct;142(4):900-8.</p> <p>Herth FJ, et al. <i>Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort</i>. Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1334-42</p> <p>Sciruba FC, et al. <i>A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema</i>. N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1233-44.</p> <p>Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit COILS:</p> <p>Slebos, D.J., et al., <i>Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema</i>. Chest, 2012. 142(3): p. 574-82.</p> <p>Shah, P.L., et al., <i>Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial</i>. The Lancet Respiratory Medicine, 2013. 1(3): p. 233-240.</p> <p>Deslee, G., et al., <i>Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial</i>. Thorax, 2014.</p> <p>Klooster, K., et al., <i>Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial</i>. Respiration, 2014. 88(2): p. 116-25.</p> <p>Kontogianni K, et al. <i>Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up</i>. Respiration. 2014;88(1):52-60.</p> <p>Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit DAMPFABLATION:</p> <p>Snell G, et al. <i>Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema</i>. Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1326-33.</p> <p>Herth FJ, et al. <i>Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema</i>. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:397-405.</p> <p>Gompelmann D, et al. <i>Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema</i>. Respiration. 2012;83(5):400-6.</p> <p>Valipour A, et al. <i>Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study</i>. BMC Pulm Med. 2014 Dec 3;14:190.</p> <p>Relevanteste Literatur zum Verfahren BLVR mit POLYMERSCHAUM:</p> <p>Kramer MR et al. <i>Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema</i>. Chest. 2013 Nov;144(5):1677-80.</p> <p>Fruchter O et al. <i>The pathological features of bronchoscopic lung volume reduction using sealant treatment assessed in lung explants of patients who underwent lung transplantation</i>. Respiration. 2013;86(2):143-4.</p> <p>Kramer MR, et al. <i>Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema</i>. Chest. 2012 Nov;142(5):1111-7.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	Magnussen H, et al. <i>Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema</i> . Thorax. 2012 Apr;67(4):302-8.
VPK	<p>Im Studienregister clinicaltrials.gov wurde im Januar 2015 eine Suche nach Studien durchgeführt, die Methoden der Lungenvolumenreduktion untersuchen.</p> <p>Durch die Suche wurden 55 Studien identifiziert, darunter zur ELVR mit Ventilen 25 Studien, zur ELVR mit Coils 12 Studien, zur Thermoablation mit Wasserdampf 2 Studien, zur polymerischen Lungenvolumenreduktion 10 Studien und zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion 6 Studien.</p> <p>Im Folgenden wird auf die in pneumologischen Kliniken der Versorgungsmedizin anwendbaren Methoden eingegangen:</p> <p>Wirksamkeit der endoskopischen Lungenvolumen- reduktion mit Ventilen:</p> <p>Nachgewiesen ist, dass eine ausgeprägte lobäre Volumenreduktion (im Idealfall eine lobäre Atelektase) durch Ventilimplantation maßgeblich für die Verbesserung der Effektivitätsparameter in den zitierten Studien ist. Da durch den Kompletverschluss eines Lappens auch stets Gasaustauschfläche innerhalb der Lunge reduziert wird, ist die Ventilimplantation eine unilaterale Behandlung. Die Behandlung mit Ventilen, ist nur dann effektiv, wenn keine kollaterale Ventilation des Ziellappens (gemessen mit Chartis [22]) über interfissurale Parenchymbrücken erfolgt oder wenn komplette Fissuren in der CT nachgewiesen werden können. [23-26] Die Frage des Vorliegens einer kollateralen Ventilation muss im Vorfeld der Therapie mit Ventilen untersucht werden.</p> <p>Dies zeigen die Resultate der Chartis Studie [22] bei der nur 32% der eingeschlossenen Emphysempatienten keine kollaterale Ventilation (gemessen mit dem Chartis System) aufweisen, wobei die Sensitivität der Messung bei 86,1% [27] bzw. 83,3% [28] und die Spezifität bei 60,6% bzw. 73,3% liegt. Ein weiterer Faktor, der dazu führt, dass einige Patienten keine lobäre Atelektase entwickeln, ist der unvollständige Verschluss der zum Ziellappen führenden Atemwege.[29] In einem hoch selektierten Patientenkollektiv mit vorgeschaltete Diagnostik (HRCT: komplette Fissuren bestätigt; Chartis: Nichtvorliegen von kollateraler Ventilation), das im Rahmen der Believer-Hlfi Studie [30] mit Zephyr Ventilen behandelt wurde, konnte eine vollständige lobäre Atelektase nur in 28% und eine partielle, segmentale Atelektase nur in 20% der Patienten erreicht werden [30].</p> <p>Ventile eignen sich für unilaterale Behandlung in den weniger perfundierten Lungenflügeln [31] bei Patienten mit ausgeprägtem heterogenem Emphysem und intakten Fissuren [23, 25] und dem Nichtvorliegen einer kollateralen Ventilation.[22] Dieses Patientenkollektiv profitiert von der Behandlung mit Ventilen, wenn eine totale lobäre Ventilokklusion aller zum Ziellappen führende Bronchien erfolgt. In der VENT Studie [25] waren diese Kriterien noch nicht bekannt, bzw. nicht als Selektionskriterien angeführt. Deshalb zeigte diese Studie, dass nur 19,2% der behandelten Patienten von der Behandlung profitieren. Die nachfolgend angeführten Tabellen zeigen, die patientenrelevanten Parameter aus publizierten Studien in der entsprechenden selektierten Patientenpopulation. Da sowohl in VENT [23] als auch in Chartis [22] eine breitere Patientenpopulation eingeschlossen sind, werden in den Tabellen lediglich die Subgruppenanalysen entsprechend der zuvor beschriebenen Patienten- selektion (keine kollaterale Ventilation, totale lobäre Okklusion) angeführt.</p> <p>Bis dato wurde nur eine randomisierte Studie (Believer Hlfi) mit Ventilen durchge-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>führt, in der alle Kriterien bei der Patientenselektion (Heterogenität und Ausschluss kollateraler Ventilation) berücksichtigt wurden. [30]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass gut selektierte Patienten bis zu fünf Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Zielparametern aufweisen. [32]</p> <p>Dies wird in nachfolgender Tabelle dargestellt:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine zusammenfassende Arbeit führt die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse nach 90 Tagen nach Implantation von Ventilen auf [29]. Diese Arbeit bezieht sich auf zwei veröffentlichte randomisierte Studien mit Zephyr Ventilen [23, 25] und eine Studie mit Spiration Ventilen.[26]</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse nach 90 Tagen</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die häufigste Komplikation in Verbindung mit Ventilen ist der Pneumothorax, der aufgrund einer Atelektase entsteht.</p> <p>In der VENT Studie war die Anzahl der Pneumothoraces gering (4,2% in der amerikanischen Population [25] und 4,5% in der europäischen Population. [23]). Dies resultiert daraus, dass bei 43,8% der eingeschlossenen Patienten keine komplette lobäre Okklusion erreicht werden konnte. Darüber hinaus hatten 33% der Patienten keine kompletten Fissuren. Aufgrund der Tatsache, dass in den veröffentlichten RCTs die Patientenselektion nicht dem jetzigen Wissenstand entsprach, ist es notwendig in die Sicherheitsbetrachtung auch andere Veröffentlichungen miteinzubeziehen.</p> <p>In der Publikation zur Behandlung von Pneumothoraces nach Ventilimplantation postulieren die Autoren die Hypothese, dass durch bessere Patientenselektion und optimale Ventilimplantation die Rate an Pneumothoraces ansteigen wird und in der klinischen Routine derzeit von einer Pneumothoraxrate von ca. 30% auszugehen ist.[33]</p> <p>Das Risiko eines Pneumothorax scheint bei der Implantation von Ventilen in den linken Lungenflügel größer zu sein. Die Dauer des Pneumothorax, wird im Median mit 11 Tagen (2–73 Tagen) angegeben.</p> <p>Im Median wird die Dauer bis zum Auftreten des Pneumothorax mit 2 Tagen (0–272 Tagen) angegeben. [34].</p> <p>Eine weitere deutsche Arbeitsgruppe präsentierte ihre Erfahrungen mit Pneumothoraces nach Ventileinlage bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München. Von 103 behandelten Patienten hatten 17 Patienten die im folgenden dargestellten 23 Ereignisse: [35]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Fazit:</p> <p>Ventile führen bei richtiger Patientenselektion (Ausschluss von kollateraler Ventilation, Emphysemheterogenität) zu klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD) und zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität (SGRQ) bei einem akzeptablem Risikoprofil.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils</p> <p>Coils wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen zu restituieren. Ziel ist es dabei im Behandlungslappen 10-14 RePneu Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig verteilt zu implantieren. Die Funktion des behandelten Lappens soll dabei verbessert werden. Dabei wird der Parenchymverlust mit Auswirkungen auf den Gasaustausch gering gehalten. Deshalb wurde in allen prospektiven Studien mit RePneu Coils die bilateral behandelt.</p> <p>Das Verfahren ist ein nicht blockierendes Verfahren und Die Wirksamkeit der Methode ist unabhängig von der Fissurenintegrität erreicht. Die erste Machbarkeitsstudie mit Coils war in 2 Phasen aufgeteilt.</p> <p>In der ersten Phase wurden die Patienten in zweizeitig bilateral mit durchschnittlich 4,9 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätspunkte wurden bei dieser Coildosis nicht verbessert. Die Sicherheitsendpunkte zeigten, dass die Prozedur bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem risikoarm durchführbar ist. [36]</p> <p>In der zweiten Phase wurden Patienten mit heterogenem Emphysem bilateral mit durchschnittlich 10 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätsparameter zeigten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte. Die Behandlung der zweiten Seite verbesserte die Einmonatsergebnisse der einseitigen Behandlung relevant. [37]</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie (RESET) bestätigt. [38] Eine Phase Studie (CLN11) zeigte darüber hinaus gute klinisch relevante Verbesserungen für die Endpunkte SGRQ und 6MWD bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [39] Die Ergebnisse der Studien zur ELVR mit Coils sind in nachfolgend zusammengefasst:</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In dem derzeit einzig publizierten RCT RESET konnten klinisch und statistisch signifikante Unterschied zwischen den mit Coils behandelten Patienten und der Kontrollgruppe gezeigt werden.[38]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET Studie waren deutlich geringer, als bei frühen Meldungen anderer endobronchialer Methoden und weitaus geringer als bei chirurgischen Verfahren. Es konnten keine Unterschiede in Auftreten von SUEs zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine post hoc durchgeführte CT Analyse der CLN0011 Patienten zeigte klinisch signifikante Verbesserung nach 12 Monaten für Patienten mit homogenem Emphysem sowie für Patienten mit heterogenem Emphysem. Zwischen beiden Gruppen konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden.[39]</p> <p>Eine weitere kleine Studie an Patienten mit homogenen Emphysem, zeigte klinisch relevante und signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (+61m im 6MWT mit einer Ansprechrate von</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>70% und -15 Punkte im SGRQ mit einer Ansprechrate von 70%) nach bilateraler Coileinlage mit im Median 11 Coils pro Lappen.[40]</p> <p>In einer retrospektiven Untersuchung der Studienarme der NETT Studie im Vergleich zur Coileinlage bei Patienten mit homogenem Emphysem (gepoolte Daten aus RESET, CLN0011 und CLN0012) kamen die Autoren der NETT Studie zu dem Schluss, dass die Therapie durch Coileinlage über 12 Monate hinweg gleichbleibend gute Ergebnisse erzielt. In Bezug auf das Überleben scheint die Coiltherapie der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei homogenen Emphysem überlegen.[41]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen. [42]</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Coiltherapie anhaltend ist, wenn die Patienten bilateral behandelt werden. In einer retrospektiven Analyse von 17 in der versorgungsmedizinischen Routine unilateral behandelten Patienten der Universität Heidelberg zeigten sich über drei Monate verbesserte Effektivitätsparameter, Die Verbesserung hielt aber (bei unilateraler Behandlung) keine 12 Monate an. [43]</p> <p>Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Coils wurden im bisherigen publizierten klinischen Entwicklungsprogramm mit 119 bilateral behandelten Patienten nachgewiesen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit Coils entspricht in etwa dem der Sham Bronchoskopie, die in der EASE Studie durchgeführt worden ist. [39]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Pneumothoraces, die nach Coilimplantation auftraten, fanden sich meist kurze Zeit nach der Implantation. [44] In 3,8% traten sie innerhalb von 30 Tagen auf. Spät auftretende Pneumothoraces sind selten (2,1% in 30 - 180 Tagen, 0,4% in > 180 Tagen nach Intervention).</p> <p>Die am häufigsten auftretenden UEs nach Coilimplantation sind Hämoptysen in 74% der Patienten. Diese sistieren spontan und stellen nur in seltenen Fällen eine SUE dar(in 0,4% der Fälle). [42, 44]</p> <p>In den publizierten Studien zur Coiltherapie war die Entfernung jeweils eines Coils bei zwei Patienten (1,3%) (von im Mittel 20 implantierten) nach Implantation notwendig, Einem der beiden Patienten wurde eine Coil 16 Tage nach der Behandlung der zweiten Lungenseite bronchoskopisch entfernt, Bei dem zweiten Patienten wurde ein Tag nach der Behandlung der zweiten Lungenseite eine Coil chirurgisch entfernt, Somit ist die Notwendigkeit zur Explantation als gering anzugeben.</p> <p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Die STIC Revolens Studie ist abgeschlossen. Die ersten Resultate werden im Mai 2015 erwartet Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW Studie ist abgeschlossen und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow- Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils führt nach den bisherigen Ergebnissen aus 3 Phase II-Studien und einer RCT zu klinisch relevanter Verbesserung der Lebensqualität (SGRQ -8,1 bis -15,0 Punkte) und klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD + 52m bis +84 m)</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Siehe Literaturverzeichnis.</p> <p>Aktuelle und umfassende Zusammenfassungen (in deutsch) sind folgende Veröffentlichungen:</p> <p>„Die interventionelle Therapie des Lungenemphysems – Stand 2014“; Themenheft 40/7 Atemwegs- und Lungenkrankheiten; Dustri Verlag 2014.</p> <p>„Endoskopische Lungenvolumenreduktion bei COPD – eine kritische Bestandsaufnahme“; Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Dtsch. Ärzteblatt 111 (49); 827-833.</p>
Hetzel	<p>Im Studienregister clinicaltrials.gov wurde im Januar 2015 eine Suche nach Studien durchgeführt, die Methoden der Lungenvolumenreduktion untersuchen.</p> <p>Durch die Suche wurden 55 Studien identifiziert, darunter zur ELVR mit Ventilen 25 Studien, zur ELVR mit Coils 12 Studien, zur Thermoablation mit Wasserdampf 2 Studien, zur polymerischen Lungenvolumenreduktion 10 Studien und zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion 6 Studien.</p> <p>Im Folgenden wird auf die in pneumologischen Kliniken der Versorgungsmedizin anwendbaren Methoden eingegangen:</p> <p>Wirksamkeit der endoskopischen Lungenvolumen-reduktion mit Ventilen:</p> <p>Nachgewiesen ist, dass eine ausgeprägte lobäre Volumenreduktion (im Idealfall eine lobäre Atelektase) durch Ventilimplantation maßgeblich für die Verbesserung der Effektivitätsparameter in den zitierten Studien ist. Da durch den Komplettverschluss eines Lappens auch stets Gasaustauschfläche innerhalb der Lunge reduziert wird, ist die Ventilimplantation eine unilaterale Behandlung. Die Behandlung mit Ventilen, ist nur dann effektiv, wenn keine kollaterale Ventilation des Ziellappens (gemessen mit Chartis [22]) über interfissurale Parenchymbrücken erfolgt oder wenn komplette Fissuren in der CT nachgewiesen werden können. [23-26] Die Frage des Vorliegens einer kollateralen Ventilation muss im Vorfeld der Therapie mit Ventilen untersucht werden.</p> <p>Dies zeigen die Resultate der Chartis Studie [22] bei der nur 32% der eingeschlossenen Emphysempatienten keine kollaterale Ventilation (gemessen mit dem Chartis System) aufweisen, wobei die Sensitivität der Messung bei 86,1% [27] bzw. 83,3% [28] und die Spezifität bei 60,6% bzw. 73,3% liegt. Ein weiterer Faktor, der dazu führt, dass einige Patienten keine lobäre Atelektase entwickeln, ist der unvollständige Verschluss der zum Ziellappen führenden Atemwege.[29] In einem hoch selektierten Patientenkollektiv mit vorgeschaltete Diagnostik (HRCT: komplette Fissuren bestätigt; Chartis: Nichtvorliegen von kollateraler Ventilation), das im</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Rahmen der Believer-Hlfi Studie [30] mit Zephyr Ventilen behandelt wurde, konnte eine vollständige lobäre Atelektase nur in 28% und eine partielle, segmentale Atelektase nur in 20% der Patienten erreicht werden [30].</p> <p>Ventile eignen sich für unilaterale Behandlung in den weniger perfundierten Lungenflügeln [31] bei Patienten mit ausgeprägtem heterogenem Emphysem und intakten Fissuren [23, 25] und dem Nichtvorliegen einer kollateralen Ventilation.[22] Dieses Patientenkollektiv profitiert von der Behandlung mit Ventilen, wenn eine totale lobäre Ventilokklusion aller zum Ziellappen führende Bronchien erfolgt. In der VENT Studie [25] waren diese Kriterien noch nicht bekannt, bzw. nicht als Selektionskriterien angeführt. Deshalb zeigte diese Studie, dass nur 19,2% der behandelten Patienten von der Behandlung profitieren. Die nachfolgend angeführten Tabellen zeigen, die patientenrelevanten Parameter aus publizierten Studien in der entsprechenden selektierten Patientenpopulation. Da sowohl in VENT [23] als auch in Chartis [22] eine breitere Patientenpopulation eingeschlossen sind, werden in den Tabellen lediglich die Subgruppenanalysen entsprechend der zuvor beschriebenen Patienten-selektion (keine kollaterale Ventilation, totale lobäre Okklusion) angeführt.</p> <p>Bis dato wurde nur eine randomisierte Studie (Believer Hlfi) mit Ventilen durchgeführt, in der alle Kriterien bei der Patientenselektion (Heterogenität und Ausschluss kollateraler Ventilation) berücksichtigt wurden. [30]</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass gut selektierte Patienten bis zu fünf Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Zielparametern aufweisen. [32]</p> <p>Dies wird in nachfolgender Tabelle dargestellt:</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Sicherheit der endoskopischen Lungenvolumen-reduktion mit Ventilen</p> <p>Eine zusammenfassende Arbeit führt die unerwünschten und schweren unerwünschten Ereignisse nach 90 Tagen nach Implantation von Ventilen auf [29]. Diese Arbeit bezieht sich auf zwei veröffentlichte randomisierte Studien mit Zephyr Ventilen[23, 25] und eine Studie mit Spiration Ventilen.[26]</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse nach 90 Tagen</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Die häufigste Komplikation in Verbindung mit Ventilen ist der Pneumothorax, der aufgrund einer Atelektase entsteht.</p> <p>In der VENT Studie war die Anzahl der Pneumothoraces gering (4,2% in der amerikanischen Population [25] und 4,5% in der europäischen Population. [23]). Dies resultiert daraus, dass bei 43,8% der eingeschlossenen Patienten keine komplette lobäre Okklusion erreicht werden konnte. Darüber hinaus hatten 33% der Patienten keine kompletten Fissuren. Aufgrund der Tatsache, dass in den veröffentlichten RCTs die Patientenselektion nicht dem jetzigen Wissenstand entsprach, ist es notwendig in die Sicherheitsbetrachtung auch andere Veröffentlichungen miteinzubeziehen.</p> <p>In der Publikation zur Behandlung von Pneumothoraces nach Ventilimplantation postulieren die Autoren die Hypothese, dass durch bessere Patientenselektion und</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>optimale Ventilimplantation die Rate an Pneumothoraces ansteigen wird und in der klinischen Routine derzeit von einer Pneumothoraxrate von ca. 30% auszugehen ist.[33]</p> <p>Das Risiko eines Pneumothorax scheint bei der Implantation von Ventilen in den linken Lungenflügel größer zu sein. Die Dauer des Pneumothorax, wird im Median mit 11 Tagen (2–73 Tagen) angegeben.</p> <p>Im Median wird die Dauer bis zum Auftreten des Pneumothorax mit 2 Tagen (0–272 Tagen) angegeben. [34].</p> <p>Eine weitere deutsche Arbeitsgruppe präsentierte ihre Erfahrungen mit Pneumothoraces nach Ventileinlage bei der Jahrestagung der ERS 2014 in München. Von 103 behandelten Patienten hatten 17 Patienten die im folgenden dargestellten 23 Ereignisse: [35]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Fazit:</p> <p>Ventile führen bei richtiger Patientselektion (Ausschluss von kollateraler Ventilation, Emphysemheterogenität) zu klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD) und zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität (SGRQ) bei einem akzeptablem Risikoprofil.</p> <p>Interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils</p> <p>Coils wurden entwickelt um mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen zu etablieren und dadurch Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen zu restituieren. Ziel ist es dabei im Behandlungslappen 10-14 RePneu Coils zwischen den Segmentbronchusostien und der Pleura gleichmäßig verteilt zu implantieren. Die Funktion des behandelten Lappens soll dabei verbessert werden. Dabei wird der Parenchymverlust mit Auswirkungen auf den Gasaustausch gering gehalten. Deshalb wurde in allen prospektiven Studien mit RePneu Coils die bilateral behandelt.</p> <p>Das Verfahren ist ein nicht blockierendes Verfahren und Die Wirksamkeit der Methode ist unabhängig von der Fissurenintegrität erreicht. Die erste Machbarkeitsstudie mit Coils war in 2 Phasen aufgeteilt.</p> <p>In der ersten Phase wurden die Patienten in zweizeitig bilateral mit durchschnittlich 4,9 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätspunkte wurden bei dieser Coildosis nicht verbessert. Die Sicherheitsendpunkte zeigten, dass die Prozedur bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem risikoarm durchführbar ist. [36]</p> <p>In der zweiten Phase wurden Patienten mit heterogenem Emphysem bilateral mit durchschnittlich 10 Coils pro Lappen behandelt. Die Effektivitätsparameter zeigten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der patientenrelevanten Endpunkte. Die Behandlung der zweiten Seite verbesserte die Einmonatsergebnisse der einseitigen Behandlung relevant. [37]</p> <p>Die positiven Ergebnisse für Patienten mit homogenem oder heterogenem Emphysem wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie (RESET) bestätigt. [38] Eine Phase Studie (CLN11) zeigte darüber hinaus gute klinisch relevante Verbesserungen für die Endpunkte SGRQ und 6MWD bei einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [39] Die Ergebnisse der Studien zur ELVR mit Coils sind in nachfolgend zusammengefasst:</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p><i>Es folgen drei Abbildungen</i></p> <p>Das Ausmaß und die Schwere der im Behandlungsarm beobachteten unerwünschten Ereignisse in der RESET Studie waren deutlich geringer, als bei frühen Meldungen anderer endobronchialer Methoden und weitaus geringer als bei chirurgischen Verfahren. Es konnten keine Unterschiede in Auftreten von SUEs zwischen beiden Gruppen beobachtet werden.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Eine post hoc durchgeführte CT Analyse der CLN0011 Patienten zeigte klinisch signifikante Verbesserung nach 12 Monaten für Patienten mit homogenem Emphysem sowie für Patienten mit heterogenem Emphysem. Zwischen beiden Gruppen konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden.[39]</p> <p>Eine weitere kleine Studie an Patienten mit homogenen Emphysem, zeigte klinisch relevante und signifikante Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten (+61m im 6MWT mit einer Ansprechrage von 70% und -15 Punkte im SGRQ mit einer Ansprechrage von 70%) nach bilateraler Coileinlage mit im Median 11 Coils pro Lappen.[40]</p> <p>In einer retrospektiven Untersuchung der Studienarme der NETT Studie im Vergleich zur Coileinlage bei Patienten mit homogenem Emphysem (gepoolte Daten aus RESET, CLN0011 und CLN0012) kamen die Autoren der NETT Studie zu dem Schluss, dass die Therapie durch Coileinlage über 12 Monate hinweg gleichbleibend gute Ergebnisse erzielt. In Bezug auf das Überleben scheint die Coiltherapie der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei homogenen Emphysem überlegen.[41]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>In einer monozentrischen Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass mit Coils behandelte Patienten auch drei Jahre nach der Implantation eine Verbesserung in den Effektivitätsparametern aufweisen. [42]</p> <p>Dies wird in den folgenden Tabellen dargestellt:</p> <p><i>Es folgen zwei Abbildungen</i></p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit der Coiltherapie anhaltend ist, wenn die Patienten bilateral behandelt werden. In einer retrospektiven Analyse von 17 in der versorgungsmedizinischen Routine unilateral behandelten Patienten der Universität Heidelberg zeigten sich über drei Monate verbesserte Effektivitätsparameter, Die Verbesserung hielt aber (bei unilateraler Behandlung) keine 12 Monate an. [43]</p> <p>Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Coils wurden im bisherigen publizierten klinischen Entwicklungsprogramm mit 119 bilateral behandelten Patienten nachgewiesen.</p> <p>Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit Coils entspricht in etwa dem der Sham Bronchoskopie, die in der EASE Studie durchgeführt worden ist. [39]</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Pneumothoraces, die nach Coilimplantation auftraten, fanden sich meist kurze Zeit nach der Implantation. [44] In 3,8% traten sie innerhalb von 30 Tagen auf. Spät auftretende Pneumothoraces sind selten (2,1% in 30-180 Tagen, 0,4% in > 180 Tagen nach Intervention).</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die am häufigsten auftretenden UEs nach Coilimplantation sind Hämoptysen in 74% der Patienten. Diese sistieren spontan und stellen nur in seltenen Fällen eine SUE dar(in 0,4% der Fälle). [42, 44]</p> <p>In den publizierten Studien zur Coiltherapie war die Entfernung jeweils eines Coils bei zwei Patienten (1,3%) (von im Mittel 20 implantierten) nach Implantation notwendig, Einem der beiden Patienten wurde eine Coil 16 Tage nach der Behandlung der zweiten Lungenseite bronchoskopisch entfernt, Bei dem zweiten Patienten wurde ein Tag nach der Behandlung der zweiten Lungenseite eine Coil chirurgisch entfernt, Somit ist die Notwendigkeit zur Explantation als gering anzugeben.</p> <p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Die STIC Revolens Studie ist abgeschlossen. Die ersten Resultate werden im Mai 2015 erwartet Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW Studie ist abgeschlossen und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die interventionelle Lungenemphysemtherapie mit Coils führt nach den bisherigen Ergebnissen aus 3 Phase II-Studien und einer RCT zu klinisch relevanter Verbesserung der Lebensqualität (SGRQ -8,1 bis -15,0 Punkte) und klinisch relevanter Verbesserung der Belastbarkeit (6 MWD + 52m bis +84 m)</p>
DGT	<p>Operative LVRS:</p> <p>4 6-8 9 10 11.13-15,17</p>

D Medizinische Notwendigkeit

10. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Sinnvoll wenn die Symptomatik Ausschließlich oder zumindest überwiegend in einer belastungsabhängigen Luftnot bei Überblähung besteht!</p> <p>Bei allen anderen Pat. macht das Verfahren keinen Sinn und ist darüber hinaus riskant und teuer.</p> <p>Das endoskopische Verfahren ist nicht etabliert und bedarf einer wissenschaftlichen Überprüfung.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Schwick	<p>Patienten mit Begleiterkrankungen, welche eine Antikoagulation erfordern (Marcumar und NOAK) sind nicht für eine ELVR geeignet.</p> <p>Erst wenn alle medikamentösen Therapien erschöpft sind (optimale inhalative Therapie, Sauerstofflangzeittherapie, eine Reha durchgeführt wurde und sich eine weitere Verschlechterung des klinischen Zustandes zeigt, ist eine ELVR angezeigt.</p>
PneumRx	<p>Das Emphysem ist ein irreversibler Endzustand. Realistische Aussicht auf eine Verbesserung der erkrankungsassoziierten Symptomatik besteht nicht. Die Pharmakotherapie ist im Bezug auf das Emphysem wirkungslos. Auch nach Ausschaltung prognosionsbeschleunigender Faktoren wie Tabakrauchen ist (alterungsbedingt) eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion und eine Zunahme der Symptomatik zu erwarten. Der Einsatz interventioneller Behandlungsmethoden bei Lungenemphysempatienten ist deshalb bei Beachtung von Kontraindikationen und der spezifischen Risiken alternativlos.</p> <p>Es gibt keine Möglichkeit, die Symptomatik zu verbessern, denn sämtliche Behandlungsmöglichkeiten schwerkranker COPD- Patienten mit im Vordergrund stehender Emphysemerkrankung (die Pharmakotherapie der COB, Langzeitsauerstoff, Rehabilitation) sind im Regelfall ausgeschöpft.</p> <p>Lungenvolumenreduzierende Verfahren zielen darauf ab, die Belastbarkeit der Patienten zu verbessern, Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhöhen. In Studien wurde gezeigt, dass dies vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher (vgl. Frage 8) erreicht werden kann.</p> <p><u>Prävalenz/Inzidenz</u></p> <p>Nach WHO-Angaben gab es im Jahr 2004 ca. 64 Millionen Menschen weltweit, die an einer COPD leiden [61]. Der G-BA geht in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Acridiniumbromid von 2,4 – 2,8 Millionen Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung aus. Hierbei wird jedoch die Einschränkung auf COPD-Patienten der Therapiestufe II–IV (Gold II-IV) vorgenommen [20].</p> <p>Es ist jedoch relativ schwierig, aus diesem Patientenkollektiv die Patienten mit dem Erkrankungsbild des Lungenemphysems herauszufiltern. Es gibt zwar einen gesonderten ICD-10 Code (J43 Lungenemphysem), aber meistens werden diese Patienten unter der Übergruppierung COPD (J44) kodiert.</p> <p>Auch das DIMDI hat sich der Fragestellung der Patientenzahl angenommen und versuchte in seinem HTA-Bericht, eine Patientenpopulation zu errechnen. Aufgrund der unzureichenden Datenbasis konnten aber nur näherungsweise Angaben generiert werden [35]. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin geht davon aus, dass derzeit ca. eine Million Bundesbürger an einem Lungenemphysem leiden [62].</p> <p>Erkrankungen eines solchen Ausmaßes benötigen besondere Beachtung in der Gesellschaft. Der G-BA trägt dem bspw. dadurch Rechnung, dass ein DMP aufgesetzt wurde [12]. Auch die WHO installiert Programme, um den Verlauf von chronischen Krankheiten abzumildern und vermeidbare Einschränkungen der Patienten zu verhindern [61].</p> <p>Aufgrund der Prävalenz und Inzidenz des Lungenemphysems ist es von gesellschaftlicher Notwendigkeit, auch innovative Verfahren, die das Therapieziel der Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität verfolgen, Patienten im</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>fortgeschrittenen Stadium zugänglich zu machen.</p> <p><u>Verlauf der Erkrankung</u></p> <p>Die COPD ist eine chronisch degenerative Erkrankung. Der Verlauf wird von unterschiedlichen Faktoren, wie Alter, inhalierter Noxen, sozialem Umfeld und Infekten beeinflusst [5]. Der Verlauf der Erkrankung kann durch Medikamente lediglich verlangsamt, aber nicht aufgehalten werden und führt häufig zum Tod [2]. Dies gilt auch für den Phänotyp des Lungenemphysems.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sind die Patienten wenig belastbar. Durch die große Anstrengung, die sie schon bei geringen Tätigkeiten verspüren, werden die Patienten immer inaktiver und nehmen deshalb wenig am sozialen Leben teil [8]. Durch diese soziale Isolation sind sie anfälliger für Angstzustände und Depressionen [9]. Dies hat einen großen Einfluss auf ihre Lebensqualität. In einem fortgeschrittenen Stadium, in welchem Medikamente nicht mehr dazu beitragen können, die Symptome zu lindern, ist die emotionale Belastung für den Patienten enorm. Das ständige Gefühl des Erstickens versetzt die Patienten meist in Todesangst. In diesem Stadium kann man ihnen durch die innovativen endoskopischen Emphysemtherapien eine Alternative aufzeigen, um ihre Lebensqualität zu verbessern.</p> <p><u>Begleiterkrankungen</u></p> <p>In der GOLD-Leitlinie werden wesentliche Komorbiditäten der COPD aufgelistet. Diese gelten somit auch für das Lungenemphysem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Erkrankungen (ischämische Herzerkrankung, Herzversagen, Vorhofflimmern, Bluthochdruck) • Osteoporose (besonders bei vorliegendem Emphysem) • Angstzustände und Depression • Bronchialkarzinom • Infektionen • Metabolisches Syndrom und Diabetes • Bronchiektasen <p>Diese Begleiterkrankungen haben einen negativen Einfluss auf die Prognose. Sie stellen für sich gesehen teilweise schwerwiegende chronische Erkrankungen dar. Vielen dieser Erkrankungen kann man durch die Steigerung der Aktivität entgegenwirken. Da die Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem gerade bei Belastung Atemnot verspüren, wird die Bewegung auf ein Minimum reduziert. Da aber gerade dies die Erkrankung selbst und die Komorbiditäten verschlimmert, muss es ein Ziel sein, die Belastbarkeit der Patienten zu steigern, was nachweislich mit interventionellen Verfahren zur Emphysemtherapie zustande gebracht werden kann.</p>
Lang	<p>Medikamentös austherapierte Erkrankung, ausführliches Gespräch mit Pat. Ober Nutzen und Risiken der enddsk. Volumenreduktion,</p> <p>Pat. ist noch selbständig und möchte dies bleiben,</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	Emphysem, Spontanverlauf der Erkrankung

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Das Lungenemphysem ist eine fortschreitende, unheilbare, weit verbreitete und unterdiagnostizierte Erkrankung, die bei Erwachsenen weltweit die vierthäufigste Todesursache darstellt [68].</p> <p>Das Emphysem ist definiert als eine abnormale, permanente Vergrößerung der distal zu den terminalen Bronchien gelegenen Lufträume, die mit der Zerstörung der Bronchialwände assoziiert ist.</p> <p>Die Pathophysiologie des Emphysems beinhaltet eine für den Gasaustausch zur Verfügung stehende, verkleinerte Fläche und eine verringerte elastische Rückstellkraft mit vorzeitigem expiratorischem Atemwegskollaps und gesteigertem Atemwiderstand, was zur Hyperinflation der Lunge führt.</p> <p>Dieser Effekt verstärkt sich während körperlicher Betätigung wenn die dynamische Hyperinflation die Atemmechanik weiter beeinträchtigt, die Atemanstrengung erhöht und möglicherweise auch die kardiale Füllung verhindert, was zu Atemnot und reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit führt.</p> <p>Die Kaskade der nachteiligen Effekte durch das Emphysem beeinträchtigt die Lebensqualität und steigert die Mortalität. Die Mortalität in der Kontrollgruppe der NETT-Studie, d.h. Emphysempatienten mit schwerer Atemwegsobstruktion, wiesen eine hohe Mortalitätsrate von 12,7 Todesfällen pro 100 Personenjahren auf und bestätigten die Bedeutung der Hyperinflation durch eine höhere Mortalität bei einer größeren Hyperinflation, bzw. einem größeren Residualvolumen [16].</p> <p>Das Emphysem wird gegenwärtig standardmäßig mit Medikamenten und pulmonaler Rehabilitation behandelt. Chirurgische Eingriffe (LVRS oder Lungentransplantation) werden zwar in Betracht gezogen, aber nur selten bei Patienten angewandt, die andere Optionen ausgeschöpft haben. Für die gut definierte Zielpopulation der Emphysempatienten in den GOLD-Stadien 3 und 4, die schwer symptomatisch sind und deren Zustand sich auch bei optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation nicht verbessert, werden zusätzliche Behandlungsoptionen wie die bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionstherapien benötigt.</p> <p>Shah et al's Übersicht [69] der Baseline-Charakteristika erfolgreich behandelter Patienten auf Grundlage aktueller Evidenz zur Lungenvolumenreduktion legt nahe, dass Patienten anhand der nachfolgend gelisteten Kriterien ausgewählt werden sollten, während sie mit maximaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Hyperinflation • Residualvolumen (RV) \geq 200% des Vorhersagewerts • FEV1 kleiner als 45% des Vorhersagewerts
DGP	<p>Die COPD ist definiert als eine chronische Lungenerkrankung, die progredient verläuft und deren Atemwegsobstruktion nicht vollständig unter der medikamentösen Therapie reversibel reagiert. Eine chronische Bronchitis, definiert als Husten und Auswurf, sowie ein Lungenemphysem, definiert als stellen die Hauptsymptome dar.</p> <p>Airway-Remodelling und Parenchymverlust erscheinen mit heutigen Mitteln irreversibel, eine kausale Therapie gibt es nicht. Die Lebensqualität wird durch die Belastungsdyspnoe eingeschränkt, die auf einer irreversiblen Bronchokonstriktion und insbesondere auf einer dynamischen Lungenüberblähung beruht. Bei fehlender, kausaler Therapie sind die Behandlungsziele – neben Symptomlinderung</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und Lebensqualitätsverbesserung – eine Verlangsamung der Progression der Erkrankung und der Mortalität.</p> <p>Das Lungenemphysem stellt eine der Endstadien einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung dar. Die Patienten sind durch Belastungsdyspnoe bei geringster Belastung maximal eingeschränkt, im weiteren Verlauf kann es zur pulmonalen Kachexie und zum Atempumpenversagen führen.</p> <p>Hier stellen die Lungenvolumen reduzierenden Verfahren eine ersatzlose Methode zur Verbesserung der Lebensqualität, der Belastbarkeit aber auch der Mortalität dar. Ziel ist es, die Instabilität der Atemwege und die Überblähung durch eine Verkleinerung der Lunge zu optimieren. Die Rückstellkräfte der Lunge sollten dadurch verbessert werden und auch eine Verbesserung der Atemmechanik kann ermöglicht werden, was zu einer längeren Belastbarkeit der Patienten führt.</p>
BVMed.	<p>Lungenvolumenreduzierende Verfahren zielen darauf ab die Belastbarkeit der Patienten zu verbessern, Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhöhen. In Studien wurde gezeigt, dass dies durch vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher erreicht werden kann.</p> <p><u>Prävalenz/Inzidenz</u></p> <p>Nach WHO Angaben gab es in 2004 ca. 64 Millionen Menschen weltweit, die an einer COPD leiden.[41]Der G-BA geht in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Acridiniumbromid von 2,4 – 2,8 Millionen Patienten in der GKV aus. Hierbei wird jedoch die Einschränkung auf COPD Patienten der Therapiestufe II –IV (Gold II-IV) vorgenommen. [26]</p> <p>Es ist jedoch relativ schwierig, aus diesem Patientenkollektiv, die Patienten mit dem Erkrankungsbild des Lungenemphysems herauszufiltern. Es gibt zwar einen gesonderten ICD-10 Code (J43 Lungenemphysem) aber meistens werden diese Patienten unter der Übergruppierung COPD (J44) kodiert.</p> <p>Auch das DIMDI hat, sich dieser Fragestellung angenommen und versuchte in seinem HTA Bericht eine Patientenpopulation zu errechnen. Aufgrund der unzureichenden Datenbasis konnten aber nur näherungsweise Angaben generiert werden.[42] Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin geht davon aus, dass derzeit ca. eine Million Bundesbürger an einem Lungenemphysem leiden.[43]</p> <p>Erkrankungen eines solchen Ausmaßes benötigen besonders Beachtung in der Gesellschaft. Der G-BA trägt dem bspw. Dadurch Rechnung, dass ein DMP aufgesetzt wurde.[11] Auch die WHO installiert Programme um den Verlauf von chronischen Krankheiten abzumildern und vermeidbare Einschränkungen der Patienten zu verhindern.[41]</p> <p><u>Aufgrund der Prävalenz und Inzidenz des Lungenemphysems ist es von gesellschaftlicher Notwendigkeit auch innovative Verfahren, die das Therapieziel der Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität verfolgen, Patienten im fortgeschrittenem Stadium zugänglich zu machen.</u></p> <p><u>Verlauf der Erkrankung</u></p> <p>Die COPD ist eine chronisch degenerative Erkrankung. Der Verlauf wird von unterschiedlichen Faktoren, wie Alter, inhalierter Noxen, sozialem Umfeld und Infekten beeinflusst.[5] Der Verlauf der Erkrankung kann durch Medikamente lediglich ver-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>langsam_aber nicht aufgehalten werden und führt in häufig zum Tod.[2] Dies gilt auch für die Untergruppe des Lungenemphysem.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Im fortgeschrittenem Erkrankungsstadium sind die Patienten wenig belastbar. Durch die große Anstrengung, die sie schon bei geringen Tätigkeiten verspüren werden die Patienten immer inaktiver und nehmen deshalb wenig am sozialen Leben teil. [8] Durch diese soziale Isolation sind sie anfälliger für Angstzustände und Depressionen.[9] Dies hat einen enormen Einfluss auf Ihre Lebensqualität. In einem fortgeschrittenem Stadium, in welchem Medikamente nicht mehr dazu beitragen können die Symptome zu lindern, ist die emotionale Belastung für den Patienten enorm. Das ständige Gefühl des Erstickens versetzt die Patienten meist in Todesangst. In diesem Stadium kann man Ihnen durch die innovativen endoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren eine Alternative aufzuzeigen um Ihre Lebensqualität zu verbessern.</p> <p><u>Begleiterkrankungen</u></p> <p>In der GOLD Leitlinie werden wesentliche Komorbiditäten der COPD aufgelistet. Diese gelten somit auch für das Lungenemphysem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Erkrankungen (ischämische Herzerkrankung, Herzversagen, Vorhofflimmern, Bluthochdruck) • Osteoporose (besonders bei vorliegendem Emphysem) • Angstzustände und Depression • Bronchialkarzinom • Infektionen • Metabolisches Syndrom und Diabetes • Bronchiektasen <p>Diese Begleiterkrankungen haben einen negativen Einfluss auf die Prognose. Sie stellen für sich gesehen teilweise schwerwiegende chronische Erkrankungen dar. Vielen dieser Erkrankungen kann man durch die Steigerung der Aktivität entgegenwirken. Da die Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem gerade bei Belastung Atemnot verspüren, wird die Bewegung auf ein Minimum reduziert. Da aber gerade dies die Erkrankung selbst und die Komorbiditäten verschlimmert, muss es ein Ziel sein, die Belastbarkeit der Patienten zu steigern, was nachweislich mit lungenvolumenreduzierenden Verfahren zustande gebracht werden kann.</p>
ÖGP	<p>Das Lungenemphysem ist eine fortschreitende, unheilbare, weit verbreitete und unterdiagnostizierte Erkrankung. Die Kaskade der nachteiligen Effekte durch das Emphysem beeinträchtigt die Lebensqualität und steigert die Mortalität. Die Mortalität in der Kontrollgruppe der NETT-Studie, d.h. Emphysempatienten mit schwerer Atemwegobstruktion, wies eine hohe Mortalitätsrate von 12,7 Todesfällen pro 100 Personenjahre auf (30). Eine der wesentlichsten Prädiktoren für die erhöhte Mortalität dieser Patienten ist die lungenfunktionell nachgewiesene Lungenüberblähung (31). Darüber hinaus bestehen bei einer Vielzahl von Patienten Komorbiditäten, wie Herzinsuffizienz, Osteoporose, Anämie, und Depression. Durch wechselseitige Krankheitsbeeinflussung sind Komorbiditäten bei COPD als aggravierende Faktoren und vice versa zu erachten.</p> <p>Das Emphysem wird gegenwärtig standardmäßig mit Medikamenten und pulmonaler Rehabilitation behandelt. Chirurgische Eingriffe (LVRS oder Lungentransplanta-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>tion) werden zwar in Betracht gezogen, aber nur selten bei solchen Patienten angewandt, die andere Optionen ausgeschöpft haben. Für die gut definierte Zielpopulation der Emphysempatienten in den GOLD-Stadien 3 und 4, die schwer symptomatisch sind und deren Zustand sich auch bei optimaler medikamentöser Therapie und pulmonaler Rehabilitation nicht verbessert, werden zusätzliche Behandlungsoptionen wie die ELVR benötigt.</p>
VPK	<p>Das Emphysem ist ein irreversibler Endzustand. Pharmakotherapie ist wirkungslos. Auch nach Ausschaltung progressionsbeschleunigender Faktoren wie Tabakrauchen ist (alterungsbedingt) eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion und eine Zunahme der Symptomatik zu erwarten. Der Einsatz interventioneller Behandlungsmethoden bei Lungenemphysempatienten ist deshalb bei Beachtung von Kontraindikationen und der spezifischen Risiken geeignet mit Wahrscheinlichkeit die Lebensqualität von Emphysempatienten zu verbessern.</p> <p>In Studien wurde gezeigt, dass dies durch vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher (vgl. Frage 9) erreicht werden kann.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>COPD im Stadium C und D bzw. schwergardige Lungenemphysem ist geprägt durch eine ausgeprägte Dyspnoe bei geringster Belastung und somit Einschränkung der Mobilität. Dies ist gefolgt von einer deutlich verminderten Lebensqualität und häufig assoziiert mit einer reaktiven Depression bei diesen Patienten. Sowohl die medikamentöse als auch die konservative nicht-medikamentöse Therapie können die Atemnot der Patienten nur in begrenztem Maße verbessern, da sie die Lungenüberblähung als Ursache der Atemnot nur wenig beeinflussen können. Zeitgleich haben die Patienten aufgrund der Schwere der Lungenerkrankung und der Komorbiditäten eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung. Bisher konnte nur für die Sauerstofftherapie, die nicht-invasive Beatmung und für die Lungentransplantation in selektionierten Patienten ein Überlebensvorteil gesichert werden. Letzteres Verfahren kommt aber aufgrund der knappen Verfügbarkeit der Spenderorgane sowie des Alters der Patienten (>65) häufig nicht in Frage. Somit bedarf es dringend von weiteren Therapieoptionen, um die statische und dynamische Lungenüberblähung bei dem Patienten mit schwergradiger COPD und Lungenemphysem zu verbessern.</p>
Hetzel	<p>Das Emphysem ist ein irreversibler Endzustand. Pharmakotherapie ist wirkungslos. Auch nach Ausschaltung progressionsbeschleunigender Faktoren wie Tabakrauchen ist (alterungsbedingt) eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion und eine Zunahme der Symptomatik zu erwarten. Der Einsatz interventioneller Behandlungsmethoden bei Lungenemphysempatienten ist deshalb bei Beachtung von Kontraindikationen und der spezifischen Risiken geeignet mit Wahrscheinlichkeit die Lebensqualität von Emphysempatienten zu verbessern.</p> <p>In Studien wurde gezeigt, dass dies durch vor allem durch endoskopische Verfahren effektiv und sicher (vgl. Frage 9) erreicht werden kann.</p>
DGT	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Prävalenz des Lungenemphysems in der Bevölkerung • Mangelnde Therapiealternativen • Hoher Leidensdruck • Kontinuierlicher Verlust der Lungenfunktion • Verlust der terminalen Bronchiolen mit Volumenzunahme der Lunge und Zwerchfelldysfunktion: Die zitierte Arbeit 16 untersucht erstmals die organi-

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>schen Grundlagen des Lungenemphysems. Entscheidend ist der Verlust an terminalen Bronchien und Lungenbläschen auf einen geringen Bruchteil der Ausgangszahl der gesunden Lunge. Daraus folgt, dass Patienten mit einem Emphysem an einem unwiderbringlichen Verlust der funktionllen Grundeinheit des Lungenbläschens leiden. Eine Volumenreduktion kann deshalb nur funktionieren, wenn grobblasiges funktionsloses Gewebe reseziert wird, um funktionierendes Lungengewebe durch eine verbesserte Zwerchfellfunktion besser zu belüften. Die Arbeit unterlegt damit die Ergebnisse des NETT-trials</p>

11. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von lungenvolumenreduzierenden Verfahren in Abwägung zu den Risiken und unerwünschten Wirkungen begründen können.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Zunächst ist die Optimierung der Therapie anzustreben und andere Ursachen für die Beschwerden auszuschließen (zB. Asthmakomponente, Herzerkrankung, etc).</p>
Schwick	<p>- / -</p>
PneumRx	<p>Das Lungenemphysem ist eine degenerative chronische Erkrankung, die sich durch irreversible Erweiterung der Gasaustauschräume distal der Bronchioli terminales manifestiert. Dem Abbau des Gewebes liegen entzündliche Reaktionen zugrunde. Das Emphysem ist ein pathologischer Endzustand, welcher pharmakologisch nicht behandelbar ist. Alle medikamentösen Therapieoptionen versuchen, die bronchitische Komponente der COPD, nämlich die COB, zu behandeln. Weitere etablierte Behandlungsmaßnahmen der COPD sind Tabakentwöhnung, die pneumologische Rehabilitation, Langzeitsauerstofftherapie, die nicht invasive Beatmung bei chronischer hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz und die Lungentransplantation [5].</p> <p>Diese Behandlungsoptionen sind aber im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium oftmals ausgeschöpft oder, wie die Lungentransplantation, nicht verfügbar.</p> <p>Aber um beide Aspekte (COB und Emphysem) der Erkrankung zu behandeln, muss ein zielgerichtetes Verfahren, das die Pathophysiologie des Emphysems behandelt, herangezogen werden. Die interventionellen Therapieformen des Emphysems (LVRS, Ventile, RePneu® Coils) sind die einzigen auf die emphysematös veränderten Strukturen in der Lunge abzielenden Behandlungsoptionen. Es gibt derzeit keine anderen Alternativen für Patienten, deren funktionelle Einschränkung und die verringerte Lebensqualität durch das zugrunde liegende Emphysem gesteuert werden.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Bedarf an symptomlindernden und lebensqualitätsverbessernden Verfahren bei Patienten mit COPD und einem fortgeschrittenen Emphysem besteht und dass dieser Bedarf durch die interventionelle Emphysemtherapie (LVRS, Ventile, RePneu® Coils) teilweise oder vollum-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	fänglich erfüllt werden kann.
Lang	Abwägung ob noch Lungentransplantation möglich, Abwägung ob chir. Lungenvolumenreduktion möglich
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Insbesondere wenn weitere Behandlungsmaßnahmen ausgeschöpft sind (medikamentöse Therapie und pulmonale Rehabilitation) und die einzige Möglichkeit mit Aussicht auf Verbesserung und das Überleben die Lungentransplantation darstellt, dann ist in der klinischen Praxis die Lungenvolumenreduktion eine Option.</p> <p>Die Behandlungspfade in der LVR-Therapie sollten die Behandlungsentscheidungen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p>Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)</p> <p>Pompeo et al. [24] analysierten in einer Übersichtsarbeit klinische Daten zu verschiedenen Lungenvolumenreduktions-Therapien und schlussfolgern, dass der schlechte klinische Status der Patienten, welche sich einer LVRS unterzogen, zu einer nicht unerheblichen Mortalitäts- und Morbiditätsrate führte. Die Mortalität lag in den einbezogenen Studien zwischen 0 und 17% und in der NETT-Studie lag die Morbiditätsrate bei 59%. In dieser großen RCT-Studie wurde in 30% bzw. 20% der Patienten eine schwere pulmonale und kardiovaskuläre Morbidität innerhalb von 90 Tagen nach der LVRS beobachtet.</p> <p>Kardiale Arrhythmien waren die häufigste Komplikation, mit einer Rate von 23,5%. Die Raten für Lungenentzündungen und der Notwendigkeit einer Re-Intubation betragen 18%, bzw. 22%. Andere berichtete Morbiditätsursachen waren Blutungen, Atemversagen und Komplikationen des Verdauungstrakts. Spät auftretende Komplikationen beinhalteten pulmonale Hypertonie, sekundärer Pneumothorax, das asymptomatische Aushusten chirurgischer Klammern und die Entwicklung eines bullösen Lungenemphysems.</p> <p>In einer weiteren Analyse der NETT-Studie, in der die Mediane Sternotomie mit der videoassistierten Thoraxchirurgie (VATS) [70] verglichen wurde, betrug die Mortalität bei einer Medianen Sternotomie 5,9% und bei der VATS 4,6%, wobei es keine Intergruppenunterschiede gab. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war ebenfalls vergleichbar. 30 Tage nach der Operation konnten 70,5% der Sternotomie-Patienten selbstständig und ohne Hilfe im Alltag sein, bei VATS Patienten betrug dieser Wert 81% (p=0,02). Darüber hinaus beliefen sich die LVRS-Gesamtkosten bei der VATS auf einen geringeren Betrag als bei der Medianen Sternotomie (p=0,03).</p> <p>Nauheim et al. [49] analysierten die Risikofaktoren der Mortalität und Morbidität unter den nicht als Hochrisikopatienten eingestuftten Teilnehmern der NETT-Studie. Sie fanden heraus, dass Alter, FEV1 und DLCO Risikofaktoren für schwere pulmonale Morbidität waren, wohingegen eine nicht-oberlappenbetonte Verteilung des Emphysems die operative Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität erhöhte. Die Odds-Ratios hierfür betragen 2,99 bzw. 2,67. Allerdings und im Widerspruch zur früheren Literatur, zeigten die NETT-Daten keine Hyperkapnie oder stark verringerte</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>te Belastungsfähigkeit als Prädiktoren für einen schlechteren Outcome, obwohl ein möglicher Bias der NETT-Studie der vorsätzliche Ausschluss von Patienten mit PaCO₂ > 60mmHg (in einem Zentrum 55mmHg) und von Patienten mit einer Gehstrecke von 140 Metern und weniger 6MWT war [71].</p> <p>Lungenleckagen (Air Leaks) stellen das häufigste, minderschwere unerwünschte Ereignis nach einer LVRS dar mit einem postoperativen Auftreten in bis zu 90% der Patienten und einer Dauer von mehr als 30 Tagen in ca. 12% der Fälle [24].</p> <p>Angesichts des hohen kurzfristigen Mortalitätsrisikos und der erheblichen Morbidität (60%), werden die chirurgischen Eingriffe zur Lungenvolumenreduktion nach und nach verlassen, zugunsten der weniger invasiven endobronchialen Therapien mit einem niedrigeren Risiko für Mortalität und Morbidität.</p> <p>Endobronchiale Lungenvolumenreduktion (EBV – Zephyr®)</p> <p>Wirksamkeit und Sicherheit der Endobronchialventile (Zephyr®) sind bislang in drei RCTs [4,29,33] und einer Vielzahl prospektiver Fallserien mit Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren [50] untersucht worden.</p> <p>Sicherheit: Die Lungenvolumenreduktion mit Endobronchialventilen ist in dieser schwerwiegend betroffenen Patientengruppe mit schwerem Emphysem ein sicheres Verfahren [29]</p> <p>In der randomisierten kontrollierten EU VENT Studie [29] wurden bei Patienten, welche mit Endobronchialventilen behandelt wurden 12 Monate nach dem Eingriff 6 Todesfälle beobachtet (6/111 – 5,4%), gegenüber 4 Todesfällen in der Kontrollgruppe (4/60 – 6,6%). Zudem war in der US VENT-Studie die Rate an Todesfällen jeglicher Ursache nach 12 Monaten in EBV und Kontrollgruppe ähnlich – jeweils 3,7% bzw. 3,5 (p=0,88) [4].</p> <p>Diese randomisiert-kontrollierten Studien mit Zephyr®-Ventilen beinhalteten als Endpunkt ein Komposit aus Ereignissen schwerer Nebeneffekte. Dieser Kompositendpunkt umfasste Tod, Atemversagen, Lungenentzündung distal zu den Ventilen, massive Hämoptyse, Pneumothorax, länger als 7 Tage anhaltende Luftleckagen oder Emphysem. Die kombinierte Rate für schwere unerwünschte Ereignisse in den ersten 6 Monaten nach der Therapie betrug 6,1% für Patienten, die mit Ventilen behandelt wurden, gegenüber den 1,2% in der Kontrollgruppe (p=0,08) in der US VENT-Studie. Diese Intergruppendifferenz entsprach den vorab definierten, primären Sicherheitskriterien, weshalb der sicherheitsbezogene Endpunkt erreicht wurde. Eine Cox-Regressionsanalyse ergab, dass die EBV- Therapie nach 6 Monaten nicht statistisch signifikant mit dem Komposit aus Komplikationen assoziiert ist (p=0,14). Im Nachbeobachtungszeitraum von 6 bis 12 Monaten war die kombinierte Komplikationsrate bei Patienten in der EBV- Gruppe ähnlich hoch (4,7%) wie in der Kontrollgruppe (4,6%).</p> <p>In der EU VENT-Studie unterschieden sich die Raten für schwere Komplikationen nicht signifikant zwischen den EBV- und den Kontrollgruppen-Patienten. Das Auftreten von COPD-Exazerbationen unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Die EBV-Patienten wiesen relativ höhere Raten für einen Pneumothorax auf, verglichen mit der Gruppe ohne bronchoskopischen Eingriff. Ein Pneumothorax ist ein bekannter Effekt bei Thoraxeingriffen und behebt sich in der Regel ohne Eingriff oder Anlegen einer temporären Thoraxdrainage.</p> <p>Die klinischen Daten zur Implantation von Zephyr® Endobronchialventilen in Pati-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>enten mit schwerem heterogenem Emphysem ohne kollaterale Ventilation haben gezeigt, dass das Verfahren sicher ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Verfahren mit Anwendung von Zephyr®-Ventilen durchweg zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen als prozentuale Erhöhung des FEV1, verglichen mit den Baseline- Werten) sowie zu einer Erhöhung der körperlichen Belastungsfähigkeit und einer Steigerung der Lebensqualität in diesen Patienten (gemessen mittels SGRQ) im Vergleich zur Baseline-Untersuchung und den Kontrollgruppen führt.</p> <p>Die Zephyr®-Endobronchialventile sind darüber hinaus wieder entfernbar, was es dem behandelnden Arzt erlaubt, weitere Behandlungsoptionen für das Emphysem oder andere Lungenkrankheiten zu wahren.</p> <p>Die Behandlung mit Endobronchialventilen ist weniger kostenaufwändig als die meisten anderen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (siehe Punkt 14).</p> <p>Der ideale Kandidat für die EBV-Therapie mit Zephyr® weist nachfolgende Charakteristiken auf. Die Kriterien wurden von anerkannten, interventionellen Pneumologen auf Basis der klinischen Daten und ihrer klinischen Erfahrung etabliert:</p> <p>15% < FEV1 ≤ 45% nach Anwendung eines Bronchodilatators</p> <p>TLC > 120%, RV > 180%</p> <p>Heterogenes Emphysem auf Basis visueller CT-Auswertung</p> <p>paCO2 < 55 mmHg, paO2 > 45 mmHg bei Raumtemperatur</p> <p>Pulmonaler arterieller Druck auf Echo PAP sys ≤ 50 mmHg oder Rechtsherzkatheter PAP durchschn. ≤ 30 mmHg</p> <p>DLCO >20%</p> <p>≥120 Meter bei vorläufigem 6MWT</p> <p>Negativer Befund kollateraler Ventilation (CV-)</p> <p>Patient hat in den letzten 2 Jahren ein Rehabilitationsprogramm durchlaufen</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollte die Lungenvolumenreduktion mittels Endobronchialventilen (EBV – Zephyr®) die Erstlinientherapie für Patienten mit schwerem Emphysem (FEV1 ≤45% des Normalwertes) sein, die ein Residualvolumen (RV) von ≥180% des Normalwerts und eine nicht-signifikante Kollateral Ventilation im Ziellappen haben.</p>
DGP	<p>Nach Ausschöpfung aller konservativen Optionen kommen bei einzelnen Patienten Verfahren der Lungenvolumenreduktion zur Anwendung. Von der „Emphysemtherapie“ profitieren besonders die Patienten, bei denen ein heterogenes Emphysem vorliegt. 5-Jahresergebnisse zeigen, dass Patienten mit eingangs niedriger Belastbarkeit nach Intervention länger leben als die konservativ behandelten und dabei einen Gewinn an Lebensqualität erwarten dürfen. Dies unter anderem durch eine höhere Belastbarkeit.</p> <p>Eine Alternative zu den Volumenreduzierenden Verfahren stellt die Lungentransplantation dar. Aufgrund des limitierten Zuganges zu Spenderorganen, der Alterslimitation aber auch der bei COPD bestehenden Komorbiditäten stellt die Transplantation nur wenige Patienten (< 50/Jahr) als Option zur Verfügung.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
BVMed.	<p>Rauchentwöhnung</p> <p>Medikation Physiotherapie Sauerstoff</p> <p>In 10 aufgeführte Begleiterkrankungen mit entsprechender Medikation. Durch LVR Verbesserung der Belastbarkeit, Symptomatik und Lebensqualität</p> <p>Abbildung Behandlungen bei COPD</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein weiterer Bedarf an Symptomlindernden und Lebensqualitätsverbessernden Verfahren besteht.</p>
ÖGP	<p>Die Therapiepfade in der LVR-Behandlung des schweren Lungenemphysems sollten die Behandlungsentscheidungen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, inwiefern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p>Im Zusammenhang mit der CLVR wurde in der NETT-Studie eine Morbiditätsrate von 59% berichtet (4): Schwere pulmonale und kardiovaskuläre Morbidität innerhalb von 90 Tagen nach der LVRS kamen bei 30%, bzw. 20% der Patienten vor. Kardiale Arrhythmien traten bei 23% der Patienten auf. Die Raten von Lungenentzündung und notwendiger Re- Intubationen lagen bei 18%, bzw. 22%. Andere berichtete Morbiditätsursachen sind Blutungen, Atemversagen und Komplikationen des Verdauungstrakts. Spät auftretende Komplikationen beinhalten pulmonale Hypertonie, sekundärer Pneumothorax, das Aushusten chirurgischer Klammern und die Entwicklung eines bullösen Lungenemphysems. Darüber hinaus ist auf das Auftreten von Luftleckagen (Air Leaks), die bei bis zu 90% der Patienten postoperativ berichtet werden, und die in 12% der Fälle länger als 90 Tag andauern zu verweisen .</p> <p>Somit ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis und die Kosten-Effektivität der CLVR umstritten, was mittlerweile zu einer fortschreitenden Abnahme der Fallzahlen der chirurgischen Lungenvolumenreduktion geführt hat (32,33). Auf Basis vorhandener klinischer Daten sind endobronchiale Therapieverfahren scheinbar mit einem niedrigeren Risiko für Mortalität und Morbidität bei vergleichbaren Patientenkollektiven verbunden.</p> <p>Somit ist aus Sicht der Autoren dieser Stellungnahme das Nutzen- Risiko-Verhältnis der ELVR-Verfahren (wie unter Punkt 8 angeführt), in Anbetracht der limitierten therapeutischen Alternativen und des hohen Leidensdrucks des betroffenen Patientenkollektivs, durchaus akzeptabel.</p>
VPK	<p>Voraussetzung für eine Therapie von COPD- Patienten mit Methoden der interventionellen Behandlung sind die Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen der COPD (Tabakentwöhnung, Pharmakotherapie, Rehabilitation, wenn indiziert Langzeitsauerstofftherapie und außerklinische Beatmung) und der radiologische Nachweis eines schweren Lungenemphysems.</p> <p>Bei der Anwendung dieser Methoden in der Versorgungsmedizin sollte die Therapie in klinischen Registern erfolgen. Methodenspezifische Ausschlusskriterien und Risiken sind zu beachten.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die chirurgische und/oder endoskopische Lungenvolumenreduktion stellt eine Therapie von Patienten mit COPD und Lungenemphysem im Endstadium dar. Das Ziel</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ist eine palliative Behandlung mit Verbesserung der Dyspnoe und Belastbarkeit und letztendlich der Lebensqualität. Derzeit kommen die Verfahren insbesondere bei Patienten mit heterogener Lungenemphysemverteilung zur Anwendung, werden aber für die minimalinvasiven Verfahren bei Patienten mit homogenem Lungenemphysem in klinischen Studien geprüft.</p> <p>Für die chirurgische LVRS konnte bereits gezeigt werden, dass bei Patienten mit oberlappenbetontem Lungenemphysem und geringer präinterventioneller Belastbarkeit ein Überlebensvorteil gegenüber einer rein maximal konservativen medikamentösen Therapie besteht. In zwei kleineren retrospektiven Arbeiten zur endoskopischen Ventilimplantation konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass Patienten mit Ausbildung einer postinterventionellen Atelektase bzw. mit einer Ventilbehandlung bei kompletten Fissuren einen Überlebensvorteil aufweisen.</p> <p>Die Lungentransplantation als rare Alternative mit „kurativem“ Ansatz, zeigt keine Verbesserung der Lebenserwartung bei COPD-Patienten.</p>
Hetzel	<p>Voraussetzung für eine Therapie von COPD- Patienten mit Methoden der interventionellen Behandlung sind die Ausschöpfung aller anderen Therapieoptionen der COPD (Tabakentwöhnung, Pharmakotherapie, Rehabilitation, wenn indiziert Langzeitsauerstofftherapie und außerklinische Beatmung) und der radiologische Nachweis eines schweren Lungenemphysems.</p> <p>Bei der Anwendung dieser Methoden in der Versorgungsmedizin sollte die Therapie in klinischen Registern erfolgen. Methodenspezifische Ausschlusskriterien und Risiken sind zu beachten.</p>
DGT	11

E Vergleich mit anderen Methoden

12. Anhand welcher Kriterien (z.B. auch Stadieneinteilung o.Ä.) erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren zur Lungenvolumenreduktion auch in Abgrenzung zueinander?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Siehe unter Punkt 1+4
Schwick	<p>Eingeschränkte Lungenfunktionswerte (Fev1, RV, Diffusionskapazität)</p> <p>CT Thorax (Aufbau des Emphysems, homogen oder heterogen)</p> <p>Belastungsuntersuchung (6 Minuten Gehstest)</p> <p>Lebensqualität (CAT und SGRQ)</p> <p>Registereintragung, Teilnahme an einer Studie</p>
PneumRx	Erst wenn die konservativen Therapiemaßnahmen (optimales medikamentöses Therapiemanagement der COB, Rehabilitation und nach Bedarf zusätzliche Sauerstoffgabe) beim COPD-Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem nicht mehr zur Linderung der Symptome führen können, sollte eine Lungenvolumenreduktion in Betracht

Einschätze(r)	Antwort
	<p>gezogen werden.</p> <p>Die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT und Anamnese bzgl. Komorbiditäten muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt sind.</p> <p>Die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren kann teilweise anhand der Standarddiagnostik getroffen werden:</p> <p>(...) <i>Es folgt eine Abbildung</i></p> <p>Für die Behandlung mit RePneu® Coils ist es notwendig, folgende Ausschlusskriterien zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, bei denen generell bronchoskopische Verfahren kontraindiziert sind 2. Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion 3. Patienten mit bekannter Nickel-Titan-Allergie 4. Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko besitzen 5. Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie 6. Patienten mit großbullösen Gewebeveränderungen
Lang	<p>COPD GOLD C und D</p> <p>RV > 200 % /Soll</p> <p>TLC > 100 % /Soll</p> <p>FEV1 nach Bronchospasmolyse ; 45 \1 /Soll</p> <p>Pulmonalarterieller Mitteldruck < 35 mmHg</p> <p>Coils:</p> <p>Ausreichend Restgewebe vorhanden</p> <p>Heterogenes oder homogenes Lungenemphysem</p> <p>Kontraindikation für Coils: Sehr große Bullae (oa. 1/3 des Lungenlappens) Medizinische Notwendigkeit einer dauerhaften Antikoagulation oder Antithrombotikaeinnahme (mit Ausnahme von Aspirin), die nicht für 7 Tage ausgesetzt werden kann</p> <p>Klinisch signifikante Bronchiektasien</p> <p>Schwere pulmonale Hypertonie (systolischer RVP > 50 mmHg)</p> <p>Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion</p> <p>Ventile: keine kollaterale Ventilation, inhomogenes Emphysem</p> <p>Große Bullae: chir. Volumenreduktion</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Die Behandlungspfade in der LVR-Therapie bei Patienten mit schwerem Emphysem sollten die Behandlungsentscheidungen gemäß der verfügbaren Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Verfahren (und Produkte) einordnen. Ebenso sollte das Nutzen-/Risiko-Profil berücksichtigt werden und die Frage, inwie-</p>

Einschätzerde(r)	Antwort
	<p>fern die verschiedenen Behandlungen zukünftige, mögliche Behandlungsoptionen wahren können.</p> <p>Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwerem Emphysem werden anhand der folgenden Kriterien eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spirometrie (FEV1 <45%) • Residualvolumen (>150%) • Homogenes oder heterogenes Emphysem • Das Vorhandensein signifikanter kollateraler Ventilation (CV+ oder CV-) • Der Grad der Gewebeerstörung • Vorhandensein großer Bullae • Der übergeordnete Gesundheitszustand des Patienten, unter Einbeziehung der Begleiterkrankungen <p>Patientenwahl und Komorbiditäten: Die Entscheidung bezüglich der Behandlung des Patienten hat, abgesehen von den Präferenzen des Patienten, den übergeordneten Gesundheitszustand sowie die Begleiterkrankungen des Patienten in Betracht zu ziehen. Dies kann beispielsweise die chirurgischen LVR-Optionen ausschließen, da diese ein höheres Risikoprofil aufweisen.</p> <p>Daher könnten Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten nicht mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion behandelt werden können, gute Kandidaten für die LVR-Behandlung mittels Endobronchialventilen sein.</p> <p>Verschiedene Behandlungsalgorithmen [37,38,39] wurden publiziert. Diese sind in Abbildung 1 (Gompelman et al.), Abbildung 2 (Gasparini et al.) und Abbildung 3 (Shah et al.) dargestellt. Die Wahl der Behandlung wird insbesondere bestimmt durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spirometrie (FEV1 <45%) • Residualvolumen (>150%) • Homogenes oder heterogenes Emphysem • Das Vorhandensein signifikanter Kollateralventilation (CV+ oder CV-) • Der Grad der Gewebeerstörung • Vorhandensein von große Bullae • Der übergeordnete Gesundheitszustand des Patienten, unter Einbeziehung der Begleiterkrankungen <p><i>Es folgen drei Abbildungen</i></p>
DGP	<p>Anhand der publizierten Daten der vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass sich die Patienten anhand der Radiomorphologie unterscheiden und somit für die unterschiedlichen Verfahren weiter untersucht werden.</p> <p>Den Verfahren ist gemein, dass sie bei einem fortgeschrittenen Lungenemphysem mit einem forcierten expiratorischen Volumen (FEV1) von < 45 % des Solls und einem Residualvolumen (RV) von > 175% des Solls eingesetzt werden. Bei ca. 1 % der COPD-Patienten in Deutschland liegt eine derartig fortgeschrittene Erkrankung im Stadium C oder D nach GOLD vor, bei denen eine Intervention diskutiert werden kann, sofern die konservativen Therapiemaßnahmen ausgeschöpft sind.</p> <p>Auch zur Lungentransplantation gelistete Patienten können mit Hilfe einer Lungenvolumenreduktion im Sinne des bridgings behandelt werden.</p>

Einschätzerde(r)	Antwort										
BVMed.	Hinweis auf Herstellerkriterien zum Ein und Ausschluss und auf Studien										
ÖGP	<p>Die synoptische Betrachtung von Lungenfunktion, HRCT, ggf. Leistungstest, klinischer Untersuchung und Anamnese muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualität und die Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt sind. Erst wenn die konservative Therapie (optimales medikamentöses Management, Rehabilitation, ggf. Sauerstofftherapie) beim Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem nicht mehr zur Linderung der Symptome führen, und eine Lungentransplantation nicht durchgeführt werden kann (Alter, Komorbiditäten,...), sollte eine Lungenvolumenreduktion in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei der Indikationsstellung zur Durchführung einer Emphysemtherapie mit endoskopischen Verfahren sollten folgende allgemeinen Voraussetzungen erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis eines Lungenemphysems in der Thorax-CT (Abgrenzung zum Phänotyp chronische Bronchitis) 2. Lungenfunktionseinschränkung mit einem FEV1 < 45% 3. Lungenüberblähung mit einer TLC >100% und einem RV > 150% 4. Stabiler, infekt- und exazerbationsfreier, Zustand von > 3 Monaten 5. Ausschluss von Patienten mit erhöhten Sputummengen (> 3 Esslöffel täglich) bei chronischer Keimbesiedlung 6. Ausschluss von Patienten mit chronisch, respiratorischer Globalinsuffizienz mit paCO2 >55mmHg 7. Leistungsfähigkeit mit einer Gehstrecke von >140m in 6 Minuten 8. Absolvierte pulmonale Rehabilitation in den letzten 12 Monaten 9. Ausschluss von Patienten mit einer Herzinsuffizienz und LVF- Einschränkung von <35% 10. Ausschluss von Patienten mit Nickel-Titan-Allergie (betrifft Patienten die für eine Therapie mit Ventilen oder COILS vorgesehen sind) <p>Patienten die o.a. Voraussetzungen erfüllen, können je nach Emphysem- Morphologie, eine der u.a. therapeutische Optionen angeboten werden:</p> <p>ELVR mit Ventilen: Patienten mit heterogenem und homogenen Lungenemphysem und geschlossenen interlobären Fissuren</p> <p>ELVR mit COILS: Patienten mit heterogenen und homogenen Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation</p> <p>ELVR mit DAMPF: Patienten mit heterogenem, Oberlappen-betonten Lungenemphysem unabhängig von kollateraler Ventilation</p> <p>Die individuelle Therapieentscheidung muss zusätzlich zu der synoptischen Betrachtung o.a. Faktoren, die Präferenz des Patienten sowie das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigen.</p>										
VPK	<p>Die synoptische Betrachtung von Anamnese, Lungenfunktion, CT und weitere Diagnostik bzgl. Komorbiditäten muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualitäts- und Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt ist.</p> <p>Kriterien für die Indikationsstellung zu den einzelnen Therapieverfahren:</p> <table border="1" data-bbox="391 1933 1401 2033"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Coils</th> <th>Ventile</th> <th>LVRS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Emphysem</td> <td>heterogen</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> <td>Ja. Oberlappen-</td> </tr> </tbody> </table>			Coils	Ventile	LVRS	Emphysem	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappen-
		Coils	Ventile	LVRS							
Emphysem	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappen-							

Einschätze(r)	Antwort				
	Distribution				betont
		homogen	Ja	Nein	Nein
	Lungenfunktion	FEV 1	≤ 45 % vom Soll	15-45% vom Soll	
		RV	>175% vom Soll	≤150% vom Soll	
	Körperliche Belastbarkeit	Ergometer	Nicht notwendig	Nicht notwendig	
	Zusätzliche Diagnostik	Chartis	Nicht notwendig	Keine Kollaterale Ventilation	Nicht notwendig
		Fissurenanalyse	Nicht notwendig	Komplette Fissuren	Nicht notwendig
		Perfusion Scan	Nicht notwendig	Minderperfundierter Ziellappen	Minderperfundierte Zielzone
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die Vorgaben zur Patientenselektion der meisten publizierten Studien orientieren sich an den Kriterien des NETT. Hierbei wurden Patienten mit einem forciertem expiratorischem Volumen (FEV1) <45% und mit einem Residualvolumen RV >150% eingeschlossen. Die Diffusionskapazität TLCO sollte nach Ausschluss einer Hochrisikogröße >20% betragen.</p> <p>Die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden in der Regel auch für die endoskopischen Studien, wie z.B. VENT, verwendet. In der klinischen Praxis hat sich aber die Expertenmeinung durchgesetzt, dass gerade Patienten mit einem FEV1 <35% und einem RV >200% von einer ELVR stärker profitieren. Auch Patienten mit einer Diffusionskapazität von <20% können behandelt werden, jedoch zeugt der niedrige Transferfaktor von einer schwereren Krankheitsausprägung., ein höheres periinterventionelles Risiko wurde aber bisher nicht nachgewiesen.</p> <p>Eine entscheidende Rolle für die Patienten-auswahl spielt die radiologische Beurteilung der Emphysemausprägung und der Emphysemverteilung. Hier kommt insbesondere die hochauflösende CT zum Einsatz. Spezielle Softwareprogramme ermöglichen zudem eine Visualisierung der Emphysemverteilung und erleichtern somit die Auswahl der zu behandelnden Lungenabschnitte. Auch eine zusätzliche Perfusionszintigraphie zur Bestätigung der Emphysemverteilung ist zu fordern, zumal bei Patienten mit schwerstem Lungen-emphysem eine Beurteilung der funktionellen Destruktion des Lungenparenchyms mittels CT aufgrund der ausgeprägten radiomorphologischen Veränderungen schwierig sein kann.</p> <p>Patienten mit einer schweren obstruktiven Ventilationsstörung auf dem Boden einer COPD, aber einer fehlenden emphysematösen Destruktion erscheinen hingegen keine geeigneten Kandidaten für eine chirurgische und/oder endoskopische Lungenvolumenreduktion zu sein.</p> <p>Derzeit werden alle Verfahren bevorzugt bei Patienten mit heterogenem Lungen-</p>				

Einschätzer(r)	Antwort																																									
	<p>emphysem eingesetzt. Bezüglich der endoskopischen Verfahren befinden sich derzeit Studien zur Behandlung von Patienten mit homogenem Lungenemphysem in Durchführung bzw. in Planung.</p> <p>Somit lässt sich zusammenfassen, dass für eine geeignete Patientenauswahl eine Bodyplethysmographie, Blutgasanalyse sowie eine Messung der Diffusionskapazität zu fordern sind. Darüber hinaus sollte eine präinterventionelle Evaluation der Belastbarkeit in Form einer Ergometrie und eines 6-Minuten-Gehtest erfolgen. An radiologischen Verfahren sind ein Röntgen-Thorax, eine hochauflösende CT mit Fissurenanalyse und ggf. weiterer computergestützte Emphysembeurteilung sowie eine Perfusionsszintigraphie zu fordern. Eine Bronchoskopie in Lokalanästhesie zum Ausschluss einer Instabilität der zentralen Atemwege sollte im Vorfeld durchgeführt werden.</p>																																									
Hetzel	<p>Die synoptische Betrachtung von Anamnese, Lungenfunktion, CT und weitere Diagnostik bzgl. Komorbiditäten muss zu dem Ergebnis führen, dass die Lebensqualitäts- und Funktionseinschränkung durch die Emphysemerkrankung bedingt ist.</p> <p>Kriterien für die Indikationsstellung zu den einzelnen Therapieverfahren:</p> <table border="1" data-bbox="389 891 1406 1742"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Coils</th> <th>Ventile</th> <th>LVRS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Emphysem Distribution</td> <td>heterogen</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> <td>Ja. Oberlappenbetont</td> </tr> <tr> <td>homogen</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Lungenfunktion</td> <td>FEV 1</td> <td>≤ 45 % vom Soll</td> <td>15-45% vom Soll</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RV</td> <td>>175% vom Soll</td> <td>≤150% vom Soll</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Körperliche Belastbarkeit</td> <td>Ergometer</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Nicht notwendig</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zusätzliche Diagnostik</td> <td>Chartis</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Keine Kollaterale Ventilation</td> <td>Nicht notwendig</td> </tr> <tr> <td>Fissurenanalyse</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Komplette Fissuren</td> <td>Nicht notwendig</td> </tr> <tr> <td>Perfusion Scan</td> <td>Nicht notwendig</td> <td>Minderperfundierter Ziellappen</td> <td>Minderperfundierte Zielzone</td> </tr> </tbody> </table>			Coils	Ventile	LVRS	Emphysem Distribution	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappenbetont	homogen	Ja	Nein	Nein	Lungenfunktion	FEV 1	≤ 45 % vom Soll	15-45% vom Soll		RV	>175% vom Soll	≤150% vom Soll		Körperliche Belastbarkeit	Ergometer	Nicht notwendig	Nicht notwendig		Zusätzliche Diagnostik	Chartis	Nicht notwendig	Keine Kollaterale Ventilation	Nicht notwendig	Fissurenanalyse	Nicht notwendig	Komplette Fissuren	Nicht notwendig	Perfusion Scan	Nicht notwendig	Minderperfundierter Ziellappen	Minderperfundierte Zielzone
		Coils	Ventile	LVRS																																						
Emphysem Distribution	heterogen	Ja	Ja	Ja. Oberlappenbetont																																						
	homogen	Ja	Nein	Nein																																						
Lungenfunktion	FEV 1	≤ 45 % vom Soll	15-45% vom Soll																																							
	RV	>175% vom Soll	≤150% vom Soll																																							
Körperliche Belastbarkeit	Ergometer	Nicht notwendig	Nicht notwendig																																							
Zusätzliche Diagnostik	Chartis	Nicht notwendig	Keine Kollaterale Ventilation	Nicht notwendig																																						
	Fissurenanalyse	Nicht notwendig	Komplette Fissuren	Nicht notwendig																																						
	Perfusion Scan	Nicht notwendig	Minderperfundierter Ziellappen	Minderperfundierte Zielzone																																						
DGT	Keine Daten zum Vergleich verschiedener Methoden																																									

F Voraussetzungen zur Anwendung

13. Welche Qualitätsanforderungen müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein, um eine adäquate Versorgung bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mittels lungenvolumenreduzierender Verfahren zu gewährleisten?

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Behandlung in einem pneumolog./thoraxchirurg. Kompetenzzentrum in dem auch chirurg. LVR möglich ist.</p> <p>Ansonsten besteht noch mehr die Gefahr das nicht-mediz. Gründe (insbes. finanzielle Vorteile) über die Durchführung entscheiden.</p>
Schwick	<p>Patienten sollten nur in einem pulmologischen Interventionszentrum mit viel Expertise behandelt werden, um eine leitliniengerechte Indikation zu stellen und Komplikationen zu beherrschen. In dem Zentrum sollten Pulmologen mit interventioneller Erfahrung (mindestens 3) und Thoraxchirurgen (mindestens 2) arbeiten, zusätzlich ist eine moderne Radiologische Ausstattung mit erfahrenen Radiologen notwendig. Es sollten regelmäßig Emphysemkonferenzen (1 x wöchentlich) durchgeführt werden.</p>
PneumRx	<p>Bei der Anwendung interventioneller Verfahren muss sichergestellt sein, dass alle am Eingriff beteiligten Personen entsprechend geschult sind. So zeigt eine Publikation von Shah et al., dass die Effektivität bei der Implantation von Ventilen maßgeblich davon abhängt, ob diese richtig platziert werden. Somit spielt bei dieser Intervention im Besonderen die vorausgegangene Schulung des Untersuchers eine wichtige Rolle [43].</p> <p>Eine Publikation der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie setzt bspw. bei einem interventionell tätigen Pneumologen eine Mindestmenge an durchgeführten endoskopischen Behandlungen voraus [63]. Grundsätzlich muss bei jedem Verfahren Folgendes gewährleistet sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die empfohlene Standarddiagnostik (Ganzkörperplethysmografie, Blutgasanalyse, CO Diffusionsanalyse, 6MWT, HRCT, Echokardiografie inkl. Farbduplex, interventionelle Bronchologie) muss in der Einrichtung vorhanden sein und entsprechende Fachärzte müssen die Patienten beurteilen, • die Einrichtung muss alle Komplikationen, die bei Bronchoskopien evtl. auftreten können, also Pneumothorax und bronchiale Blutungen, behandeln können, • der Eingriff sollte häufig durchgeführt werden, um die Qualität entsprechend hoch zu halten, • die Nachbeobachtung aller Patienten sollte in der eigenen Einrichtung oder bei angegliederten niedergelassenen Fachärzten durchgeführt werden, • es muss eine etablierte Kooperation der notwendigen Disziplinen (Anästhesie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie) in der Einrichtung bestehen.
Lang	<p>Zentrum mit großer pneumologischer Erfahrung und bronchologischer Erfahrung, hohe Bronchoskopiezahlen, erfahrene Anästhesisten, Möglichkeit der Behandlung von Komplikationen (Pneumothorax/Blutung/Infektion) Intensivmedizin falls erforderlich</p>

Einschätzende(r)	Antwort
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>Um das Wissen zur Patientenselektion und die verfahrenstechnische Expertise zu maximieren, wäre es ratsam die Durchführung von Lungenvolumenreduktionstherapien auf geschulte Kompetenzzentren zu beschränken. Die Anzahl dieser Zentren sollte groß genug und deren geographische Verteilung so gestaltet sein, dass allen geeigneten Patienten eine Behandlung in hoher medizinischer Qualität ermöglicht wird.</p> <p>Lungenvolumenreduktionstherapien sollten in Zentren mit einer ausgewiesenen Expertise in Lungenheilkunde und der Anwendung von Techniken und Technologien gemäß der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse durchgeführt werden. Diese Einrichtungen müssen in der Lage sein, ein Programm von diagnostischen und therapeutischen Leistungen zu erbringen, welches darauf ausgerichtet ist, das Potenzial des Patienten, sich erfolgreich einem LVR- Eingriff zu unterziehen und zu erholen sowie eine im Anschluss verbesserte Atemfunktion zu erlangen, zu maximieren. Diese Leistungen umfassen die nachfolgenden Punkte, sind aber nicht darauf beschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese und körperliche Untersuchung • Beurteilung von Röntgen- und CT-Scans • Test der Lungenfunktion • Bronchoskopische Untersuchung • Arterielle Blutgasanalyse • Kardiale Beurteilung • Chirurgische Beurteilung – bei Bedarf eines LVRS-Verfahrens • Belastungstests – Möglichkeit zur Durchführung eines 6MWTs und/oder Labortests mit Fahrrad- oder Laufband-Ergometrie • Patienten-Compliance – Der Patient muss 4 Monate vor dem Eingriff das Rauchen aufgegeben haben • Management eines Lungenrehabilitationsprogramms – Der Patient muss vor der Intervention bzw. vor der Operation ein Rehabilitationsprogramm durchlaufen, bevor er für einen Eingriff zugelassen wird <p>Wenn der Patient einer Lungenvolumenreduktionsoperation (LVRS) unterzogen wird, kann dies nur an Zentren durchgeführt werden, die die Mindestanforderungen für solche Operationen erfüllen und gegebenenfalls auch als Lungentransplantationszentren zugelassen sind.</p> <p>Für die Implantation von Endobronchialventilen (EBV – Zephyr®) hat Pulmonx ein dezidiertes Ausbildungs- und Zertifizierungsprogramm für Ärzte geschaffen, das „Pulmonx Best Practice Training Program“. Das Programm wurde entwickelt, um den aktuellen Stand der klinischen Praxis widerzuspiegeln und einen konsistenten Ansatz zur Behandlung von Emphysepatienten im Endstadium mittels EBV-Therapie zu optimieren. Dieses Programm wurde in Zusammenarbeit mit einigen der weltweit erfahrensten Meinungsführern der EBV-Therapie gestaltet.</p> <p>In diesem Kontext empfehlen wir, dass Zentren für die Behandlung mit interventionellen Verfahren der Lungenvolumenreduktion die folgenden Anforderungen erfüllen müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fokus auf das Management und die Behandlung von COPD • Ein multidisziplinärer Ansatz bei der Beurteilung zur Eignung der Patienten

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>für eine Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfahrung in der Durchführung interventioneller Verfahren an der Lunge • Es wird empfohlen, dass ein behandelnder Arzt ein Minimum von 25 EBV-Prozeduren durchgeführt haben muss • Erfahrung im Management von Pneumothoraces • Möglichkeit zur Durchführung thoraxchirurgischer Eingriffe • Postoperative Nachbehandlungsmöglichkeiten (Intensive Care Unit, ICU / Respiratory Care Unit, RCU) <p>Wir empfehlen die Bildung eines Multidisziplinären Teams (MDT), um Kandidaten für eine Lungenvolumenreduktion zu beurteilen. Tatsächlich ist eine gute Patientenauswahl essentiell für das Ergebnis der Prozedur. Das MDT sollte sicherstellen, dass jeder Patient von der Therapie profitieren kann, welche für ihre/seine Krankheit und den jeweiligen Gesundheitsstatus angemessen ist.</p> <p>Ein Multidisziplinäres Team kann die folgenden Personen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventioneller Pneumologe • Thoraxchirurg • Nicht-interventioneller Pneumologe • Radiologe • Anästhesist
DGP	<p>Eine Empfehlungen der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und Beatmungsmedizin sollten bei einem interventionel tätigen Pneumologen eine Mindestmenge an durchgeführten endoskopischen Behandlungen durchgeführt werden. Grundsätzlich sollte in einem entsprechenden Zentrum folgende Methoden 24 Stunden angeboten werden können bei jedem Verfahren folgendes gewährleistet sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standarddiagnostik (Ganzkörperbodyplethysmografie, Blutgasanalyse, Diffusionsanalyse, 6MWT, HRCT, Echokardiographie) • Komplikationsmanagement (Thoraxchirurgie, Intensivmedizinische Behandlungsmöglichkeiten) • Nachbeobachtungsmöglichkeiten • Notwendigen Kooperationen in der Einrichtung (Anästhesie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie) <p>In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass neben der Patientenselektion die Erfahrung des Endoskopikers oder Chirurgs entscheidet dazu beiträgt, ob der Patient von den Verfahren profitiert.</p> <p>Des weiteren spielt eine optimale Patientenselektion, die richtige Auswahl des Verfahrens, die vorzugsweise Anwendung in erfahrenen Zentren sowie die Beherrschung der möglichen Komplikationen eine für den Patienten entscheidende Rolle.</p> <p>Insbesondere die Patientenselektion bedarf eines multidisziplinären Teams, welches sich aus einem erfahrenen Thoraxradiologen, einem Thoraxchirurgen sowie einem interventionellen Pneumologen zusammensetzt.</p> <p>Neben der Initialen Entscheidung, ob und welches Verfahren zum Einsatz kommt, bedarf es ebenso der strukturierten Nachsorge um Effekte beurteilen zu können.</p> <p>Somit sollten die Verfahren nur in definierten Zentren angewandt werden dürfen, um zu ermöglichen, dass die Lungenvolumenreduktion das Therapiespektrum bei</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	ausgewählten Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem erweitert.
BVMed.	<p>Bei der Anwendung interventioneller Verfahren muss sichergestellt sein, dass alle am Eingriff beteiligten Personen entsprechend geschult sind.</p> <p>Eine Publikation der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) setzt bspw. bei einem interventioneltätigen Pneumologen eine Mindestmenge an durchgeführten endoskopischen Behandlungen voraus.[44] Grundsätzlich muss bei jedem Verfahren folgendes gewährleistet sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die empfohlene Standarddiagnostik muss in der Einrichtung vorhanden sein und entsprechende Fachärzte müssen die Patienten beurteilen • die Einrichtung muss alle evtl. auftretenden Komplikationen behandeln können • der Eingriff sollte häufig durchgeführt werden, um die Qualität entsprechend hoch zu halten • die Nachbeobachtung aller Patienten sollte in der eigenen Einrichtung oder bei angegliederten niedergelassenen Fachärzten durchgeführt werden.
ÖGP	<p>Die Österreichische Gesellschaft für Pneumologie empfiehlt die Durchführung lungenvolumenreduzierender Maßnahmen lediglich an Zentren mit ausreichender Expertise in</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interventioneller Bronchoskopie 2. Behandlung mit COPD 3. Intensivmedizinischer Versorgung 4. Thoraxchirurgischer Hintergrund <p>Bei der Anwendung interventioneller Verfahren muss darüber hinaus sichergestellt sein, dass alle am Eingriff beteiligten Personen entsprechend geschult sind.</p> <p>Grundsätzlich muss in den Behandlungszentren gewährleistet sein, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • die empfohlene Standarddiagnostik (Ganzkörperplethysmographie, Blutgasanalyse, Diffusionsanalyse, 6MWT, HRCT, Echokardiographie) zur Beurteilung des Lungenemphysems und zur präinterventionellen Risikostratifizierung zur Verfügung steht • die Einrichtung alle Komplikationen, die bei Bronchoskopien evtl. auftreten können, also Pneumothorax und bronchiale Blutungen, behandeln kann • die Intervention in adäquater Zahl durchgeführt wird, um die Qualität entsprechend hoch zu halten • eine etablierte Kooperation der notwendigen Disziplinen (Anästhesie, Radiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie) in der Einrichtung besteht.
VPK	<p>Die Komplexität der Indikationsstellung, der Methodenauswahl, der Methodenanwendung und die Notwendigkeit der Vorhaltung eines jederzeit möglichen Komplikationsmanagements erfordern es, die Leistungserbringung pneumologischen Kliniken vorzubehalten. Ein einzelner Pneumologe oder ein Bronchoskopeur reichen nicht aus.</p> <p>Im Einzelnen sind von der leistungserbringenden Abteilung nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etablierte Kooperationen mit Radiologie und Thoraxchirurgie • 24-stündiger bronchobiescher Rufbereitschaftsdienst

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestmengen als Voraussetzung für die Qualität
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Entscheidend für den Erfolg einer chirurgischen und/oder endoskopischen Lungenvolumenreduktion ist die Patientenselektion. Alle o.g. Untersuchungen müssen am jeweiligen Behandlungsort durchführbar sein, die Behandler sollten über eine ausreichende thoraxchirurgische und endoskopische Expertise verfügen. Im Mittelpunkt steht hierfür insbesondere eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Patientenauswahl zwischen Thoraxchirurgen, Pneumologen und interventionellen Endoskopikern sowie Thoraxradiologen. Darüber hinaus müssen mögliche Komplikationen 24 Stunden am Tag beherrschbar sein, eine entsprechende Ausstattung und Logistik sowie ein intensivmedizinischer Background müssen daher vorhanden sein. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die thoraxchirurgische als auch die interventionelle endoskopische Lungenvolumenreduktion bevorzugt an Zentren durchgeführt werden sollte, die alle möglichen interventionellen Therapieformen des Lungenemphysems vorhalten und beherrschen. Zudem ist auch ein strukturiertes Follow-Up der Patienten zur Beurteilung des Behandlungserfolges und Früherkennung von eventuellen Komplikationen zu fordern.</p>
Hetzel	<p>Die Komplexität der Indikationsstellung, der Methodenauswahl, der Methodenanwendung und die Notwendigkeit der Vorhaltung eines jederzeit möglichen Komplikationsmanagements erfordern es, die Leistungserbringung pneumologischen Kliniken vorzubehalten. Ein einzelner Pneumologe oder ein Bronchoskopeur reichen nicht aus.</p> <p>Im Einzelnen sind von der leistungserbringenden Abteilung nachzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etablierte Kooperationen mit Radiologie und Thoraxchirurgie • 24-stündiger bronchologischer Rufbereitschaftsdienst • Mindestmengen als Voraussetzung für Qualität
DGT	<ul style="list-style-type: none"> • Interdisziplinäres Lungenzentrum (Pneumologie, Thoraxchirurgie, Anaesthesie, Radiologie) mit Emphysem-Board zur Diskussion der Einzelfälle • Ausreichende intensivmedizinische Erfahrung mit Unterstützungs- und Ersatzverfahren der Lunge • Kardiologie im Haus (häufigste Begleiterkrankung)

G Wirtschaftlichkeit

14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten des schweren Lungenemphysems unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	Eine Reduktion der Krankheitskosten wird durch lungenvolumenreduzierende Verfahren kaum zu erreichen sein.
Schwick	Coil und Ventilverfahren unterscheiden sich hinsichtlich Ihrer Kosten wenig von einander.
PneumRx	Für direkte und indirekte Kosten der Methoden der Lungenvolumenreduktion in

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Deutschland wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline via PubMed durchgeführt. Die Suche erfolgte am 15.01.2015 und wurde auf Publikationen in englischer und deutscher Sprache sowie auf einen Publikationszeitraum von 2010 bis 2015 eingeschränkt. Darüber hinaus wurden Angaben zu Krankheitskosten der Methoden der Lungenvolumenreduktion aus zwei deutschsprachigen Gesundheitstechnologieberichten (HTA) entnommen. Das Suchprotokoll und die Suchergebnisse sind in Anhang B aufgeführt.</p> <p>In der Studie von Pietzsch et al. wurde die Kosten-Effektivität von Endobronchial-Ventilen im Vergleich zur medizinischen Therapie im Kontext des deutschen Gesundheitssystems untersucht [64]. Differenzierte Angaben enthält der HTA-Bericht „Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem“ von Pertl et al aus dem Jahre 2014 [35].</p> <p>Die österreichische Studie von Breuer et al. liefert lediglich Kosten für die Ventile. Weitere Kosten für den Eingriff selbst und den dadurch notwendigen Krankenhausaufenthalt sind nicht berücksichtigt [65].</p> <p>Beide Publikationen geben somit keinen Einblick in indirekte Kosten und andere relevante Kostenstrukturen.</p> <p>GKV-relevante Kosten sind somit schwer zu ermitteln. Zu indirekten Kosten werden in der Literatur, wenn überhaupt, nur unzureichende Angaben gemacht.</p> <p>Die unterschiedlichen Verfahren werden im deutschen Gesundheitssystem bezüglich direkter Kosten unterschiedlich abgebildet:</p> <p>RePneu® Coils:</p> <p>Coils werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzu kommt dann der krankenhauses individuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt.</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>LVRs:</p> <p>Die Lungenresektion wird über die Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C vergütet.</p> <p>Dampf/Schaum:</p> <p>Beide Verfahren werden derzeit in Deutschland nicht kommerziell, sondern lediglich in Studien eingesetzt und somit entstehen keine direkten Kosten für das deutsche Gesundheitssystem.</p> <p>Die Tarife für die Fallpauschalen, Zusatzentgelte und NUB-Vereinbarungen ändern sich jährlich. Aktuelle Werte für die Fallpauschalen und das Zusatzentgelt ZE100 sind dem DRG-Fallpauschalenkatalog für das Jahr 2015 zu entnehmen. Die NUB-Entgelte sind krankenhauses individuell vereinbart und nicht veröffentlicht.</p>
Lang	<p>Durch häufige Hospitalisierungen der Pat. mit schwerem Lungenemphysem hohe Kosten, durch Reduktion dieser nach Stabilisierung des Pat. durch endoskopische</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Vol. reduktion -> Kostenreduktion</p> <p>Pat. kann sich länger selbständig versorgen (Einsparung Pflegestufe/ Pflegedienst/Pflegeheim)</p>
Uptake	- / -
Pulmonx	<p>USA:</p> <p>2011 wurde in den USA bei 2,6 Millionen Frauen (21,4 pro 1.000 Einwohnern) und bei 2,1 Millionen Männern (19,0 pro 1.000 Einwohnern) eine Emphysemdiagnose gestellt.</p> <p>Für 2010 wurden 715.000 Krankenhausentlassungen geschätzt, was einer Entlassrate von 23,2 pro 100.000 Einwohnern entspricht. COPD ist eine bedeutende Ursache für Krankenhausaufnahmen in der älteren Bevölkerung. Etwa 65% der Krankenhausentlassungen in 2010 gingen auf Patienten im Alter von 65 Jahren und älter zurück [72,73].</p> <p>Eine Umfrage der Lung Association zeigte auf, dass die Hälfte aller COPD-patienten (51%) angeben, dass ihre Erkrankung ihre Arbeitsfähigkeit einschränkt. Außerdem schränkt sie die Krankheit bei normaler körperlicher Betätigung ein (70%), bei der Hausarbeit (56%), sozialen Aktivitäten (53%), im Schlaf (50%) und Familienaktivitäten (46%).</p> <p>2010 betragen die durch COPD verursachten Kosten für die USA einer Projektion zufolge etwa 49,9 Milliarden US-Dollar, einschließlich 29,5 Milliarden US-Dollar durch direkte Gesundheitsausgaben, 8,0 Milliarden US-Dollar durch indirekte Krankheitskosten und 12,4 Milliarden US-Dollar durch indirekte Mortalitätskosten.</p> <p>EUROPA:</p> <p>Der GOLD-Report 2015 [1] gibt an, dass COPD mit einer bedeutenden gesamtwirtschaftlichen Belastung einhergeht. In der Europäischen Union werden die direkten Gesamtkosten der Atemwegserkrankungen auf rund 6% der gesamten Gesundheitsausgaben geschätzt. Davon sind den Angaben zufolge 56% (38,6 Milliarden Euro) auf COPD zurückzuführen.</p> <p>COPD-Exazerbationen stellen den größten Anteil der COPD-bedingten Gesamtbelastung des Gesundheitssystems dar. Dabei existiert eine direkte Beziehung zwischen der COPD-Schwere und den Behandlungskosten, wobei sich die Verteilung der Kosten ändert wenn die Erkrankung fortschreitet. Krankenhausaufnahmen und ambulante Sauerstoffversorgung steigen im Verlauf der Erkrankung, d.h. mit zunehmender Schwere, stark an.</p> <p>DEUTSCHLAND:</p> <p>In Deutschland sind Atemwegserkrankungen die viertwichtigste Todesursache (DESTATIS 2013). 2013 starben 1.552 deutsche Bürger an einem Lungenemphysem. 2012 wurden 2.903 Patienten in Deutschland mit der Diagnose Lungenemphysem im Krankenhaus behandelt (ICD-10 J43, DESTATIS).</p> <p>Einsetzen von Endobronchialventilen und medikamentöses Management</p> <p>Eine kürzlich erarbeitete Kosten-Effektivitätsmodell [28] untersuchte die Kosten-Effektivität der EBV-Therapie (Zephyr®) im Vergleich zum medikamentösen Management von Patienten mit stark heterogenem Emphysem, vollständigen Fissuren</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>und lobärem Verschluss im Kontext des deutschen Gesundheitssystems.</p> <p>Informationen zu klinischen Ereignissen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Krankheitsstadien über 12 Monate hinweg wurden den klinischen Daten einer Subpopulation der VENT-Studie [29,4] entnommen. Die Informationen wurden anschließend dazu genutzt, um die langfristige Krankheitsprogression, Mortalität und den Verbrauch von Gesundheitsressourcen zu projizieren.</p> <p>Die Autoren berechneten die inkrementelle 5- und 10-Jahres-Kosten-Effektivitäts-Ratio (ICER) in Euro pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (quality-adjusted life year, QALY). Kosten und Effekte wurden mit 3% p.a. diskontiert. Nach fünf Jahren summierten sich die undiskontierten QALYs auf 3,09 für die EBV-Kohorte und auf 2,85 für die Kontroll-Kohorte, woraus sich ein inkrementeller Gesamtgewinn von 0,24 QALYs für den Behandlungsarm ergibt. Nach 10 Jahren betragen die undiskontierten QALY-Gewinne 5,02 für den Behandlungsarm und 4,55 für die Kontrollkohorte, bei einem Vorteil von 0,47 für den Behandlungsarm.</p> <p>Auf Basis der durchschnittlich 3,08 implantierten Ventile pro Eingriff betragen die Initialkosten der EBV-Therapie 9.581 Euro pro Patient (2014 G-DRG- und ZE-Vergütung). Über den Fünfjahreszeitraum hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten für die EBV-Kohorte 21.478 Euro pro Patient und für die Kontrollkohorte 11.180 Euro. Über 10 Jahre hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten 27.841 Euro für die EBV-Kohorte und 17.383 Euro für die Kontrollgruppe.</p> <p>Die resultierende, diskontierte 5-Jahres-ICER betrug 46.322 Euro pro gewonnenem QALY (43.647 Euro undiskontiert) und die diskontierte 10-Jahres-ICER betrug 25.142 Euro pro gewonnenem QALY (21.920 Euro undiskontiert).</p> <p>Die Kalkulation der Initialkosten der EBV-Behandlung basierte in der Kosten-Effektivitäts-Studie auf den deutschen Kodierungen und Vergütungen des G-DRG-Systems 2014.</p> <p>Die Kalkulation kann auf die Vergütung 2015 aktualisiert werden und dieselbe Berechnung der Initialkosten der Behandlung kann für andere Lungenvolumenreduktionsverfahren durchgeführt werden:</p> <p><i>Es folgt eine Tabelle</i></p> <p>Diese Initialkosten einer Behandlung basieren auf den G-DRG-Vergütungen, welche die Kosten der Nachbehandlung allerdings nicht mit einschließen.</p> <p>Es kann davon ausgegangen werden, dass die Kosten der Nachbehandlung für LVRS-Patienten höher sind als die Kosten für Patienten, die mittels bronchoskopischen Verfahren behandelt werden. Grund dafür sind die hohen Komorbiditätsraten bei LVRS-Behandlungen. In der NETT-Studie [20] wurde für bis zu 28% der Patienten die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes oder eines Aufenthalts in einer Rehabilitationseinrichtung für mindestens einen Monat berichtet.</p> <p>Ramsey et al [19,75] untersuchten 1.218 Patienten aus 17 medizinischen Zentren, die randomisiert entweder der LVRS-Behandlung oder der fortgeführten medikamentösen Therapie zugewiesen wurden. Die Kosten der Behandlung, der Medikamente, des Transports und der Zeit während der Behandlung wurden aus Medicare-Daten und Daten der Studie erhoben. Die Kosten-Effektivität wurde über die Dauer der Studie kalkuliert und mittels Modellierung für eine zehnjährige Nachbehandlung auf Basis beobachteter Trends zum Überleben, den Kosten und der</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Lebensqualität geschätzt.</p> <p>Die Kosten-Effektivität der LVRS gegenüber der medikamentösen Therapie betrug 140.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY (95%-Konfidenzintervall, 40.155 bis 239.359 US-Dollar) nach 5 Jahren. Durch Projektion betrug die Kosten-Effektivität nach 10 Jahren 54.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY. In einer Subgruppen-Analyse betrug die Kosten-Effektivität von LVRS in Patienten mit Oberlappen-Emphysem und niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit nach fünf Jahren 77.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY und wurde auf 48.000 US-Dollar pro QUALY nach 10 Jahren projiziert. Im Vergleich mit den ersten Ergebnissen, sind die aktualisierten Ergebnisse für die Gesamtkohorte ähnlich aber variieren stark für die Subgruppen.</p> <p>Die Autoren schlussfolgern, dass die LVRS im Vergleich zu anderen Gesundheitsmaßnahmen während des betrachteten Zeithorizonts teuer ist wenn Kosten und Ergebnisse bekannt sind. Die erweiterte Nachbeobachtungsperiode bietet mehr Klarheit hinsichtlich des langfristigen Werts und ökonomischer Auswirkungen des Verfahrens.</p>
DGP	<p>Die in den Studien berechneten hohen Prävalenzwerte von COPD sowie die erwartete Steigerung der Erkrankungszahlen lassen auf eine zunehmende ökonomische Bedeutung dieser Krankheit schließen.</p> <p>Nach aktuellen Zahlen aus dem Weißbuch Lunge der DGP sind die direkten Kosten pro Patient unter Berücksichtigung der angegebenen Kostengruppen kalkuliert. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten pro Patient steigen mit zunehmendem Schweregrad von 2.034 € auf 3.119 € an.</p> <p>Hinzu kommen indirekten Kosten, wie Kosten für Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung.</p> <p>Spezifische Zahlen für das Lungenemphysem lassen sich nur schwer kalkulieren. Legt man ältere Daten zugrunde ist im Mittel mit 2-3 stationären Aufenthalten für diese COPD Subgruppe zu rechnen. Legt man die hier klassischerweise zur Abrechnung kommenden DRG (E 65 A/B, RG 0,96-1,43) zu Grunde errechnen sich alle hieraus Kosten im stationären Bereich von ca. von knapp 7000-10.000 € /Emphysematiker (Baserate 3300 €).</p> <p>Eine kürzlich erarbeitete Kosten-Effektivitätsmodell untersuchte die Kosten-Effektivität der EBV-Therapie im Vergleich zum medikamentösen Management von Patienten mit stark heterogenem Emphysem, vollständigen Fissuren und lobärem Verschluss im Kontext des deutschen Gesundheitssystems.</p> <p>Informationen zu klinischen Ereignissen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Krankheitsstadien über 12 Monate hinweg wurden den klinischen Daten einer Subpopulation der VENT-Studie entnommen. Die Informationen wurden genutzt, um die langfristige Krankheitsprogression, Mortalität und den Verbrauch von Gesundheitsressourcen zu projizieren.</p> <p>Die Autoren berechneten die inkrementelle 5- und 10-Jahres-Kosten-Effektivitäts-Ratio (ICER) pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (quality-adjusted life year, QALY). Kosten und Effekte wurden mit 3% p.a. diskontiert.</p> <p>Nach fünf Jahren summierten sich die undiskontierten QUALYs auf 3,09 für die EBV-Kohorte und auf 2,85 für die Kontroll-Kohorte, woraus sich ein inkrementeller-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Gesamtgewinn von 0,24 QUALYs für den Behandlungsarm ergibt. Nach 10 Jahren betragen die undiskontierten QUALYGewinne 5,02 für den Behandlungsarm und 4,55 für die Kontrollkohorte, bei einem Vorteil von 0,47 für den Behandlungsarm.</p> <p>Auf Basis der durchschnittlich 3,08 implantierten Ventile pro Eingriff betragen die Initialkosten der EBV-Therapie 9.581 Euro pro Patient (2014 G-DRG- und ZEVergütung). Über den Fünfjahreszeitraum hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten für die EBV-Kohorte 21.478 Euro pro Patient und für die Kontrollkohorte 11.180 Euro. Über 10 Jahre hinweg betragen die undiskontierten Gesamtkosten 27.841 Euro für die EBV-Kohorte und 17.383 Euro für die Kontrollgruppe.</p> <p>Die resultierende, diskontierte 5-Jahres-ICER betrug 46.322 Euro pro gewonnenem QUALY (43.647 Euro undiskontiert) und die diskontierte 10-Jahres-ICER betrug 25.142 Euro pro gewonnenem QUALY (21.920 Euro undiskontiert).</p> <p>Auch die NETT Daten der LVRS wurden auf Kosteneffektivität geprüft. Die Kosten der</p> <p>Behandlung, der Medikamente, des</p> <p>Transports und der Zeit während der Behandlung wurden aus Medicare-Daten und Daten der Studie erhoben. Die Kosten-Effektivität wurde über die Dauer der Studie kalkuliert und mittels Modellierung für eine zehnjährige Nachbehandlung auf Basis beobachteter Trends zum Überleben, den Kosten und der Lebensqualität geschätzt.</p> <p>Die Kosten-Effektivität der LVRS gegenüber der medikamentösen Therapie betrug 140.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY (95%-Konfidenzintervall, 40.155 bis 239.359 US-Dollar) nach 5 Jahren. Durch Projektion betrug die Kosten-Effektivität nach 10 Jahren 54.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY. In einer Subgruppen-Analyse betrug die Kosten-Effektivität von LVRS in Patienten mit Oberlappen-Emphysem und niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit nach fünf Jahren 77.000 US-Dollar pro gewonnenem QUALY und wurde auf 48.000 US-Dollar pro QUALY nach 10 Jahren projiziert. Im Vergleich mit den ersten Ergebnissen, sind die aktualisierten Ergebnisse für die Gesamtkohorte ähnlich aber variieren stark für die Subgruppen. Die Autoren schlussfolgern, dass die LVRS im Vergleich zu anderen Gesundheitsmaßnahmen während des betrachteten Zeithorizonts teuer ist wenn Kosten und Ergebnisse bekannt sind. Die erweiterte Nachbeobachtungsperiode bietet mehr Klarheit hinsichtlich des langfristigen Werts und ökonomischer Auswirkungen des Verfahrens.</p>
BVMed.	<p>Die unterschiedlichen Verfahren werden im deutschen Gesundheitssystem unterschiedlich abgebildet:</p> <p>Spiralen/Coils:</p> <p>Spiralen werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzukommt dann der krankenhausindividuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>Chirurgie.</p> <p>Die unterschiedlichen chirurgischen Verfahren entsprechen unterschiedlichen DRGs.</p> <p>Dampf/Schaum:</p> <p>Beide Verfahren werden derzeit in Deutschland nicht kommerziell, sondern lediglich in Studien, eingesetzt und finden somit auch keinen Eingang im deutschen Vergütungssystem.</p> <p>Bei den Krankheitskosten sind nicht nur die Behandlungskosten im eigentlichen Sinn (Erstattungskosten durch die GKV / PKV) zu beachten. Vielmehr sind auch Arbeitsausfall, Arbeitsunfähigkeit, Krankenhauskosten, Sozialkosten, etc. zu berücksichtigen.</p> <p>Eine Aufstellung dieser Kostengrößen ist aufgrund des sehr unterschiedlichen Verlaufs sowie des unterschiedlichen Anschlagens der gewählten Therapie nicht pauschal möglich.</p> <p>Das liegt zum einen daran, dass Patienten mit Lungenemphysem in den Diagnose-daten der Krankenanstalten häufig unter der Zuordnung COPD erfasst sind, was die Datenzusammenstellung wesentlich erschwert. Nicht alle COPD-Patienten haben auch ein Lungenemphysem, so dass die COPD Daten nicht eins zu eins herangezogen werden können.</p>
ÖGP	<p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt lediglich eine gesundheitsökonomische Bewertung zur Emphysemtherapie mit VENTILEN vor. Herth und Mitarbeiter (34) konnten zeigen, dass unter Berücksichtigung der entsprechenden Patientenselektion die Emphysembehandlung mit endobronchialen Ventilen im Vergleich zu einer nicht-behandelten Kontrollgruppe von einer Zunahme der Quality-Adjusted Life Years profitiert, und dies einen gesundheitsökonomischen Mehrwert schafft.</p>
VPK	<p>Coils:</p> <p>Spiralen werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzukommt dann der krankenhausesindividuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>Chirurgie.</p> <p>Die Lungenresektion wird über die Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C vergütet.</p>
DGP Sekt. Endoskopie	<p>Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) wird über das DRG-System mit den Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C in Abhängigkeit der Komorbiditäten vergütet. Eine endoskopische Ventilimplantation führt zu der DRG E-02C. Die Materialkosten der Ventile sind über ein entsprechendes Zusatzentgelt ZE100.(X)</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>abrechenbar. Die Coilimplantation wird im DRG mit der E05C bei einem PCCL-Level von 4 mit der E05A vergütet. Die Coilimplantation hat derzeit einen NUB-Status 1, so dass die Materialkosten krankenhaushausindividuell mit den Kostenträgern verhandelbar sind. Kostenrechenmodelle zeigen Hinweise für eine Kosteneffektivität der interventionellen Verfahren. Letztendlich lässt sich aber die Kosten-Nutzen-Effektivität erst ausreichend beurteilen, wenn ausreichend Langzeitdaten über die Effektivität vorliegen.</p>
Hetzel	<p>Coils:</p> <p>Spiralen werden mit dem OPS 5-339.8x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht dann der DRG E05C oder bei erhöhtem PCCL Level von 4 der DRG E05A. Hinzukommt dann der krankenhaushausindividuell verhandelte Betrag des NUB, da die Methode den Status 1 besitzt</p> <p>Ventile:</p> <p>Ventile werden mit dem OPS 5-339.5x und dem entsprechenden ICD-10 Code kodiert. Dies entspricht der DRG E02C. Zusätzlich hierzu ist das entsprechende Zusatzentgelt (ZE 100.x) abrechenbar.</p> <p>Chirurgie.</p> <p>Die Lungenresektion wird über die Fallpauschalen E06A, E06B oder E06C vergütet.</p>
DGT	s. Literatur 18

H Ergänzung

15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
Lersch	<p>Die Patienten und zum Teil auch unerfahrene Ärzte greifen aufgrund der beschränkten therap. Maßnahmen nach dem letzten Strohhalm. Patienten müssen daher vor nicht zielführenden und riskanten Verfahren geschützt werden.</p> <p>Die Wirksamkeit des <u>chirurg. Verfahrens</u> wurde im NETT-Trial belegt bei einer bestimmten Patientengruppe.</p> <p>Die Durchführung der <u>endoskop. Verfahren</u> sollte unbedingt zum Schutz der Patienten und auch aus Kostengründen für die Solidargemeinschaft an strenge Auflagen geknüpft werden und sollte nur im Rahmen einer verpflichtenden Auswertung in einer Studie genehmigt werden.</p> <p>Der Nutzen ist aus meiner Sicht noch nicht bewiesen und nur bei einem kleinem selektierten Kollektiv (Kriterien s.o.) aus theoret. Gründen zu erwarten.</p> <p>Es bieten sich ein Zweitmeinungsverfahren an!</p> <p>In der Realität wird nicht eine Studienpopulation behandelt, sondern ganz andere Patienten, so dass auch fragliche Vorteile in Studien auf die Versorgungsrealität</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>übertragbar sind.</p> <p>Oft besteht ein anderer oder zusätzlicher Grund für Luftnot bei COPD-Patienten (siehe Punkt 11). Nach meiner Erfahrung wird keine ausreichende Diagnostik und Optimierung der konvent. Therapie vorangestellt!</p> <p>Übermäßige finanzielle Anreize sollten von Seiten der Kostenträger unbedingt reduziert werden, damit nicht jeder der ein Bronchoskop bedienen kann unkritisch dieses Verfahren warum auch immer flächendeckend anwendet.</p>
Schwick	- / -
PneumRx	<p>Die Publikation zweier RCTs (NCT01608490, NCT01822795) ist während des Bewertungsverfahrens zu erwarten.</p> <p>Die STIC-Revolens-Studie ist abgeschlossen, die ersten Resultate werden im Mai 2015 und die entsprechende Publikation im Laufe des Jahres erwartet. Der Initiator der Studie ist das französische Gesundheitsministerium (RCT 1:1 randomisiert; 100 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Die Patientenrekrutierung in der RENEW-Studie ist abgeschlossen, und sie befindet sich derzeit in der Nachbeobachtungsphase, die bis Ende 2015 andauert. Die Resultate und die Publikation werden Mitte 2016 erwartet (RCT 1:1 randomisiert; 315 Patienten; Follow-Up 12 Monate; Primärer Endpunkt 6MWT).</p> <p>Wir werden die Ergebnisse dieser RCTs selbstverständlich proaktiv dem G-BA und dem IQWiG zur Verfügung stellen sobald sie vorliegen und bitten um eine entsprechende Berücksichtigung der Studienergebnisse. Ebenfalls bitten wir bereits jetzt uns im Laufe des anhängigen Verfahrens sowohl seitens des G-BAs als auch des IQWiGs als anhörungsberechtigte Stelle anzusehen und uns über entsprechende Anhörungen etc. zu informieren. Wir werden im Rahmen des Verfahrens alle notwendigen Schritte unternehmen, um zur etwaig notwendigen weiteren Informationsbeschaffung beizutragen und bitten bei Bedarf um eine entsprechende Nachricht.</p>
Lang	Seit 1 Jahr sehr gute Erfahrungen mit Coilimplantation, Erfassung aller unserer Patienten in Registerstudie, Positives Feedback durch Patienten
Uptake	- / -
Pulmonx	- / -
DGP	<p>Mit den lungenvolumenreduzierenden Verfahren stehen uns neue Therapieoptionen für eine bisher als austerapiert geltende Patientengruppe zur Verfügung. Es bedarf der sorgfältigen Selektion unter Abwägung des Kosten-/Nutzenrisikos bei jedem einzelnen Patienten.</p> <p>Der für den Erfolg entscheidenden Faktoren stellen eine sorgfältige Patientenselektion und erfahrenes interventionelles Team dar.</p> <p>Somit sollten klare Anforderungen an mögliche Zentren bezüglich multidisziplinärer Besprechungen, Mindestmengen, aber auch Dokumentation der Ergebnisse und Komplikationen gefordert werden.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
BVMed.	- / -
ÖGP	<p>Die Autoren dieser Stellungnahme möchten auf die Notwendigkeit der Interdisziplinarität und Multiprofessionalität in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem, und in der Planung und Durchführung endoskopischer Lungenvolumenreduktionsverfahren hinweisen.</p> <p>U.a. eine tabellarische Zusammenfassung der wesentlichsten Aspekte der verschiedenen Methoden zur ELVR.</p> <p><i>Es folgt eine Abbildung</i></p>
VPK	- / -
DGP Sekt. Endoskopie	- / -
Hetzel	<p>Die nichtchirurgische Lungenvolumenreduktion mittels Ventilen oder Coils ist eine Methode, die wegen der geringeren Invasivität der Verfahren der (in Deutschland nur noch an wenigen Standorten praktizierten) Emphysem-chirurgie vorzuziehen ist – wenngleich direkte Methoden-vergleiche fehlen.</p> <p>Die endoskopische LVR ist eine neue Methode, die primär auf Lebensqualitätsverbesserung bei Patienten in hochpalliativer Situation und alltäglich schwerer Atemnot abzielt.</p> <p>Die bisher publizierten Studien zeigen besonders für die LVRC klinisch hochrelevante Verbesserungen der Lebensqualität, die bei Patienten in palliativer Situation über Monate anhält.</p> <p>Aus der persönlichen Erfahrung mit der Durchführung von über 800 Behandlungen mit Coils und über 100 Behandlungen mit Ventilen kann mitgeteilt werden, dass die Mehrheit der in versorgungsmedizinischen Routine behandelten Patienten durch die ELVR einen Lebensqualitätsgewinn erfahren haben.</p> <p>Als Leiter der europäischen Registerstudie zur Anwendung der LVR mit Coils ist mir bekannt, dass Mindestmengen eine wesentliche Voraussetzung für Qualität sind. Im Speziellen sehe ich für die LVRC eine Jahresbehandlungszahl von 50 Anwendungen als Untergrenze an, um Ergebnisqualität in der Versorgungsmedizin sicherstellen zu können.</p>
DGT	- / -

III Anhänge

a. PneumRx GmbH (Anhang A)

Suchen nach Studien über Lungenvolumenreduktionsmethoden in ClinicalTrials.gov

Die Suchen für fünf verschiedene Methoden der Lungenvolumenreduktion: Ventile (Valves), Spiralen (Coils), Polymerschaum, Thermoablation mit Wasserdampf und chirurgische Lungenvolumenreduktion wurden vom 15. Januar 2015 bis 20. Januar 2015 durchgeführt.

Dabei wurden folgende Suchbegriffe und Suchkombinationen verwendet:

- Valve AND „lung volume reduction“
- Valve AND emphysema
- Coil AND „lung volume reduction“
- Coil AND emphysema
- (Vapour OR vapor) AND „lung volume reduction“
- (Vapour OR vapor) AND emphysema
- Foam AND „lung volume reduction“
- „Lung sealant“ AND „lung volume reduction“
- AeriSeal AND „lung volume reduction“
- Foam AND emphysema
- „Lung sealant“ AND emphysema
- AeriSeal AND emphysema
- Surgery AND "Lung volume reduction"
- Bullectomy AND "Lung volume reduction"
- Surgery AND emphysema
- Bullectomy AND emphysema

Die Suche wurde mittels „Advanced Search“ durchgeführt und durch das Einreichungsdatum der Studien („First received“) vom 1. Januar 1995 bis Januar 2015 eingeschränkt.

Es wurden für Ventile (Valves) 25 Studien, für Spiralen (Coils) 12 Studien, für Thermoablation (vapor) 2 Studien, für Polymerschaum 10 Studien und für die chirurgische Lungenvolumenreduktion 6 Studien identifiziert.

Übersicht eingegangener Einschätzungen zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem gemäß 137c SGB V

In der nachfolgenden Tabelle sind die Anzahl der Treffer und die Anzahl der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Studien je Suchkomponente angegeben.

Suchbegriffe, Datum der Suche	Anzahl der Treffer	Eingeschlossen	Ausgeschlossen	Duplikate
Valve AND „lung volume reduction“ 2000-2015	22	20	2	0
Valve AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
Valve AND emphysema 01.01.1995 bis 16.01.2015	31	5	5	21
Valves gesamt	53	25	7	21
Coil AND „lung volume reduction“ 2000-2015	13	12	0	1
Coil AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
Coil AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	14	0	1	13
Coils gesamt	27	12	1	14
(Vapour OR vapor) AND „lung volume reduction“ 2000-2015	3	2	0	1
(Vapour OR vapor) AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
(Vapour OR vapor) AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	3	0	0	3
Vapor gesamt	6	2	0	4
Foam AND „lung volume reduction“ 2000-2015	2	2	0	0
Foam AND „lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	0	0	0	0
„Lung sealant“ AND „lung volume reduction“ 1995-2015	4	2	0	2
AeriSeal AND „lung volume reduction“ 1995-2015	9	5	0	4
Foam AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	2	0	0	2
„Lung sealant“ AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	5	1	0	4
AeriSeal AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	10	0	0	10
Foam gesamt	32	10	0	22
Surgery AND „Lung volume reduction“ 2000-2015	23	5	8	10
Surgery AND „Lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 31.12.1999	1	1	0	0
Bullectomy AND „Lung volume reduction“ 01.01.1995 bis 19.01.2015	1	0	0	1
Surgery AND emphysema 01.01.1995 bis 19.01.2015	40	0	18	22
Bullectomy AND emphysema 01.01.1995 bis 20.01.2015	1	0	0	1
Surgery gesamt	66	6	26	34

Nachfolgend sind Informationen zu den identifizierten RCTs tabellarisch zusammengetragen.

1.Ventile (Valves) - RCTs

Nr.	Verfahren Intervention(en)	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	Geschätztes primäres Datum der Beendung	Geschätztes Datum der Beendung
1	EBV/Medical Management	NCT00129584	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT)	Aug 2009	Publiziert z.B. Sciruba 2010	-
2	EBV/Standard of Care	NCT02022683	To Improve Lung Function and Symptoms for Emphysema Patients Using Zephyr EBV	Nov 2014	Aug 2016	NA
3	EBV/Standard of Care	NCT02025205	Improving Patient Outcomes by Selective Implantation of the Zephyr EBV - Study	Aug 2014	März 2016	März 2016
4	EBV/Medical Management	NCT01796392	Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema (LIBERATE Study)	Jul 2014	Dez 2015	Dez 2018
5	EBV/NA	NCT00137956	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) Cost-effectiveness Sub-Study	Aug 2009	Studie wurde abgebrochen	-
6	IBV/ Medical Management	NCT00880724	European Multi-Center Post Market Study of the IBV Valve System	Jun 2009	Publiziert Ninane 2012	-
7	IBV/IBV	NCT00995852	Unilateral Versus Bilateral Endoscopic Lung Volume Reduction A Comparative Case Study	Okt 2009	Publiziert Eberhardt 2012	-
8	IBV/Medical Management	NCT01989182	The Spiration Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	Dez 2013	Sep 2014	Sep 2015
9	IBV/Medical Management	NCT01812447	Evaluation of the IBV® Valve for Emphysema to Improve Lung Function	Apr 2014	Sep 2015	NA

3

Nr.	Verfahren Intervention(en)	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	Geschätztes primäres Datum der Beendung	Geschätztes Datum der Beendung
10	IBV/Sham Procedure	NCT00475007	Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBV® Valve System for the Treatment of Severe Emphysema	Feb 2013	Okt 2015	Okt 2015
11	EBV/IBV	NCT01457833	Implantation of Endobronchial Valves Versus Intrabronchial Valves in Patients With Severe Heterogeneous Emphysema	Okt 2011	Mai 2012	Mai 2012

2. Spiralen (Coils)

Nr.	Verfahren Intervention	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	Geschätztes primäres Datum der Beendigung	Geschätztes Datum der Beendigung
1	Lung Volume Reduction Coil /Standard of Care	NCT01334307	Randomized Comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to Standard of Care for the Treatment of Emphysema (RESET Study)	Mai 2012	Publiziert Shah 2013	-
2	Lung Volume Reduction Coil /Standard Medical Care	NCT01608490	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Patients With Emphysema (RENEW) Study	Okt 2014	Sep 2015	Jan 2016
3	Lung Volume Reduction Coil/Regular Medical Treatment	NCT01822795	Lung Volume Reduction Coil Treatment in Emphysema.	Apr 2014	Mrz 2015	Dez 2019
4	Lung Volume Reduction Coil	NCT01220908	Evaluation of the PneumRx Lung Volume Reduction Coil to Treat Emphysema	Dez 2010	Publiziert Slebos 2012	-
5	Lung Volume Reduction Coil	NCT01421082	Evaluation of Physiologic Parameters to Study the Mechanism of Action of the Lung Volume Reduction Coil in Subjects With Homogeneous Emphysema	Dez 2012	Mrz 2013	Mrz 2013
6	Lung Volume Reduction Coil	NCT01328899	Feasibility Study of PneumRx's Lung Volume Reduction Coil (LVRC)	Mrz 2012	Publiziert Deslee 2014	-
7	Lung Volume Reduction Coil	NCT02273349	Lung Volume Reduction Coils for Emphysema in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	Okt 2014	Aug 2015	Okt 2015
8	Lung Volume Reduction Coil	NCT02246569	Lung Volume Reduction Via Coils in Patients With COPD	Dez 2014	Sep 2015	Sep 2015
9	Lung Volume Reduction Coil	NCT02012673	A Safety and Feasibility Study of Re-treating Patients With Severe Emphysema With the RePneu LVRC System.	Dez 2014	Jan 2016	Jan 2018
10	Lung Volume Reduction Coil	NCT01806636	Post Market Observational, Prospective, Multi-center Study	Jul 2014	Mai 2015	Mai 2019
11	Lung Volume Reduction Coil	NCT02059057	LVRC IDE Crossover Study (Crossover From IDE Trial CLN0009)	Jan 2014	Dez 2019	Dez 2015
12	Lung Volume Reduction Coil	NCT02179125	Identifying Responders and Exploring Mechanisms of ACTION of the Endobronchial Coil Treatment for Emphysema	Jun 2014	Sep 2016	NA

3. Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) – RCTs

Nr.	Verfahren Intervention	NCT Identifikator	Studie	Zuletzt überprüft	(Geschätztes) primäres Datum der Beendung	(Geschätztes) Datum der Beendung
1	Lung Volume Reduction Surgery/Standard Medical Treatment	NCT00018525	Lung Volume Reductions Surgery (LVRS) Study	Dez 2004	NA	Sept 2002
2	Lung Volume Reduction Surgery/Medical Therapy	NCT00000606	National Emphysema Treatment Trial (NETT)	Apr 2009	Publiziert z.B. Fishman 2003	–
3	Awake Nonresectional LVRS/Nonawake Resectional LVRS	NCT00566839	Randomized Comparison of Awake Nonresectional Versus Nonawake Resectional Lung Volume Reduction Surgery	Okt 2007	Publiziert Pompeo 2012	–
4	Lung Volume Reduction Surgery/No Intervention	NCT01020344	Mechanisms of Vascular Damage in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Okt 2014	Okt 2014	Okt 2014

b. Uptake (Medical Statement)

G-ba Uptake Medical Statement

January 28, 2015

Einführung:

Das InterVapor System verwendet Wasserdampf zur präzisen Ablation ausgewählter emphysematöser Lungensegmente, resultierend in einer gezielten Volumenreduktion bei bilateraler mehrfacher Anwendung.

Die Ablation von schlecht funktionierendem hyperinflatierten Oberlappensegmenten wird durch das endoskopische Einbringen einer spezifischen Menge Wasserdampf in die Atemwege und das Parenchym der Zielregion erreicht. Für die Bedampfung wird lediglich steriles Wasser verwandt, keine Chemikalien und keine Implantate. Der Dampf wird minimal invasiv endoskopisch abgegeben und verringert dadurch die mit der großen Thoraxchirurgie einhergehende Mortalität und Morbidität für diese fragile Patientenpopulation.

Im Einklang mit anderen Ablationstherapien, produziert die InterVapor thermale Ablation eine kontrollierte thermische Reaktion, die zu einer initialen lokalen Entzündung führt. Darauf folgt eine permanente Reduktion von emphysematösem Gewebe und Luftvolumen durch lokale Fibrose und Kollaps des behandelten hyperinflatierten Parenchyms.

Die InterVapor Behandlung basiert auf zwei bekannten und akzeptierten Erfahrungen: zum einen ist die Gewebeablation eine etablierte und effektive Behandlungsmethode, bei der durch das Herbeiführen einer lokalen Entzündung eine Gewebereduktion erfolgt. Um zweiten führt die Reduktion von Lungenvolumen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem.

Das InterVapor System besteht aus einem Generator, der das Wasser für die Bedampfung erhitzt, einem Einmalkatheter für das Einbringen des Dampfes durch ein Standardendoskop und einen individuellen personalisierten Behandlungsplan basierend auf einem CT des Patienten.^{1 2}

Klinische Daten: Gesamter Oberlappen, unilateraler Behandlungsansatz

Die klinische VAPOR Studie hat gezeigt, dass die präzise Ablation von erkranktem Lungengewebe sicher erreicht werden kann, und dass der einhergehende Heilungsprozess zu einer Reduktion von Lungengewebe und Luftvolumen führt, wodurch wiederum eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität erreicht wird. Die Studie an 44 Patienten zeigte bei 83% der Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der pulmonalen Lebensqualität (QoL), wie in Abb.1 zu sehen (1,2). Die VAPOR Studiendatensind die bisher einzigen peer-reviewed und veröffentlichten klinischen Daten zu InterVapor.

Die VAPOR Studie mit 44 Patienten war angelegt für die Behandlung eines vollständigen Oberlappen (lobar exclusion) in einer einzeitigen Prozedur. Die Behandlungszeit betrug etwa 30 Minuten (Bronchoskop rein bis Bronchoskop raus). Jede Abgabe von Dampf erfolgte für 3-10 Sekunden bei einer Energiedosis von 10 cal/g.

¹ Herth FJF, Ernst A, Baker KM, et al. Characterization of outcomes one year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J COPD*. 2012;7:397-405.

² Snell G, Herth FJF, Hopkins P, et al. Bronchoscopic thermal vapor ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1326-1333.

G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015

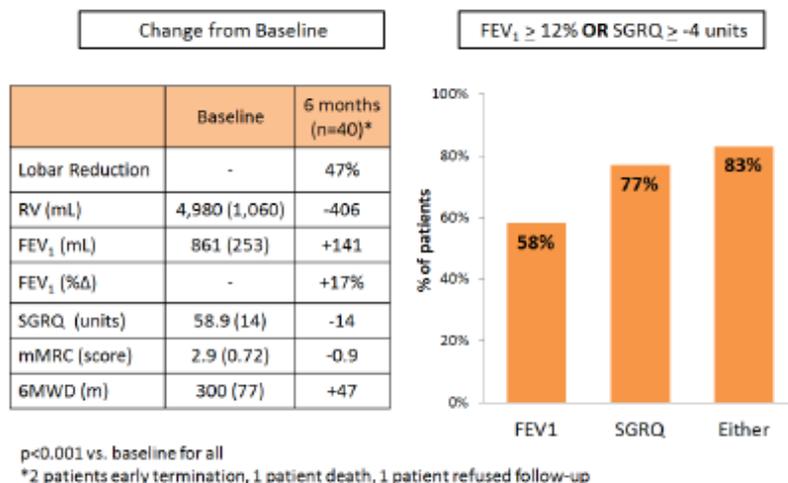


Abb. 1 – VAPOR Studienergebnisse: Primäre Endpunkte nach 6 Monaten, als Resultat der Lungenablation und Remodelling war das Lungenvolumen in der VAPOR Studienpopulation um durchschnittlich 47% reduziert.

Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für die Lungenvolumenreduktion nach der Behandlung des rechten Oberlappen bei einem VAPOR Studienpatienten. Die klinische Responserate in der VAPOR Studie zeigte bei 83% der Patienten nach 6 Monaten eine Verbesserung entweder von FEV1 oder SGRQ.

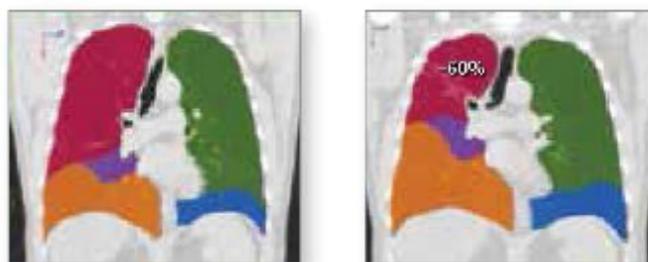


Abb. 2 – Radiographische Darstellung zeigt eine gezielte Lungenvolumenreduktion mit Expansion des Unterlappen nach InterVapor Behandlung (VAPOR Studie)

Während der InterVapor Behandlung wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Respiratorische Beschwerden waren die häufigsten AEs nach der Behandlung; diese traten meistens in den ersten 30 Tagen auf. Dies ist übereinstimmend mit dem auf die Energieablation folgenden Heilungsprozesses mit Gewebereduktion. Lediglich ein Patient entwickelte eine COPD im Endstadium, kam wegen einer Exazerbation ins Krankenhaus, entschied sich gegen eine weitere Behandlung und starb 67 Tage nach der Prozedur. Die Ergebnisse der VAPOR Studie zeigen, dass bei Patienten mit heterogenem oberlappenbetonten Emphysem die thermale Ablation bei einem akzeptablen Sicherheitsrisiko eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion, Lebensqualität und Belastbarkeit bewirkt.

G-ba Uptake Medical Statement

January 28, 2015

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit InterVapor effektiv ist bei Patienten, die unvollständige Fissuren und eine kollaterale Ventilation haben. Diese Feststellung kann von großer Bedeutung sein, da die Mehrzahl der Patienten mit schwerem Emphysem unvollständige Fissuren hat, was eine Kontraindikation für die Behandlung mit Ventilen zur Erreichung einer Lungenvolumenreduktion bei diesen Patienten darstellt.^{3 4}

Diese Daten bestätigen die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit und geben Einsicht in die Wirkmechanismen, die dieser innovativen Behandlungsmodalität zugrunde liegen. Sie bieten unseren an schwerem Emphysem leidenden Patienten eine potentielle Erleichterung. Auf der Basis dieser Daten erhielt das Verfahren das CE-Zeichen.

Klinische Daten: gezielter, segmentaler, bilateral stufenweiser Ansatz

Eine Reevaluation der unilateralen Behandlung des Oberlappen zeigte die Möglichkeit auf, das Outcome weiterhin zu verbessern, und somit wurde entschieden, den STEP-UP trial im Jahre 2013 zu initiieren – eine kontrollierte randomisierte Studie. Der bilaterale stufenweise Ansatz beinhaltet die Behandlung des schweren Emphysems durch das Verabreichen von Dampf in zwei Sitzungen anstelle von nur einer. Bei jeder Behandlung wird/werden nur 1-2 Segment(e) des Oberlappen bedampft, was das behandelte Volumen reduziert und die erwartete inflammatorische Response pro Sitzung vermindert. Zwischen den Behandlungen sorgt ein 3-Monats-Intervall dafür, dass genug Zeit für das Verheilen und die Lungenvolumenreduktion vorhanden ist. Der Dampf wird für 3-10 Sekunden mit einer maximalen Energie von 8,5 cal/g Gewebemasse (Range 7,5-8,5 cal/g) appliziert. Wegen der kürzeren Behandlungszeit von etwa 10 Minuten, ist auch eine Durchführung in Lokalanästhesie möglich.

Die Vorteile des STEP-UP Protokolls sind wie folgt:

- Verbessertes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil
- Reduziertes behandeltes Volumen pro Sitzung
- Erhöhtes behandeltes Gesamtvolumen pro Patient
- Die erkranktesten Segmente des Oberlappen werden behandelt
- Reduzierte Behandlungszeit (etwa 10 Minuten pro Sitzung verglichen mit 30 Minuten pro Behandlung)
- Höhere Flexibilität durch Lokalanästhesie

Die STEP-UP Studie schließt Patienten mit oberlappenbetontem schwerem Emphysem ein. Der NETT trial hatte gezeigt, dass es eine bessere Patientenresponse gab, wenn beide Lungen behandelt wurden⁵, und die meisten Patienten haben eine bilaterale Erkrankung. Während jeder einzelnen Sitzung ist das behandelte Lungenvolumen signifikant niedriger als in der VAPOR Studie. Durch die Behandlung eines geringeren Volumen (Masse), verringert sich auch die Gesamtenergie der Ablation für jede Sitzung der Prozedur.

3 Pu, J., Wang, Z., Gu, S., Fuhrman, C., Leader, J. K., Meng, X., ... Sclurba, F. C. (2014). Pulmonary fissure integrity and collateral ventilation in COPD patients. *PLoS ONE*, 9(5), 1–6. doi:10.1371/journal.pone.0096631

4 Gompelmann, D., Eberhardt, R., & Herth, F. J. F. (2013). Collateral ventilation. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 85(6), 515–20. doi:10.1159/000348269

5 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003; 348(21):2059-2073.

G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015

Klinische Daten scheinen zu zeigen, dass die Reduktion der Gesamtenergie und des behandelten Gesamtvolumen einen Prediktor für unerwünschte Ereignisse darstellt; daher werden beide Parameter signifikant verringert, um die Patientensicherheit für jede Behandlung zu erhöhen und um den höchsten Benefit für die Patienten nach einer sicheren zweiten Behandlung zu erreichen.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils der STEP UP Studie bis 28. Januar 2015

Zum Zeitpunkt dieser Stellungnahme ist die Rekrutierung der Step-up-Studie mit n = 69 Patienten (2:1 Kontrollgruppe) abgeschlossen. In der Studien-Behandlungsgruppe sind alle Erst- und Zweitbehandlungen durchgeführt worden. Die Monitorierung von unerwünschten Ereignissen durch das unabhängige „Data Safety Monitoring Board“ zeigt ein positives Sicherheitsprofil. Das 12 Monats Studien Follow-up wird im September 2015 abgeschlossen sein. Derzeit stehen in der kontrolliert verblindeten Studie noch keine Wirksamkeitsdaten zur Verfügung.

Vergleich zu den alternativen Therapieverfahren

Neben der Minderung der Risiken für Patienten wollen wir mit der STEP-UP Studie, den klinischen Nutzen von InterVapor im Vergleich zu alternativen Therapieverfahren erörtern. Die Tabelle 1 fasst die verschiedenen Behandlungsmethoden, welche für Patienten mit schwerem Emphysem derzeit zu Verfügung stehen, zusammen:

Tabelle 1: Vergleich der alternativen Therapieoptionen für Patienten mit schwerem Emphysemleiden

	Vapor Ablation	Chirurgische-LVRS/ Lungentransplantation	Endobronchiale Ventile	Schaum	Coils
Wirkenachnis mus	Gewebeablation + Remodulation des Gewebes	Gewebeentfernung	Atelektasenbildung (durch Verschluss des Atemweges)	Atemwegs-Blockierung+ Remodulation	Einheitliche Lungengewebs-Einziehung
Betroffenes Gewebe	Die selektiv am stärksten überblähten Lungensegmente	Teilweise / Vollständige Lungenlappen Resektion	Gesamter Lungenlappen wird therapiert, alle Segmente	Subsegmentales Lungengewebe	Gesamte Lunge
Invasivität	gering	hoch	gering	gering	gering
Implantate	keine	keine	entfernbar	dauerhaft	dauerhaft
Zusätzliche Vorteile	sehr kurze Behandlungsdauer / Anästhesiedauer Segment spezifische Therapie	hoher Lungenvolumenreduktionsgrad	reversibel	irreversibel	irreversibel
Patienten-benefit / Verbesserung (Änderung nach 6 Mon.)	Δ SGRQ: -14 ± 2.4 Δ FEV ₁ (%): +17%	See Figure 3 (No SGRQ data for this trial. Used another QOL tool.)	Δ SGRQ: -5 ± 14 Δ FEV ₁ (%): $+7 \pm 20$	Δ SGRQ: -7.5 ± 14.4 Δ FEV ₁ (%): $+10.0 \pm 19.8\%$	Δ SGRQ: -14.9 ± 12.1 Δ FEV ₁ (%): $+14.9 \pm 17.0\%$
Nachteile im Vergleich zu InterVapor		Lange Anästhesie Sehr invasiv	70% der Lungen Fissuren unvollständig, daher nicht behandelbar (Kollaterale Ventilation)	Gesamtsegmente können nicht behandelt werden Lange Behandlungszeit/ Anästhesiedauer könnte sich auf	$\geq 75\%$ Lungengewebszerstörung ist eine Kontraindikation Die Behandlung wirkt ebenso auf gesundes Gewebe

G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015

			nicht Segment-spezifisch, könnte sich auf funktionsfähiges Gewebe auswirken	funktionsfähiges Gewebe auswirken	Lange Behandlungszeit/ Anästhesiedauer nicht Segment-spezifisch
Studiename	VAPOR ⁶	NETT ⁷	VENT ⁸	Treatment of Advanced Emphysema with Emphysematous Lung Sealant (AeriSeal [®]) ⁹	Evaluation of the PneumRx Lung Volume Reduction Coil to Treat Emphysema ¹⁰
Hauptkomplikationen	keine	pulmonale und cardiovasculäre Morbidität ¹¹	keine	keine	keine
Geringfügige Komplikationen	Exazerbation, Pneumonie, Infektion des unteren Respirationstraktes, Hämoptysen, Entzündungsreaktion, Pseudomonas im Sputum	Kardiale Arrhythmien, Pneumonie, Tracheotomie ¹¹	Hämoptysen, Pneumonie, COPD Exazerbation, Pneumothorax	Einfließen von Material vom Verabreichungsort ins Zentrum der Atemwege, erhöhte Entzündungsmarker, Atemnot, Leukozytose, Infiltrate in Röntgenaufnahme des Thorax, Brustschmerzen, COPD-Exazerbationen	Pneumothorax, Pneumonie, COPD Exazerbation, Brustschmerz, milde Hämoptysen (<5 ml)

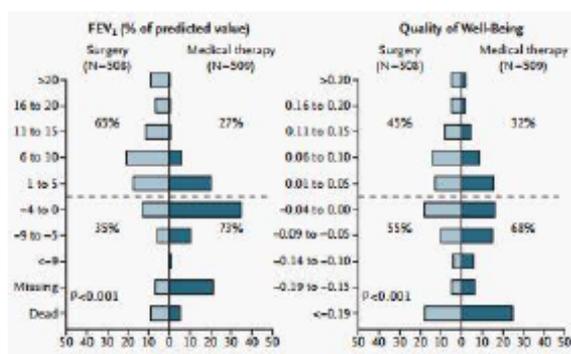


Abb. 3 – Patient Benefit/Improvement during NETT Trial⁷

6 Snell G et al. Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation Therapy in the Management of Heterogeneous Emphysema. Eur Respir J 2012; 39: 1326-1333.

7 The National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003;348(21):2059-2073.

8 Herth FJF, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012; 39: 1334-1342.

9 Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B, Magnussen H, Ernst A, and Eberhardt R. Treatment of Advanced Emphysema with Emphysematous Lung Sealant (AeriSeal[R]). Respiration: 11, 2011.

10 Slebos D-J, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. Chest 2012; 142(3):574-582

11 Gerard J. Criner, Francis Cordova, Alice L. Sternberg, Fernando J. Martinez Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(8): 881-893.

G-ba Uptake Medical Statement January 28, 2015

Zusammenfassend zeigt aus den folgenden Gründen die InterVapor Behandlung im Vergleich zu anderen Behandlungen weniger Risiko;

- Minimal-invasiv und daher für chirurgische ungeeignete Kandidaten (LVRS und Lungentransplantation) verfügbar;
- Bietet eine spezifische Behandlung der erkrankten Segmente
- Kürzeste Behandlungsdauer und damit kurze Anästhesiedauer
- Kein Risiko Implantat-assoziiertes Komplikationen
- Volumenreduktion bei Vorhandensein von unvollständigen Lungenfissuren; ermöglicht ein wirksames stufenweises Vorgehen

Zusammenfassung InterVapor

Die Vaporbehandlung ist eine implantatfreie minimal-invasive Technik zur Erzielung einer Lungenvolumenreduktion bei Emphysepatienten. Die klinische Studie VAPOR Trial zeigte ein positives Sicherheitsprofil, mit folgenden signifikanten klinischen Relevanzen in einer verbesserten Lungenfunktion mit 17% FEV1 und einer Verbesserung der Lebensqualität mit einem Anstieg um 14% SGRQ. Ferner wurden eine klinisch bedeutsame Responderrate beim 6 Minuten Gehstest und dem MMRC (Dyspnoe-Score) aufgezeigt. Es wird erwartet, dass die Ergebnisse der STEP-UP Studie ähnlich oder besser als die Ergebnisse der VAPOR-Studie sind.

Die Vaporablation ist eine neuartige Intervention für Patienten mit Emphysem, welche geeignet ist, das Leben der meisten Emphysem-Patienten zu verbessern. Die Behandlung ermöglicht eine Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit kollateraler Ventilation, bei geringen Lungengewebsdichten oder unvollständigen Fissuren. Die VAPOR Studie zeigte auf, dass 83% der Patienten nach sechs Monaten eine klinisch bedeutsame Verbesserung in entweder FEV1 von SGRQ haben.

IV Gesamtliteraturliste

American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS). Standard for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. New York (USA): ATS, 2004;
<http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Anderson,B., Conner,K., Dunn,C., Kerestes,G., Lim,K., Myers,C., Olson,J., Raikar,S., Schultz,H., Setterlund,L. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Health Care Guideline. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2013;
https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Argula,R.G., Strange,C., Ramakrishnan,V., Goldin,J. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. Chest 2013; 144 (5): 1578-86.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Badreichenhaller Forschungsanstalt für Krankheiten der Atmungsorgane. Die interventionelle Therapie des Lungenemphysems. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2014; 40 (7).

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Bandyopadhyay,S., Henne,E., Gupta,A., Barry,R., Snell,G., Strange,C., Herth,F.J. Segmental approach to lung volume reduction therapy for emphysema patients. Respiration 2015; 89 (1): 76-81.

Einschätzung Uptake Medical

Barnes,P.J., Celli,B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33 (5): 1165-85.

Einschätzung Pulmonx

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 2014; ePub ahead of Print.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Benzo,R. Lung volume reduction surgery: nonpharmacological approach. Curr Opin Anaesthesiol 2011; 24 (1): 44-8.

Einschätzung Pulmonx

Bloch,K.E., Russi,E.W., Weder,W. Patient selection for lung volume reduction surgery: is outcome predictable? Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14 (4): 371-80.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Bloch,K.E., Georgescu,C.L., Russi,E.W., 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): 845-54.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Blough,D.K., Ramsey,S., Sullivan,S.D., 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.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Brantigan,O.C. The surgical treatment of pulmonary emphysema. W V Med J 1954; (5): 283-5.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Breuer,J., Nachtnebel,A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem. Systematischer Review (3. Update 2014). Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, 2014.

Einschätzung PneumRx

Browning,R.F., Parrish,S., Sarkar,S., Krinsky,W., Turner,J.F. Jr., Zarogoulidis,K., Kougioumtzi,I., Dryllis,G., Kioumis,I., Pitsiou,G., Machairiotis,N., Katsikogiannis,N., Courcousakis,N., Madesis,A., Diplaris,K., Karaiskos,T., Zarogoulidis,P. Bronchoscopic interventions for severe COPD. J Thorac Dis 2014; 6 (Suppl 4): S407-S415.

Einschätzung Uptake Medical

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD, Version 1.9 vom Januar 2012 basierend auf der Fassung vom Februar 2006 (AWMF-Nr. nvl/003). Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2012;

<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf>, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Bundesverband der Pneumologen (BdP), Deutsche Lungenstiftung. Lungenemphysem - Häufigkeit. Heidenheim (GER): BdP; <http://www.lungenaerzte-im-netz.de/lin/linkkrankheit/show.php3?p=1&id=18&nodeid=22>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Casanova,C., Cote,C., de Torres,J.P., Aguirre-Jaime,A., Marin,J.M., Pinto-Plata,V., Celli,B.R.

Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171 (6): 591-7.

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Celli,B.R., Cote,C.G., Marin,J.M., Casanova,C., Montes de,O.M., Mendez,R.A., Pinto,P., V, Cabral,H.J. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350 (10): 1005-12.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey raw data. Atlanta (USA): CDC, 2010;
<http://www.cdc.gov/nchs/nhds.htm>, Zugriff am 02.02.2015.

Einschätzung Pulmonx

Chandra,D., Lipson,D.A., Hoffman,E.A., Hansen-Flaschen,J., Scirba,F.C., Decamp,M.M., Reilly,J.J., Washko,G.R. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182 (7): 937-46.

Einschätzung PneumRx

Clark,S.J., Zoumot,Z., Bamsey,O., Polkey,M.I., Dusmet,M., Lim,E., Jordan,S., Hopkinson,N.S. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. Clin Med 2014; 14 (2): 122-7.

Einschätzung Pulmonx

Cooper,J.D., Patterson,G.A., Sundaresan,R.S., Trulock,E.P., Yusen,R.D., Pohl,M.S., Lefrak,S.S. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112 (5): 1319-29.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Criner,G.J., Cordova,F.C., Furukawa,S., Kuzma,A.M., Travaline,J.M., Leyenson,V., O'Brien,G.M. 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): 2018-27.

Einschätzung PneumRx

Criner,G.J., Belt,P., Sternberg,A.L., Mosenifar,Z., Make,B.J., Utz,J.P., Scirba,F. Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise. Chest 2009; 135 (5): 1268-79.

Einschätzung Pulmonx

Criner,G.J., Mamary,A.J. Lung volume reduction surgery and lung volume reduction in advanced emphysema: who and why? Semin Respir Crit Care Med 2010; 31 (3): 348-64.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Criner,G.J., Cordova,F., Sternberg,A.L., Martinez,F.J. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184 (8): 881-93.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Criner,G.J., Cordova,F., Sternberg,A.L., Martinez,F.J. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184 (7): 763-70.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Davey,C., Zoumot,Z., McNulty,W., Jordan,S., Carr,D.H., Rubens,M., Hansell,D., Polkey,M.I., Shah,P.L., Hopkinson,N.S. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (BeLieVeR- HIFi); ERS International Congress 2014, Abstract 1773. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Davey,C., Zoumot,Z., Jordan,S., Carr,D.H., Polkey,M.I., Shah,P.L., Hopkinson,N.S. 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): 288-90.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

DeCamp,M.M., Jr., McKenna,R.J., Jr., Deschamps,C.C., Krasna,M.J. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality, and morbidity. Proc Am Thorac Soc 2008; 5 (4): 442-6.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Deslee,G., Blaas,S., Gesierich,W., Herth,F., Hetzel,J., Marquette,C.H., Pfeifer,M., Stanzel,F., Witt,C., Slebos,D.J. Lung volume reduction coil (LVRC) treatment is safe and effective in heterogeneous and homogeneous emphysema. Eur Respir J 2013; 42 (Suppl 57): 2289.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Deslee,G., Klooster,K., Hetzel,M., Stanzel,F., Kessler,R., Marquette,C.H., Witt,C., Blaas,S., Gesierich,W., Herth,F.J., Hetzel,J., van Rikxoort,E.M., Slebos,D.J. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. Thorax 2014; 69 (11): 980-6.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Lungentransplantation. Frankfurt am Main (GER): DSO; <http://www.dso.de/organspende-und-%20transplantation/transplantation/lungentransplantation.html>, Zugriff am 01.02.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Diaz,P.T., Bruns,A.S., Ezzie,M.E., Marchetti,N., Thomashow,B.M. Optimizing bronchodilator therapy in emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008; 5 (4): 501-5.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Eberhardt,R., Gompelmann,D., Schuhmann,M., Heussel,C.P., Herth,F.J. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. Chest 2012; 142 (4): 900-8.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Emery,M.J., Eveland,R.L., Eveland,K., Couetil,L.L., Hildebrandt,J., Swenson,E.R. Lung volume reduction by bronchoscopic administration of steam. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (10): 1282-91.

Einschätzung Uptake Medical

Fiorelli,A., Petrillo,M., Vicidomini,G., Di Crescenzo,V.G., Frongillo,E., De,F.A., Rotondo,A., Santini,M. 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): 246-55.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Fishman,A., Martinez,F., Naunheim,K., Piantadosi,S., Wise,R., Ries,A., Weinmann,G., Wood,D.E. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348 (21): 2059-73.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Fruchter,O., Fridel,L., Kramer,M.R. The pathological features of bronchoscopic lung volume reduction using sealant treatment assessed in lung explants of patients who underwent lung transplantation. *Respiration* 2013; 86 (2): 143-4.

Einschätzung Pulmonx

Gasparini,S., Zuccatosta,L., Bonifazi,M., Bolliger,C.T. Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration* 2012; 84 (3): 250-63.

Einschätzung Pulmonx

Geddes,D., Davies,M., Koyama,H., Hansell,D., Pastorino,U., Pepper,J., Agent,P., Cullinan,P., MacNeill,S.J., Goldstraw,P. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343 (4): 239-45.

Einschätzung PneumRx

Gelb,A.F., Zamel,N., McKenna,R.J., 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): 945-51.

Einschätzung PneumRx

Geldmacher,H., Biller,H., Herbst,A., Urbanski,K., Allison,M., Buist,A.S., Hohlfeld,J.M., Welte,T. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133 (50): 2609-14.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 11 der Elften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV) vom 22. Dezember 2004: Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, Teil II: COPD. Siegburg (GER): G-BA, 2004; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1011/2009-10-15-DMP-COPD_Anf.pdf?, Zugriff am 21.01.2015

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1674/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_BAnz.pdf, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acridiniumbromid vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA, 2013; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2239/2013-03-21_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid_TrG.pdf, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Gesierich,W., Kraft,M., Behr,J. Pneumothorax in treatment of severe emphysema with endobronchial valves. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Gillissen,A., Welte,T. Weißbuch Lunge 2014 – Herausforderungen, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze – Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Frisch Texte Verlag, 2014. Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Leuven (BEL): GOLD, 2014; http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015). Leuven (BEL): GOLD, 2015; http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Goldstein,R.S., Todd,T.R., Guyatt,G., Keshavjee,S., Dolmage,T.E., van,R.S., Krip,B., Maltais,F., LeBlanc,P., Pakhale,S., Waddell,T.K. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58 (5): 405-10.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Gompelmann,D., Eberhardt,R., Michaud,G., Ernst,A., Herth,F.J. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010; 80 (5): 419-25.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gompelmann,D., Eberhardt,R., Goldin,J., Slebos,D.J., Gesierich,W., Pfeifer,M., Herth,F.J. Endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Coil-Implantation bei Patienten mit schwerem heterogenem Lungenemphysem und inkompletten Fissuren: eine retrospektive Analyse. *Pneumologie* 2012; 66: 428.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gompelmann,D., Eberhardt,R., Ernst,A., Hopkins,P., Egan,J., Stanzel,F., Valipour,A., Wagner,M., Witt,C., Baker,K.M., Gotfried,M.H., Kesten,S., Snell,G., Herth,F.J. The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013; 86 (4): 324-31.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F.J. Endoscopic lung volume reduction. A European perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (6): 657-66.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Uptake Medical

Gompelmann,D., Eberhardt,R., Slebos,D.J., Brown,M.S., Abtin,F., Kim,H.J., Holmes-Higgin,D., Radhakrishnan,S., Herth,F.J., Goldin,J. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19 (4): 524-30.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gompelmann,D., Herth,F.J., Slebos,D.J., Valipour,A., Ernst,A., Criner,G.J., Eberhardt,R. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014; 87 (6): 485-91.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F. Endoskopische Lungenvolumenreduktion bei COPD - eine kritische Bestandsaufnahme. [Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review.]. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (49): 827-33.

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F.J. Technology update: bronchoscopic thermal vapor ablation for managing severe emphysema. *Med Devices (Auckl)* 2014; 7: 335-41.

Einschätzung Uptake Medical

Gompelmann,D., Herth,F.J., Heussel,C.P., Hoffman,H., Dienemann,H., Eberhard,R. Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie. *Pneumologie* 2014; 68 V454.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1368025>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Gorman,R.B., McKenzie,D.K., Butler,J.E., Tolman,J.F., Gandevia,S.C. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 (10): 1259-66.

Einschätzung PneumRx

Grosse,U., Hetzel,J., Gundel,L., Gatidis,S., Syha,R., Schabel,C., Springer,F., Horger,M. 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): 779-85.

Einschätzung Pulmonx

Halbert,R.J., Natoli,J.L., Gano,A., Badamgarav,E., Buist,A.S., Mannino,D.M. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28 (3): 523-32.

Einschätzung Pulmonx

Hartman,J.E., Boezen,H.M., Heintzbergen,S., de Greef,M.H., Klooster,K., Ten Hacken,N.H., Slebos,D.J. Daily physical activity after bronchoscopic lung volume reduction: a pilot study. *Eur Respir J* 2012; 40 (6): 1566-7.

Einschätzung Pulmonx

Hartman,J.E., Klooster,K., Gortzak,K., Ten Hacken,N.H., Slebos,D.J. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respi-*

rology 2015; 20 (2): 319-26.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Haussinger,K., Ballin,A., Becker,H.D., Bolcskei,P., Dierkesmann,R., Dittrich,I., Frank,W., Freitag,L., Gottschall,R., Guschall,W.R., Hartmann,W., Hauck,R., Herth,F., Kirsten,D., Kohlhauf,M., Kreuzer,A., Loddenkemper,R., Macha,N., Markus,A., Stanzel,F., Steffen,H., Wagner,M. Empfehlungen zur Sicherung der Qualität in der Bronchoskopie - Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der EndoskopieSektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [Recommendations for quality standards in bronchoscopy]. *Pneumologie* 2004; 58 (5): 344-56.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Henne,E., Anderson,J.C., Barry,R., Kesten,S. Thermal effect of endoscopic thermal vapour ablation on the lung surface in human ex vivo tissue. *Int J Hyperthermia* 2012; 28 (5): 466-72.

Einschätzung Uptake Medical

Henne,E., Anderson,J.C., Lowe,N., Kesten,S. Comparison of human lung tissue mass measurements from ex vivo lungs and high resolution CT software analysis. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 18.

Einschätzung Uptake Medical

Henne,E., Kesten,S., Herth,F.J. Evaluation of energy in heated water vapor for the application of lung volume reduction in patients with severe emphysema. *Respiration* 2013; 85 (6): 493-9.

Einschätzung Uptake Medical

Henne,E., Barry,R., Mest,R., Snell,G. Sequential vapour ablation of adjacent segments in canine lung. *Int J Hyperthermia* 2014; 30 (4): 266-70.

Einschätzung Uptake Medical

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. In: B14. For your eyes only: New insights into volume reduction. *American Thoracic Society* 2014; A2432.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Herth,F.J., Eberhard,R., Gompelmann,D., Slebos,D.J., Ernst,A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4 (4): 225-31.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Herth,F.J., Gompelmann,D., Ernst,A., Eberhardt,R. Endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2010; 79 (1): 5-13.

Einschätzung Uptake Medical

Herth,F.J., Eberhard,R., Ernst,A., Snell,G., Ficker,J.H., Wagner,M., Tuck,S.A., Schmidt,B. The Efficacy Of Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) In Patients With Upper Lobe Emphysema: The Impact Of Heterogeneity Of Disease. American Thoracic Society International Conference Abstracts: C102. What's new in interventional pulmonary: Ebus and more. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 (Meeting Abstracts); http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A5167, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Herth,F.J., Gompelmann,D., Stanzel,F., Bonnet,R., Behr,J., Schmidt,B., Magnussen,H., Ernst,A., Eberhardt,R. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal(R)). *Respiration* 2011; 82 (1): 36-45.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Herth,F.J., Noppen,M., Valipour,A., Leroy,S., Vergnon,J.M., Ficker,J.H., Egan,J.J., Gasparini,S., Agusti,C., Holmes-Higgin,D., Ernst,A. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39 (6): 1334-42.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Herth,F.J., Ernst,A., Baker,K.M., Egan,J.J., Gotfried,M.H., Hopkins,P., Stanzel,F., Valipour,A., Wagner,M., Witt,C., Kesten,S., Snell,G. 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.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Herth,F.J., Eberhardt,R., Gompelmann,D., Ficker,J.H., Wagner,M., Ek,L., Schmidt,B., Slebos,D.J. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013; 41 (2): 302-8.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Hetzel,M., Bartscher,E., Merk,T., Muradov,A., Willems,P., Veitshans,S., Philipp,A. Reversibilität der Implantation von RePneu Coils. Pneumologie 2013; 67: 314.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Hien,P. Praktische Pneumologie. Heidelberg (GER): Springer 2012.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Hillerdal,G., Lofdahl,C.G., Strom,K., Skoogh,B.E., Jorfeldt,L., Nilsson,F., Forslund-Stiby,D., Ranstam,J., Gyllstedt,E. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. Chest 2005; 128 (5): 3489-99.

Einschätzung PneumRx

Holaira. Technologie. Plymouth (USA): Holaira; <http://holaira.com/de/technology/>, Zugriff am 12.01.2015.

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Holguin,F., Folch,E., Redd,S.C., Mannino,D.M. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. Chest 2005; 128 (4): 2005-11.

Einschätzung Pulmonx

Hopkins,P., Herth,F., Snell,G., Baker,K., Witt,C., Gotfried,M., Valipour,A., Wagner,M., Stanzel,F., Egan,J., Kesten,S., Ernst. Associations among one-year efficacy outcomes following endoscopic thermal vapor ablation (InterVapor™) for heterogeneous emphysema. Eur Respir J 2012; 40 (Suppl 56): 4725.

Einschätzung Uptake Medical

Hopkinson,N.S., Kemp,S.V., Toma,T.P., Hansell,D.M., Geddes,D.M., Shah,P.L., Polkey,M.I. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. Eur Respir J 2011; 37 (6): 1346-51.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Hornemann,K., Gompelmann,D., Herth,F., Heussel,C.P., 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.

Einschätzung Pulmonx

Hovda,J., Bellinger,C., Miles,M. Review of Endoscopic Lung Volume Reduction Interventions. Clinical Pulmonary Medicine 2014; 21 (5): 197-204.

Einschätzung Uptake Medical

Huang,W., Wang,W.R., Deng,B., Tan,Y.Q., Jiang,G.Y., Zhou,H.J., He,Y. 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.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Iftikhar,I.H., McGuire,F.R., Musani,A.I. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis. Chron Respir Dis 2014; 11 (4): 237-45.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Iftikhar,I.H., McGuire,F.R., Musani,A.I. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 481-91.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP COPD. Köln (GER): IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Umeclidinium/Vilanterol - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln (GER): IQWiG, 2014; https://www.iqwig.de/download/A14-22_Umeclidinium-Vilanterol_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Johannessen,A., Skorge,T.D., Bottai,M., Grydeland,T.B., Nilsen,R.M., Coxson,H., Dirksen,A., Omenaas,E., Gulsvik,A., Bakke,P. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187 (6): 602-8.

Einschätzung Pulmonx

Jones,P.W. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD 2005; 2 (1): 75-9.

Einschätzung PneumRx

Jones,P.W., Harding,G., Berry,P., Wiklund,I., Chen,W.H., Kline,L.N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34 (3): 648-54.

Einschätzung Pulmonx

Kesten,S., Anderson,J.C., Tuck,S.A. Rationale for the development and the mechanism of action of endoscopic thermal vapor ablation (InterVapor) for the treatment of emphysema. J Bronchology Interv Pulmonol 2012; 19 (3): 237-45.

Einschätzung Uptake Medical

Klooster,K., Ten Hacken,N.H., Franz,I., Kerstjens,H.A., van Rikxoort,E.M., Slebos,D.J. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014; 88 (2): 116-25.

Einschätzung Dr. Schwick

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Koenigkam-Santos,M., Puderbach,M., Gompelmann,D., Eberhardt,R., Herth,F., Kauczor,H.U., Heussel,C.P. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012; 81 (12): 4161-6.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Koenigkam-Santos,M., de Paula,W.D., Owsijewitsch,M., Wielputz,M.O., Gompelmann,D., Schlemmer,H.P., Kauczor,H.U., Heussel,C.P., Puderbach,M. Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects. *Eur J Radiol* 2013; 82 (12): 2365-70.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Kontogianni,K., Gerovasili,V., Gompelmann,D., Schuhmann,M., Heussel,C.P., Herth,F.J., Eberhardt,R. 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.

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Kontogianni,K., Gerovasili,V., Gompelmann,D., Schuhmann,M., Kaukel,P., Heussel,C.P., Herth,F., Eberhardt,R. 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).

Einschätzung PneumRx

Kramer,M.R., Refaely,Y., Maimon,N., Rosengarten,D., Fruchter,O. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012; 142 (5): 1111-7.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Kramer,M.R., 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): 1677-80.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Lee,H.J., Shojaee,S., Sterman,D.H. Endoscopic lung volume reduction. An American perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (6): 667-79.

Einschätzung Uptake Medical

Lynes,D. The Management of COPD In Primary and Secondary Care. Keswick (GBR): M&K Update 2007.

Einschätzung PneumRX

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Magnussen,H., Kramer,M.R., Kirsten,A.M., Marquette,C., Valipour,A., Stanzel,F., Bonnet,R., Behr,J., Fruchter,O., Refaely,Y., Eberhardt,R., Herth,F.J. Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012; 67 (4): 302-8.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Makita,H., Nasuhara,Y., Nagai,K., Ito,Y., Hasegawa,M., Betsuyaku,T., Onodera,Y., Hizawa,N., Nishimura,M. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62 (11): 932-7.

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Marchetti,N., Krahnke,J., Kaufman,T., Chandra,D., Herth,F., Shah,P.L., Slebos,D.J., Dass,F., Sciurba,F., Criner,G. 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).

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Martinez,F.J., de Oca,M.M., Whyte,R.I., Stetz,J., Gay,S.E., Celli,B.R. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (6): 1984-90.

Einschätzung PneumRx

Martinez,F.J., Foster,G., Curtis,J.L., Criner,G., Weinmann,G., Fishman,A., Decamp,M.M., Benditt,J., Sciurba,F., Make,B., Mohsenifar,Z., Diaz,P., Hoffman,E., Wise,R. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (12): 1326-34.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Matthys,H., Seeger,W. Klinische Pneumologie. Heidelberg (GER): Springer 2008.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

McDonough,J.E., Yuan,R., Suzuki,M., Seyednejad,N., Elliott,W.M., Sanchez,P.G., Wright,A.C., Gefter,W.B., Litzky,L., Coxson,H.O., Pare,P.D., Sin,D.D., Pierce,R.A., Woods,J.C., McWilliams,A.M., Mayo,J.R., Lam,S.C., Cooper,J.D., Hogg,J.C. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365 (17): 1567-75.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

McKenna,R.J., Jr., Benditt,J.O., DeCamp,M., Deschamps,C., Kaiser,L., Lee,S.M., Mohsenifar,Z., Piantadosi,S., Ramsey,S., Reilly,J., Utz,J. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127 (5): 1350-60.

Einschätzung Pulmonx

McNulty,W., Zoumot,Z., Kemp,S., Caneja,C., hah,P.L. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation (BIABI) for the treatment of severe bullous emphysema. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Miller,J.D., Malthaner,R.A., Goldsmith,C.H., Goeree,R., Higgins,D., Cox,P.G., Tan,L., Road,J.D. 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): 314-20.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Mineo,T.C., Ambrogi,V., Pompeo,E., Elia,S., Mineo,D., Bollero,P., Nofroni,I. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. Eur Respir J 2004; 23 (2): 275-80.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Mineo,T.C., 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): 1205-11.

Einschätzung Pulmonx

Mineshita,M., Slebos,D.J. Bronchoscopic interventions for chronic obstructive pulmonary disease.

Respirology 2014; 19 (8): 1126-37.

Einschätzung Uptake Medical

Miravittles,M., Soler-Cataluna,J.J., Calle,M., Molina,J., Almagro,P., Quintano,J.A., Riesco,J.A., Trigueros,J.A., Pinera,P., Simon,A., Lopez-Campos,J.L., Soriano,J.B., Ancochea,J. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol 2012; 48 (7): 247-57.

Einschätzung Pulmonx

Murray,C.J., Lopez,A.D. Measuring the global burden of disease. N Engl J Med 2013; (369): 448-57.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1201534>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). National Emphysema Treatment Trial (NETT): Evaluation of Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema. Bethesda (USA): NHLBI;

<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/resources/lung/national-emphysema-treatment-trial>, Zugriff am 21.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung volume reduction surgery for advanced emphysema, IPG114. London (GBR): NICE, 2005;

<http://www.nice.org.uk/guidance/ipg114/resources/guidance-lung-volume-reduction-surgery-for-advanced-emphysema-pdf>, Zugriff am 30.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial

update), CG101. London (GBR): NICE, 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/cg101-chronic-obstructive-pulmonary-disease-update-full-guideline2>, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema, IPG465. London (GBR): NICE, 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg465/resources/guidance-insertion-of-endobronchial-valves-for-lung-volume-reduction-in-emphysema-pdf>, Zugriff am 26.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema, GID-IP1183. London (GBR): NICE, 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>, Zugriff am 30.01.2015.

Einschätzung Pulmonx

Naunheim,K.S., Wood,D.E., Krasna,M.J., DeCamp,M.M., Jr., Ginsburg,M.E., McKenna,R.J., Jr., Criner,G.J., Hoffman,E.A., Sternberg,A.L., Deschamps,C. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131 (1): 43-53.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). InterVapor® System for the treatment of severe emphysema. Birmingham (GBR): NIHR HSC, 2014; <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/intervapor-system-for-the-treatment-of-severe-emph>, Zugriff am 02.02.2015.

Einschätzung Pulmonx

Ninane,V., Geltner,C., Bezzi,M., Foccoli,P., Gottlieb,J., Welte,T., Seijo,L., Zulueta,J.J., Munavvar,M., Rosell,A., Lopez,M., Jones,P.W., Coxson,H.O., Springmeyer,S.C., Gonzalez,X. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. Eur Respir J 2012; 39 (6): 1319-25.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

O'Reilly,J., Jones,M.M., Parnham,J., Lovibond,K., Rudolf,M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. BMJ 2010; 340: c3134.

Einschätzung Pulmonx

Park,T.S., Hong,Y., Lee,J.S., Lee,S.M., Seo,J.B., Oh,Y.M., Lee,S.D., Lee,S.W. 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): 1404-10.

Einschätzung Pulmonx

Pertl,D., Eisenmann,A., Holzer,U., Renner,A.T., Valipour,A. Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *GMS Health Technol Assess* 2014; 10: Doc01.

Einschätzung Pulmonx

Pertl,D., Eisenmann,A., Holzer,U., Renner,A.T. Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem. Köln (GER): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Pietzsch,J.B., Garner,A., Herth,F.J. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88 (5): 389-98.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

PneumRx. RePneu® Coil-System Bedienungsanleitung. Braunfels (GER): MPS Medical Product Service; <http://www.pneumrx.com/prx-uploads/instructions/LBL0139-DE.F-German-RePneu-IFU1.pdf>,

Zugriff am 28.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Pompeo,E., Marino,M., Nofroni,I., Matteucci,G., Mineo,T.C. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Pulmonary Emphysema Research Group. Ann Thorac Surg* 2000; 70 (3): 948-53.

Einschätzung PneumRx

Pompeo,E., Rogliani,P., Tacconi,F., Dauri,M., Saltini,C., Novelli,G., Mineo,T.C. Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143 (1): 47- 54.

Einschätzung PneumRx

Pompeo,E. Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema Treatment: State-of-the-Art and Perspectives. *ISRN Pulmonology* 2014; 17.

Einschätzung PneumRx

Pompeo,E. Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema Treatment: State-of-the-Art and Perspectives. *Ann Transl Med* 2014; 106 (2): 11.

Einschätzung Pulmonx

Puhan,M.A., Chandra,D., Mosenifar,Z., Ries,A., Make,B., Hansel,N.N., Wise,R.A., Scirba,F. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37 (4): 784-90.

Einschätzung PneumRx

Pulmonx. Pulmonx® acquires assets of Aeris Therapeutics, expanding the Company's treatment options for COPD patients. Redwood City (USA): Pulmonx, 2015; https://pulmonx.com/wp-content/uploads/L02_PX00715_PressReleases_Aeris_Languages_English.pdf, Zugriff am 13.01.2015.

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Ramsey,S.D., Berry,K., Etzioni,R., Kaplan,R.M., Sullivan,S.D., Wood,D.E. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. N Engl J Med 2003; 348 (21): 2092-102.

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Ramsey,S.D., Shroyer,A.L., Sullivan,S.D., Wood,D.E. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. Chest 2007; 131 (3): 823-32.

Einschätzung Pulmonx

Refaely,Y., Dransfield,M., Kramer,M.R., Gotfried,M., Leeds,W., McLennan,G., Tewari,S., Krasna,M., Criner,G.J. Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. Eur Respir J 2010; 36 (1): 20-7.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Russi,E.W., Karrer,W., Brutsche,M., Eich,C., Fitting,J.W., Frey,M., Geiser,T., Kuhn,M., Nicod,L., Quadri,F., Rochat,T., Steurer-Stey,C., Stolz,D. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Swiss guidelines. Official guidelines of the Swiss Respiratory Society. Respiration 2013; 85 (2): 160-74.

Einschätzung Pulmonx

Schulman,R.a.B.I.S. Confronting COPD in America. Chicago (USA): American Lung Association, 2000; <http://www.lung.org/assets/documents/EXESUM.pdf>, Zugriff am 02.02.2015.

Einschätzung Pulmonx

Scirba,F.C., Rogers,R.M., Keenan,R.J., Slivka,W.A., Gorcsan,J., III, Ferson,P.F., Holbert,J.M., Brown,M.L., Landreneau,R.J. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. N Engl J Med 1996; 334 (17): 1095-9.

Einschätzung PneumRx

Scirba,F.C., Ernst,A., Herth,F.J., Strange,C., Criner,G.J., Marquette,C.H., Kovitz,K.L., Chiacchierini,R.P., Goldin,J., McLennan,G. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010; 363 (13): 1233-44.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Shah,P.L., Slebos,D.J., Cardoso,P.F., Cetti,E., Voelker,K., Levine,B., Russell,M.E., Goldin,J., Brown,M., Cooper,J.D., Sybrecht,G.W. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. Lancet 2011; 378 (9795): 997-1005.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Shah,P.L., Zoumot,Z., Singh,S., Bicknell,S.R., Ross,E.T., Quiring,J., Hopkinson,N.S., Kemp,S.V. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a random-

ised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1 (3): 233-40.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Shah,P.L., Herth,F.J. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014; 69 (3): 280-6.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Shavelle,R.M., Paculdo,D.R., Kush,S.J., Mannino,D.M., Strauss,D.J. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 137-48.

Einschätzung Pulmonx

Simoff,M.J., Diaz-Mendoza,J.I., Khan,A.Y., Bechara,R.I. Bronchoscopic lung volume reduction. *Clin Chest Med* 2013; 34 (3): 445-57.

Einschätzung Uptake Medical

Slebos,D.J., Klooster,K., Ernst,A., Herth,F.J., Kerstjens,H.A. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142 (3): 574-82.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Slebos,D.J., Klooster,K., Koegelenberg,C., Theron,J., Steyn,D., Mayse,M., Bolliger,C.T. Efficacy of targeted lung denervation in patients with moderate to severe COPD. *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Snell,G., Herth,F.J., Hopkins,P., Baker,K.M., Witt,C., Gotfried,M.H., Valipour,A., Wagner,M., Stanzel,F., Egan,J.J., Kesten,S., Ernst,A. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39 (6): 1326-33.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Snell,G.I., Holsworth,L., Borrill,Z.L., Thomson,K.R., Kalff,V., Smith,J.A., Williams,T.J. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003; 124 (3): 1073-80.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Snell,G.I., Hopkins,P., Westall,G., Holsworth,L., Carle,A., Williams,T.J. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88 (6): 1993-8.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Soler-Cataluna,J.J., Martinez-Garcia,M.A., Roman,S.P., Salcedo,E., Navarro,M., Ochando,R.

Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60 (11): 925-31.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Sterman,D.H., Mehta,A.C., Wood,D.E., Mathur,P.N., McKenna,R.J., Jr., Ost,D.E., Truwit,J.D., Diaz,P., Wahidi,M.M., Cerfolio,R., Maxfield,R., Musani,A.I., Gildea,T., Sheski,F., Machuzak,M., Haas,A.R., Gonzalez,H.X., Springmeyer,S.C. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79 (3): 222-33.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Toma,T.P., Hopkinson,N.S., Hillier,J., Hansell,D.M., Morgan,C., Goldstraw,P.G., Polkey,M.I., Geddes,D.M. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361 (9361): 931-3.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Tuck,S.A., Lopes-Berkas,V., Beam,S., Anderson,J.C. Bronchoscopic thermal vapor ablation in a canine model of emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 21-31.

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Uptake Medical. Dringender Außendienst-Sicherheitshinweis. Tustin (USA): Uptake Medical, 2012.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Valipour,A., Herth,F.J., Burghuber,O.C., Criner,G., Vergnon,J.M., Goldin,J., Sciruba,F., Ernst,A. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur*

Respir J 2014; 43 (2): 387-96.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Valipour,A., Slebos,D.J., de Oliveira,H.G., Eberhardt,R., Freitag,L., Criner,G.J., Herth,F.J. Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema--potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014; 87 (6): 513-21.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Valipour,A., Herth,F.J., Eberhardt,R., Shah,P.L., Gupta,A., Barry,R., Henne,E., Bandyopadhyay,S., Snell,G. Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 190.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Uptake Medical

Einschätzung Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Valipour,A., Pison,C., Kessler,R., Deslee,G. Bilateral targeted lung denervation in patients with COPD in a single procedure. *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58).

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

van der Molen,T., Willemse,B.W., Schokker,S., Ten Hacken,N.H., Postma,D.S., Juniper,E.F. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 13.

Einschätzung Pulmonx

van Rikxoort,E.M., Goldin,J.G., Galperin-Aizenberg,M., Abtin,F., Kim,H.J., Lu,P., van,G.B., Shaw,G., Brown,M.S. A method for the automatic quantification of the completeness of pulmonary fissures: evaluation in a database of subjects with severe emphysema. *Eur Radiol* 2012; 22 (2): 302-9.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Venuta,F., De,G.T., Rendina,E.A., Ciccone,A.M., Diso,D., Perrone,A., Parola,D., Anile,M., Coloni,G.F. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79 (2): 411-6.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Venuta,F., Anile,M., Diso,D., Carillo,C., De,G.T., D'Andrilli,A., Fraioli,F., Rendina,E.A., Coloni,G.F. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39 (5): 1084-9.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Einschätzung Prof. Dr. med. Martin Hetzel

Einschätzung Verband pneumologischer Kliniken

Vestbo,J., Hurd,S.S., Agusti,A.G., Jones,P.W., Vogelmeier,C., Anzueto,A., Barnes,P.J., Fabbri,L.M., Martinez,F.J., Nishimura,M., Stockley,R.A., Sin,D.D., Rodriguez-Roisin,R. 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): 347-65.

Einschätzung Pulmonx

Vogelmeier,C., Buhl,R., Criece,C.P., Gillissen,A., Kardos,P., Kohler,D., Magnussen,H., Morr,H., Nowak,D., Pfeiffer-Kascha,D., Petro,W., Rabe,K., Schultz,K., Sitter,H., Teschler,H., Welte,T., Wettengel,R., Worth,H. 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.

Einschätzung Dr. Lersch

Einschätzung Dr. Schwick

Votruba,J., Collins,J., Herth,F.J. Successful treatment of ventilator dependent emphysema with Chartis treatment planning and endobronchial valves. Int J Surg Case Rep 2011; 2 (8): 285-7.

Einschätzung Geschäftsführung Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Einschätzung Pulmonx

Weder,W., Tutic,M., Lardinois,D., Jungraithmayr,W., Hillinger,S., Russi,E.W., Bloch,K.E. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. Ann Thorac Surg 2009; 87 (1): 229-36.

Einschätzung Pulmonx

Wise,R.A., Drummond,M.B. The role of NETT in emphysema research. Proc Am Thorac Soc 2008; 5 (4): 385-92.

Einschätzung Pulmonx

Wood,D.E., Nader,D.A., Springmeyer,S.C., Elstad,M.R., Coxson,H.O., Chan,A., Rai,N.S., Mularski,R.A., Cooper,C.B., Wise,R.A., Jones,P.W., Mehta,A.C., Gonzalez,X., Sterman,D.H. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. J Bronchology Interv Pulmonol 2014; 21 (4): 288-97.

Einschätzung Pulmonx

World Health Organization (WHO). Chronic respiratory disease. Burden of COPD. Stand 2015. Genf (SUI): WHO; <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>, Zugriff am 25.01.2015.

Einschätzung Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Fact sheet No. 315 (Updated January 2015). Genf (SUI): WHO, 2015;

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>, Zugriff am 25.01.2015.

Einschätzung PneumRx

Einschätzung Olaf Winkler, Bundesverband Medizintechnologie

Worth,H., Buhl,R., Cegla,U., Criece,C.P., Gillissen,A., Kardos,P., Kohler,D., Magnussen,H., Meister,R., Nowak,D., Petro,W., Rabe,K.F., Schultze-Werninghaus,G., Sitter,H., Teschler,H., Welte,T., Wettengel,R. [Guidelines for the diagnosis and treatment chronic obstructive bronchitis and pulmonary emphysema issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für pneumologie]. Pneumologie 2002; 56 (11): 704-38.

Einschätzung Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Vom 18. Dezember 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 18. Dezember 2014 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem durchführen.

Berlin, den 18. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende



100

Fragenkatalog

im Rahmen des Verfahrens gemäß § 137c SGB V zur Bewertung von Verfahren der Lungenvolumenreduktion (LVR) bei schwerem Lungenemphysem –

hier Vorbereitung des Sachverständigengesprächs der Arbeitsgruppe LVR des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am **15. Dezember 2017** zu den beratungsgegenständlichen Verfahren der bronchoskopischen LVR bei schwerem Lungenemphysem

Sowohl die chirurgische als auch die bronchoskopische LVR hat nach Einschätzung des G-BA einen Stellenwert bei der Behandlung des fortgeschrittenen Lungenemphysems. Trotz systematischer Recherchen zur LVR im Hinblick auf Indikationsstellung und Durchführung in Deutschland sind für den G-BA mit Blick auf Detailspekte des Einsatzes der bronchoskopischen LVR (BLVR) beratungsrelevante Fragen offengeblieben, deren möglichst konkrete Beantwortung im Rahmen des Sachverständigengesprächs erbeten wird. Zwecks Vorbereitung des Gesprächs erhalten Sie folgende Fragen der Arbeitsgruppe, die im Rahmen des Gesprächs aufgegriffen werden sollen.

Sofern Sie bereits vorab Hinweise an die Arbeitsgruppe übermitteln möchten, können Sie dies gerne unter Verwendung des vorliegenden Formulars tun. Bitte senden Sie Ihre Eingaben an folgende Adresse: lvr@g-ba.de

Name des/der Sachverständigen bzw. Autor/in:

<bitte eintragen>

Fragen	Antworten
1. Wie und durch welche Fachgruppen wird die Indikation zur Lungenvolumenreduktion gestellt?	
2. Anhand welcher Kriterien entscheiden Sie, ob ein Patient ein chirurgisches oder ein bronchoskopisches Verfahren der Lungenvolumenreduktion erhält?	
3. Anhand welcher Kriterien entscheiden Sie, welches der einzelnen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion zur Anwendung kommt?	
4. Welche Methode(n) wenden Sie an, um den Ziellappen zu ermitteln und um die Homo-/Heterogenität des Lungenemphysems zu ermitteln?	

Fragenkatalog



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

5. Für wie relevant halten Sie die Berücksichtigung des Verteilungsmusters bei der Auswahl des bronchoskopischen Verfahrens?	
6. Welche Methode(n) wenden Sie an, um eine kollaterale Ventilation auszuschießen?	
7. Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit von früheren Studien (ohne Ausschluss einer Kollateralventilation) zu neueren Studiendesigns ein?	
8. Für die LVRS wurden auf die Nett-Studie gestützte Kriterien genannt. Wo weichen diese Kriterien für die Indikationsstellung bei der Anwendung von BLVR ab?	
9. Welche Unterschiede bestehen zwischen den Ventiltypen IBV (Spiration®) und EBV (Zephyr®) und für wie relevant schätzen Sie diese ein?	
10. Was ist der ausschlaggebende Faktor, welches Ventil zur Anwendung kommt?	

Expertenanhörung



im Rahmen des Verfahrens gemäß § 137c SGB V

hier: Bewertung von Verfahren der Lungenvolumen- reduktion (LVR) bei schwerem Lungenemphysem

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 15. Dezember 2017
von 11.00 Uhr bis 14.23 Uhr

Moderation: Herr Daniel Reuter, Geschäftsstelle des G-BA, Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

– Wortprotokoll –

Angemeldeter Sachverständiger für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH)**:

Herr Prof. Dr. Tobias Welte

Angemeldeter Sachverständiger für die **Kooperierenden Emphysemzentren Berlins / Charité Virchow (KEB/CVK)**:

Herr Dr. Ralf-Harto Hübner

Angemeldeter Sachverständiger für die **Kooperierenden Emphysemzentren Berlins / Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (KEB/GKH)**:

Herr Dr. Christian Grah

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Sachverständigen betreten den Raum)

Herr Reuter: Ich begrüße Sie ganz herzlich zum Expertengespräch mit der themenbezogenen Arbeitsgruppe des G-BA zur Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem. Zunächst einmal möchte ich ganz herzlich Herrn Prof. Welte von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herrn Dr. Hübner von der Charité und Herrn Dr. Grah vom Krankenhaus Havelhöhe willkommen heißen. Herr Dr. Hübner und Herr Dr. Grah sind für die Kooperierenden Emphysemzentren Berlin anwesend. Wir hatten die Zentren zumindest bisher so tituliert, haben dann aber gesehen, dass es bald einen Verein geben wird, den Lungenemphysem-Register e. V. i. Gr. Das haben wir so aufgenommen und dementsprechend können Sie hier unter beiden Flaggen segeln.

Noch einmal herzlich willkommen und auch herzlichen Dank dafür, dass Sie sich die Zeit nehmen, die zahlreichen Fragen der Arbeitsgruppe zu beantworten. Sie haben auch schon zuvor etwas schriftlich eingereicht.

Wenn das für Sie in Ordnung ist, würden wir zumindest für diesen Zeitraum gerne auf die Nennung Ihrer Titel verzichten. Umgekehrt können Sie das natürlich genauso machen. Später gehören die Titel Ihnen natürlich wieder.

Damit Sie wissen, mit wem Sie es zu tun haben – Sie haben sich gerade schon persönlich begrüßen können –, möchte ich Ihnen vorstellen, wem Sie bänkebezogen gegenüber sitzen: Der GKV-Spitzenverband sitzt zu Ihrer Rechten; vorne links sitzt die Deutsche Krankenhausgesellschaft und direkt daneben der Patientenvertreter; Frau Kusche ist auch hier in der Geschäftsstelle tätig. Sie wird heute das Ganze protokollieren, damit wir für die weiteren Beratungen das Gespräch auch dokumentieren können und natürlich die entsprechenden Erkenntnisse daraus gewinnen. Frau Jugel und ich sind auch hier aus der Geschäftsstelle und betreuen das Thema und die Arbeitsgruppe operativ für die zuständige Fachabteilung.

Ich würde dann gerne mit Ihnen den Fragenkatalog durchgehen und auch versuchen, dass wir das strukturiert abarbeiten können.

DKG: Würden Sie kurz etwas zur Veröffentlichung des Protokolls sagen?

Herr Reuter: Wir hatten in der Arbeitsgruppe noch nicht darüber gesprochen, aber es ist prinzipiell denkbar, dass dieses Protokoll im Rahmen der Zusammenfassenden Dokumentation, die zu jedem Beratungsverfahren erstellt wird, veröffentlicht wird.

Ich würde jetzt die erste Frage aufrufen, und wir könnten dann die insgesamt zehn Fragen durchgehen. Es kann gut sein, dass noch die eine oder andere Frage ergänzt wird. Das können wir dann je nach Gesprächsverlauf entscheiden.

Ich habe vergessen zu erwähnen, dass die Mikrofone benutzt werden müssen, damit wir hier alles ordnungsgemäß aufnehmen können. – Danke.

Die erste Frage, die die Arbeitsgruppe an Sie gestellt hat, betraf die Fachgruppen, die die Indikation zur Lungenvolumenreduktion stellen. Sie hatten dazu auch schon etwas schriftlich geantwortet. Würden Sie das noch einmal kurz wiedergeben und eventuell noch betonen, was Ihnen besonders wichtig ist? Wer möchte beginnen?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ich möchte damit beginnen, wie die Historie der Gründung des Lungenemphysem-Registers gewesen ist. Wir sind Interventionsendoskopiker und sind seit langen Jahren mit

dieser Thematik beschäftigt. Das Problem ist, dass es bisher keine gemeinsamen Qualitätsindikatoren gegeben hat. Wir hatten festgestellt, dass jede Klinik die Verfahren unterschiedlich anwendet, so, dass wir uns zusammengesetzt haben, um ein gemeinsames Register zu gründen. Wir sind inzwischen zehn Zentren im Raum Berlin-Brandenburg. Wir wollten uns erst einmal regional konzentrieren und haben gemeinsam Qualitätsindikatoren erstellt. In gemeinsamen Diskussionen haben wir erkannt, dass wir davon abgehen müssen, dass ein Einzelner die Indikation stellt, ob der Patient einer Operation oder einem endoskopischen Verfahren zugeführt wird, sondern dass das im Team entschieden werden soll. Wir haben als Qualitätskriterium definiert – das hatten wir auch im Anhang zugeschickt –, dass jeder Patient durch eine Expertenkonferenz gehen muss. Das heißt, der Patient wird dort besprochen; man schaut sich dort die Befunde an und entscheidet gemeinsam im Konsens – ähnlich wie es auch schon seit langen Jahren in der Tumorkonferenz praktiziert wird –, für welches Verfahren der Patient geeignet ist.

Wir haben in unserem Lungenemphysem-Register Vorgaben. Die Vorgaben sind, dass mindestens ein Thoraxchirurg und ein Pneumologe mit Interventionsexpertise anwesend sein muss und optional – das hängt ein bisschen von den Strukturen ab, die in den Emphysemzentren vorhanden sind –, können auch Radiologen, weitere Pneumologen, Internisten, die endoskopisch tätig sind, Rehabilitationsmediziner, Kardiologen und Psychologen, die zu den Fällen etwas beizusteuern haben, anwesend sein.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Ich ergänze noch um einen Aspekt: Die Idee ist eigentlich, Qualitätsstandards zu entwickeln wie so ein Qualitätsmanagement funktioniert. Mit dem Vorbild des Berliner Herzinfarktregisters ist das für uns evident gewesen. Wir bemerkten auch an dem Outcome, den wir dort beobachten konnten, dass das Sinn macht, sich so zu vernetzen – auch bis in die konsequente Nachsorge. Diese besondere Methode steht am Ende einer langen Latte von Therapiebemühungen, die für eine kleine Subgruppe dieser Riesengruppe der COPD-Patienten steht. Und, dass das der richtige Filter wird und dann auch die richtige Nachbetreuung.

Uns ist es auch wichtig – wir sind alle auch wissenschaftlich tätig –, natürlich prospektiv randomisierte Studien als den höchsten Evidenzgrad in der Medizin einstufen. Andererseits ist uns aber auch klar, dass Head-to-Head-Vergleiche, dass wirkliche Real Life-Erfahrungen eine andere Qualität brauchen, als nur diese Fenster der prospektiv randomisierten Studien. Deswegen ist uns Versorgungsforschung an der Stelle systematisch mit einem hohen Level der Dokumentationsdichte einfach wichtig gewesen. Das ist die Idee des Registers, was wir jetzt aufbauen. Wir sind sehr froh über den Konsens von den zehn Zentren. Natürlich wollen wir es nicht darauf begrenzen, aber auf diesem Level ist es an den Start gegangen. Es ist ganz klar, dass wir neben der Qualitätssicherung auch einen Lernerfolg für die behandelten Patienten brauchen. Wir wissen, dass wir in der Medizin immer in einem lernenden System unterwegs sind.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich würde das gerne in einem breiteren Rahmen fassen. Man muss sich klarmachen, dass alle Verfahren über die wir heute reden, Nebenwirkungen haben. Das heißt, wir müssen die Indikationen sorgfältig stellen, damit der positive Effekt den Nebenwirkungseffekt übertrifft. Dazu braucht man bestimmte Grundbedingungen, die gehen auch ein bisschen weiter als Herr Hübner und Herr Grah es eben gesagt haben.

Es ist ein Verfahren am Ende einer Therapiekette. Das heißt, wir müssen sicherstellen, dass jegliche etablierte andere Therapie ausgenutzt ist und keinen ausreichenden Erfolg gebracht hat. In einem zweiten Schritt – das Verfahren ist bei Weitem nicht für jeden Patienten geeignet – müssen wir sicherstellen, dass die Indikationsstellung nach allem, was wir heute wissen, gilt. Im Dritten: Es gibt verschiedene Verfahren. Wir haben uns auf Grund der Datenlage auf die Ventilverfahren konzentriert. Aber es gibt

natürlich verschiedene Verfahren. Wir müssen uns klar darüber sein, dass neue Verfahren in den Markt drängen werden und die Indikationsstellung, welches Verfahren für welchen Patienten geeignet ist, ist alles andere als banal. Auch dort wird es ein Problem geben. Ich persönlich sehe gar keine andere Chance, als es über eine interdisziplinäre Konferenz zu lösen, in der ein interventioneller Pneumologe vertreten sein muss; der die Prüfung der sonst ausgereizten Therapie bestätigt. Das kann auch ein Pneumologe sein, muss nicht unbedingt ein interventioneller sein.

Ich sehe die Bedeutung der Radiologie höher als Sie es eben gesagt haben. Die Indikationsstellung wird in wesentlicher Weise in Zukunft – und das wird sich weiterentwickeln – radiologisch gestellt werden. Das sind schon sehr differenzierte, schwierig zu interpretierende radiologische Verfahren. Sie brauchen also einen in dieser Technik erfahrenen Radiologen.

GKV-SV: Ich glaube, verstanden zu haben, dass der Anspruch an den Radiologen entsprechend des Systems, das er verwendet und wie er es verwendet, relevant ist. Aber warum muss nicht der Pulmologe als der Dachherrscher in Kenntnis des Patienten immer noch der relevante Entscheidende sein?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich würde mich dahingehend korrigieren: Es gibt in der Pneumologie eine Weiterbildung für thorakale Radiologie. Das ist eine Zusatzweiterbildung, und diese Zusatzweiterbildung erlaubt die Interpretation differenzierter radiologischer Befunde. Wenn der Pneumologe eine Zusatzweiterbildung in thorakaler Radiologie hat, wäre das für mich die Gleichstellung mit der radiologischen Kompetenz. Ich könnte mich auf so eine Formulierung durchaus einigen, dass man sagt, die Zusatzbezeichnung thorakale Radiologie muss vorliegen, wenn nicht, dann muss ein in diesem Verfahren spezialisierter Radiologe anwesend sein. Also, man muss es an irgendein Kompetenzmerkmal knüpfen.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ich stimme Herrn Professor Welte in allen Punkten hundertprozentig zu, insbesondere, dass die CT-Diagnostik in der Evaluation des Patienten die wesentliche Untersuchung ist und auch in der Entscheidung, welche Therapie letztendlich ausgeführt wird. Ich habe das Glück in der Charité, dass ich seit langen Jahren mit einem Radiologen zusammenarbeiten kann, der sich sehr interessiert und mit dem es sehr viel Spaß macht, die Fälle zu besprechen. Wir haben aber in den Gesprächen bei uns im Lungenemphysem-Register bemerkt, dass dieses Glück des Lungen erfahrenen Radiologen in den einzelnen Zentren nicht durchgängig zu beobachten ist.

Wir hatten deswegen bei uns in dem Lungenemphysem-Register – darüber gab es lange Diskussionen –, den Radiologen als optional für die Konferenzen eingestuft. Inzwischen gibt es auch sehr gute Software gestützte Quantifizierungsprogramme von CTs, so dass nicht nur visuell das Lungenemphysem beurteilt werden braucht, sondern anhand der Software gestützten Analyse Ziellappen besser identifiziert werden können. Es wird analysiert, wie hoch der Emphysemgrad im Ziellappen oder auch im Nachbarlappen ist. Dadurch können Analysen des Heterogenitätsindex erstellt werden. Inzwischen gibt es auch Software gestützte Analysen, um die Fissurenintegrität beurteilen zu können. Dies wird bei uns im Register als Standard oder als ein Muss vorausgesetzt, falls ein Radiologe nicht anwesend sein kann und dann auf die Software gestützte Analyse zurückgegriffen werden muss.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich würde sagen, dass man um eine Visualisierung noch immer nicht herumkommt. Die Software wird besser, aber die Software gibt keine hundertprozentige Sicherheit. Man braucht einfach jemanden, der eine Qualifikation hat, das vernünftig visuell beurteilen zu können. Auch wenn die Technik immer besser wird, wird der Mensch nicht entbehrlich.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Ich kann mich den Vorrednern nur anschließen mit dem Aspekt, dass wir im Alltagsstandard inzwischen beides haben. Wir merken eben, dass die formale Qualifikation, die wir natürlich fordern sollten, um ein gutes Level weiterzuentwickeln, noch ergänzt werden muss durch die klinische Erfahrung des Pneumologen. Also man sollte nicht denken, dass der Radiologe die Therapie festlegen kann – das wird nicht möglich sein. Die klinische Einschätzung des Machbaren ist auch nicht nur von den Lungenfunktionsparametern ableitbar, sondern man braucht noch viel mehr Implikationen, die auch Risikostratifizierungen ermöglichen, Patienten abzulehnen, die zu krank sind zum Beispiel aus anderen Komorbiditäten heraus. Das ist wirklich ein Synergieschritt, deswegen diese multivisionäre Konferenz.

GKV-SV: Der Hintergrund der Frage war eben genau diese Varianz, die Sie angesprochen haben. Denn ein Sinn des Gesprächs ist hier, dass sozusagen der Auftrag nach Formalisierung mit einer relativ offenen Grenzziehung zusammenstößt. Das ist einer der Gründe, weswegen wir hier zusammensitzen.

Ich bin jetzt bei der ersten Frage. Wenn man sagt: Ich möchte, dass da ein Thoraxchirurg, ein Pneumologe – einfach auf Grund der zwei Pole, die vielleicht auch in der Grenzziehung relevant sind – zusammen sind und auch ein Radiologe mit einer entsprechenden Expertise, dessen Urteil relevant ist, wie kann man definieren, dass dem der Fall ist? Und da hatten sie eben diesen Fall angesprochen, wenn sie - jetzt so aus der Erinnerung - bevor es möglich war gab es da noch für ein paar Jahre Mittel, als Herr Rogalla gegangen ist. Und dann waren plötzlich alle weg und keiner wusste, was man machen soll. Und die Frage ist, wie kann man es ein bisschen formalisieren, bevor man sagt, da müssen sich zwei zusammensetzen, die die entsprechende Expertise haben. Deswegen hatte ich mich auch gewundert, warum der Radiologe nicht einfach mit dabei ist. Muss man den Patienten sehen oder kann man die Bilder an ein Zentrum schicken, wo jemand mit der Expertise sich das anschaut und Ihnen seine Einschätzung mitteilt.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich würde sagen, ja das kann man. Das ist ein Bereich, der absolut moderner Technologie, also WebEx-Konferenzen, zugänglich ist. Der Radiologe muss nicht nach Havelhöhe fahren, das kann man anders regeln.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Ich wollte das anders spezifizieren: Also Q-CT-Analyse sehen wir eigentlich als zwingend an, auch wenn da immer noch eine Diskrepanz ist zu der Visualisierung des Befundes. Es muss der Radiologe eine Befundung abgeben. Wir haben einen Katalog von Fragen, die wir beantwortet haben wollen. Herr Hübner hat es schon genannt: Fibrosierende Veränderungen, Raumforderungen, kleine Herde, die berücksichtigt werden müssen. Wichtig sind Bronchiektasen, die häufig eine Rolle spielen, was eine infektiologische Komponente hat, Risiken birgt; da brauchen wir eine gute Stellungnahme, entweder von dem, der vor Ort das kann oder von einem externen Radiologen.

GKV-SV: Sie haben sehr hohe Anforderungen daran wie sie sich zusammensetzen und wer dabei sein soll. Wir haben unsere Recherche für diese Verfahren aber nicht nur an der Charité durchgeführt, sondern in ganz Deutschland, durchaus auch an vielen kleineren Zentren. Wie können Sie sich vorstellen das umzusetzen, wenn man diese hohen Anforderungen stellt, dass die auch deutschlandweit eingehalten werden können?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das muss man in Regionalstrukturen machen. Aus meiner Sicht ist das regional gesehen, je nachdem wie man Region definiert, durchaus möglich. Aber die Begründung für alles – was Herr Grah und Herr Hübner auch gesagt haben – ist, wenn Sie sich die wichtigste Publikation zu den Ventilen – das ist die Publikation von Frau Kaiser und Herr Slebos aus Groningen im New England Journal of Medicine – anschauen und Sie sehen wie viele Patienten die gescreent haben und

wie wenig Patienten in dieses Verfahren eingeschlossen wurden, dann brauchen Sie einfach eine extrem gute Patientenselektion, und das geht leider nur mit Expertise. Das können Sie, vielleicht etwas übertrieben, der Selektion zur Transplantation vergleichbar darstellen. Wenn Sie das frei öffnen, dann öffnen Sie das Verfahren unkritisch. – Und ich habe es schon gesagt, dass das ein nebenwirkungsreiches Verfahren ist.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Ich wollte nur noch einmal folgendes unterstreichen: Man braucht regionale Strukturen. Man braucht auch einen gewissen Dialog sowohl intern in der Klinik als auch – und das ist die Idee des Registers –, mit Netzwerken und das geht teilweise elektronisch. Wie stark regionalisiert man das machen muss, wird man sicher sehen, wo die Grenze ist. Wir haben jetzt hier Brandenburg und Berlin zusammengefasst, und da sind natürlich auch gewisse Wege mit dabei, aber die Verpflichtung, einen Standard einzuhalten, so wie man das in der Onkologie kennt, das scheint uns ein guter Weg zu sein. Eine Qualitätsentwicklung ist ja immer ein zirkulärer Prozess. Das ist nicht einmal festgelegt und dann ist das fertig, sondern wir müssen redundant immer schauen, wo stehen wir. Wir haben deswegen in unseren Strukturen eine jährliche Reevaluation vorgenommen, natürlich auch ein Reporting. Es ist, glaube ich, wichtig, wer diese seltene Gruppe behandeln will, der braucht eine Expertise und der braucht den Willen, das auch zu beobachten, was er tut, zu reflektieren und dafür braucht man eine entsprechende Struktur.

DKG: Das Register ist ja neu, aber Ihre Kooperation gibt es schon länger. Wie hoch ist die Akzeptanz dafür? Sind die Kliniken, die Sie aufgelistet haben, auch die wesentlichen Kliniken, die den Eingriff in Berlin und Brandenburg durchführen? Gab es Kliniken, die sich geweigert haben, daran teilzunehmen? Wie viele Patienten haben Sie pro Jahr, die Sie in den Zentren behandeln und wie viele von denen erhalten eine Lungenvolumenreduktion?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ich kenne Christian Grah schon seit vielen Jahren. Wir treffen uns auf Konferenzen. Wir wenden die Verfahren seit langen Jahren an. Wir hatten immer das Problem gehabt, dass es keine gemeinsamen Behandlungsstrukturen und keine Qualitätsindikatoren gibt. Daraufhin hatten wir – im letzten Jahr fing es an – uns regelmäßig in Abständen von ein bis zwei Monaten abends getroffen und überlegt, wie man Qualitätsindikatoren entwickeln kann und was die Standards sind? Als wir dann das Gerüst hatten – das war im Dezember vor einem Jahr –, haben wir die Einladung an die Emphysem-Zentren in Berlin Brandenburg verschickt, mit der Absicht, uns alle sechs bis acht Wochen zu treffen. Wir hatten sechs Termine geplant und waren am Anfang sehr gespannt, ob sich überhaupt jemand meldet. Das erste Treffen war dann im März gewesen. Wir waren überrascht, dass der Konferenzraum von Christian Grah, wo wir uns erstmals getroffen haben, bis auf dem letzten Platz gefüllt war. Wir haben also gesehen, dass das Interesse sehr groß ist, sich gemeinsam nach Qualitätskriterien zu richten und diese zu definieren. Wir haben dann unsere Vorschläge in weiteren Treffen sehr intensiv diskutiert, sodass wir dann eben im Konsensus diese Qualitätskriterien verabschiedet haben, die immer jährlich wieder neu evaluiert und entsprechend geändert werden.

Unter diesen zehn Zentren sind Zentren dabei, die das sehr häufig in unterschiedlicher Ausprägung machen. Es gibt manche Zentren, die vom Gefühl her ein bisschen mehr operieren und es gibt Zentren, die alle Verfahren anwenden. Es gibt aber auch Zentren, die das noch nicht so häufig angewendet haben und sich freuen, ihre Fragen in den Meetings an alle richten zu können.

Es ist auch so, dass Patientenfälle vorgestellt werden, die gemeinsam diskutiert werden und man dann außerhalb des Emphysemzentrums zusammen die Therapieentscheidung trifft.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich möchte zwei Dinge ergänzen: Man muss jetzt Register und Emphysemkonferenz wirklich trennen. Register ist etwas Schönes; ich bin aus vielen Gründen ein Freund von Registern, aber für diese Frage ist die Registerfrage erst einmal irrelevant. Deshalb wollte ich das abtrennen. Es geht alleine darum, dass man sich trifft, um eine Formalisierung und Qualitätssicherung eines solchen Verfahrens zu leisten.

Die Frage ist, wie kann man das organisieren und gerade im Sinne kleiner Krankenhäuser, die aber eine Expertise vorhalten, wie kann man denen quasi die Möglichkeiten verschaffen, die fehlende Expertise – da sind wir nämlich bei der Radiologie – über solch eine Konferenz hinzuzugewinnen? Ich glaube, das schafft dieses Modell, in dem man regional für einen bestimmten Einzugsbereich – ich sage jetzt einmal aus dem Bauch heraus circa 50 Kilometer – eine Konferenz schafft unabhängig von einer Klinik- und Krankenhausgröße, für die, die Expertise haben, und da müssen wir darüber reden, wie die aussehen muss.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Zu dieser Frage noch eine Ergänzung: Wir haben deutlich weniger als zehn Prozent der Patienten in einem Zentrum, die überhaupt in die nähere Auswahl kommen. Das ist die Screeningaufgabe. Und die muss strukturiert laufen, denn wir müssen auf der anderen Seite sagen: Kein onkologischer Patient in einer palliativen Situation sollte heute in Deutschland eine entsprechend palliative Therapie vorenthalten bekommen. Das wäre sozusagen eine sehr schlechte Medizin in unserem Verständnis, wenn wir ihm eine sechs Monate Lebensverlängerung nicht ermöglichen würden. Das sehen wir eigentlich bei der COPD in diesen schwierigen Stadien bei dieser spezifischen Gruppe als äquipotent an, dass wir diese Gruppe finden.

Zu dem zweiten Teil der Frage: Gibt es Zentren, die nicht mit dabei sind? Klar, es gibt überall schwarze Schafe, die sagen, ich gehe meinen eigenen Weg, ich bin meine eigene Qualität. Das ist sicher etwas, dem wir entgegentreten wollen. Ganz klar! Ich glaube auch, von der Fachgesellschaft aus, ist das ein Ziel und nicht nur von uns hier. Ich will jetzt da keine Namen nennen; ich glaube, das ist jetzt nicht die Aufgabe hier. Im Hinblick auf die Arbeit, was auch Herr Hübner gesagt hat, sind wir erfreut über die Bereitschaft, sich dort mit hineinzubegeben, wo Leute sind, die intensive Strukturen intern in ihren Zentren haben. Sie sagen: Wir egalisieren das in so eine neue Struktur hinein über Fachinteressen, über Herstellerinteressen, über entsprechende Krankenhausträgerinteressen hinaus. Das zeigt, dass da doch eine große Gruppe ist, die bereit ist, diese Wege mitzugehen.

PatV: Ich finde das sehr begrüßenswert, dass Sie sich so zusammengeschlossen und zusammengefunden haben. Denn aus der Fläche, jetzt nicht Berlin-Brandenburg, hört man immer wieder von Patienten, dass es eine deletäre Gruppe ist, ausgebrannte COPD-Patienten, die natürlich ähnlich wie bei Tumorkonferenzen einen hohen Beratungsbedarf haben, die natürlich in einer sehr schlechten Lage sind, die aber auch auf interessierte Anbieter treffen, die auch teilweise getriggert werden durch Industrie und die Hersteller – das muss man auch ganz deutlich sagen – und die dann eben nicht das Glück haben, derartig qualifiziert bewertet und befundet zu werden wie es hier dargestellt wird, was wir ja von Tumorkonferenzen beispielhaft kennen.

Es gibt auch keine zeitnahen Befunde, keine verständliche Aufklärung, und die Ergebnisse sind teilweise sehr nebenwirkungsreich. Da halte ich es für sehr wichtig, dass diese Initiative auch in die Fläche kommt. Ich sage es mal polemisch, unter fünf Prozent der Deutschen leben in Berlin, der Rest ist die große Menge. Und dort bieten auch kleinere Häuser das vermehrt an durch verschiedene Anschlussfaktoren, die wir alle kennen. Da ist diese Kompetenz, die wir von Anfang an als sehr wichtig angesehen haben, dass nicht nur der Interventionsendoskopiker da ist, sondern auch der Thoraxchirurg, weil, wenn nur der eine da ist, dann ist klar, in welche Richtung es mit höherer Wahrscheinlichkeit geht. Ich glaube

auch, dass der sehr entscheidende wirklich thorakal erfahrene Radiologe dabei sein muss. Denn die Indikationsstellung muss sehr scharf gezogen werden, sonst haben Sie eine Häufung von Verschlimm-besserungen durch die Eingriffe.

Wie weit kommt unsere Fachgesellschaft dahin, dass man das ausbreitet vielleicht mit diesem tollen Beispiel? Wie weit können wir das in die Fläche tragen?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Vor 14 Tagen hatten wir das Jahrestreffen des Verbandes der Pneumologischen Kliniken und dort habe ich dieses Register auch vorgestellt. Es stößt dort auf offene Ohren. Wie wir das in welcher Geschwindigkeit weiterentwickeln, das müssen wir sehen. Wir wollen auch, was unsere Initiative betrifft, nicht zu großmundig auftreten. Aber wir sehen, dass es durchaus eine Vorbild-plattform sein könnte, eine Blaupause sozusagen, das weiterzuentwickeln. In jeden Fall braucht man regionale Strukturen, und man braucht möglicherweise innerhalb der Fachgesellschaften diese wissen-schaftliche Fragestellung, dass man sich in Bezug auf Versorgungsforschungsfragen weiter zusam-menschließt. Aber machbar ist es und Interesse dafür ist da.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich wollte gerne einen Aspekt aufgreifen, den die Patientenvertretung angesprochen hat und der für uns wichtig ist. Wir leben in einer Situation des offenen Internets, und leider wird im Internet völlig unkritisch das Verfahren beworben, von Patienten unfreiwillig, die positive Erfahrungen gemacht haben, aber natürlich wird das auch von der Industrie genutzt. Und das führt natürlich zu einem gewissen Druck auf die Behandler, ein solches Verfahren anzuwenden. In einer solchen Situation – wir können ja die Internetsituation nicht ändern – müssen wir eben dafür sorgen, dass wir ausreichend gute Qualitätskriterien haben, um nicht zu schaden.

Ich kann Ihnen einmal ein Beispiel für den Schaden geben: Bei uns in Hannover haben sich im letzten Jahr drei COPD-Patienten von der Transplantationsliste abgemeldet; haben sich Ventile einsetzen las-sen und sind gestorben. Das ist natürlich wirklich ein Beweis für einen klaren Schaden, weil die hätten alle eine mehr als gute Chance gehabt – die Wartezeit in Hannover ist kurz für die Transplantation – transplantiert zu werden. Durch die Verlockung der Werbung hat der Patient selber eine falsche Ent-scheidung getroffen.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wobei das natürlich auch ein Verfahren ist, was zum Bridging genutzt werden kann, wenn ein Organ nicht unmittelbar verfügbar ist. Da haben wir in Berlin auch schon gute Erfahrungen gemacht bis das Organ da war. Die Lunge wurde ohne Probleme transplantiert.

GKV-SV: Ich würde gerne noch einmal auf die Antwort zur ersten Frage zurückkommen. Das hat mich schon beeindruckt, als Sie sagten, dass ein Patient von 50 Patienten, die gescreent werden, tatsächlich nach kompetenter Beobachtung für das Verfahren geeignet erscheint.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das hängt immer ein bisschen davon ab wie gut die Vorselektierer sind. Wenn das sehr schlecht vorselektiert ist, ist es einer von 50 Patienten. Wenn da schon ein guter Vorfilter ist, ist es etwas mehr. Aber Herr Grah hat zu Recht gesagt, dass es sicherlich nicht mehr als fünf Prozent sind.

GKV-SV: Sie sagen, dass in Ihrem Netz manchmal Kliniker sind, die das häufiger anwenden, aber eher auch noch im Lernbereich sind. Unser Interesse ist die Nutzenbewertung. Wir möchten im Grunde genommen, dass das Verfahren bei den Menschen angewendet wird, bei denen es auch angewendet werden soll. Das müssen wir irgendwie formalisieren. Deswegen würde ich Sie fragen: Wie können wir die Kompetenz, das zu beurteilen, formalisieren? Können wir das überhaupt formalisieren oder wie kann man das formalisieren, unabhängig von dem Lernprozess, aber wir möchten den Lernprozess mit

einem gewissen Niveau anfangen. Das scheint ja anspruchsvoll zu sein. Sie selber haben sich auch für unterschiedliche Untersuchungsmethoden bestimmte Grenzwerte definiert, aber die Evidenz dafür ist sehr fluide. Das heißt, Sie mussten sich auch für irgendetwas entscheiden; und die Evidenz, die vorhanden ist, wurde auch irgendwann einmal mit einer gewissen Willkürlichkeit festgestellt. Und auf dieser willkürlichen Entscheidung, die natürlich irgendwie klinisch begründet ist, wurde dann Evidenz aufgebaut. Wie könnten wir formalisieren, um folgendes zu sagen: Hier ist jenseits kommerzieller Interessen ein Ort – Sie sagten, dass das sicher ein sehr dankbares Geschäftsmodell wird – wo diese Entscheidung nach der bisher vorhandenen Evidenz begründet wird und mit Aussicht auf ein das Verfahren versprechenden Erfolg auch angewendet?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Zu manchen Fragen kann ich Ihnen die Zahlen nicht sagen, die müsste ich tatsächlich über die Deutsche Gesellschaft nachprüfen lassen. Wir starten jetzt unsere Diskussion nicht mit einem Verfahren, was komplett neu ist und was noch nie einer gemacht hat, sondern wir haben ja schon zehn Jahre Felderfahrung. Deshalb würde ich aus dem Bauch heraus sagen, über ganz Deutschland verteilt, gibt es genügend interventionelle Bronchologen, die Erfahrung mit mehr als fünfzig Implantationen und mehr als zweihundert Beurteilungen für das Verfahren haben. Ich würde kein Problem sehen, dass man mit so einer regionalen Perspektive tatsächlich in ganz Deutschland laut Expertise zusammenbekommt.

Tatsächlich sehe ich die Limitierung eher, wenn man eine Thoraxchirurgen verpflichtend macht, denn Thoraxchirurgie ist ein schwach besetztes Feld in Deutschland; wenn man einen Radiologen verpflichtend machen würde, wird das glaube ich auch schwierig, weil Lungenradiologie ist jetzt auch nicht so vorhanden. Allerdings kann man natürlich, wenn man das einer externen Beurteilung und nicht einer persönlichen Anwesenheit unterordnet, das auch zum jetzigen Zeitpunkt für Deutschland schon darstellen können.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wenn ich das vielleicht noch ganz praktisch ergänzen kann. Ich finde die Frage ganz toll, weil wir uns dieselbe Frage gestellt haben. Welches Zentrum können wir bei uns im Register aufnehmen? Ab wann ist ein Zentrum würdig dazu? Wir haben uns dazu viele Gedanken gemacht und haben dann, was Christian Grah schon gesagt hat, das Berliner Herzinfarktregister als Vorbild genommen. Es können alle Zentren, die diese Verfahren anwenden, sich dem Register anschließen. Die Zentren im Register haben sich verpflichtet, die Qualitätskriterien einzuhalten, z. B. dass keine Raucher behandelt werden, dass die Lungenfunktionsparameter bestimmt werden, dass wirklich die COPD die Hauptursache der Atemnot ist, dass keine Komorbiditäten vorliegen usw. Das ist ein Katalog, der erfüllt werden muss. Jeder Patient, der in den Zentren behandelt wird, muss dem Register auch gemeldet werden, dann werden nach einem Jahr die einzelnen Kliniken von anderen Kliniken beurteilt und überprüft. Es werden die Akten herausgesucht und es muss gezeigt werden, ob z.B. ein Nachweis vorliegt, ob der Patient wirklich Nichtraucher ist. Dadurch erhoffen wir uns, die Qualität zu verbessern. So hat sich das Berliner Herzinfarktregister entwickelt und hat sehr gute Daten geliefert. Es konnte z.B. die Krankenhaussterblichkeit reduziert werden oder die Anfahrtszeiten im Rettungsdienst verbessert werden. Es ist beeindruckend, was die über die Jahre erreicht haben.

Die Zentren, die diese Qualitätsstandards nicht erfüllen, verlieren irgendwann einmal das Recht in diesem Register weiter Mitglied zu sein.

DKG: Wir reden jetzt hier über Indikationsqualität. Und dann heißt es immer, es gibt vielleicht Zentren, die diese Qualitätskriterien nicht einhalten können. Jetzt ist es in der Onkologie so, das Verabreichen eines Chemotherapeutikums kann jedes Zentrum, wichtig ist die Indikationsqualität und die wird sich anhand von Videokonferenzen ins Haus geholt.

Wenn wir die ganze Zeit von der Gefährlichkeit dieses Verfahrens sprechen, ging es immer um die Gefahr der Indikationsqualität. Wie ist der Eingriff selber zu bewerten? Gibt es Strukturen, wo Sie sagen, für diesen Eingriff braucht es die und die Strukturen, weil das so speziell und so besonders ist?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Das haben wir versucht, mit der Erfahrung des Interventionspneumologen abzubilden. Herr Welte hatte ja erläutert, dass man vielleicht eine bestimmte Zahl an Beurteilungen, aber vielleicht auch an Expertise aufweisen muss, so ähnlich wie das in der Onkologie üblich ist: Ich kann nur Onkologe werden, wenn ich eine bestimmte Anzahl von Chemotherapien nachgewiesener Maßen durchgeführt habe. Das ist aber auch in der Ausbildung zum Pneumologen schon so, dass wir die Thoraxonkologie mit abgebildet haben. In diesem Sinne ist die Ausbildung der Endoskopie so, dass wir sagen müssen: Da haben wir einen gesicherten Qualitätsstandard.

Ich würde den, glaube ich, nicht formalisieren für die Einschätzung. Es ist ähnlich wie wenn Sie in der Tumorkonferenz einen Beschluss haben, eine palliative Chemotherapie durchzuführen, die einzelne Entscheidung, ob der Patient Müller die bekommt, oder ob – obwohl ECOG 2 [...] formal zugelassen ist für eine Chemotherapie – wir sagen, der ist zu krank, den gebe ich das nicht; oder ich mache eine Dosisreduktion auf 60 Prozent. – Das ist klinische Erfahrung. Das werden Sie nicht formalisieren können. Man muss natürlich Erfahrung haben. Wir haben in der Fachgesellschaft der Pneumologen eine ganz gute Weiterbildungs- und Ausbildungsstruktur, auf die sollte man zurückgreifen, genauso beim Thoraxchirurgen.

Die dritte Komponente, haben Sie noch nicht erwähnt, über die muss man natürlich auch noch nachdenken: Die Komplikationsmanagementfrage. Gerade dort ist es wichtig, dass eine Struktur vorliegt.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich möchte versuchen, das in Ihrem Sinne zu beantworten. Primär gehört die interventionelle Bronchologie in die Zusatzbezeichnung Pneumologie, das ist damit schon abgedeckt. Das muss ein Pneumologe sein und mit dem Erwerb seiner Zusatzbezeichnung hat er das Grundverfahren, um das durchzuführen, erlernt. In diesem Fall ist das eine spezialisierte Bronchologie. Dafür wird man nie eine Zusatzqualifikation entwickeln. Deshalb wäre ich für eine Mindestzahl an durchgeführten Eingriffen, damit man nachweisen kann, dass man das schon einmal gemacht hat. Ich glaube nicht, dass man das mit anderen Zusatzqualifikationen belegen kann. Aber grundsätzlich gilt: Mit Erwerb der Zusatzbezeichnung hat man die Grundvoraussetzung erworben.

GKV-SV: Uns interessieren auch die Krankenhäuser, die Sie für nicht würdig erachteten und die gar nicht dabei sein wollen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Sollten sie das nicht in einer bestimmten Menge im Jahr machen, dann ist das Dabeisein nur noch ein Eitelkeitsfaktor und keiner, der in irgendeiner Weise dem Ganzen und dem System nutzt. Also jemand, der sich entschließt zu so einer Konferenz zu gehen, die Zeit zu investieren, der muss dann eben auch eine kritische Masse an Patienten, für die das infrage kommt, haben. Sonst ist das völlig sinnlos.

[...]

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Kann man denn die Firmen nicht mehr in die Pflicht nehmen? Denn aktuell ist es ja so, dass die Firmen die Kliniken schulen, wenn ein neues Verfahren angewendet wird. Die Firmen haben viel Expertise. Vielleicht müssten sie für eine bestimmte Anzahl von Prozeduren jemanden bereitstellen, solange bis die Expertise in den Zentren vorhanden ist und die Technik gut beherrscht wird.

Ich sage das nur aus dem Hintergrund, weil es schwierig werden würde, eine Zahl von Mindesteingriffen zu definieren. Sollen von 50 Patienten 40 mit Ventilen und zehn mit Coils behandelt werden, oder 25:25? Manchmal kann es länger dauern bis eine gewisse Anzahl erreicht wird. Wir möchten ja nicht unter Druck geraten, dass man eine bestimmte Anzahl von Patienten behandeln muss, um dann dieses Zertifikat zu bekommen, sondern wir möchten das individuell für den Patienten entscheiden.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Die Intervention selber ist technisch nicht das große Problem. Das Problem ist das Screening und die Nachüberwachung und die klinische Einschätzung, bis auf kleine Ausnahmen. Wir haben auch intensive Diskussionen über die Frage der Ventilwahl; da gibt es schon Details; auch diese Chartis-Messung kann man falsch machen; da gibt es eine hohe Fehlerquote. – Der Teufel steckt im Detail; aber das eigentliche Problem ist es nicht.

GKV-SV: Werden alle Patienten dokumentiert im Rahmen des Registers, bei denen der Eingriff gemacht wird aber in dem Zusammenhang wäre ja möglicherweise auch wichtig die zu dokumentieren, die gescreent werden? Erfolgt das vor diesem Hintergrund auch?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Danke der Nachfrage. Auch darüber reden wir intensiv. Wir haben für eine Grenze der Machbarkeit zunächst den Cut auf Intervention gesetzt. Ich sagte ja, wir sind bei unter zehn Prozent, fünf Prozent, ein Prozent. Das müssen Sie hochrechnen; dann kommt plötzlich eine Finanzierungsfrage mit ins Spiel; wie bekommt man das abgebildet. Unsere Idee ist sehr wohl: Eigentlich brauchen wir das Gesamtkollektiv im Screeningverfahren schon abgebildet.

DKG: Was ich vorhin über den Eingriff selber gehört habe, klingt für mich wie ein typisches bronchoskopisches Verfahren und das erfordert immer Expertise. Die muss der Facharzt eigentlich haben. Wenn Sie jetzt sagen, darüber hinaus gibt es bei der Lungenvolumenreduktion bestimmte Faktoren, die man besonders beachten muss, interessiert uns das natürlich. Sie haben gesagt bei der Indikationsqualität und in der Nachsorge sind bestimmte Dinge vorzuhalten. Das ist natürlich für uns das Wesentliche. Wir wollen hier ja nicht die Pneumologie oder die Bronchoskopieverfahren generell regeln. Aber wenn sie sagen, der Eingriff selber ist kein Hexenwerk, dann ist das für mich auch schon eine Antwort.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Der Schlüsselpunkt ist wirklich die Indikationsstellung und damit die Indikationsqualität. Die Nachsorgequalität würde ich wieder unter die generelle Aufgabe eines Pneumologen legen. Nachsorge, Betreuung von Patienten mit schwerer COPD gehört einfach zur Facharztbeschreibung. Natürlich gibt es für das Verfahren eine gewisse Spezifität, aber der Hauptgrund, 90 Prozent unseres Fokus, ist die Indikationsstellung.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Herr Welte, ich möchte Ihnen in diesem Punkt einmal widersprechen. Aus meiner Erfahrung sollten wir Endoskopiker, die die Eingriffe machen, die Patienten auch nachkontrollieren. Ich glaube, dass es ein Fehler in den letzten Jahren war, die Patienten den ambulanten Pneumologen zu überlassen, die mit dieser Situation völlig überfordert waren. Sie wussten nicht, wie sie mit Infekten, Exazerbationen, Hämoptysen umgehen sollten und waren dann völlig auf sich allein gestellt.

Wir haben die Frage der Nachkontrollen bei uns intensiv diskutiert. Es wird gefordert, dass die Patienten regelmäßig nachkontrolliert werden. Ich habe natürlich das Glück, in einer Universitätsklinik auf eine Hochschulambulanz zurückgreifen zu können. Das heißt, für mich ist es einfach und auch finanziell tragbar, die Patienten nachzukontrollieren. Aber das ist in der Tat ein Problem für Häuser, die diese

Strukturen nicht haben, die kein MVZ, keine Hochschulambulanz haben. – Das muss man natürlich berücksichtigen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich bin da ein bisschen zurückhaltender. Sie müssen ja das Volumen sehen. Ab einem bestimmten Volumen von Patienten wird es natürlich mit zentralisierter Nachbetreuung immer ausgesprochen schwierig. In der Hinsicht bin ich mehr für eine Netzwerkstruktur, in der man den niedergelassenen Bereich auch einbindet. Es gibt dann Rückfragemöglichkeiten bei spezifischen Problemen. Man kann sicherlich nicht alle Patienten regelmäßig in einem Zentrum nachbetreuen. Das kann man gar nicht schaffen.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Unsere Priorisierung wäre eindeutig die Vernetzung mit niedergelassenen Pneumologen. [...] In der Zentrumsanbindung muss die qualitative Struktur so hinterlegt sein, dass man bei Problemen auch sagen kann, dass der Patient doch mal dorthin muss. Dazu braucht man mehr. Ein weiterer Aspekt, den man vielleicht noch bedenken muss ist folgender: Wir haben ein Device, was wir bei den meisten Methoden implantieren. Da braucht man häufiger eine lokale Nachkontrolle, weil es einfach ein Komplikationsmanagement gibt. Frühzeitiges Erkennen von Problemen ist da wichtig.

Das Zweite in diesem Zusammenhang sind einfach Non-Responder. Jede Therapie, die wir durchführen, hat eine Number Needed to Treat – das wissen Sie aus der Kardiologie, da sind wir im dreistelligen Bereich und sind ganz stolz. Das sollte bei uns hier eindeutig im zweistelligen Bereich sein bzw. noch darunter. Wir streben eine 80-prozentige Effektivität des Verfahrens an. Das bedeutet, da braucht es eine Nachsorge, um das überhaupt beurteilen zu können und zu schauen, warum das Ventil nicht gut liegt, oder ob das Verfahren falsch gewesen ist. Diese Dinge brauchen schon eine Struktur, also einen richtigen Mix aus der Anbindung an niedergelassene Fachärzte und an stationäre Zentren.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Device war ein gutes Stichwort. Auch wenn das nicht in allen Einzelheiten stimmt, können Sie das schon mit der Schrittmacherimplantation oder ähnlichem vergleichen. Das ist sicherlich vom Grundprinzip so ähnlich.

PatV: Ich möchte das von Herrn Hübner unterstreichen. Uns sind etliche Fälle bekannt, die aus diesen Zentren zu den lokalen Pneumologen überwiesen wurden, die weder die Komplikation, die Infektion usw. rechtzeitig – das liegt vielleicht auch an der Terminvergabe – erkannt haben. Die haben regelhaft die Patienten wieder in die Zentren zurücküberwiesen.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Das ist uns eben deswegen ein Anliegen, dass wir in der Struktur unseres Modellversuches deswegen ganz vorne die Mitgliedschaft auch des Berufsverbandes der Pneumologen mit einbezogen haben. Wir haben jetzt auch die Zusage, dass sie Mitglied werden bei uns. Wir haben die Struktur extra so aufgebaut, dass eben die entsprechenden Fachgesellschaften in diesem Sinne aktiv mit teilnehmen können, dass es strukturell klar vernetzt ist.

GKV-SV: Was für eine Frequenz hat die Nachsorge ungefähr? Was für Wege legen Ihre Patienten aus Ihrer Erfahrung zurück, wo kommen die her? Das ist ja nicht ganz unwichtig in diesem Kontext. Es handelt sich ja nicht um einen einmaligen Eingriff, da könnte man vielleicht auch einen weiteren Weg in Kauf nehmen. Aber was muss man sich so ungefähr vorstellen, wie häufig Sie die Patienten für diese Nachsorge wiedersehen möchten?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wir haben bei unseren Qualitätskriterien ganz klar definiert, dass wir die Patienten nach vier Wochen einmal telefonisch kontaktieren und sie sich nach drei Monaten, sechs Monaten, zwölf Monaten und dann einmal jährlich vorstellen. Wir sind ein überregionales Zentrum oder

zumindest als großes Zentrum bekannt, weshalb teilweise Patienten auch von weiter her zu uns kommen. Bei diesen Patienten wird es wahrscheinlich ein Problem mit den Nachkontrollen geben. Das muss man dann sehen, wie wir uns vielleicht mit den Pneumologen oder mit Strukturen vor Ort telefonisch austauschen. Aber ich denke trotzdem aus meiner Erfahrung heraus, dass der Kontakt mit den Patienten aufrechterhalten werden muss. Ich sage auch immer zu meinen Patienten: Es geht dabei nur um die Intervention und nicht um die weitere medikamentöse Therapie, die natürlich weiter in der Hand des ambulanten Pneumologen bleibt.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Auch da können wir uns anlehnen an die Onkologie. Wir haben eine strukturierte Nachsorge in der Onkologie und ähnlich sollte das aufgebaut sein. Das muss einfach funktionieren, egal ob das jetzt ein niedergelassener Onkologe macht, ob es das Zentrum macht in den Lungenkrebszentren. Es muss eine Struktur geben, die machbar ist, erreichbar ist für den Patienten und wo die Verantwortlichkeit für den Fortschritt der Therapie geregelt ist. Das ist ja eine chronische Krankheit mit Progress, insofern ist das nicht einmal gemacht und dann ist es fertig, sondern da ist eine kontinuierliche Mitbetreuung erforderlich.

Herr Reuter: Vielen Dank für den regen Austausch. [...] Kommen wir zur zweiten Frage: Anhand welcher Kriterien entscheiden Sie, ob ein Patient ein chirurgisches oder ein bronchoskopisches Verfahren der Lungenvolumenreduktion erhält?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Die ganze Methode ist ja entstanden vor dem Hintergrund der NETT Studie, die 2003 publiziert wurde, in der wir eine Mortalität von knapp zehn Prozent hatten. Und das hat getriggert, dass wir nach minimalinvasiven Techniken gesucht haben, die leichtere Machbarkeit und geringere Mortalität haben. Insofern sind alle Methoden, die bisher entwickelt worden sind – das sind vornehmlich die beiden, mit einer jüngsten dritten noch, die sicher noch weniger angewendet wird, diese Dampfolumenreduktion – dem Hintergrund geringerer Mortalität entstanden. Deswegen ist auch der Dialog mit den Thoraxchirurgen natürlich einer, wo wir wissen, dass die Thoraxchirurgie jetzt ganz anders ist als vor zwanzig Jahren. Viele methodische Fragen, die in der NETT Studie bedacht werden müssen, die werden von den Thoraxchirurgen eher kritisch gesehen. Die Mortalität wäre heute so nicht wiederholt worden wäre. Auch da gibt es wieder eine Diskussion, die in den einzelnen Dialogen mit den Thoraxchirurgen und Pneumologen läuft. Ich arbeite mit einem sehr engagierten Thoraxchirurgen zusammen, der viel Erfahrung auch mit kritisch kranken Patienten hat, und auch ganz klar die minimalinvasive Methode als ersten Schritt richtiger einschätzt, bis auf einige Randfragestellungen wie große Bulla oder ein großbullöses Emphysem und das parapleurale Geschehen, wo wir mit den endoskopischen Methoden einfach schlechter sind und auch bisher keine Evidenz dafür haben. Ich würde sagen, dass es methodisch schon eine klare Trennung für die Verfahren gibt, aber es ist eine absolut noch nicht beendete Lernstrecke, die im Head-to-Head-Vergleich eigentlich erst herauskommen kann. Dafür haben wir keine Evidenz bisher.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Jetzt muss ich unsere Methodik hier noch einmal auf tun. Wir haben ja für die chirurgische Lungenvolumenreduktion schon eine Entscheidung getroffen. Wie jetzt ganz klar ist, lässt sich das nur unzureichend voneinander trennen. Deshalb sollten wir bei der Strukturgebung genau aufpassen, dass das kompatibel zu dem ist, was wir schon einmal beschlossen haben.

Herr Reuter: Das war jetzt ein direkter Hinweis für mich?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Wir haben ja Konferenzen als Empfehlung für die Lungenvolumenreduktion vorgesehen, und das muss jetzt passen in beiden Verfahren. Das muss aus meiner Sicht deckungsgleich sein. Das kann vielleicht um die radiologische Komponente ergänzt werden, aber ansonsten sollte das deckungsgleich sein; sonst widersprechen wir uns in zwei Verfahren, die direkt miteinander zu tun haben.

[...]

DKG: Sie hatten in der Stellungnahme geschrieben, dass Patienten mit einem paraseptalen Lungenemphysem primär einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion zugeführt werden sollen. Nun ist mir der Begriff des paraseptalen Lungenemphysems nicht so klar.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Radiologisch gibt es drei Emphysemtypen: ein zentrilobuläres, ein panlobuläres und ein paraseptales Emphysem. Ein paraseptales Emphysem liegt vor, wenn die Emphysemlasen in der Peripherie liegen und zentral die Lungenstruktur gut erhalten ist. Der Chirurg kann dann praktisch in einer Shaving-Methode die peripheren Emphysembullae herausschneiden und das zentral gut erhaltene Lungenparenchym wird erhalten. Wenn man stattdessen zum Beispiel Ventile einlegen würde, würde nach Ausbildung einer Atelektase gut erhaltendes Lungengewebe ausgeschaltet werden.

GKV-SV: Wie sind die verschiedenen Emphysemtypen, die Sie gerade genannt haben, prozentual verteilt?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das paraseptale Emphysem ist eher selten, fünf bis zehn Prozent. Das zentrilobuläre Emphysem ist das häufigste danach folgend das panlobuläre Emphysem.

GKV-SV: Was am häufigsten vorkommt, dort werden auch die Verfahren angewendet?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Man muss ganz klar sehen chirurgische Verfahren zu nicht-chirurgischen Verfahren stehen im Verhältnis von 1:10 oder 1:20. Also das chirurgische Volumen ist bei weitem kleiner als das nicht-chirurgische.

GKV-SV: Eine Frage zu Ihren Antworten zur zweiten Frage: Es geht um die Kriterien der Unterscheidung zwischen chirurgisch oder nicht chirurgisch und auch den Fall welches Verfahren der endoskopischen Lungenvolumenreduktion für Patienten entscheidend ist? Und dann erwähnten Sie die Expertise des Zentrums und das ist eine Denkweise, die natürlich zu unserer Denkweise schwer kompatibel ist. Unsere Denkweise ist: Was ist der Nutzen des einzelnen Verfahrens und für welche Patienten trifft es zu? Das heißt, da hat eigentlich die Expertise des Zentrum nichts mit zu tun, außer für den Fall, dass das auch ein Zentrum macht, das die Expertise für dieses Verfahren hat. Warum werden die Patienten nicht bei Ihnen, wenn die Indikation für ein bestimmtes Verfahren gestellt wird, in ein Zentrum verlegt, wo genau dieses Verfahren gemacht wird?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das ist eine gute Frage. Vielleicht ist Expertise der falsche Begriff und müsste durch Struktur geändert werden. Wenn zum Beispiel Schaum- oder Wasserdampf in einem Zentrum nicht angeboten werden, dann stellt sich die Frage nicht, ob der Patient mit Coils behandelt werden kann. Aktuell kann man die Ventiltherapie als okkludierendes Verfahren von den nicht-okkludierenden Verfahren abgrenzen. Zu den nicht-okkludierenden Verfahren zähle ich Coils, Wasserdampf und vielleicht später auch noch den AeriSeal Kleber. Es gibt keine vergleichenden Daten, so dass man

nicht sagen kann, ob das eine Verfahren dem anderen Verfahren überlegen ist. Von daher gesehen, haben wir das ein bisschen freier formuliert.

Wir wissen natürlich, dass der Vapor Wasserdampf in einem segmental sehr destruierten Lungenlappen wahrscheinlich bevorzugt angewendet werden kann, weil dadurch Nachbarsegmente, die besser erhalten sind, noch bewahrt werden können. Aber dafür ist es noch zu früh, um eine abschließende Aussage zu treffen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Herr Reuter, wir haben ja nun eine neue europäische Medizinprodukte-gesetzdirektive und damit hat sich natürlich die Zulassung von Medizinprodukten radikal verändert. Also irgendeine Firma bringt irgendetwas auf den Markt und es bekommt ein CE-Zertifikat, und dann kann es letztlich jeder nehmen, das wird der Vergangenheit angehören.

Jetzt sind alle diese Verfahren in einer Übergangsregelung. Wie sehen Sie das mit den Zulassungen für diese Verfahren?

Herr Reuter: Zulassungsfragen sehe ich hier an der Stelle erst einmal nicht, weil die im Vorfeld geklärt werden müssen. Ohne Zulassung gibt es auch nichts, was in irgendeiner Weise erbracht werden kann. Auch wenn ein Verfahren durch den G-BA zugelassen oder bestätigt worden ist, kann es natürlich nicht mehr erbracht werden, wenn das erforderliche Medizinprodukt nicht mehr marktfähig ist. Ich würde das jetzt erst einmal relativ vereinfacht sehen. Den Umgang mit neuen Entwicklungen müssten wir ohnehin vorab mit unseren Experten aus der Rechtsabteilung abstimmen. Wir wären natürlich auch für Hinweise aus der Praxis dankbar, wenn sich relevante neue Konstellationen ergeben. Für das gegenständliche Bewertungsverfahren und die Studienlage, auf der dieses Verfahren beruht, sind entscheidungserhebliche Zulassungsfragen derzeit nicht erkennbar.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich bin da nicht so firm. Müssen die bereits im Markt befindlichen Medizinprodukte dem MPG entsprechen?

DKG: Die MDR betrifft hauptsächlich mehr die Kontrollen der Notified Bodies, die das CE-Kennzeichen vergeben, dass dort neue Regularien eingeführt werden, mehr Kontrollen, mehr Qualitätssicherheit. Das grundsätzliche Prinzip, dass für Medizinprodukte, die Wirkung nachgewiesen werden muss und nicht die Wirksamkeit, besteht weiterhin. Für ein Gerät, welches etwas verschließen soll, braucht man nach wie vor nur den Nachweis, dass dieser Verschluss auch wirklich realisierbar ist und technische Spezifikation und Sicherheitsaspekte dabei berücksichtigt werden müssen. Nach wie vor ist die Gesetzgebung nicht so, dass man direkt die Wirksamkeit der Therapie darstellen muss. Nach meinem Empfinden hat die MDR hauptsächlich Auswirkungen auf die benannten Stellen, auf den Prozess des Erlangens des CE-Kennzeichens, aber keine großen Auswirkungen auf die bestehenden Produkte.

Der G-BA kann immer eine Entscheidung zu einer Methode, an dem ein maßgebliches Medizinprodukt beteiligt ist, treffen, welches dann möglicherweise seine Verkehrsfähigkeit verliert. Das sind Regelungsbereiche, die nebeneinanderstehen, sich aber nicht gegenseitig aushebeln. Wir treffen im G-BA leistungsrechtliche Entscheidungen, also was von der GKV bezahlt wird. Selbst, wenn wir eine Methode zulassen, muss der Arzt oder die Klinik immer ein verkehrsfähiges Medizinprodukt anwenden. Aus dieser Verpflichtung entbinden wir sie nicht. Sie müssen beides beachten.

PatV: Das ist der Unterschied zu den Arzneimitteln, wo Wirksamkeit und Verträglichkeit nachgewiesen werden müssen. Hier muss nur die Wirkung nachgewiesen werden.

GKV-SV: Ich möchte noch einmal auf das homogene Lungenemphysem kommen. Wenn bei einem Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem keine kollaterale Ventilation vorhanden ist, welche Rolle spielt die Perfusionsszintigrafie bei der Indikationsstellung?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Wir haben das früher als ein ausgewiesenes Verfahren genommen, um einen näheren Eindruck zu bekommen nicht nur über die Morphologie, sondern auch über das vitale, durchblutete Gewebe. Durch die Q-CT-Analyse erlebe ich eine unterschiedliche Handhabung. Wir machen es noch parallel, um diesen Aspekt noch zu haben. Wir haben es für unser Qualitätsmanagement als Kann-Option gelassen, weil man daran nicht so viel ableitet wie die Morphologie und die Q-CT-Analyse.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das wird sich verlieren, sage ich Ihnen, weil im nächsten Schritt der CT-Diagnostik werden Sie Perfusionsventilations-Mismatch aus dem CT lesen können. Das kann man jetzt schon, aber das ist noch nicht in dem Antrag integriert.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Aber solange es diese Möglichkeit nicht gibt, ist das vor allem beim homogenen Lungenemphysem immer noch das entscheidende Mittel, um die Ziellappen zu identifizieren. Ich habe auch selber an einer Arbeit mitgearbeitet, in der wir zeigen konnten, dass die Perfusion des Nachbarlappens mit der Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests einhergeht, also die Perfusion die Belastbarkeit beeinflusst. Daher finde ich, dass die Perfusionsszintigrafie weiterhin ein wichtiges Instrument ist. Ich stimme mit Herrn Welte überein, gerade auch aufgrund den interessanten Arbeiten und Erfahrungen aus Heidelberg, dass irgendwann die Perfusion und Lungendestruktion in einer Quantifizierung erfasst werden können. Die Perfusion liefert neben der Destruktion des Lungengewebes eine weitere wichtige Information zur Identifikation des Ziellappens.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Wir sind noch nicht am Ende der Entwicklung. Die Frage der Expiration, Inspiration in der Differenz, welcher Lappen noch mobiler ist in der Überblähung, ob das eine Entscheidung für die Therapie wird, werden wir in ein paar Jahren besser wissen. Wir müssen auch dafür offen sein, welche Verfahren es in Zukunft sein werden. Wir sehen noch Limitationen in der Q-CT-Analyse. Dort gibt es auch Fehlinterpretationen, Störfaktoren usw.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das ist ein kritischer Punkt und deshalb gebe ich Ihnen Recht, weil die Verfügbarkeit von Nuklearmedizin, das wäre ja die Szintigrafie, ist eben schlechter als die Verfügbarkeit von Radiologie. In der Zukunft wird die Radiologie die Nuklearmedizin ablösen.

DKG: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, spielt also die Fissur-Integrität die übergeordnete Rolle bei der Entscheidung, welcher Patient für welches Verfahren geeignet ist und das Emphysem-Verteilungsmuster wäre nachrangig zu sehen?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Unter den aktuellen endoskopischen Verfahren sehen wir auf Grund der wissenschaftlichen Datenlage die Ventiltherapie den anderen Verfahren als überlegen an. Das gilt sowohl für das heterogene als auch für das homogene Lungenemphysem.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Die Entscheidung ist algorithmisch: Wenn Sie Ventil machen und Sie haben keine Fissur-Integrität, müssen Sie nicht weiter nachdenken. Aber wenn Sie Fissur-Integrität haben, dann spielt natürlich die Frage homogen/heterogen doch wieder eine Rolle. Das ist eben ein Algorithmus, den Sie abarbeiten.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Trotzdem ist dieser Algorithmus noch immer nicht abgeschlossen. Es kristallisiert sich heraus, dass die Verminderung der Überblähung, die mechanische Verbesserung, für den Patienten den größten Gewinn bringt. Insofern geht es um die Volumenreduktion. Welches Verfahren dazu am besten beiträgt, ist immer noch die Frage und muss eben noch viel genauer beobachtet werden. Wir haben auch große überblähte Lappen, die sich sehr für eine komplette Atelektase eignen, die aber im Volumen so groß wären, dass dann ein Restvolumen übrigbleibt, wo wiederum wir zum Beispiel Patienten abgelehnt haben, mit Ventilen zu behandeln, weil das Risiko zu groß wäre, Ihnen Probleme zu verschaffen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das ist wie in so vielen Bereichen in der Medizin. Da ist ein Verfahren eingeführt worden, was wir eigentlich nicht verstanden haben und haben dann geglaubt, es zu verstehen. Aber jetzt mit zunehmender Beschäftigung verstehen wir immer mehr und immer besser, und immer neu. Wir sind in einem Prozess, damit muss man leben. Sie werden im Januarheft vom „The Lancet“ einen Artikel von uns sehen, wo wir zeigen, dass Entblähung ganz direkt den pulmonalen Blutfluss beeinflusst, dass es da eine massive Veränderung des pulmonalen Blutflusses gibt. Wir zeigen das zwar medikamentös, aber das wird für dieses Verfahren relative entscheidende Aussagen haben.

GKV-SV: Gibt es Patienten mit einer intakten Fissur mit einem homogenen Lungenemphysem, bei denen Sie jetzt schon sagen können, dass die sich nicht für Ventile eignen? Oder ist der individuelle Fall so komplex ist, dass man diese Aussage nicht treffen kann im Sinne des Patientenschutzes?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Der Emphysemgehalt spielt eine Rolle. Wir quantifizieren das Lungenemphysem mit -910 und -950 HE. Auch wenn wir Patienten mit einer hohen RV praktisch nur in die weitere Evaluation einschließen, sind wir manchmal überrascht, dass wir dann nur ein Emphysemgehalt von drei bis fünf Prozent vorfinden. Diese Patienten würde ich nicht mit Ventilen therapieren.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Die Grundbedingung ist folgende: Sie müssen ausreichend Emphysem und Überblähung haben, sonst kommt es überhaupt nicht infrage. Nur damit Sie mal eine Zahl haben: Für die Studie, die wir jetzt publiziert haben – und die hat noch wesentlich mildere Kriterien, als die für die Volumenreduktion –, haben wir 500 Patienten gescreent, um 60 einzuschließen. Das zeigt in etwa die Größenordnung.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Homogen heißt in der aktuellen Definition, dass die Differenz der Lappen, der Zerstörung <15 % ist. Das bedeutet aber nicht den Grad der Zerstörung. Wenn Sie nicht nur die geringe, sondern auch die überstarke Emphysembildung haben, dann gibt es durchaus Konstellationen beim homogenen Emphysem, wo wir einen Patienten für zu krank einstufen, um eine komplette Atelektase eines Lappens bei einem homogenen Emphysem vorzunehmen.

GKV-SV: [...] Ich war ein bisschen erstaunt, dass in diesem Algorithmus der Wasserdampf genannt wurde. Es gibt ja verschiedene Verfahren und die Evidenz zu diesen Verfahren ist sehr unterschiedlich. Die Ventile gibt es schon länger, da gibt es mehr Evidenz, mehr Studien dazu. Über die Coils ist auch sehr viel Negatives publiziert worden.

Sie haben in Ihrem Erklärungsalgorithmus den Wasserdampf noch mit drin, andere Verfahren wiederum nicht. Ich wäre davon ausgegangen, da es noch so ein experimentelles Verfahren ist, sollte das vielleicht nur bestimmten Zentren vorbehalten sein. Warum haben Sie den Wasserdampf mit hineingenommen und andere Verfahren nicht? Wie sehen Sie das, dass diese Verfahren mit wenig Evidenz vielleicht nur bestimmten Zentren vorbehalten werden sollten?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Wir behandeln nur in Zentren, außerhalb von Studien, wo eine randomisierte prospektive Studie mit einer Evidenz vorliegt. Das ist beim Wasserdampf auch der Fall. Das ist die geringste Evidenzstufe, die wir dort haben. Es gibt eine entsprechende Studie, auf deren Boden wir im Moment die Behandlung durchführen. Trotzdem gibt es Verfahrensvorteile, die wir noch nicht abschließend beurteilen können. Das wird zwei Jahre dauern, bis wir diese Daten haben. Wir brauchen in einem anwendbaren Verfahren, was technisch gut anwendbar ist, trotzdem einen Lernweg und dafür sind diese Versorgungsforschungsfragen wichtig.

Vorteil bei dem Wasserdampf, wie von Herrn Hübner schon beschrieben, haben wir eine intralobäre Behandlungsoption. Wir können Teilzerstörungen eines Lappens über den anatomischen Weg gut behandeln. Allerdings haben wir eine Methode, die eine klinische Stabilität erfordert, anders als bei einem Ventilpatienten. Da haben wir das Risiko einer kompletten Atelektase mit nachfolgendem Pneumothorax, der überstanden werden muss. Das ist auch ein vital bedrohliches Risiko bei diesen schwerkranken Patienten und die proinflammatorische Aktivität, dass beim Wasserdampf die Entzündung angestoßen wird, ist das andere Ende des Risikos, was einschätzend stratifiziert werden muss. Klar, das müssen diese Zentren alle eigentlich tun. Das würden wir von einem Zentrum erwarten, das alle Methoden kennen muss. In unserem Beispiel mit dieser regionalen Struktur haben wir nur zwei Zentren von zehn Mitgliedszentren, die mit Wasserdampf arbeiten. Und dieser kontinuierliche Dialog sollte helfen, dass man nicht nur abteilungsegoistisch behandelt, sondern indikationsbezogen.

Dabei ist für die intralobuläre Heterogenität die sequentielle und selektive Behandlung mit heißem Wasserdampf ohne ein Device verwenden zu müssen eine Methode die ein hohes Potential für die betroffene Patientengruppe hat. Aber die Evidenz dieser Methode ist noch am schwächsten und muss ausgebaut werden. Umso wichtiger ist es diese Methoden innerhalb der Versorgungsforschung gut dokumentiert und mit hoher Struktur-Qualität anzuwenden. Device-freie Methodologie hat einen großen Vorteil.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ich möchte das mit zwei Sätzen noch präzisieren, weil das für mich wichtig ist. Ich denke, dass alle Verfahren noch nicht genügend verstanden sind und alle Verfahren in Studienform nachuntersucht werden müssen. Das ist das Prinzip dieses Registers. Wir erfassen alle Patienten, definieren alle Patienten und übernehmen auch die Nachsorge. Das beinhaltet einmal den Wasserdampf, aber auch Coils, Ventile und sogar auch die chirurgische Lungenvolumenreduktionstherapie, die sich in den letzten Jahren auch modifiziert hat, wo es noch keine guten Daten gibt, zum Beispiel bei der uniportalen, minimal invasiven Zugangsweise. Das ist eine neue Operationstechnik, die in der NETT Studie noch gar nicht berücksichtigt worden ist. Alle Verfahren sollten in einem Register erfasst werden und haben deswegen irgendwo einen Studiencharakter.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Für uns entsteht eine schwierige Situation. Wir haben weltweit hundertmal mehr Patienten mit Ventilen behandelt wie mit allem anderen. Damit reden wir natürlich über völlig verschiedene Dinge. Wir haben ein „etabliertes“ Verfahren mit einem guten Überblick über Wirkung und Nebenwirkungen und alle anderen Verfahren, egal ob sie angewandt werden oder nicht, bleiben mehr im experimentellen Charakter. Wie wir mit dieser unterschiedlichen Situation umgehen, das ist für uns nicht so ganz einfach.

Herr Reuter: Der G-BA hat natürlich auch seine Möglichkeiten, bei ersten Ergebnissen möglicherweise Forschung anzuregen. Die Stichworte hier wären Potenzial und Erprobung.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ja. Die ersten großen Studien für den Schaum sind an Nebenwirkungsraten doch gescheitert. Dann ist der Schaum modifiziert worden, biochemisch modifiziert worden. Jetzt

fängt man eigentlich im Prinzip wieder von vorne an. Auch wenn das dieselbe Methode ist, haben wir jetzt einen anderen Schaum. Das macht die Beurteilung nicht einfach. Man kann auch den alten und den neuen Schaum nicht in einem Topf werfen – die sind nicht gleich.

PatV: Wie hoch sind Ihre Fallzahlen in dem Netzwerk bzw. in dem Register?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wir können das noch nicht abschließend beurteilen. Wir haben ein Ethikvotum seit dem 15. August 2017 und schließen seitdem die Patienten ein. Wir erwarten, dass wir mit den zehn Zentren im Jahr vielleicht auf zweihundert Patienten (*Zwischenruf: die behandelt werden*) kommen. Das können wir erst in einem halben Jahr sagen, ob wir das erfüllen. Das kann man jetzt noch nicht abschließend beurteilen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Frage an GKV-SV und an die DKG: Haben Sie Zahlen für Deutschland? Wissen Sie wie viele Interventionen gemacht werden? Kann man das aus Krankenhauszahlen bzw. ICD-10 Codes herausfiltern? Für die chirurgischen wissen wir das. Aber für die nicht-invasiven? Es gibt keine ICD-10 Codes für Ventilimplantation, die verstecken sich ja hinter bronchoskopischen.

DKG: doch OPS-Codes gibt es. Die Frage ist, ob die Diagnose richtig bedient ist. [...] Wir haben das für bestimmte Kombinationen mal eruiert. Das sind keine öffentlichen Zahlen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Wenn über 90 Prozent des Volumens über die Ventilimplantation gemacht wird, dann muss man natürlich fragen, ob die anderen Verfahren nicht in einem so niedrigen Bereich sind, dass sich die Erörterung hier gar nicht lohnt.

DKG: Unabhängig von den tatsächlichen Zahlen, die erbracht werden, wie würden Sie die Aufteilung sehen von den genannten zweihundert behandelten Patienten? Welchen Stellenwert haben derzeit die Chirurgie, die Ventile, die Coils und andere Verfahren? Nur um einen Eindruck aus der Praxis zu bekommen. Ihre Einschätzung? Nur bei den Patienten, bei denen die Indikation für eine Lungenvolumenreduktion gestellt wird. Wie verteilen sich diese 4 Kategorien auf die Patienten?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): 60 Prozent Ventile, 20 Prozent Chirurgie, 15 Prozent Coils und der Rest Wasserdampf. Aber das sind geschätzte Zahlen, die wir nicht validiert haben, einfach mal geschätzt.

DKG: Sind da auch Entwicklungen in den letzten zwei Jahren, große erdrutschartige Verschiebungen aufgetreten?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das können wir nicht als Emphysem-Register beantworten, weil wir erst Aufzeichnungen seit September dieses Jahres haben.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Wie viele Patienten haben Sie in Studien? Das muss man ja ausschließen.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Wir sind natürlich auch in Studienzentren, insofern ist beides drin. Genau das wollen wir zeigen. Fragen Sie uns das bitte in einem, in zwei Jahren. Die Zahlen werden alle veröffentlicht; wir wollen das ganz transparent haben; natürlich pseudonymisiert, aber in dem Sinne, dass es erkennbar ist, welchen Shift es auch geben wird. Wir haben unsere individuellen Überlegungen dazu. Ich glaube, dass sich das verändern wird. – So viel kann ich sagen.

DKG: Ich habe eine ganz andere Frage: Der IQWiG-Bericht hat die Ventiltypen EBV und IBV sehr streng getrennt und auch getrennte Bewertungen vorgenommen. Sie haben in Ihren Antworten für mich

überraschend geschrieben: Das macht eigentlich keinen Unterschied, man kann beides einsetzen. Kann es hinter der Unterscheidung eine Rationale geben? [...] Gibt es in der Handhabung Unterschiede, die man bedenken muss?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Es gibt keine vergleichenden Studien, deswegen können wir nicht sagen, ob das eine besser ist als das andere. Die Olympus-Ventile haben lange Jahre das Problem gehabt, dass sie eine andere Strategie verfolgt hatten, dass Emphysem nicht okkludierend zu behandeln, sondern beidseitig, bipulmonal nicht okkludierend. Wir wissen inzwischen, wenn Ventile nicht okkludierend eingesetzt werden, dann haben wir keinen Erfolg. Das ist inzwischen auch von Olympus erkannt worden. Dazu ist in diesem Jahr beim ERS eine gute, sehr interessante multizentrische Arbeit aus China vorgestellt worden. Dort wurde in einer randomisiert kontrollierten Studie gezeigt, dass Olympus-Ventile effektiv sind, ein ähnliches Komplikationsrisiko haben mit Pneumothoraxraten, Infekten und Exazerbationen wie in den Pulmonx -Studien und den Zephyr-Ventilen. Vor allem unter Berücksichtigung dieser Studie, die aus China kommt, habe ich ganz bewusst die Olympus-Ventile mit inkludiert und hineingenommen.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Ich möchte noch ergänzen, dass es dort eine Veränderung gibt. Sie haben ein größeres Ventil hergestellt, was uns ermöglicht dieses okkludierende Verfahren besser umzusetzen, also die EBV. Ich glaube, alle haben mit dem EBV-Verfahren mehr Erfahrung. Wir glauben, dass es letztendlich dann zwei verschiedene Methoden sind mit demselben Effekt.

GKV-SV: [...] Wie ist das Verhältnis von chirurgischer Lungenvolumenreduktion zu den bronchoskopischen Verfahren? Man hat den Eindruck, dadurch, dass es jetzt eine Möglichkeit gibt austherapierte COPD-Patienten zu behandeln, eine ganz andere Forschung, ein anderes Augenmerk drauf ist und dass darüber vielleicht auch die Chirurgie sich weiterentwickelt. [...]

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das glaube ich nicht. Ich glaube, das ist ein gesundheitspolitischer Aspekt. Thoraxchirurgie ist weiterhin in Deutschland schlecht vertreten. Das ist ein klares Mangelfach und da alle chirurgischen Fächer extreme Nachwuchsprobleme haben, wird das auch nicht besser werden. Der Schwerpunkt der Thoraxchirurgie, jetzt nur aus rein finanziellen Erwägungen, bleibt die Tumorchirurgie; da spielt die Lungenvolumenreduktion wirklich nur eine kleine Rolle.

Wenn Sie die Thoraxchirurgen in solche Konferenzen einbinden und wenn mehr interdisziplinäre Kommunikation erfolgt, dann schaffen Sie eine Awareness. Es wird sich kaum die Menge an Thoraxchirurgen in nächster Zeit vermehren, noch wird es einen wesentlichen Shift hin zur operativen Lungenvolumenreduktion geben. Das bleibt auf einem niedrigen Niveau.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Austherapiert sind sie für uns nicht. Es ist eine palliative Situation. Das ist ein Kollektiv von Patienten, bei dem wir bisher eigentlich keine wirksamen Angebote hatten. Wenn man das aus klinischer Erfahrung kennt, wie teilweise Patienten einem um den Hals fallen, weil sie sagen: Ich kann wieder leben. Die Responder unter diesen Patienten haben wirklich einen Zugewinn in der Therapie. Das große Problem ist, wie es jetzt viel beschrieben wurde, dass von den Leuten, die es gut können, die Gruppe der richtigen Patienten gefunden werden muss. Die Chirurgen sind da genauso im Boot, aber sie ist eher noch kleiner, weil es einfach ein Grenzkollektiv ist, was überhaupt für eine operative Intervention infrage kommt. Insofern wird diese Gruppe nicht dramatisch zunehmen, auch unabhängig von diesem Nachwuchsthema.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Diese Diskussion hatten wir schon, als wir über die Operativen geredet haben, was überhaupt das Patientenkollektiv ist, nicht vor Implantation, sondern die, die überhaupt für

ein Nachdenken infrage kommen. Wie viele COPD-Patienten sind end-stage? Wir gehen in Deutschland von einer COPD-Prävalenz von ungefähr zehn Prozent aus der über 40-Jährigen. Das heißt, wir gehen von vier Millionen COPD-Patienten aus. Und es ist nicht einmal ein Prozent, die auch nur über das Nachdenken für dieses Verfahren infrage kommen.

GKV-SV: [...] Es würde sich durch Konferenzen herausstellen, ob es für die Chirurgie doch mehr Patienten sind, die infrage kommen. Es wäre auch schön, wenn in der Versorgung sich ergeben würde, dass Sie herausfinden, wer für die Chirurgie infrage kommt, und der Patient dann auch chirurgisch behandelt wird.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Wenn Sie eine halbe Millionen Patienten haben – um mit einer Patientengröße zu arbeiten –, die überhaupt End-stage Lung Disease sind, wie viele dieser Patienten werden überhaupt für so eine Therapie vorgestellt? Das ist doch nur ein Bruchteil. Es ist leider so, dass die Dunkelziffer der Patienten, die einfach so weiterleben wie bisher, hoch ist und sie übertrifft die, die ein medizinisches Angebot bekommen bei weitem.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Das sehen wir auch so. Wir reden von 4.000 Patienten, die wir in Berlin haben, die eigentlich in diese Gruppe gehören und die, die für das Screening im Moment zur Verfügung stehen liegt im Ein-Prozent-Bereich.

GKV-SV: Wir waren jetzt bei der Frage 9 inzwischen, die Frage mit den Ventilen: Ja, es gibt keine vergleichenden Studien, die wird es wahrscheinlich auch nicht geben. Aber, wenn ich das richtig lese, hat sich NICE dazu geäußert und gesagt, dass im Wesentlichen die Studien, die mit den Zephyr-Ventilen gemacht werden, das Outcome besser erlebten, als mit den Olympus-Ventilen. Oder interpretiere ich das falsch?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Genau, das ist falsch interpretiert.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Man kann von den Studien her nicht sagen, ob das eine Verfahren besser geeignet ist als das andere.

GKV-SV: Das machen die aber. Die werten das richtig und sagen dann nachher als Konjunktiv, sie führen das für jeden Outcome aus: „Public evidence shows, there may have different efficacy profiles.“ Sie machen zumindest für jeden Outcome einen Unterschied. [...]

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Von den Daten, die jetzt beim ERS veröffentlicht worden sind, hat man einen Anstieg FEV1 nach zwölf Monaten um die 16,5 Prozent gesehen. Man muss auch sagen, dass das Lungenemphysem in China nicht mit dem Lungenemphysem in Europa zu vergleichen ist. Die Studie ist nach wie vor auch noch nicht veröffentlicht. Das sind aber sehr gute Zahlen gewesen, sodass ich als Gutachter nicht sagen würde, dass die einen Ventile den anderen Ventilen überlegen sind.

GKV-SV: Doch irgendwie müssen wir uns dazu verhalten.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Nun ist NICE ja in seiner Entscheidungsfindung ein bisschen anders als wir. NICE nimmt sich durchaus das Recht heraus zu sagen: Wir sind jetzt vielleicht unterschiedlich und wir bevorzugen die einen gegen die anderen, auch wenn die wissenschaftliche Evidenz ausgesprochen dünn ist.

Ein direktes Head-to-Head werden wir nie bekommen. Wir sind immer auf Sekundärdaten angewiesen.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Man muss auch dazu sagen, dass es rein durch die Anatomie manchmal Gegebenheiten gibt, dass man das eine Ventil nicht einlegen kann, aber froh ist, dass man das andere Ventil hat. Das wurde auch sehr schön von Professor Herth und Professor Ralf Eberhardt beim letzten DGP in Stuttgart öffentlich gezeigt, als zum Beispiel im Unterlappen das Sechser Segment besser mit einem Olympus-Ventil versorgt werden konnte.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Nur zum Verständnis: Die einen schließen durch einen Druck nach außen an der Bronchialwand eigentlich die Stabilität, während die Olympus-Ventile so Füßchen haben, die sich in die Schleimhaut hineinbeißen und dadurch in manchen Konstellationen einfach besser halten. Studien dazu gibt es keine, es ist eine absolute „Eminenzenerfahrung“. Es gibt – wenn überhaupt – über Versorgungsforschung Erfahrungen und die sollte man sich anschauen, bevor man Methodenunterschiede macht.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wenn man es direkt auf den Punkt bringen möchte: Olympus-Ventile kann man besser einsetzen, wenn der Abstand zwischen Ostium und Subcarina kürzer ist. Pulmonx-Ventile kann man besser einsetzen, wenn das Ostium nicht ganz rund ist, also ein bisschen ovaler ist; da haben Olympus-Ventile ihre Nachteile. Es ist manchmal ganz gut, wenn man vor Ort einen Patienten mit zwei Ventiltypen versorgen kann.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das ist natürlich hier das Paradoxon zwischen Chirurgie und konservativer Medizin. Wenn Sie ein Medikament verschreiben, dann ist das vom Behandler unabhängig; wenn Sie operieren ist das immer vom Behandler abhängig. Sie haben immer diese Imponderabilität des Chirurgen. Und hier liegen Sie irgendwo dazwischen, hier haben Sie natürlich auch eine Behandlerabhängigkeit. Das macht es so schwer, chirurgische Verfahren zu beurteilen, weil Sie immer diese Unsicherheit haben.

DKG: Zu den beiden unterschiedlichen Ventilen sagten Sie, es seien zwei Methoden mit dem gleichen Ergebnis. Und bei Methoden werden wir in diesem Gremium immer sehr hellhörig und haben da eine ganz genaue Begriffsdefinition, die sich von der Praxis meist unterscheidet.

Es ist praktisch das gleiche Grundprinzip, welches durch beide Systeme zur Anwendung kommt. Es sind nur zwei unterschiedliche Medizinprodukte, die eingesetzt werden, um zum gleichen Ergebnis zu kommen?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Exakt!

PatV: Nachfrage zu Herrn Hübner: Inwieweit unterscheiden sich die chinesischen Emphyseme von den unseren? Oder die Auswahl oder die Kriterien?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ich kann Ihnen das gar nicht sagen. Ich bin einmal in China gewesen und habe mir dort mehrere CTs anschauen können. Man hat den Eindruck, dass die Schadstoffexposition durch die Umweltgifte zusätzlich eine Rolle spielt. Ich habe extrem destruiierende Emphyseme gesehen in einer Form, wie ich sie in der Art sehr selten bei uns in Deutschland gesehen habe. Das muss man berücksichtigen. Ich denke, dass da sicherlich Unterschiede zu finden sind.

[...]

(Mittagspause)

Herr Reuter: Vielleicht schauen wir jetzt einfach, bei welchen Fragen Sie noch Bedarf sehen. Für uns wäre da beispielsweise die Frage vier: Welche Methoden wenden Sie an, um den Ziellappen zu ermitteln und um die Homo-/Heterogenität des Lungenemphysems zu ermitteln?

GKV-SV: [...] Wie umschreiben Sie diese Fragestellung? Die Evidenzmarke zu der Abgrenzung und zu den Grenzwerten, das beschreiben Sie selbst, ist sehr schwierig, weil es keine einheitlichen Grenzwerte gibt und auch keine Studien, die darauf abzielen, Grenzwerte zu schaffen. Grundlage für die Selektion der Patienten ist homogen und heterogen, und wie gehen Sie damit um?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das ist eine schwierige Frage. Zu Beginn hatten wir die CTs visuell beurteilt. Das erschien im Rückblick weniger genau als die Quantifizierung des Lungenemphysems, anhand denen Thresholds definiert wurden. Da es keine prospektiven Daten gibt, wurden nur retrospektiv die Grenzwerte definiert, die dann in den einzelnen Studien benutzt worden sind.

(GKV-SV: Aber die sind ja auch unterschiedlich.)

Zum Teil, genau. Bei der IMPACT-Studie waren es 12 Prozent, in der VENT-Studie waren es 15 Prozent. In diesem Bereich würde ich den Unterschied sehen. Wenn man mit den Grenzwerten arbeitet, muss auch berücksichtigt werden, mit welcher Hounsfield Einheit das CT quantifiziert wurde. Es macht einen Unterschied, ob ein CT mit -950 HE oder -910 HE evaluiert wurde. Der Grenzwert liegt irgendwo zwischen 10 und 15 Prozent.

GKV-SV: [...] Machen Sie es so, dass Sie sich auf einen Wert einigen?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): In unserem Alltag haben wir es auf 15 Prozent festgelegt. Das ist der Standard, mit dem wir jetzt leben. Deswegen wollen wir es auch in einer jährlichen Evaluation anschauen. Dazu kommt das die verschiedenen QCT-Analyse – Systeme die es gibt zum Teil nicht das gleiche Ergebnis zeigen, wenn man diese vom gleichen CT ausgehend vergleicht. Dies bewerten zu lernen bedeutet einen weiteren Qualitätsschritt zu erarbeiten. Auch hier wollen wir mit der Idee des Registers einen Beitrag leisten.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Bei uns in den Konferenzen, ist die Frage, ob ein homogenes oder heterogenes Lungenemphysem vorliegt, gar nicht so wichtig. Wir wissen inzwischen, dass die Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem auch auf Ventile ansprechen. Und wir wissen auch, dass Patienten, die eine sehr hohe Lungenüberblähung und ein sehr starkes Lungenemphysem haben, auch von Coils und auch von einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion profitieren. Was wichtig ist, dass man in der Aufklärung im Patientengespräch dem Patienten sagt, dass die Verbesserung deutlich geringer ist, als wenn ein heterogenes Lungenemphysem vorliegen würde.

GKV-SV: Heißt das, dass für die Indikationsstellung der Intervention mit Ventilen sowohl heterogene, als auch homogene Lungenemphyseme in Frage kommen unter Berücksichtigung, dass das Outcome unterschiedlich ist?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich würde davor warnen, zu detailverliebt zu werden. Wir müssen am Ende dazu kommen, dass wir einen Algorithmus für die Indikationen haben: Was braucht es? Es

braucht eine Konferenz. Wer gehört qualitätsmäßig dazu? Aber wir werden das nicht im Detail festlegen können, welche Patienten geeignet sind, weil das im Fluss ist. Wir beschließen hier etwas, was spätestens zum ATS im Mai schon wieder überholt ist. Davor müssen wir uns ein bisschen bewahren. Ich würde lieber auf die Qualität derer setzen, die die Indikation bestimmen, als dass ich mich zu eng und

zu detailliert mit der Indikationsstellung befasse, die sich über die nächsten Jahre permanent verändern wird. Und wir können nicht jedes Mal unsere Empfehlungen ändern.

GKV-SV: Aber genau das ist für uns eine wichtige Aussage.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Weil ich an sehr exponierter Position stehe als Präsident der Europäischen Gesellschaft sage ich Folgendes: Wir werden mit Positionspapieren kommen, aber selbst da werden wir sehr vorsichtig sein und werden sagen, dass wir keine über mehrere Jahre gültigen Guidelines machen. Stattdessen machen wir eher häufig wiederholende Positionspapiere, um den jeweiligen Veränderungen gerecht zu werden. Die werden kommen von der Europäischen Gesellschaft und von der Deutschen Gesellschaft. Die Deutsche Gesellschaft wird wahrscheinlich die europäischen Empfehlungen übernehmen und übersetzen. Aber sie werden auch ein bisschen vage gehalten auf Grund der Volatilität der Entwicklung.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): [...] Es kristallisiert sich heraus, dass es um die Volumenverminderung geht und damit um die Verbesserung der Atemmechanik. Auf welchem Weg diese zerstörtesten Anteile der Lunge erreicht werden, ist eine technische Entwicklung dieser Beurteilungsgrundlagen und Verfahren und natürlich auch des Know-hows. Das wird sich weiterentwickeln. Die unterschiedlichen Methoden werden unterschiedliche Entwicklungen nehmen. Die Device-freien vielleicht in eine ganz andere als die, die nur mit einer Komplettatelektase arbeiten können.

Herr Reuter: Frage 6: Welche Methoden wenden Sie an, um eine kollaterale Ventilation auszuschließen?

GKV-SV: Wenn ich in den Studien richtig lese, werden bei einem Patienten zwischen 10 und 15 Prozent die Chartis-Messung als nicht durchführbar oder als misslungen, oder als nicht verwertbar eingeschätzt. Unser Eindruck ist, dass es eine ziemlich fummelige Sache ist. Man schiebt diesen Ballon rein, man muss stillhalten und wartet, was passiert. [...]

Die Frage nach einer Fissurenintegrität aus der Kombination einer digital gestützten Dünnschicht-CT-Aufnahme und des Chartis: Die Ergebnisse beider Verfahren decken sich nicht, deswegen werden sie als komplementär empfohlen. [...]

Stimmt es, dass Chartis einen individuellen Spielraum lässt? Anders herum: Wenn es anspruchsvoll ist und man tatsächlich im gleichen Untersuchungsgang das Ventil setzt, um nicht zweimal zu bronchoskopieren, und sie sagen, dass es gar nicht so schwierig ist ein Ventil zu setzen. Sind es die gleichen Qualitätsansprüche an die Messung wie an die Ventile? Oder braucht man doch mehr Erfahrung, um die Messung zu machen, als um das Ventil zu setzen?

Zur digitalen Analyse: Es scheint so, dass es mehrere Anbieter gibt. Diese Anbieter müssen ihre Verfahren irgendwie validiert haben. Wir alle vermuten, dass es wahrscheinlich nicht Endpunkt-validiert ist, sondern in irgendwelcher Form validiert ist. Sie nennen jetzt mehrere Verfahren – Sie haben jetzt zwei genannt. Wie viel Willkürlichkeit ist eigentlich in der Anbietung eines solchen digitalen Systems? Wie sehr verlassen Sie sich auf die Ergebnisse dieses digitalen Systems? Haben Sie irgendein Read-out, dass Sie sagen, wir entscheiden uns mehr für das eine als für das andere?

Uns reicht es nicht aus zu sagen, das ist immer ein Lernprozess. Wir sagen: Wir haben Evidenz und wenn wir Evidenz haben, dann machen wir es –, wenn nicht, dann nicht. Wir wollen sehen, kann man das machen; kann man einen Patienten damit behandeln? [...] Nach welchen Kriterien wählen Sie das digitale System aus?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ich versuche die erste Frage zu beantworten, wie valide die Untersuchungsergebnisse einer Chartis-Untersuchung sind. Zehn bis fünfzehn Prozent der Untersuchungen sind nicht auswertbar, weil z.B. der Patient schlecht sediert ist oder der Ballon sich nicht gut platzieren lässt. Bei 85 Prozent waren bei uns in der Charité die Chartis-Untersuchungen gut auswertbar. Es gibt vier verschiedene Chartis-Befunde. CV negativ, CV positiv, dann gibt es zwei weitere Chartis-Befunde, die als Low Flow oder als Low Plateau bezeichnet werden, bei denen eine Aussage zur Fissurenintegrität durch Kollaps-Phänomene in der Lunge nicht möglich ist.

Wir haben diese vier Chartis-Typen von einhundert Studenten auswerten lassen, um zu schauen, ob Studenten, die mit der Methode überhaupt nichts zu tun haben, trotzdem in der Lage sind, die Chartis-Typen benennen zu können. Die Studenten haben mit einem Kappa-Index von über 90 Prozent an zwei verschiedenen Tagen in unterschiedlicher Reihenfolge die Chartis-Typen immer wieder eindeutig benennen können. Ich denke, das die Benennung der Chartistypen einfach und valide ist.

GKV-SV: Ist das Setzen des Ballons anspruchsvoll?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Es ist anspruchsvoll. Wir haben bei uns über die Jahre beobachtet, dass die Chartis-Ergebnisse besser werden. Am Anfang waren bei uns 20 bis 25 Prozent nicht auswertbar, das hat sich dann über die Jahre verbessert, sodass wir zuletzt bei 10 bis 15 Prozent angekommen sind.

Es ist nicht nur eine Frage des Platzierens des Chartis-Ballons, sondern es ist auch eine Frage der Sedierung, dass der Patient in der Untersuchung ruhig ist. Es spielt auch eine Rolle, ob die Bronchoskopie mit flexibler oder starrer Technik gemacht wird. Das sind alles noch Einflussgrößen, die abschließend auch noch nicht komplett verstanden sind, was die beste Methode ist.

GKV-SV: Das heißt, der Anspruch an die Qualität des Durchführenden bemisst sich nicht an der Komplexität des Setzens des Ventils, sondern an der Komplexität des Durchführens der Chartis-Messung, weil die muss ja so gut wie möglich sein.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Korrekt! Es gibt Fehler im Platzieren des Chartis-Ballons, die zu einem falschen Chartis-Ergebnis führen können, sodass wir an Ihrer dritten Frage angekommen sind, ob es einen Vorteil gibt, die Verfahren kombiniert anzuwenden? Ja, ganz klar. Wenn wir ein gleichwertiges Ergebnis haben, das heißt, wenn Chartis und die Computer gestützte Fissuren-Analyse ein gleiches Ergebnis aufweisen, handelt es sich um ein valides Ergebnis – das zeigen Studien vor allem aus Heidelberg und auch eigene Studien. Dadurch lässt sich verlässlich eine negative kollaterale Ventilation vorhersagen, sodass man in diesen Fällen den Patienten eine Ventilimplantation empfehlen kann.

Schwierig wird es, wenn wir diskordante Befunde haben. Da lässt sich nicht eindeutig sagen, ob das eine Verfahren besser oder das andere ist. Dazu braucht man sicher mehr Daten. Aber diskordante Ergebnisse liegen nur bei etwa 15 bis 20 Prozent der Messungen vor, in ca. 85 Prozent der Messungen stimmen die Ergebnisse überein. Es ist ein ganz großer Gewinn, dass wir inzwischen mit beiden Verfahren verlässliche Informationen bekommen. Es hilft uns z.B., wenn wir einen sicheren Ausschluss der kollateralen Ventilation haben und der Patient nach Ventil-Einlage keine Atelektase ausbildet. In diesem Fall liegt der Fehler in der Implantation oder es liegt eine Migration eines Ventils vor. Dann brauchen wir praktisch nur einen Schritt zurückgehen und die Ventile neu legen und nicht zwei Schritte, indem wir wieder die Fissur infrage stellen.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Ähnlich wie Herr Welte vorhin gesagt, besteht die Gefahr hier in klein-klein zu verharren. Auch da wird die Entwicklung weitergehen. Bisher sagen wir, die Chartis-Messung zur

Fissuren-Analyse ist ein additives bzw. ein komplementäres Verfahren. Ich nehme an, dass wir in absehbarer Zeit mehr noch auf die Computer-Analyse schauen können. Aber das wissen wir noch nicht. Im Moment nehmen wir es additiv mit dazu. Vor drei Jahren war die Computer-Analyse noch so zurück, dass wir das überhaupt noch nicht gewertet haben. Das Ziel muss sein, gut und schnell, und sicher, für den Patienten nicht aufwendig, herauszufinden, ob der von einem okkludierenden Verfahren mehr profitieren wird. Und dafür brauchen wir die Fissuren-Analyse. Das sollte gefordert werden, dass das sicher und klar dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Standard entsprechend durchgeführt wird.

Die anspruchsvollste Methode einer Fissuren-Analyse ist die Chartis-Messung, das Problem der Messung mit Ballon. Aber es gibt auch noch Sekret, dann Sie bekommen eine Pseudo-Negativität, wenn Sekret drin ist. Es gibt viele Fehler, die man hier jetzt nicht alle ausbreiten muss. Es gibt auch Fehler in der Q-CT-Analyse: Wenn die CTs verwackelt sind; wenn die von oben nach unten, statt von unten nach oben gefahren werden; in der Endstrecke der Patient mit seiner finalen Dyspnoe die Luft nicht mehr anhalten kann, verwackelt gerade die Fissur, die eigentlich zur Beurteilung und Berechnung wichtig ist, dann liegt der aber in seiner Analyse darüber und misst einen völligen Unsinn. Diese Dinge noch weiter zu diskriminieren, wird die Aufgabe der nächsten Jahre sein.

DKG: Wenn ich das richtig verstanden habe, wird Chartis-Analyse hauptsächlich eingesetzt bei unklaren Fällen. Wenn eine eindeutige Kollateration oder eine intakte Fissur vorliegen, würde man keine Chartis-Messung machen. So wie ich das verstanden habe, würde man in dem Bereich zwischen 80 und 95 Prozent überlegen, ob man ergänzend eine Chartis-Analyse hinzufügt.

Ich kann jetzt nicht einschätzen, wie häufig das sein wird. Hat das überhaupt eine Bedeutung? Oder ist das bei der Mehrzahl der Patienten schon klar, dass die schon über 95 bzw. unter 80 sind? Wie häufig wird diese Chartis-Analyse bei den Patienten, um die es hier geht, angewandt zur Indikationsstellung?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das ist ein sehr wichtiger Einwand. Sie zitieren das Paper von Koster, in dem ich auch Mitautor gewesen bin, wo man diese Grenzwerte mit 80 und 95 Prozent verwendet hat. Ich möchte dennoch trotzdem kritisch einwenden, dass das eine retrospektive Studie ist, die aus einem Datensatz der VENT-Studie zurückreicht, und die Grenzwerte zunächst prospektiv überprüft werden müssen.

Wir im Emphysem-Register haben noch nicht diesen Automatismus, dass wir bei Patienten unter 80 Prozent oder über 95 Prozent nicht mehr eine Chartis-Untersuchung durchführen. Dies ist jedoch inzwischen auch schon Praxis in anderen Emphysem-Zentren.

Bei uns bekommt jeder Patient vor Eingriff eine Bronchoskopie, um sich erstens mit der Anatomie vertraut zu machen, was die Auswahl der Ventile beeinflusst; zweitens die Mikroflora lokal im Bronchialsystem zu erfassen; sodass wir dann praktisch im gleichen Schritt noch die Chartis-Messung durchführen. Bei uns in den Zentren sieht man mehr diskordante Befunde bei Fissurenintegritäten über 95 Prozent; wenn die Fissurenintegrität bei unter 80 Prozent ist, ist meistens der Chartis auch CV positiv.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Ich würde das ganz pragmatisch halten, muss ich ehrlich sagen. CT brauchen wir, das ist ein Muss; Chartis wird im Zweifelsfall zur Verifizierung hinzugezogen. Ich glaube, damit ist man auf der realen Seite.

DKG: Wie häufig ist dieser zweite Teil? [...]

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): 30 Prozent mit rückläufiger Tendenz.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das sind wirklich zwei verschiedene Messungen. Das eine misst die Anatomie, das andere die Funktion, das ist eine Zusatzinformation, deswegen finde ich es eine wirklich wichtige Untersuchung.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Was beschrieben wurde mit dem Low-Flow-Phänomen ist die Frage: wie funktional ist der Lappen? Wenn uns das möglicherweise mal mit einem Inspirations-Expirations-CT gelingt, wer weiß es. Aber im Augenblick ist es eine Aussage und das ist eine Zusatzinformation.

GKV-SV: In den Studien wird es überwiegend noch doppelt gemacht. Chartis wird von den gleichen Herstellern gemacht wie die Ventile. [...] Dann haben sie noch ein digitales Analysesystem. Also die bieten uns eine Studie zum Dreierpack an.

Die Studien, die Chartis und die digitale Analyse vergleichen, hatten einen Bereich der Diskordanz, die zum Teil für die Untersucher überraschend waren. Ist das wirklich so? Oder ist es nicht bei einem solch selten anzuwendenden Verfahren bei Patienten, denen es nicht gut geht, wo wir wollen, dass der Eingriff funktioniert, zu fordern, dass die auch ein Chartis-Untersuchung bekommen, damit man noch eine Absicherung hat?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Unter der jetzigen Datenlage mache ich es und fordere es für mich ein, auch weil ich eine validere Aussage habe, wenn ich einstimmige Ergebnisse sehe.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Aber können wir das festlegen?

DKG: [...] Die Frage ist aber, ob das wirklich zwingend notwendig ist? Ist ein CT manchmal so klar aussagekräftig, dass man Chartis nicht braucht; dass man es als Arzt verifizierend nutzen möchte, kann ich komplett verstehen. Aber ist es wirklich so, dass man es in allen Fällen braucht? Bei 20 bis 30 Prozent, da braucht man es wahrscheinlich wirklich. Das ist doch etwas Anderes, als wenn man sagt: In 100 Prozent fordere ich das.

GKV-SV: Der Punkt ist auch: Können Sie diese Grenze ziehen? [...] Es gibt noch nicht viele Publikationen darüber. [...] Welches Vertrauen habe ich überhaupt in die Software? In der Regel weiß ein Anwender von der Software nicht, was in der Software passiert. Mir scheinen da viele Unsicherheiten zu sein. Es gibt null Evidenz, [...] wir wollen das das in Zentren gemacht wird, die das beurteilen können. Wenn ich das höre, braucht man dazu eine relevante Expertise und wenn ich das höre, dann würde ich sagen, dann macht bitte beides.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): [...] Wenn es sich nach jetziger Kenntnislage um eine überflüssige Untersuchung handelt, muss man sich die Frage stellen, ob das im Sinne des Patienten ist. Wenn ich eine eindeutige CV-Positivität habe, sieht auch ein Laie, dass die Fissuren kaputt sind. [...] Dazu haben wir keine Evidenz wie groß diese Zahl ist. Es gibt eine Gruppe, da brauchen wir mit großer Wahrscheinlichkeit auch diese Methode und da sollte auch genug Expertise dafür da sein. [...]

GKV-SV: Aber uns interessiert die Gruppe, bei der das CT sagt, die Fissur ist intakt.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Es gibt ja beide Randgruppen. Die wo kaputt sind, da brauchen wir nicht messen und die andere Gruppe ist schwierig, da sieht es dicht aus. [...] Wir nehmen heute in der Regel, weil wir es kostenfrei von den drei Anbietern zur Verfügung gestellt bekommen, häufig zwei Methoden, die alle Fissurenintegrität aufnehmen. Wir schauen immer mit hohem Interesse, wo eine Diskrepanz ist? Das gibt mir auch noch eine andere Sicherheit, wenn beide sagen über 95 Prozent, habe ich eine andere Aussage, als wenn es eine Methode sagt.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wobei es da tatsächlich unterschiedliche Grenzwerte zwischen den Methoden gibt. VIDA Diagnostic schlägt als Grenze eine Fissurenintegrität von 90 % vor. Dies haben Studien aus Heidelberg ergeben. StratX[®] von Thiorona hat einen Grenzwert von 95 % vorgeschlagen.

GKV-SV: Wie validieren die die Grenzwerte?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Von Koster wurde sie anhand einer Roque-Analyse erstellt. Da ist man auf die 95 % gekommen. Ich habe einen Abstract beim DGP veröffentlicht, indem ich sagen werde, dass die 95 % etwas zu niedrig sind, ich sehe sie höher, etwa bei 97 % bis 98 %. Es ist alles noch nicht gut definiert. Aber wir haben hier eine Methode, die gibt es auch erst seit einem halben bis einem Jahr. Wir brauchen mehr Wissen. Deswegen finde ich es gut, dass wir beide Verfahren haben. Ich glaube auch, dass Chartis in der Zukunft nicht immer notwendig sein wird. Aber jetzt zu diesem Zeitpunkt würde ich das als zu früh empfinden, um ein abschließendes Urteil zu fällen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Man validiert sie anhand des klinischen Erfolgs der Therapie, das ist die Validierung, das ist eine statistische Analyse. Man schaut, wo habe ich mit welchem Grenzwert am Ende die besten Werte für Sensitivität und Spezifität. Die akkurate Diagnosestellung im Hinblick auf den Erfolg war 90 Prozent in dieser retrospektiven Analyse von Koster.

Das ist im Fluss, aber ich würde trotzdem sagen: Wenn wir sagen, man braucht CT, würde ich nicht sagen, man braucht zwingend beides; für Studien natürlich, da braucht man das, weil man da viel genauer sein muss. Im Falle eines nicht zweifelfreien Ergebnisses des CT, dann Chartis.

GKV: Aber man braucht eine digitale Analyse?

(Zustimmung)

DKG: Eine Frage zur Versorgungsrealität: Ist Chartis überall verfügbar in Ihrem Emphysem-Netzwerk?

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Das ist das geringste Problem. Das Problem ist, dass es fehleranfällig ist. [...] Da haben wir auch schon große Überraschungen erlebt. Deswegen ist es so wichtig, die Q-CT-Analyse nach vorne zu stellen. Wenn die nicht vorliegt, dann ist die Fehleranfälligkeit viel höher bei fehlender Expertise

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Die Firmen, die die Ventile vertreiben, liefern das Chartis. Insofern ist es überall verfügbar.

[...]

DKG: Ich habe eine Frage zu den Coils. Jetzt haben wir viel über Ventile gesprochen. Sie haben in Ihrem Therapiealgorithmus dargestellt, dass auch Coils Anwendung finden können. Setzen Sie auch Coils ein und was ist für Sie der ausschlaggebende Faktor, dass es Coils sein müssen? Nach unserer Einschätzung ist die Datenlage für Coils dünner als für die Ventile. Das hat sicherlich auch etwas mit den Patientenzahlen zu tun. Gibt es bei diesem Eingriff besondere Risiken, die man bei den Ventilen nicht hätte?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ich finde die Datenlage der Coils auch sehr gut. Gerade wurde dies in RENEW-Studie bestätigt. Das war eine FDA-geprüfte randomisierte kontrollierte Studie. Sie hat zumindest gezeigt, dass für die drei wichtigsten Parameter ein signifikantes Ansprechen gab: in der Belastbarkeit, in der Lebensqualität und in der Lungenfunktion. Man muss natürlich sagen, dass die Verbesserung ein bisschen niedriger war, als wir Anwender erwartet hatten, was auch durch methodische Fehler zu erklären ist. In erster Linie wurde die RV während der Studie nach unten gesetzt, um schneller

mehr Studieneinschlüsse zu bekommen. Es war auch ein Fehler, dass Zentren in der Coil-Studie beteiligt waren, die bisher überhaupt keine Expertise in der Einlegetechnik hatten, wodurch auch zu erklären ist, dass die Daten schlechter waren als wir das persönlich empfinden. Was die RENEW-Studie gezeigt hatte, dass Patienten, insbesondere mit einer sehr starken Lungenüberblähung, sowohl beim heterogenem aber auch beim homogenem Lungenemphysem, übermäßig stark von dem Verfahren profitieren.

Herr Dr. Grah (KEB/GKH): Ich kann mich dem nur anschließen. Das ist bei dieser RENEW Studie ausgerechnet worden. Es steht auch jetzt eine Studie an, die nächstes Jahr starten wird. Wir hoffen, dass da noch einmal eine stärkere Aussage dazu gelingt.

Trotzdem muss man eines wissen: Wir haben in dieser palliativen Behandlungsmethode jedes Halbjahr, jeden Monat, jedes Jahr einen Zugewinn an Lebensqualität. Wir haben keine Überlebensdaten für alle Methoden. Das ist ein Manko. Wir denken, wir müssten perspektivisch Überlebensdaten bekommen. Wir sind eigentlich davon überzeugt, dass man sie generieren kann. Aber auch die Lebensqualitätsdaten, die es gibt, sind im Laufe von ein bis zwei Jahre rückläufig. Das ist ein Nachteil der Coils, dass wir eine Methode haben, die wir nicht explantieren können. Das sieht bei den Ventilen anders aus. Da sind wir handlungsfähiger. Man kann natürlich sagen, die Operation ist in Einzelfällen, dann trotzdem noch möglich. Das ist eine Limitation, die man immer berücksichtigt, auch in der nächsten Zeit. Im Moment ist es die beste Alternative, wo keine Ventile gehen, wo die beste Evidenz dafür vorhanden ist.

DKG: Aber auch in dieser Reihenfolge: Erst Ventile und wenn Ventile nicht gehen, kommen Coils ins Spiel?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Ja, bei uns ist es ein klares Ranking. Wir klären die Patienten auf, dass sie ein schlechteres Ansprechen haben als unter den Ventilen und diskutieren dann entsprechend die Indikation für die Coil-Anlage auch unter dieser besonderen Berücksichtigung

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Das Stichwort ist Reversibilität und man ist handlungsfähiger. [...]

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das ist ein weiterer wichtiger Punkt. Das Komplikationsmanagement ist für den Untersucher beruhigender, wenn man das Device wieder entfernen kann. Und dies ist bei den Coils viel schwieriger. Das ist für mich ein ganz entscheidender Punkt, an erster Stelle Ventile einzusetzen.

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Insofern kann es auch sein, dass es bestimmte Sequenzen geben muss, wenn man merkt - im Sinne der Evidenzlage - aber dann ein Non-Respons dies trotz bester Evidenz und bestem Screening im Vorfeld auch bei Ventilen gibt, dass es nicht zu einer Atelektase kommt und im zweiten Schritt es einem immer noch offen ist eines der anderen Verfahren zu nutzen, wenn entsprechend die Anatomie es zulässt.

GKV-SV: – Noch einmal zum reversiblen Verfahren der Ventile Das hat ja nicht nur Vorteile. Die Ventile werden zum Beispiel herausgehustet, verrutschen. Wie häufig kommt es vor, dass sie die Ventile wieder rausnehmen?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wir haben das zusammen veröffentlicht. Bei 30 bis 35 Prozent der Patienten haben wir in unserem Kollektiv die Ventile wieder herausgenommen.

GKV-SV: Einige oder alle?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Alle. Ein Ventil ist ein Fremdkörper und wenn wir keine Wirkung oder nicht beherrschbare Komplikationen haben, dann müssen wir den Fremdkörper wieder entfernen. Wir dulden diesen Fremdkörper in der Lunge nur, wenn wir eine Entblähung erreicht haben und dadurch eine Verbesserung der Atemmechanik und der Belastbarkeit. Wenn wir diese Verbesserung nicht mehr spüren, würde ich immer meinen Patienten empfehlen, die Ventile wieder entfernen zu lassen.

GKV-SV: Das würde heißen, dass sie bei über 30% nicht den Erfolg mit der Ventilimplantation haben, den sie wünschen und sie dann wieder entfernen?

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Es ist wichtig. Das muss man mechanisch sehen. Das passiert zwar, aber das ist nicht schlimm, das wird dann wieder reingebaut. Das ist kein Risiko für den Patienten. Viel schwieriger ist es, etwas so fest zu machen, dass es nie wieder rausgeht. Und man will es wieder raushaben. Lieber ein bisschen zu locker, als ein bisschen zu fest, um es mal etwas banal zu sagen. Und noch eins: es ist auch ein Verbrauchsmittel. Ventile können über eine längere Zeit bei High-Respondern, manchmal so sein, dass man sagt, das das funktioniert nicht mehr gut, es verliert dadurch seinen Effekt und dann gibt es einen Ventilwechsel.

GKV-SV: Der Mechanismus, dass das nicht geht, der funktioniert nicht mehr?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Wenn sich die Atelektase ausgebildet hat, haben wir eine Lungenvolumenminderung und damit unser Ziel erreicht. Manchmal kann sich ein Ventil verschieben, sodass über Mikroöffnungen wieder Luft in den behandelten Lappen hereinströmt. Und dann haben wir die Situation, dass der Patient in der Nachkontrolle wieder eine Entblähung, sich die Atelektase wieder zurückgebildet hat. Dann kann in der Tat ein Ventilwechsel helfen. Das machen wir auch und das machen auch andere Zentren. Interessant ist nur, dass es dazu keine Studienlage gibt. Das wird sicherlich auch bald folgen.

GKV-SV: Eine Atelektase ist tatsächlich reversibel? Unter Atelektase hatte ich mir eigentlich immer so ein mehr oder weniger fortschreitenden Prozess vorgestellt. Das heißt ein Areal, das man einmal entlüftet, dass da so schnell sich auch nicht mehr bewegt. Das heißt aber, dieser Prozess kann umkehrbar sein?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Auch dazu gibt es wenig Daten in der Literatur. Ich habe beides gesehen. Ich habe Lungenlappen gesehen, die sich nach drei Jahren wieder öffneten wie ein Ballon. [...] Ich habe auch gesehen, dass die Lunge fibrotisch einschrumpfte, dass nach Entfernung der Ventile die Lungenvolumenminderung auch ohne Ventile bestanden blieb.

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Das kann ich nur bestätigen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das ist rein molekular zu erklären. Wenn Sie praktisch nur ein Emphysem haben, dann haben Sie da keine Durchblutung mehr. Atelektase heißt, da entsteht eine Art von bindegewebiger Umbau, aber irgendwie müssen ja die Bindegewebezellen dahin kommen. Wenn Sie keine Durchblutung mehr haben, dann ist das nur ein luftgefüllter Sack, der noch ein bisschen über Bronchialarterien versorgt wird.

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Die Diskrepanz ist nicht bei jedem gleich, diese kompletten Verwachsungen. [...]

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Mit dem Schaum haben Sie viel mehr reversible Atelektasen.

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Alle biologischen Verfahren, die Atelektasen machen, Schaum, ... das ist dann eine Narbe, ja.

PatV: Besteht die Möglichkeit, wenn man Coils gesetzt hat und das nicht funktioniert, noch Ventile hereinzusetzen.

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Das wäre eine falsche Reihenfolge, weil wir immer zuerst Ventile setzen würden. Es kommen oft Patienten zu mir, zur Zweitmeinung, die bereits Ventile haben und über die Zeit eine fortschreitende Erkrankung, ein progressives Lungenemphysem haben, also wieder ihren alten schlechten Zustand erreicht haben und jetzt auf der anderen Seite Coils eigesetzt haben wollen. Das ist immer schwierig; darüber gibt es überhaupt keine Datenlage und ich würde es auch ohne Studienlage nicht empfehlen.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Also Coils ist noch in der Bringschuld, was Daten angeht. Da sollte man schon sehr zurückhaltend sein.

GKV-SV: Über welche Zeiträume reden wir, bis die Patienten wiederkommen? Monate oder Jahre?

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Wir reden von ein bis zwei Jahren bis der Majoreffekt sich zurückbildet. Das Fortschreiten der Krankheit sozusagen die Kurve kreuzt. Das muss man auch im Vorfeld kommunizieren.

PatV: Ja, es gibt falsche Vorstellungen, dass damit quasi eine Heilung erzielt wurde. [...]

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Aber man muss auch ehrlicherweise zugeben, die COPD ist eine sehr heterogene Erkrankung. Der Verlauf ist extrem schlecht planbar. Auf der Transplantationswarteliste bei uns kommen Patienten auf die Warteliste, und können noch zwei Jahre auf der Warteliste leben. Das gibt es bei keiner anderen Erkrankung, da sind Sie in sechs Monaten tot oder transplantiert. Aber mit COPD kann man auf schlechtem Niveau sehr lange überleben.

Herr Reuter: Wissen Sie noch von anderen Kooperation von Einrichtungen?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Die MHH hat ein Netzwerk mit allen Helios-Kliniken in Niedersachsen. Das sind zehn, die pneumologisch sind; [...] Heidelberg hat ein Emphysem-Zentrum bei Herrn Herth; die Essener werden das wahrscheinlich auch machen. Netzwerke?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Es gibt viele. Ich würde das nicht reduzieren auf vier oder fünf Helios-Kliniken.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das sind nur die, die wir kennen.

GKV-SV: Aber es gibt keine Liste.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das kann ich mal an die Gesellschaft weitergeben. Bis zur nächsten Sitzung kann ich das besprechen.

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Das wäre mein Vorschlag; sowohl herstellerunabhängig wie auch krankenhausträgerunabhängig, sondern klinisch orientiert. Das ist unserer Meinung nach ein wichtiger Fokus, den man setzen muss, um weiterzukommen in dieser Frage.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Da haben Sie etwas ganz Wichtiges gesagt. Man darf nicht den Herstellern die Organisation überlassen, das wäre ein Albtraum.

Alle: und auch nicht den Trägern...

Herr Reuter: Haben Sie bezogen auf die Register noch Informationen, ob es anderswo auch solche Bestrebungen gibt?

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das ist jetzt wieder ein generelles politisches Problem. Es gibt keine Finanzierung für Registerforschung. Im alten Koalitionsvertrag hat Registerforschung dringestanden. Ich hatte mehrere Gespräche im Amt 6 des BMBF. Das ist dann an die letzte Stelle des alten Koalitionsvertrages gerückt. Und wie das immer so ist, die letzte Stelle ist dann nicht umgesetzt worden. Im Moment haben wir im BMBF Stillstand; es gibt ja keine geschäftsführende Ministerin. Es läuft alles im Stillstand. Wir werden jetzt vonseiten der Deutschen Wissenschaftsförderung das Thema Registerforschung noch einmal auf den Tisch bringen, aber dafür gibt es momentan in Deutschland keine Finanzierung.

PatV: Gibt es nicht eine Möglichkeit über den Innovationsausschuss.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Das kann man probieren. Meiner Kenntnis nach hat es etwa zehn, zwölf Registeranträge gegeben im Rahmen des Innovationsfonds, die sind alle abgelehnt worden. Ich glaube – jetzt muss der Spitzenverband der Krankenkassen gut zuhören –, wir müssen mit den Krankenkassen in ein Gespräch einsteigen, weil am Ende ist die Registerforschung natürlich auch im Interesse der Kostenträger. Da haben die Engländer zum Beispiel bessere Systeme entwickelt. In Deutschland fehlt da jede Struktur für die Register.

PatV: Im Netzwerk sind zur COPD-Forschung Innovationsanträge genehmigt worden.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Aber nicht für Register.

PatV: Dann müssen wir das Netzwerk voranstellen.

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Ich wollte das auch unterstützen. Das wäre eine mögliche Zielsetzung, solche Registerfinanzierungen zu etablieren. So lange es nicht über einen Weg der krankenkassenfinanzierten Forschung möglich sein wird, haben wir das interne Ziel, dass wir es wie das Herzinfarktregister machen. Die versuchen für das Register die Träger mit einzubinden und in die Verantwortung zu nehmen von ihrer DRG etwas abzugeben für das Register. Das heißt, wer bei uns Mitglied werden will, muss auch mit seinem Träger reden. Die Träger dürfen auch Fördermitglieder werden, haben aber kein Stimmrecht. Damit kann eine Struktur geschaffen werden, in der eine Finanzierung möglich wird, weil ganz klar ist, sie bekommen eine Datenbank mit einem Register auf einer hohen Qualität nur, wenn sie Geld in die Hand nehmen dafür. Anders ist das nicht zu machen. Insofern ist das ein wichtiger und sensibler Punkt.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Die einzige Registerforschung, die wir in Deutschland haben, die finanziert ist, ist über die Qualitätssicherung, also über IQTiG.

DKG: Ich habe eine letzte fachliche Frage. [...] Ich habe das so verstanden, dass die Coils für eine bestimmte Gruppe infrage kommt, die für die Ventile nicht in Frage kommen. Jetzt haben wir wenig über Polymerschaum und Wasserdampf gesprochen. Meine Frage ist, damit ich die Patienten dahinter gut verstehe, sind das konkurrierende Verfahren für die Coils? Sind es die gleichen Patienten, die für Coils, Wasserdampf oder Polymerschaum in Frage kommen? Keines dieser Verfahren ist in der Versorgung begraben, also werden alle noch angewandt? Es gibt kein Verfahren, wo Sie sagen, weil es sowieso nicht mehr gemacht wird, können wir es vernachlässigen?

Herr Dr. Hübner (KEB/CVK): Gerade läuft die STAGE-Studie, in welcher der Schaum evaluiert wird. Es wird geforscht. Der Schaum ist nicht wie die Stents in einer Schublade verschwunden.

Herr Prof. Dr. Welte (MHH): Alter Schaum ist tot, weil zu toxisch. Neuer Schaum ... Schaum hat gegenüber Coils ganz bestimmte theoretische Vorteile, weil es eine viel höhere Sicherheit in der Atelektasenerzeugung bietet. Aber das muss man einfach abwarten,

Herr Dr. Grah (KEB/CVK): Der Dampf ist sozusagen nicht ganz im Sinne wie die Ventile. Perspektivisch besteht die Hoffnung, dass das sequenzielle „zur Narbe machen“ des kränksten Lungenanteils mit einem Device-freien System, wenn es gefahrlos und sicher durchführbar ist, behandeln kann. – Das wäre ideal. Ob das mit Schaum, mit Kleber oder Dampf passiert ist egal. Das biologische Verfahren wäre das Ideale, wenn es minimalinvasiv sicher durchzuführen und gut steuerbar ist. Das sind die Methoden, wo wir noch am Anfang sind.

Herr Reuter: Ganz herzlichen Dank für die Zeit, die Sie sich genommen haben, um uns die vielen Informationen bereitzustellen für dieses Verfahren. Wir haben kurz darüber gesprochen, wie es verfahrenstechnisch weitergehen wird. Es werden die Medizinproduktehersteller ermittelt. Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens liegt dann auch ein ausgefeilter Beschlussentwurf mit den jeweiligen Tragenden Gründen vor. Im Anschluss würde nach Würdigung der Stellungnahmen die abschließende Entscheidung kommen. – Noch einmal herzlichen Dank.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 14.23 Uhr

Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Auswertung der TRANSFORM- und der LIBERATE-Studie

Stand: 13.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Sachverhalt.....	6
1 Studienbewertung.....	7
1.1 Auszuwertende Studien.....	7
1.2 Liste der verwendeten Quellen.....	7
1.3 Studiencharakteristika	7
1.3.1 TRANSFORM.....	7
1.3.2 LIBERATE	11
1.3.3 Statistische Methoden.....	14
1.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	16
1.5 Ergebnisse.....	17
1.5.1 Charakterisierung der Studienpopulationen	17
1.5.2 Mortalität.....	21
1.5.3 Morbidität.....	21
1.5.4 Lebensqualität.....	24
1.5.5 Sicherheit	25
2 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	27
2.1 Design und Methodik der Studien	27
2.1.1 TRANSFORM.....	27
2.1.2 LIBERATE	27
2.2 Wirksamkeit	28
2.2.1 TRANSFORM.....	28
2.2.2 LIBERATE	28
2.3 Lebensqualität	29
2.3.1 TRANSFORM.....	29
2.3.2 LIBERATE	29
2.4 Sicherheit.....	29
2.5 Fazit	29
3 Zusammenfassung der Bewertung	30
Referenzen	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM)	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema (LIBERATE)	11
Tabelle 3: Verzerrungspotential der Studien TRANSFORM und LIBERATE	16
Tabelle 4: Verzerrungspotential der in der Auswertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in der TRANSFORM-Studie.....	18
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in der LIBERATE-Studie	19
Tabelle 7: Ergebnisse für den primären Endpunkt in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population) 21	21
Tabelle 8: Ergebnisse für den primären Endpunkt (nach 12 Monaten) in der LIBERATE-Studie (ITT-Population) ¹⁾	22
Tabelle 9: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population)	23
Tabelle 10: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)	23
Tabelle 11: Ergebnisse für Lebensqualität in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population) 24	24
Tabelle 12: Ergebnisse für Lebensqualität in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)	25
Tabelle 13: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der TRANSFORM-Studie nach 6 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population).....	25
Tabelle 14: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der LIBERATE-Studie nach 12 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population) ¹⁾	26
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien TRANSFORM und LIBERATE.....	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der TRANSFORM-Studie 8

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CV	Collateral ventilation
DI	Distraction Index
EBV	Endobronchial Valve
FBMed	Fachberatung Medizin
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second / Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HI	Heterogenitätsindex
HRCT	High resolution computed tomography hochauflösende Computertomografie
IDE	Investigational Device exemption
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MCID	Minimal clinically important difference
mMRC	modifiziertes Medical Research Council (Dyspnoe Score)
6MWT	6-Minuten-Gehtest
N	Anzahl
PICO	Patienten-Indikation-Komparator-Endpunkt
PP	Per protocol
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TLC	Totale Lungenkapazität
VAS	Visuelle Analogskala

Sachverhalt

Die AG Lungenvolumenreduktion erteilt an die Abt. FBMed den Auftrag, die durch das IQWiG wegen seinerzeit noch nicht vorliegender Publikationen nicht in die Bewertung einbezogenen Studien TRANSFORM und LIBERATE einer detaillierteren Bewertung zu unterziehen.

Es wurde verabredet, dass die FBM ausführlichere Texte zu einer genaueren Auswertung erstellt, die in eine Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation aufgenommen werden.

Inhaltlich und darstellungsmäßig soll die Bewertung der Studie an das Vorgehen des IQWiG angelehnt sein (z. B. PICO-Tabelle, Aussagen zum Verzerrungspotenzial und detailliertere Nutzen-Schaden-Abwägung unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung). Es soll im Ergebnis für die Leser klarwerden, dass der G-BA die kritischen Aspekte herausgearbeitet und auf dieser Basis eine Bewertung vorgenommen hat.

1 Studienbewertung

1.1 Auszuwertende Studien

TRANSFORM

- Kemp SV et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). Am J Respir Crit Care Med. 2017 Dec 15;196(12):1535-1543. [7]

LIBERATE

- Criner GJ et al. A Multicenter RCT of Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med. 2018 May 22. [Epub ahead of print]. [4]

1.2 Liste der verwendeten Quellen

Neben den o.g. Publikationen wurden die folgenden Quellen zur Auswertung herangezogen:

- LIBERATE: Unterlagen der US Zulassungsbehörde FDA [11]:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180002>
- Studienregistereinträge für TRANSFORM (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02022683>) [10] (letzte Änderung: 07.04.2017) und LIBERATE (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796392>) [9] (letzte Änderung: 27.11.2017)

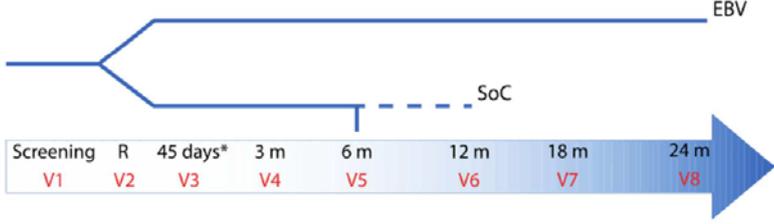
1.3 Studiencharakteristika

In den Tabellen 1 und 2 finden sich die Charakteristika der Studien TRANSFORM und LIBERATE auf der Basis der Publikationen sowie der verfügbaren Supplemente.

1.3.1 TRANSFORM

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die TRANSFORM-Studie ist eine zweiarmige randomisierte kontrollierte multizentrische open-label Studie im Parallelgruppendesign mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Therapie mit endobronchialen Ventilen im Vergleich zur Standardbehandlung bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem zu untersuchen. Studienregistrierungsnummer NCT02022683. Sponsor der Studie ist die Firma Pulmonx Inc.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe unmittelbar im Anschluss an eine bronchoskopischen Untersuchung randomisiert. Die Bronchoskopie diente dazu, den Status der Kollateralventilation (CV) zu bestimmen. Nur Patienten mit negativem CV-Status wurden randomisiert. Die Bestimmung des CV-</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Status erfolgte mit dem Chartis®-System der Firma Pulmonx (die auch die hier untersuchten Zephyr-Ventile herstellt). Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, um die 2:1-Balance zu gewährleisten. Hierfür wurden jedem Studienzentrum versiegelte und konsekutiv nummerierte Briefumschläge zur Verfügung gestellt. Die Öffnung erfolgte nachdem ein negativer CV-Status festgestellt wurde. Die Ventilimplantation erfolgte im Rahmen der Bronchoskopie. Es war geplant, 78 Patienten zu randomisieren.</p>  <p>V1: Screening V2: Bronchoscopy to determine CV status and randomization is CV negative (CV-) V3: 45 Day – HRCT for EBV group only V4: 3-month assessment V5: 6-month assessment; exit of SoC subjects if choosing to pursue EBV treatment V6: 12-month assessment V7: 18-month assessment – EBV only V8: 24-month assessment – EBV only</p> <p><i>Abbildung 1: Studiendesign der TRANSFORM-Studie</i></p> <p><u>Screeningphase (V1):</u> Potentielle geeignete Patienten erhielten eine hochauflösende Computertomographie (HRCT), aus der mittels einer Software (VIDA Diagnostics, USA) der Heterogenitätsindex (HI) sowie der <i>destruction index</i> (DS) quantitativ errechnet wurden. Patienten mit einem HI $\geq 10\%$ sowie einem DS $\geq 50\%$ im Ziellungenlappen wurden für den Studieneinschluss ausgewählt. Bei mehreren Ziellungenlappen wurde der Lungenlappen mit dem höchsten DS und der geringsten Perfusion mittels Szintigraphie zuerst bezüglich CV untersucht.</p> <p><u>Bronchoskopie (V2):</u> In dieser Phase wurde bei allen potentiellen Studienpatienten mittels des Chartis®-Systems der CV-Status zwischen dem Ziellungenlappen und den angrenzenden Lungenlappen bestimmt. Bei mehreren möglichen Ziellungenlappen wurde bei vorhandener CV oder wenn die CV nicht ermittelbar war der zuvor mittels Szintigraphie untersuchte Lungenlappen mit dem nächst geringeren DS untersucht. Nur Patienten mit negativer CV und einem Exhalationsvolumen >100 ml wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten entsprechend einem zuvor festgelegten Algorithmus zur Auswahl des Ziellungenlappens ein oder mehrere Zephyr®-Ventile während der Bronchoskopieprozedur in Allgemeinanästhesie oder unter Sedierung und wurden im Anschluss für mindestens 24 Stunden im Krankenhaus beobachtet. Vor der Entlassung wurde noch ein Lungenröntgen durchgeführt. Patienten in der Kontrollgruppe wurden nach der Bronchoskopie entlassen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>HRCT nach 45 Tagen in der Interventionsgruppe (V3):</u> Das HRCT wurde durchgeführt, um den technischen Erfolg der Ventilimplantation zu überprüfen oder um eine Korrektur zu veranlassen. Im Fall einer sekundären Prozedur wurde die Zeit bis zum Follow-up neu gestartet. Die Interpretation der HRCT-Scans erfolgte in einem zentralen Röntgenlabor. Pro Patient war nur eine Korrektur (Ersatz oder Lagekorrektur) vorgesehen. Dies war für die folgenden Fälle vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weniger als 50% Volumenreduktion im Ziellungenlappen • Anzeichen eines unvollständigen Verschlusses <p>War eine Revision erfolgt, dann wurde das erste Follow-up 3 Monate nach der Revision durchgeführt.</p> <p><u>Follow-up (V4-V8):</u> Die Patienten in beiden Studienarmen wurden nach 3 und nach 6 Monaten untersucht. Patienten in der Kontrollgruppe konnten nach 6 Monaten die Studie beenden und ebenfalls ein Ventil erhalten. Diese Möglichkeit nutzten 30 Patienten (93,8%). Die im Kontrollarm verbleibenden Patienten wurden nach 12 Monaten erneut untersucht. Die Patienten in der Interventionsgruppe werden nach 12, 18 und 24 Monaten nachuntersucht.</p>
Population	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 2. Diagnose eines heterogenen Emphysems mit einem HI von $\geq 10\%$ zwischen dem Ziellungenlappen und angrenzenden Lungenlappen. 3. Frauen und Männer ≥ 40 Jahre. 4. FEV₁ predicted nach Bronchodilatation von mindestens 15% und höchstens 45%. 5. Totale Lungkapazität (TLC) $>100\%$ und Residualvolumen (RV) $\geq 180\%$ predicted. 6. Mindestens 150 Meter, höchstens 450 Meter im 6-Minuten-Gehtest (6MWT). 7. Nichtraucher seit >8 Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 8. Negativer CV-Status im Ziellungenlappen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche Kontraindikation für eine Bronchoskopie. 2. Anzeichen für eine aktive Lungeninfektion. 3. Zwei oder mehr Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen in den letzten 12 Monaten. 4. Bekannte pulmonale Hypertonie, die nach Einschätzung des Studienarztes eine Ventilimplantation ausschließt. 5. Herzinfarkt oder anderes relevantes kardiovaskuläres Ereignis in den letzten 6 Monaten. 6. Signifikante Bronchiektasen im CT-Scan. 7. Mehr als zwei Teelöffel Sputumproduktion pro Tag. 8. Frühere Lungenvolumenreduktion. 9. Lungenknoten der einer Abklärung bedarf in jeglichem Lungenlappen. 10. Schwangere oder stillende Frau. 11. Hyperkapnie (paCO₂ $>7,33$ kPa). 12. Bestehende Asthmediagnose. 13. Einnahme >25mg Prednisolon (oder äquivalent) pro Tag. 14. Jeder andere Zustand, der nach Einschätzung des Studienarztes Follow-up-Untersuchungen ausschließt.

Charakteristikum	Beschreibung
	15. Anzeichen für Pleuraadhäsionen oder frühere Lungenchirurgie. 16. Schwerwiegendes bullöses Emphysem (>1/3 Hemithorax). 17. Patienten, die gemäß der Deklaration von Helsinki für einen Studieneinschluss nicht geeignet sind.
Intervention und Zahl der Patienten	Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Die geplante Fallzahl wurde wie folgt berechnet: Basierend auf der vorhergehenden VENT-Studie wurde in der Interventionsgruppe eine Reduktion im FEV ₁ von ≥12% bei 47% der Patienten erwartet, in der Kontrollgruppe bei 13%. Bei einer Randomisierung im Verhältnis 2:1, einem erwarteten Drop-out von 15%, 80% Power und einem Alphafehler von 5% und einem zweiseitigen Chi-Quadratstest ergab sich eine Anzahl von 78 zu randomisierenden Patienten.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Die Studie wurde an 17 europäischen Studienzentren in Belgien, Deutschland, England, Frankreich, den Niederlanden und Schweden im Zeitraum von Juni 2014-Juni 2016 durchgeführt. Erster Patient, erste Visite: k.A. Letzter Patient, letzte Visite: k.A.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Primärer Endpunkt war der Prozentanteil von Patienten mit einer Verbesserung im FEV₁ predicted (in Litern) nach Bronchodilatation von ≥12% (definiert als MCID)¹ in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 Monaten.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten für FEV₁ predicted nach Bronchodilatation (d.h. Verbesserung ≥12%). • Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten für Residualvolumen (d.h. Reduktion um ≤-430 ml). • Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten im Score des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (d.h. Reduktion um ≤-4 Punkte). • Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten im 6MWT (d.h. Verbesserung um ≥26 Meter). • Vergleich der absoluten und relativen Änderung der Responder nach 3 und 6 Monaten im modifizierten Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Score (d.h. Reduktion ≤-1 Punkte). • Nur in der Interventionsgruppe: absolute und prozentuale Änderung des Volumens im Ziellungenlappen 45 Tage nach der Implantation und der Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥350 ml im Vergleich zu Baseline. <p><u>Sicherheit</u> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren wie folgt definiert: Ereignisse, die zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Verschlechterung der Gesundheit, einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung, einer dauerhaften Beeinträchtigung der Körperstruktur oder Körperfunktion, einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes führen oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Vermeidung einer dauerhaften Beeinträchtigung der Körperstruktur oder Körperfunktion erfordern.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	Keine Angaben

¹⁾ Für die Ableitung der MCID wird auf das Protokoll verwiesen. In den publizierten Protokollabschnitten finden sich dazu keine Informationen.

1.3.2 LIBERATE

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie *Pulmonx Endobronchial Valves Used in Treatment of Emphysema (LIBERATE)*

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die LIBERATE-Studie ist eine zweiarmige randomisierte kontrollierte multizentrische open-label Studie im Parallelgruppendesign mit dem Ziel, die Wirksamkeit der Therapie mit endobronchialen Ventilen im Vergleich zur Standardbehandlung bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem zu untersuchen. Studienregistrierungsnummer NCT01796392. Sponsor der Studie ist die Firma Pulmonx Inc. Diese Studie war die pivotale klinische Studie in einem Investigational Device Exemption (IDE)-Zulassungsverfahren der FDA, die das Produkt im Juni 2018 für den US-Markt zugelassen hat.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe unmittelbar im Anschluss an eine bronchoskopischen Untersuchung randomisiert. Die Bronchoskopie diente dazu, den Status der Kollateralventilation (CV) zu bestimmen. Nur Patienten mit negativem CV-Status wurden randomisiert. Die Bestimmung des CV-Status erfolgte mit dem Chartis®-System der Firma Pulmonx (die auch die hier untersuchten Zephyr-Ventile herstellt). Patienten in der Kontrollgruppe wurden entsprechend aktueller Leitlinien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) medikamentös behandelt.¹⁾</p> <p>Die Randomisierung erfolgte in stratifizierten permutierten Blöcken; die Blöcke in der Größe 3 oder 6 Patienten wurden für jedes Zentrum separat generiert. Die Stratifizierung bezog sich auf die Lungenseite (rechts oder links), nicht auf die Lungenlappen. Die Ventilimplantation erfolgte im Rahmen der Bronchoskopie. Es war geplant, 183 Patienten zu randomisieren.</p> <p>Der Einschluss von Patienten in die Studie erfolgte in 3 Phasen:</p> <p><u>Screeningphase:</u> Potentielle geeignete Patienten erhielten eine hochauflösende Computertomographie (HRCT), aus der mittels einer Software (Myrian Intrasense, Frankreich) der Heterogenitätsindex (HI) sowie der <i>destruction index</i> (DS) quantitativ errechnet wurden. Patienten mit einem HI $\geq 15\%$ sowie einem DS $\geq 50\%$ im Ziellungenlappen wurden für den Studieneinschluss ausgewählt.</p> <p><u>Baseline-Untersuchung:</u> In dieser Phase wurde bei allen potentiellen Studienpatienten eine Spirometrie durchgeführt sowie der 6MWT. Eine pulmonale Rehabilitation musste abgeschlossen sein. Mittels des Chartis®-Systems wurde der CV-Status zwischen dem Ziellungenlappen und den angrenzenden Lungenlappen bestimmt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Prozedurphase:</u> Patienten mit negativer CV wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten, die in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten entsprechend einem zuvor festgelegten Algorithmus zur Auswahl des Ziellungenlappens ein oder mehrere Zephyr®-Ventile während der Bronchoskopieprozedur. Pro Patient wurde ein Lungenlappen behandelt, aber auch der rechte obere und rechte mittlere Lungenlappen konnten kombiniert behandelt werden. Nach der Intervention wurde ein Lungenröntgen durchgeführt. Die Patienten in der Interventionsgruppe wurden für 5 Tage stationär aufgenommen, ein weiteres Röntgenbild der Lunge wurde täglich angefertigt. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Patienten in der Interventionsgruppe für 10 Tage täglich telefonisch kontaktiert, außerdem waren Visiten für die Tage 7, 30 und 45 nach Entlassung vorgesehen. Außerdem wurden Vorkehrungen für die akute Therapie eines Pneumothorax getroffen. Alle Patienten wurden gemäß GOLD-Standard weiterbehandelt.</p> <p><u>HRCT nach 45 Tagen in der Interventionsgruppe:</u> Das HRCT wurde durchgeführt, um den technischen Erfolg der Ventilimplantation zu überprüfen oder um eine Korrektur zu veranlassen. Eine Entfernung von Ventilen war möglich beim Auftreten unerwünschter Ereignisse. Nach Expektoration oder Entfernung von Ventilen war eine erneute Implantation bis zum Ende der Studie bis zu zweimal möglich. Die Interpretation der HRCT-Scans erfolgte in einem zentralen Röntgenlabor (MedQIA). Eine Korrektur konnte nur einmal im Rahmen der Studie innerhalb von 75 Tagen nach der ersten Intervention durchgeführt werden. Dies war für die folgenden Fälle vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weniger als 50% Volumenreduktion im Ziellungenlappen und • Anzeichen eines unvollständigen Verschlusses <p>War eine Revision erfolgt, dann wurde das erste Follow-up 3 Monate nach der Revision durchgeführt.</p> <p><u>Follow-up:</u> Die Patienten in beiden Studienarmen wurden nach 3, 6, 9 und 12 Monaten untersucht. Patienten in der Kontrollgruppe konnten nach 12 Monaten in die Interventionsgruppe wechseln und ebenfalls ein Ventil erhalten. Die Patienten in der Interventionsgruppe werden jährlich für 5 Jahre nachuntersucht.</p>
Population	<p><u>Relevante Einschlusskriterien</u></p> <p><i>Screeningphase</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 2. Frauen und Männer 40-75 Jahre. 3. BMI <35 kg/m². 4. In stabilem klinischen Zustand mit Einnahme <20mg Prednisolon (oder äquivalent) pro Tag. 5. Nichtraucher seit 4 Monaten vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. <p><i>Baseline</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. pulmonale Rehabilitation spätestens 6 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen. 7. Höchstens 120 Tage seit Screeninguntersuchung vergangen. 8. Weiterhin Nichtraucher. 9. FEV₁ predicted nach Bronchodilatation von mindestens 15% und höchstens 45%.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>10. Mindestens 100 Meter, höchstens 500 Meter im 6-Minuten-Gehtest (6MWT) nach pulmonaler Rehabilitation.</p> <p>11. Gegen Pneumokokken und Influenza geimpft.</p> <p><i>Prozedur</i></p> <p>12. Höchstens 60 Tage seit Baseline-Untersuchung vergangen.</p> <p>13. Alle bisherigen Einschlusskriterien werden weiterhin erfüllt.</p> <p>14. keine oder minimale Kollateralventilation im Ziellungenlappen nach Chartis-Assessment.</p> <p><u>Relevante Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.</p> <p>2. Mehr als vier Teelöffel Sputumproduktion pro Tag.</p> <p>3. Zwei oder mehr Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen in den letzten 12 Monaten.</p> <p>4. Zwei oder mehr Pneumonieepisodes in den letzten 12 Monaten.</p> <p>5. Ungewollter Gewichtsverlust von >10% in den 90 Tagen vor Studienbeginn.</p> <p>6. Herzinfarkt oder Herzversagen in den letzten 6 Monaten.</p> <p>7. Frühere Lungentransplantation, Lungenvolumenreduktion, Bullektomie oder Lobektomie.</p> <p>8. Klinisch relevante Bronchiektasen.</p> <p>9. Sicheres Absetzen von Antikoagulanzen oder Antiithrombotika für 7 Tage nicht möglich.</p> <p>10. Unkontrollierte pulmonale Hypertonie (systolisch >45 mmHg) oder Cor pulmonale.</p> <p>11. HRCT-Befund, nicht älter als 3 Monate vor Studienbeginn, der einen Destruktionsscore von >75% in den drei rechten oder zwei linken Lungenlappen zeigt, ein Heterogenitätsindex <15%, große Bullae, die mehr als 30% der Lunge betreffen.</p> <p>12. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <45%.</p> <p>13. Bradykardie <50 Schläge/Minute und andere Herzrhythmusstörungen.</p> <p>14. Totale Lungenkapazität (TLC) <100% und Residualvolumen (RV) <175% predicted.</p> <p>15. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) <20% predicted beim Screening.</p> <p>16. Hyperkapnie (paCO₂ >6,55 kPa) bzw. Sauerstoffpartialdruck (paO₂) <6,15 kPa.</p> <p>17. Nachgewiesener Alpha-1 Anti-Trypsin-Mangel.</p> <p>18. Cotininspiegel im Plasma >13,7 ng/ml.</p> <p>19. Jeder andere Zustand, der nach Einschätzung des Studienarztes Follow-up-Untersuchungen ausschließt.</p>
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Die geplante Fallzahl wurde wie folgt berechnet: Basierend auf der vorhergehenden VENT-Studie wurde in der Interventionsgruppe eine Reduktion im FEV₁ von ≥15% bei 35% der Patienten nach einem Jahr erwartet, in der Kontrollgruppe bei höchstens 10%. Bei einer Randomisierung im Verhältnis 2:1, einem erwarteten Drop-out von 20%, 90% Power und einem Alphafehler von 5% ergab sich eine Anzahl von 183 zu randomisierenden Patienten, um Überlegenheit nachzuweisen. Pro Studienzentrum sollten maximal 25 Patienten eingeschlossen werden. Die Randomisierung erfolgte über eine elektronische Plattform für klinische Forschung (iMedNet).</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Die Studie wurde an 24 Studienzentren in den USA (N=18, 130 Patienten), Brasilien (2), England (3) und Niederlande (1) im Zeitraum von Oktober 2013-September 2016 durchgeführt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Erster Patient, erste Visite: k.A. Letzter Patient, letzte Visite: k.A.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Primärer Endpunkt war der Prozentanteil von Patienten mit einer Verbesserung im FEV₁ predicted (in Litern) nach Bronchodilatation von $\geq 15\%$ in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 1 Jahr.</p> <p><u>Sekundäre und weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der absoluten Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für FEV₁ predicted nach Bronchodilatation nach 1 Jahr. • Vergleich der absoluten Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für den Score des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nach 1 Jahr. • Vergleich der absoluten Differenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für den 6MWT nach 1 Jahr sowie Analyse des Anteils der Responder (≥ 25 m, ≥ 54 m). • Volumenreduktion im Ziellungenlappen nach 45 Tagen und nach 1 Jahr. • Residualvolumen, inspiratorische Kapazität, totale Lungkapazität, funktionelle Residualkapazität und D_{LCO}. • Modifizierter Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe Score. • BODE-Indexscore. • Nur in der Interventionsgruppe: absolute und prozentuale Änderung des Volumens im Ziellungenlappen und Anteil der Patienten mit einer Reduktion um ≥ 350 ml im Vergleich zu Baseline. <p><u>Sicherheit</u> Ein unabhängiges Clinical Events Committee überprüfte alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, produktbezogene Ereignisse sowie ausgewählte respiratorische Ereignisse. Außerdem wurde ein Data Safety Monitoring Board eingerichtet.</p>
Subgruppenanalysen	Keine Angaben in der Publikation bzw. im veröffentlichten Appendix. In der zusammenfassenden Dokumentation der FDA (S. 39) findet sich der Hinweis, dass für die folgenden präoperativen Charakteristika Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, um mögliche Interaktionen mit dem primären Endpunkt zu prüfen: Herkunft, Ethnizität, Region (USA vs. außerhalb USA), Geschlecht, Alter.

¹⁾ Die Standardbehandlung orientierte sich an der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide To COPD Diagnosis, Management, And Prevention. A Guide for Health Care Professionals (Ausgabe 2013) [6].

1.3.3 Statistische Methoden

1.3.3.1 TRANSFORM-Studie

Die Angaben zur statistischen Auswertung finden sich in der Publikation, der statistische Analyseplan liegt nicht vor.

Es wurde eine Intention-to-treat (ITT)-Auswertung vorgenommen. Fehlende Angaben aufgrund versäumter Studienvisiten wurden mittels der Last-observation-carried-forward-Methode imputiert.

Fehlende Daten für den FEV₁ (L)-Wert nach 3 Monaten führten zum Ausschluss des Patienten aus der Analyse.

Absolute und prozentuale Auswertungen wurden mittels fixed-effects one-way ANOVA-Modell für normalverteilte Daten berechnet (bzw. ein ANCOVA-Modell mit dem Baselinewert als Kovariate). Bei nicht-normalverteilten Werten wurde der Wilcoxon-Rangsummentest eingesetzt. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadratstest analysiert.

Analysepopulationen

- ITT-Population: alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, unabhängig davon, ob sie entsprechend des Protokolls behandelt wurden.
- Per-Protokoll (PP)-Population: alle Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten:
 - Alle Einschlusskriterien erfüllt, keine Ausschlusskriterien treffen zu,
 - Behandlung erhalten (Intervention oder Kontrolle).

Für die Auswertung der Sicherheit wurde die ITT-Population verwendet.

1.3.3.2 LIBERATE-Studie

Die Angaben zur statistischen Auswertung finden sich in der Publikation bzw. im zusammenfassenden FDA-Dokument, der statistische Analyseplan liegt nicht vor.

Die Daten wurden gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet. Fehlende Daten für den primären Endpunkt wurden imputiert. Für fehlende Angaben aus den Interimvisiten wurden fehlende Daten mittels linearer Interpolation ermittelt, bei trunkierten Daten (z.B. bei lost-to-Follow-up), erfolgte eine multiple Imputationsstrategie auf der Basis eines Propensityscores.

Für alle Endpunkte wurden deskriptive Auswertungen (Mittelwerte, Standardabweichung, Median, Konfidenzintervalle, Prozentanteile) vorgenommen.

Für den primären Endpunkt wurde die Z-Statistik (Normalverteilung) durchgeführt. Eine Interimanalyse war vorgesehen, nachdem bei 74 Patienten das 12-Monats-Follow-up durchgeführt worden war, um die Wirksamkeit für die dann bestehende Möglichkeit des Cross-over in die Interventionsgruppe zu prüfen. Wenn $Z > 2,571$ war, dann wurde ein Cross-over als gerechtfertigt angenommen ($p < 0,01$). Nach 12 Monaten wurde Überlegenheit der Intervention angenommen, wenn $Z \geq 2,004$ lag ($p < 0,05$).

Die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgte deskriptiv und für FEV₁, 6MWT und SGRQ mit einem ANCOVA-Modell mit dem Baselinewert als Kovariate. Die Hochberg-Prozedur wurde angewendet, um für multiples Testen zu adjustieren. Außerdem wurde der p-Wert für multiple Imputationen adjustiert.

Analysepopulationen

Keine Angaben verfügbar.

Für die Auswertung der Sicherheit wurde die ITT-Population verwendet.

1.4 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 3: Verzerrungspotential der Studien TRANSFORM und LIBERATE

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
TRANSFORM	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig
LIBERATE	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 4 dargestellt.

Die folgenden Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und im Folgenden in die Auswertung einbezogen:

- 6MWT (körperliche Belastbarkeit)¹
- SGRQ-Gesamtscore (Lebensqualität)²
- mMRC (Dyspnoe-Symptomatik)³

¹ Beim 6-Minuten-Gehtest (6MWT) wird die Strecke gemessen, die ein Patient unter standardisierten Bedingungen in 6 Minuten zurücklegen kann. Es ist wichtig, möglichst identische Bedingungen in allen Studienzentren einzuhalten, um valide Ergebnisse zu erzielen. Bspw. sollen die Tests immer zur gleichen Tageszeit stattfinden und möglichst in einem ca. 30 m langen, ebenen Innenraumflur mit harter Oberfläche bei angemessener Beleuchtung und ohne sichtbare Uhr durchgeführt werden. Die Gehstrecken sollen mit Markierungen am Startpunkt, alle 3 m sowie bei 30 m gekennzeichnet werden und vor Beginn des Tests sollten am Start- sowie Wendepunkt (30 m) Kegel positioniert werden. Das durchführende Personal ist vorab zu schulen (vgl. [Instruktionen der American Thoracic Society](#)). Die Verwendung von Gehhilfen muss einheitlich geregelt werden. Die MID wird in verschiedenen Studien mit einer Verbesserung der Gehstrecke um 7-9% angegeben.

² Der St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein Lebensqualitätsinstrument und wurde zur Abschätzung der Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit chronischen Erkrankungen der Atemwege entwickelt; es umfasst 50 Fragen. Der Gesamtscore setzt sich zusammen aus den drei Domänen Symptome (Leiden aufgrund respiratorischer Symptome), Aktivität (Beeinträchtigung der Mobilität und körperlichen Aktivität) und Impact (Auswirkungen psychosozialer Einflüsse der Erkrankung auf das tägliche Leben und das Wohlbefinden). Aus den Antworten wird ein Grad der Beeinträchtigung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in einem Bereich von 0 (keine Beeinträchtigung/gute Lebensqualität) bis 100 (maximale Beeinträchtigung/schlechte Lebensqualität) ermittelt. Die MID wurde in mehreren Studien mit 4 Punkten ermittelt.

³ Die Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale unterstützt die Erfassung der Atemnot bei COPD. Durch einfache Fragen wird die Symptomschwere aus Patientensicht bei Alltagsaktivitäten erfasst. Die Skala reicht von 0 (Dyspnoe nur bei anstrengender Aktivität) bis 4 (Dyspnoe hindert daran das Haus zu verlassen bzw. schon beim Anziehen tritt Dyspnoe auf). Da der

- BODE-Indexscore (Sterberisiko)⁴

Der in den beiden Studien herangezogene primäre Endpunkt forcierte Einsekundenkapazität nach Bronchodilatation (FEV₁) wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt, aber als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.

Tabelle 4: Verzerrungspotential der in der Auswertung berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
6MWT – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Unklar ¹⁾	Hoch
6MWT - LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Unklar ¹⁾	Hoch
SGRQ-Gesamtscore – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SGRQ-Gesamtscore – LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
mMRC – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
mMRC – LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BODE-Indexscore – TRANSFORM	Nein	Ja	Nein	Unklar ²⁾	Hoch
BODE-Indexscore – LIBERATE	Nein	Ja	Nein	Unklar ²⁾	Hoch

¹⁾ Keine Operationalisierung beschrieben, daher kann das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt werden.

²⁾ Da der 6MWT eine Komponente des BODE darstellt, ist das Verzerrungspotenzial als unklar einzuschätzen.

1.5 Ergebnisse

1.5.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

mMRC lediglich Dyspnoe adressiert, soll er gemäß GOLD-Empfehlung (2018) nicht als einziges Instrument eingesetzt werden. Das Instrument wurde in den 1950er Jahren entwickelt und wird in der modifizierten Version seit 1988 verwendet (<https://www.mdcalc.com/mmrc-modified-medical-research-council-dyspnea-scale#evidence>).

⁴ Der BODE (=body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease) ist ein multidimensionaler Score der den Body Mass Index, den 6MWD, den mMRC Dyspnoe Score und die forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁) anhand einer einfachen Formel zu einem Score addiert, der von 0 bis 10 (höhere Mortalität) reicht. Es handelt sich um ein Instrument zur Prädiktion der Sterbewahrscheinlichkeit von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung. Je Punkt steigt demnach das Hazard Ratio für Tod jeglicher Ursache um 1,34, für Tod aufgrund respiratorischer Ereignisse um 1,62 an. Der BODE wurde 2004 von Celli et al. validiert, weitere Validierungsstudien liegen für das Risiko von Hospitalisierungen bzw. Exazerbationen vor (<https://www.mdcalc.com/bode-index-copd-survival#evidence>).

1.5.1.1 TRANSFORM

Für den Einschluss in die TRANSFORM-Studie wurden 273 Patienten gescreent. 125 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, davon wurden 97 mit dem CV-Status negativ eingeschätzt und randomisiert, 65 in die Interventions- und 32 in die Kontrollgruppe. Im Median wurden 5 Patienten je Zentrum randomisiert (Spanne 1-14). Der Datenfluss ist in einem Flowchart (Appendix, E4, S. 44) beschrieben. Die Gründe für den Ausschluss in der Screeningphase sind dargestellt. Von den 65 Patienten in der Interventionsgruppe zogen 5 Patienten ihre Einwilligung vor der Follow-up-Visite nach 3 Monaten zurück (Gründe dargestellt), ein Patient verstarb. In der Kontrollgruppe zog ein Patient seine Einwilligung vor der 3-Monatsvisite zurück und erhielt eine Ventilimplantation.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in der TRANSFORM-Studie

TRANSFORM	Intervention N=65	Kontrolle N=32
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	64,9 (8,0)	63,0 (6,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	37 (56,9) 28 (43,1)	21 (65,6) 11 (34,4)
<i>BMI (kg/m²)</i> Mittelwert (SD)	23,7 (4,4)	24,3 (5,3)
<i>Raucheranamnese</i> Packungsjahre (SD)	42,0 (21,5)	42,0 (20,2)
<i>GOLD-Stadium, n (%)</i> Stadium III Stadium IV	26 (40,0) 39 (60,0)	18 (56,2) 14 (43,8)
<i>Emphysem-Score im Ziellungenlappen</i> Anteil der Voxel unter -910 Hounsfieldeinheiten im Ziellungenlappen (SD)	69,3 (9,3)	68,4 (11,2)
<i>Heterogenitätsindex</i> Differenz im Emphysem-Score zwischen Ziellungenlappen und dem ipsilateralen Lungenlappen (SD)	21,8 (14,6)	25,5 (15,8)
<i>FEV₁ (L)</i> Mittelwert (SD)	0,78 (0,24)	0,94 (0,31) ¹⁾
<i>FEV₁ (% predicted)</i> Mittelwert (SD)	29,8 (9,2)	32,2 (8,4)
<i>Residualvolumen (% predicted)</i> Mittelwert (SD)	n=64 249,4 (51,8)	241,0 (41,4)
<i>Totale Lungenkapazität (% predicted)</i> Mittelwert (SD)	n=64 139,0 (18,9)	137,3 (12,5)
<i>6MWT (Meter)</i> Mittelwert (SD)	282,46 (94,41)	320,25 (91,79)
<i>SGRQ (Gesamtscore)</i> Mittelwert (SD)	n=64 64,34 (14,4)	58,07 (13,3) ²⁾

TRANSFORM	Intervention N=65	Kontrolle N=32
<i>mMRC-Score</i> Mittelwert (SD)	3,00 (0,77)	2,88 (0,83)
<i>BODE Indexscore</i> Mittelwert (SD) ³⁾	6,14 (1,68)	n=31 5,55 (1,77)

¹⁾ p=0,008

²⁾ p=0,042

³⁾ BODE= body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease, Score von 0 bis 10 (höhere Mortalität).

Die Gruppen waren hinsichtlich der Baselinevariablen vergleichbar. Für zwei Variablen, SGRQ-Gesamtscore und FEV₁ (absolut) zeigten sich signifikant schlechtere Mittelwerte in der Interventionsgruppe.

Im Median wurden 4 Ventile (Spanne 2-8) je Patient eingesetzt, davon 52% im linken oberen Lungenlappen, 22% im linken unteren, 15% im rechten oberen und 8% im rechten mittleren bzw. 3% im rechten unteren Lungenlappen. Die mediane Hospitalisierungsdauer betrug 4 Tage (1-49) in der Interventions- und 1 Tag (1-3) in der Kontrollgruppe.

Bei 18 Patienten war eine erneute Bronchoskopie erforderlich, bei 17 (26%) wurde eine Revision durchgeführt.

1.5.1.2 LIBERATE

Für den Einschluss in die LIBERATE-Studie wurden 909 Patienten gescreent. 255 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, davon wurden 190 mit dem CV-Status negativ eingeschätzt und randomisiert, 128 in die Interventions- und 62 in die Kontrollgruppe. Der Datenfluss ist in einem Flowchart (S. 41) beschrieben. Die Gründe für den Ausschluss in der Screeningphase sind dargestellt. Von den 128 Patienten in der Interventionsgruppe zogen 2 Patienten ihre Einwilligung vor der Untersuchung am Tag 45 zurück (Gründe nicht dargestellt), 1 Patient wurde aus medizinischen Gründen ausgeschlossen, 4 Patienten verstarben, ein weiterer Patient verstarb vor dem 3-Monats-Follow-up. In der Kontrollgruppe starb ein Patient vor der 6-Monatsvisite, 2 Patienten wurden aus medizinischen Gründen ausgeschlossen.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in der LIBERATE-Studie

LIBERATE	Intervention N=128	Kontrolle N=62
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD)	64,0 (6,85)	62,5 (7,12)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	56 (43,8) 72 (56,3)	33 (53,2) 29 (46,8)
<i>BMI (kg/m²)</i> Mittelwert (SD)	24,7 (3,9)	24,3 (4,4)
<i>Raucheranamnese</i> Packungsjahre (SD)	50,8 (26,9)	48,6 (28,5)

LIBERATE	Intervention N=128	Kontrolle N=62
<i>GOLD-Stadium, n (%)</i>		
Stadium III	54 (42,2)	16 (25,8)
Stadium IV	74 (57,8)	46 (74,2) ¹⁾
<i>Emphysem-Score im Ziellungenlappen</i>		
Anteil der Voxel unter -910 Hounsfieldeinheiten im Ziellungenlappen (SD)	70,9 (8,5)	70,9 (8,8)
<i>Heterogenitätsindex</i>		
Differenz im Emphysem-Score zwischen Ziellungenlappen und dem ipsilateralen Lungenlappen (SD)	25,5 (9,9)	26,1 (9,8)
<i>FEV₁ (L)</i>		
Mittelwert (SD)	0,763 (0,252)	0,752 (0,217)
<i>FEV₁ (% predicted)</i>		
Mittelwert (SD)	28,0 (7,45)	26,2 (6,28)
<i>Residualvolumen (% predicted)</i>		
Mittelwert (SD)	n=126 224,5 (42,5)	n=61 224,6 (38,9)
<i>Totale Lungenkapazität (% predicted)</i>		
Mittelwert (SD)	n=126 133,5 (21,2)	n=61 130,2 (12,4)
<i>6MWT (Meter)</i>		
Mittelwert (SD)	311,33 (81,33)	301,91 (78,54)
<i>SGRQ (Gesamtscore)</i>		
Mittelwert (SD)	n=127 55,15 (14,09)	n=61 53,10 (14,14)
<i>mMRC-Score</i>		
Mittelwert (SD)	n=126 2,4 (0,97)	2,2 (0,83)
<i>Bode Indexscore</i>		
Mittelwert (SD) ²⁾	n=126 5,34 (1,52)	5,32 (1,56)

¹⁾ p=0,037

²⁾ BODE= *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*, ein Score der von 0 bis 10 (höhere Mortalität) reicht. Es handelt sich um ein Instrument zur Prädiktion der Sterbewahrscheinlichkeit von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

Die Gruppen waren hinsichtlich der Baselinevariablen vergleichbar, mit Ausnahme des GOLD-Status, in der Kontrollgruppe war der Anteil im Stadium IV signifikant höher (p=0,037).

Die Gesamtzahl der eingesetzten Ventile betrug 501. Im Median wurden 4 Ventile (Spanne 2-8) je Patient eingesetzt, davon 66,4% im linken oberen Lungenlappen, 11,7% im linken unteren, 10,9% im rechten oberen und 11,0% im rechten mittleren bzw. unteren Lungenlappen inklusive Kombination. Bei 64,8% der Patienten wurde der Eingriff in Allgemeinanästhesie, bei 35,2% in Sedierung vorgenommen.

Bei 35 Patienten wurden insgesamt 54 erneute Bronchoskopien durchgeführt, darunter in 11 Fällen eine Adjustierung des Ventils gemäß Protokoll, in 28 Fällen wurden Ventile entfernt bzw. aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ersetzt (12 mal aufgrund eines Pneumothorax), in 12 Fällen erfolgte die Bronchoskopie im Rahmen einer klinischen Abklärung und bei 3 Patienten wurden Ventile aufgrund fehlender Wirksamkeit entfernt. Zwei Ventile wurden expektoriert, 3 Ventile migrierten.

1.5.2 Mortalität

1.5.2.1 TRANSFORM

Ein Patient in der Interventionsgruppe verstarb im Verlauf der Hospitalisierung aufgrund eines Pneumothorax an einem Herzstillstand.

1.5.2.2 LIBERATE

In der postprozeduralen Phase (bis Tag 45) verstarben 4 Patienten in der Interventionsgruppe (3,1%), 3 davon im Zusammenhang mit einem Pneumothorax, ein Patient an Atemversagen. Die Todesfälle traten an den Tagen 3, 11 und 13 nach der Intervention auf. Im Follow-up bis 12 Monate verstarb in jedem Arm ein Patient, in der Interventionsgruppe an einer COPD-Exazerbation, in der Kontrollgruppe aufgrund einer kardialen Arrhythmie. Der Todesfall aufgrund der Exazerbation wurde nicht mit der Intervention assoziiert.

1.5.3 Morbidität

1.5.3.1 TRANSFORM

Primärer Endpunkt

Tabelle 7: Ergebnisse für den primären Endpunkt in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population)

TRANSFORM	Intervention N=65 % (N)	Kontrolle N=32 % (N)
<i>Responder (FEV₁ predicted nach Bronchodilatation von $\geq 12\%$ in Litern) – 3 Monate</i> Prozent (N)	55,4 (36)	6,5 (2)
	p<0,001 ¹⁾	
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (Liter) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) ²⁾ – 3 Monate	0,15 (0,20)	n=31 -0,05 (0,14)
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (%) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) ²⁾ – 3 Monate	23,21 (28,49)	n=31 -4,01 (12,95)
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (% predicted) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) ²⁾ – 3 Monate	6,22 (8,03)	n=31 -1,61 (5,08)
<i>Responder (FEV₁ predicted nach Bronchodilatation von $\geq 12\%$ in Litern) – 6 Monate</i> Prozent (N)	n=64 56,3 (36)	n=31 3,2 (1)
	p<0,001 ¹⁾³⁾	
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (Liter) im Vergleich zu Baseline</i> Mittelwert (SD) ³⁾ – 6 Monate	0,14 (0,24)	-0,09 (0,14)
	p<0,001 ³⁾	

TRANSFORM	Intervention N=65 % (N)	Kontrolle N=32 % (N)
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (%) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)³⁾ – 6 Monate</i>	20,70 (29,58)	n=31 -8,64 (13,03)
	p<0,001 ³⁾	
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (% predicted) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)³⁾ – 6 Monate</i>	n=64 5,45 (8,77)	n=31 -2,87 (4,44)
	p<0,001 ³⁾	

¹⁾ t-Test

²⁾ Quelle: Tabelle E2, S. 52

³⁾ Quelle: Tabelle E3, S. 53

1.5.3.2 LIBERATE

Primärer Endpunkt

Tabelle 8: Ergebnisse für den primären Endpunkt (nach 12 Monaten) in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)¹⁾

LIBERATE	Intervention N=128 % (N)	Kontrolle N=62 % (N)
<i>Responder (FEV₁ predicted nach Bronchodilatation von ≥15% in Litern) Prozent (N)</i>	47,7 (61)	16,8 (10)
	p<0,001 ²⁾	
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (Liter) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)</i>	0,104 (0,20)	-0,003 (0,194)
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (%) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)</i>	17,16 (27,93)	-0,80 (26,94)
<i>Absolute Änderungen im FEV₁ (% predicted) im Vergleich zu Baseline Mittelwert (SD)</i>	4,0 (7,84)	-0,3 (4,41)

¹⁾ Daten für 13 Patienten in der Interventions- und 3 Patienten in der Kontrollgruppe imputiert.

²⁾ Z-Test

Sekundäre patientenrelevante Morbiditätsendpunkte

1.5.3.3 TRANSFORM

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen Daten nach 3 und 6 Monaten vor: 6MWT, mMRC-Grad, BODE-Score.

Tabelle 9: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population)

TRANSFORM	Intervention N=65 % (N)	Kontrolle N=32 % (N)
6MWT (Meter) – 3 Monate (N) Mittelwert (SD) ¹⁾	n=64 37,22 (65,11)	n=29 -20,86 (32,46)
	p<0,001	
Anteil Responder ≥ 26 Meter in % (N) ³⁾	54,7 (35)	3,4 (1)
6MWT (Meter) – 6 Monate (N) Mittelwert (SD) ²⁾	n=63 36,17 (76,93)	n=31 -42,48 (68,15)
	p<0,001	
Anteil Responder ≥ 26 Meter in % (N) ⁴⁾	52,4 (33)	12,9 (4)
mMRC-breathlessness Grad – 3 Monate (N) Mittelwert (SD) ¹⁾	n=64 -0,59 (1,03)	n=32 0,03 (0,59)
	p=0,002	
Anteil Responder ≥ -1 Punkt in % (N)	k.A.	k.A.
mMRC-breathlessness Grad – 6 Monate (N) Mittelwert (SD) ²⁾	n=64 -0,56 (1,04)	n=31 0 (0,86)
	p=0,01	
Anteil Responder ≥ -1 Punkt in % (N) ⁴⁾	43,8 (29)	22,6 (7)
BODE-Indexscore – 3 Monate (N) Mittelwert (SD) ¹⁾	n=63 -1,14 (1,75)	n=28 0,39 (0,83)
	p<0,001	
BODE-Indexscore – 6 Monate (N) Mittelwert (SD) ²⁾	n=61 -0,97 (2,01)	n=28 0,79 (1,17)
	p<0,001	

¹⁾ Quelle: Tabelle E2, S. 52

²⁾ Quelle: Tabelle E3, S. 53

³⁾ Quelle: Abbildung E7, S. 47

⁴⁾ Quelle: Tabelle 3, S. 25. In der Abbildung E7 (S. 47) sind nur 32 Patienten (50,8%) als Responder aufgeführt (p-Wert <0,001, eigene Berechnung)

⁵⁾ Quelle: Abbildung E8, S. 48

1.5.3.4 LIBERATE

Für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte liegen Daten nach 12 Monaten vor: 6MWT, mMRC-Grad, BODE-Score.

Tabelle 10: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)

LIBERATE	Intervention N=128 % (N)	Kontrolle N=62 % (N)
6MWT (Meter) – 12 Monate Mittelwert (SD)	12,98 (81,54)	-26,33 (81,50)

LIBERATE	Intervention N=128 % (N)	Kontrolle N=62 % (N)
		p=0,002 ¹⁾
<i>Anteil Responder \geq 25 Meter in % (N)³⁾</i>	41,8 (54)	19,6 (12)
<i>mMRC-Grad – 12 Monate (N) Mittelwert (SD)¹⁾</i>	113 -0,50 (1,17)	59 0,3 (1,03)
		p<0,001 ²⁾
<i>Anteil Responder \geq -1 Punkt in % (N)³⁾</i>	47,8 (54)	18,6 (11)
<i>BODE-Indexscore – 12 Monate (N) Mittelwert (SD)</i>	112 -0,6 (1,76)	58 0,60 (1,51)
		p<0,001 ²⁾
<i>Anteil Responder \geq -1 Punkt in % (N)³⁾</i>	58,0 (65)	24,1 (14)

¹⁾ ANCOVA-Modell, Imputation fehlender Werte mittels Propensity Score-Methode

²⁾ ANCOVA-Modell, keine Imputation fehlender Werte

³⁾ Quelle: Abbildung 5, S. 45 und Abbildung E5, S. 71

1.5.4 Lebensqualität

1.5.4.1 TRANSFORM

Tabelle 11: Ergebnisse für Lebensqualität in der TRANSFORM-Studie (ITT-Population)

TRANSFORM	Intervention N=65 % (N)	Kontrolle N=32 % (N)
<i>SGRQ-Gesamtscore – 3 Monate (N) Mittelwert (SD)¹⁾</i>	n=60 -8,87 (15,70)	n=30 -1,22 (10,44)
		p=0,018
<i>Anteil Responder \geq -4 Punkte in % (N)³⁾</i>	61,7 (37)	46,7 (14)
<i>SGRQ-Gesamtscore – 6 Monate (N) Mittelwert (SD)²⁾</i>	n=62 -7,22 (15,10)	n=32 -0,70 (10,36)
		p=0,031
<i>Anteil Responder \geq -4 Punkte in % (N)⁴⁾</i>	56,4 (35)	34,4 (11)

¹⁾ Quelle: Tabelle E2, S. 52

²⁾ Quelle: Tabelle E3, S. 53

³⁾ Quelle: Abbildung E8, S. 48

⁴⁾ Quelle: Tabelle 3, S. 25

1.5.4.2 LIBERATE

Daten liegen für den SGRQ-Gesamtscore vor. Im Appendix E4 der Studie (S. 65) wird erwähnt, dass auch eine Erhebung mittels EQ-5D und SF-36 erfolgt, aber es werden nur zum EQ-5D (bzw. EQ-5D VAS) Daten zu Baseline berichtet (Tabelle E5, S. 78).

Tabelle 12: Ergebnisse für Lebensqualität in der LIBERATE-Studie (ITT-Population)

LIBERATE	Intervention N=128 % (N)	Kontrolle N=62 % (N)
SGRQ-Gesamtscore – 12 Monate (N) Mittelwert (SD)	-7,55 (15,71)	-0,50 (15,50)
	p=0,004 ¹⁾	
Anteil Responder ≥ -4 Punkte in % (N) ²⁾	56,2 (72)	30,2 (19)

¹⁾ ANCOVA-Modell, Imputation fehlender Werte mittels Propensity Score-Methode

²⁾ Quelle: Abbildung 5, S. 45 und Abbildung E5, S. 71

1.5.5 Sicherheit

1.5.5.1 TRANSFORM

Insgesamt traten nach 6 Monaten bei 59 Patienten in der Interventionsgruppe 148 respiratorische unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 13 Patienten 26 Ereignisse ($p < 0,001$) (Tabelle E11, S. 61). Bezogen auf nicht-respiratorische Ereignisse waren es bei 22 Patienten in der Interventionsgruppe 43 Ereignisse und bei 8 Patienten in der Kontrollgruppe 12 Ereignisse ($p = 0,112$) (Tabelle E12, S. 63). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sind in Tabelle 13 dargestellt. SUEs traten kumulativ bei 42 Patienten (64,6%) in der Interventionsgruppe und bei 3 Patienten (9,4%) in der Kontrollgruppe auf. Der größte Anteil der Ereignisse trat innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur auf, das häufigste Einzelereignis war Pneumothorax (20 Ereignisse bei 19 Patienten, davon bei 15 Patienten als SUE).

Tabelle 13: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der TRANSFORM-Studie nach 6 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population)

Patienten mit mindestens einem ...	Intervention N=65	Kontrolle N=32
SUE	42	3
Pneumothorax	15	0
Dyspnoe	7	0
Pneumonie	6	1
COPD Exazerbation	6	2
Hämoptysis	1	0
Tod ¹⁾	1	0
Subkutanes Emphysem	1	0
Inhalierter Fremdkörper	1	0
Infektion des unteren Respirationstraktes	1	0
Bronchospasmus	1	0
Influenza	1	0
Ventilentfernung	1	0

¹⁾ Ein Patient erlitt einen Pneumothorax und verstarb während der Krankenhausbehandlung an Herzversagen. Der Patient ist auch unter den Pneumothoraces erfasst.

1.5.5.2 LIBERATE

Für die Bewertung der Sicherheit wurden bis Tag 45 Daten aller randomisierten Patienten ausgewertet, für das 12-Monats-Follow-up standen Daten von 184 Patienten zur Verfügung. Insgesamt verstarben 6 Patienten während der Studienlaufzeit, 5 in der Interventions- 1 in der Kontrollgruppe. Der Anteil schwerwiegender respiratorischer unerwünschter Ereignisse betrug in der Interventionsgruppe 35,2% und in der Kontrollgruppe 4,8% während der postprozeduralen Phase ($p < 0,001$). Dieser Unterschied kam vor allem durch Pneumothoraces bei 26,6% der Patienten in der Interventionsgruppe vs. 0 in der Kontrollgruppe zustande.

Von Tag 46 bis zum 12-Monats-Follow-up traten respiratorische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse etwa gleich häufig in beiden Studienarmen auf (33,6% vs. 30,6%). In diesem Zeitraum traten bei weiteren 8 Patienten (6,6%) in der Interventionsgruppe Pneumothoraces auf, 0 in der Kontrollgruppe. COPD-Exazerbationen traten dagegen häufiger in der Kontrollgruppe auf 30,6% vs. 23% in der Interventionsgruppe). In jeder Gruppe verstarb ein Patient.

Tabelle 14: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der LIBERATE-Studie nach 12 Monaten, Gesamtsumme (ITT-Population)¹⁾

Patienten mit mindestens einem ...	Intervention N=128 ²⁾	Kontrolle N=62
SUE	112	35
Pneumothorax	42	0
Dyspnoe	5	0
Pneumonie	8	5
COPD Exazerbation	38	22
Hämoptysis	2	0
Tod	5	1
Ateminsuffizienz	3	2
Pleuraerguss	3	0
Arrhythmie	1	2
Divertikulitis	1	2
Brustschmerzen	1	0
Lungenembolie	0	1
Pulmonale Raumforderung	1	0
Infektion des Respirationstraktes	1	0
Pulmonale Anästhesiekomplikation	1	0

¹⁾ Quelle: Tabelle E3, S. 39; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180002> S. 34; Tabellen 17 und 18. [11]

²⁾ N=122 für den Zeitraum Tag 46 bis 12 Monate.

2 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

2.1 Design und Methodik der Studien

Es handelt sich um jeweils zweiarmige randomisierte kontrollierte multizentrische open-label Studien im Parallelgruppendesign mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Beide Studien verwenden endobronchiale Ventile desselben Sponsors. Die Studiendesigns stimmen in weiten Teilen überein. Insbesondere die Kernmerkmale wie Indikationsstellung, Intervention, Vergleichsintervention und Endpunkte sind weitgehend identisch. In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. Aufgrund ihrer Bedeutung als Zulassungsstudie für den US-amerikanischen Markt ist für die LIBERATE-Studie eine zusätzliche Dokumentation durch die FDA verfügbar, der weitere Details entnommen werden können. Beide Studien sind mit umfangreichen Appendizes publiziert, so dass eine detaillierte Bewertung möglich ist.

Beide Studien wendeten eine mehrschrittige Auswahlprozedur an, um sicherzustellen, dass die randomisierten Patienten alle Einschlusskriterien erfüllten. Obwohl sich die Einschlusskriterien in beiden Studien in einigen Details unterscheiden, sind die Baselinecharakteristika in beiden Studien ähnlich. In beide Studien wurden ausschließlich Patienten ohne Kollateralventilation eingeschlossen, die jeweils mit dem Chartis®-System der Firma Pulmonx bestimmt wurde.

In beiden Studien wurde die ITT-Population für die Auswertung des primären Endpunkts sowie für die patientenrelevanten sekundären und weiteren Endpunkte herangezogen. Teilweise wurden fehlende Daten imputiert. Der Anteil der Patienten für den im Follow-up keine Daten mehr verfügbar war, blieb in beiden Studien gering. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Patienten, die eine vordefinierte Resonderschwelle für die Verbesserung des FEV₁ predicted (in Litern) nach Bronchodilatation überschritten, die sich jedoch leicht unterschied: in TRANSFORM $\geq 12\%$, in LIBERATE $\geq 15\%$. Da die Studien praktisch zeitgleich durchgeführt wurden (2013 bzw. 2014 bis 2016), ist es möglich, dass die FDA die höhere Schwelle eingefordert hat.

2.1.1 TRANSFORM

Die Laufzeit der Studie bis zur Aufhebung der Randomisierung betrug 6 Monate, danach hatten Patienten in der Kontrollgruppe die Möglichkeit, in die Interventionsgruppe zu wechseln, wovon über 90% Gebrauch machten. Die TRANSFORM-Studie berichtet 6-Monatsergebnisse. Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor.

2.1.2 LIBERATE

Im Unterschied zur TRANSFORM-Studie wurde die Studie über eine Laufzeit bis zur Hauptauswertung von 12 Monaten angelegt, danach hatten die Patienten ebenfalls die Möglichkeit, in die Kontrollgruppe zu wechseln. Wie viele Patienten von dieser Möglichkeit Gebrauch machten, wird allerdings nicht berichtet.

In der LIBERATE-Studie wurde ein unabhängiges Clinical Events Committee eingesetzt, welches alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, produktbezogene Ereignisse sowie ausgewählte respiratorische Ereignisse überprüfte. Außerdem wurde ein Data Safety Monitoring Board eingerichtet.

In der FDA-Dokumentation finden sich Hinweise auf Subgruppenanalysen, um mögliche Interaktionen mit dem primären Endpunkt zu prüfen: Herkunft, Ethnizität, Region (USA vs. außerhalb USA), Geschlecht, Alter, die aber weder in der Publikation noch im Appendix adressiert werden. Stattdessen finden sich in der Publikation Subgruppenauswertungen in Hinblick auf den behandelten Ziellungenlappen, auf die durchgeführte Anästhesie sowie auf Patienten denen alle Ventile entfernt wurden.

2.2 Wirksamkeit

Der in beiden Studien verwendete primäre Endpunkt wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt, daher wird er lediglich ergänzend aufgeführt. Zudem fehlen Angaben zur Herleitung der MID für die gewählte Responderschwelle, sowie für alle weiteren ausgewerteten Wirksamkeitsendpunkte in den Publikationen bzw. den Appendizes.

Das Verzerrungspotential für den 6MWT wird in beiden Studien als ‚hoch‘ eingeschätzt, da jegliche Angaben zur Durchführung des Tests in den Publikationen fehlen. Gerade beim 6MWT ist aber die Standardisierung gemäß Empfehlungen der American Thoracic Society wichtig für ein valides Ergebnis. Entsprechend wird auch das Verzerrungspotential für den BODE-Indexscore als ‚hoch‘ eingeschätzt, da hier das Ergebnis des 6MWT als einer der Parameter eingeht.

2.2.1 TRANSFORM

Nach 3 und nach 6 Monaten wiesen die Patienten in der Interventionsgruppe im 6MWT, im mMRC-Dyspnoescore und im BODE-Indexscore statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die nach 3 Monaten erreichten Verbesserungen blieben auch nach 6 Monaten erhalten. Für den 6MWT wird in der Literatur eine Verbesserung 7-9% als klinisch relevant angenommen; in der TRANSFORM-Studie wurde dementsprechend eine Responderschwelle von 26 Meter angenommen. Die durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke betrug in der Interventionsgruppe ca. 36 Meter nach 6 Monaten, im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der sich der Wert nach 6 Monaten um ca. 42 Meter verschlechterte, betrug der Unterschied demnach rund 78 Meter, was einer Verbesserung von deutlich mehr als 10% entspricht. Mithin wäre, unter dem Vorbehalt des hohen Verzerrungspotentials, dieser Wert als klinisch relevante Verbesserung einzuschätzen. Für den mMRC-Dyspnoegrad konnte keine MID identifiziert werden, insofern ist die klinische Relevanz für diesen Endpunkt nicht einschätzbar. Das gilt entsprechend auch für den BODE-Indexwert.

2.2.2 LIBERATE

Nach 12 Monaten zeigte sich in der LIBERATE-Studie eine Verbesserung im 6MWT von knapp 13 Metern, in der Kontrollgruppe verschlechterte sich die Gehstrecke um 26 Meter. Somit betrug der Unterschied zur Kontrollgruppe rund 39 Meter; die Verbesserung im Vergleich zu Baseline war demnach nicht klinisch relevant. Der Anteil der Responder in der Interventionsgruppe war niedriger im Vergleich zur TRANSFORM-Studie, in der Kontrollgruppe allerdings etwas höher. Auch in der LIBERATE-Studie zeigten sich in den übrigen Endpunkten statistisch signifikante Verbesserungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

2.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mit dem SGRQ-Gesamtscore ermittelt. Die MID wird in der Literatur mit 4 Punkten angegeben.

2.3.1 TRANSFORM

Nach 3 und 6 Monaten zeigte sich in der Interventionsgruppe jeweils eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore um ca. 7-9 Punkte, während sich der Score in der Kontrollgruppe praktisch nicht veränderte. Der Anteil der Responder betrug rund 60% in der Interventionsgruppe.

2.3.2 LIBERATE

Auch in dieser Studie zeigte sich in der Interventionsgruppe eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore um ca. 7,5 Punkte, während sich der Score in der Kontrollgruppe praktisch nicht veränderte. Der Anteil der Responder betrug 56% in der Interventionsgruppe.

Im Appendix findet sich der Hinweis, dass EQ-5D und SF-36 erhoben wurden, die Ergebnisse werden aber nicht berichtet.

2.4 Sicherheit

Das Sicherheitsprofil war in beiden Studien vergleichbar: in der postprozeduralen Phase erlitten signifikant mehr Patienten in der jeweiligen Interventionsgruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die vor allem durch das Auftreten von Pneumothoraces bedingt waren. Der Anteil der Patienten in den Interventionsgruppen, die im Beobachtungszeitraum einen Pneumothorax erlitten, lag in der TRANSFORM-Studie bei 29% (davon waren 21,5% im Krankenhaus behandlungsbedürftig, Kemp et al. S. 16), in der LIBERATE-Studie bei 34,4% (davon waren 28% im Krankenhaus behandlungsbedürftig, Criner et al. S. 26). Von den insgesamt 5 Todesfällen in der Interventionsgruppe wurden 3 definitiv als Komplikation eines Pneumothorax gewertet.

Da ein Pneumothorax eine bekannte Komplikation nach Implantation von Ventilen darstellt, war in beiden Studien ein detaillierter Algorithmus zum Umgang mit dieser Komplikation implementiert.

2.5 Fazit

Beide Studien zeigen in den patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikante Vorteile in der jeweiligen Interventionsgruppe, die, soweit nachvollziehbar für die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWT) bzw. die Lebensqualität gemessen mit dem SGRQ, auch als klinisch relevant eingeschätzt werden können. Demgegenüber steht das Risiko, dass bei ca. einem Viertel der Patienten mit einem stationär behandlungsbedürftigen Pneumothorax gerechnet werden muss der trotz etablierter Notfallstrategien tödlich verlaufen kann. Inwieweit das strikte Einschlusskriterium einer fehlenden Kollateralventilation zum Pneumothoraxrisiko beigetragen hat, lässt sich aus den Studiendaten nicht ersehen.

3 Zusammenfassung der Bewertung

Die Ergebnisse der Studien TRANSFORM und LIBERATE werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 15: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien TRANSFORM und LIBERATE

Endpunkt	Ergebnis			Effekt
	Postprozedurale Phase	6 Monate	12 Monate	
Mortalität				
TRANSFORM				
Intervention	1	0	-	↔
Kontrolle	0	0		
LIBERATE				
Intervention	4	-	1	↔
Kontrolle	0		1	
Morbidität				
<i>6MWT</i>				
Mittelwert (SD)				
TRANSFORM				
Intervention	37,22 (65,11)	36,17 (76,93)	-	↑
Kontrolle	-20,86 (32,46)	-42,48 (68,15)	-	
p-Wert	p<0,001	p<0,001		
LIBERATE				
Intervention	-	-	12,98 (81,54)	↑
Kontrolle	-	-	-26,33 (81,50)	
p-Wert			p=0,002	
<i>mMRC-Grad</i>				
Mittelwert (SD)				
TRANSFORM				
Intervention	-0,59 (1,03)	-0,56 (1,04)	-	↑↑
Kontrolle	0,03 (0,59)	0 (0,86)	-	
p-Wert	p=0,002	p=0,01		
LIBERATE				
Intervention	-	-	-0,50 (1,17)	↑↑
Kontrolle	-	-	0,3 (1,03)	
p-Wert			p<0,001	
<i>BODE-Indexscore</i>				
Mittelwert (SD)				
TRANSFORM				
Intervention	-1.14 (1,75)	-0,97 (2,01)	-	↑

Endpunkt	Ergebnis			Effekt
Kontrolle p-Wert	0,39 (0,83) p<0,001	0,79 (1,17) p<0,001	-	
LIBERATE Intervention Kontrolle p-Wert	- - -	- - -	-0,6 (1,76) 0,60 (1,51) p<0,001	↑
Lebensqualität				
<i>SGRQ-Gesamtscore</i> Mittelwert (SD)				
TRANSFORM Intervention Kontrolle p-Wert	-8,87 (15,70) -1,22 (10,44) p=0,018	-7,22 (15,10) -0,70 (10,36) p=0,031	- - -	↑↑
LIBERATE Intervention Kontrolle p-Wert	- - -	- - -	-7,55 (15,71) -0,50 (15,50) p=0,004	↑↑
Sicherheit				
<i>SUE</i> N				
TRANSFORM Intervention Kontrolle	29 0	42 3	- -	↓↓
LIBERATE Intervention Kontrolle	57 3	- -	112 35	↓↓
<i>Davon als Pneumothorax</i> N				
TRANSFORM Intervention Kontrolle	13 0	15 0	- -	↓↓
LIBERATE Intervention Kontrolle	34 0	- -	42 0	↓↓

Referenzen

1. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
2. **Celli BR.** BODE index for COPD survival: evidence [online]. San Francisco (USA): MDCalc. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.mdcalc.com/bode-index-copd-survival#evidence>.
3. **Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-1012.
4. **Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al.** A multicenter RCT of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
5. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 report [online]. Barcelona (ESP): GOLD; 2018. [Zugriff: 30.08.2018]. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
6. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: a guide for health care professionals. Barcelona: GOLD; 2013.
7. **Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al.** A multicenter randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(12):1535-1543.
8. **Mahler DA.** mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea scale: evidence [online]. San Francisco (USA): MDCalc. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.mdcalc.com/mmrc-modified-medical-research-council-dyspnea-scale#evidence>.
9. **Pulmonx.** Pulmonx endobronchial valves used in treatment of emphysema (LIBERATE Study) (LIBERATE) [online]. NCT01796392. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2017. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796392>.
10. **Pulmonx.** To improve lung function and symptoms for emphysema patients using Zephyr EBV (TRANSFORM) [online]. NCT02022683. In: ClinicalTrials.gov. 07.04.2017. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02022683>.
11. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Zephyr Endobronchial Valve System: Premarket Approval (PMA) [online]. 10.09.2018. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 11.09.2018]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=P180002>.

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAz 2006 S.4466), zuletzt geändert am 21. September 2017 (BAz AT 10.01.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird folgende Nummer X angefügt:
 - „X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem

Vom **Beschlussdatum**

Inhalt

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Beratungsverfahren.....	2
3.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.1	Medizinischer Hintergrund.....	3
3.2	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	5
3.2.1	Evidenzlage	5
3.2.2	Spezielle Indikationskriterien	8
3.2.3	Expertenanhörung	9
3.2.4	Laufende Studien	11
3.2.5	Abschließende Bewertung des Nutzens	11
3.3	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	12
3.4	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	12
3.5	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	12
3.6	Gesamtabwägung.....	13
4.	Würdigung der Stellungnahmen.....	13
5.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
6.	Verfahrensablauf	13
7.	Fazit	13

1. Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere, weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, sofern nicht aufgrund laufender Studien eine Aussetzung nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Frage kommt. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nach Bewertung als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich angesehen wird, beschließt der G-BA eine Aufnahme in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL).

2. Beratungsverfahren

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen. Die bronchoskopischen Verfahren mittels Spiralen (Coils), Airway-Bypass-Stents, Polymerschäum und Wasserdampf (thermische Dampfablation) werden gesonderten Beschlussfassungen zugeführt.

Die Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V, wurde mit Datum vom 27. März 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt. Der Antrag umfasst die Bewertung chirurgischer und bronchoskopischer Verfahren.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 15.02.2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist und damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

3. Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, die Antworten einschlägiger Fachgesellschaften und Experten auf einen Fragenkatalog der themenspezifischen Arbeitsgruppe, Aussagen aus einer im G-BA durchgeführten Expertenanhörung sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden. Eine Update-Recherche durch die Fachberatung Medizin des G-BA am 5. April 2018 erbrachte zwei weitere Abstracts, die ebenfalls noch Eingang fanden, außerdem war die Vollpublikation zu einer im IQWiG-Bericht berücksichtigten Studie nachträglich verfügbar.

3.1 Medizinischer Hintergrund

Das Lungenemphysem (LE) zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer fortschreitenden Krankheit, die behandelbar, aber derzeit nicht heilbar ist. Beim LE ist die Lunge überbläht und das Lungengewebe distal der terminalen Bronchiolen irreversibel zerstört, so dass kleine Alveolen sich zu größeren Blasen verbinden. In diesen Arealen ist die für den Gasaustausch zur Verfügung stehende Oberfläche erheblich verkleinert. Durch die Vergrößerung des Lungenvolumens (LV) bei gleichzeitig vermindertem Gasaustausch wird sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens die Atemmuskulatur verstärkt beansprucht und ist dadurch schneller ermüdbar. Zudem wird davon ausgegangen, dass die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die noch am Gasaustausch beteiligten Abschnitte ausüben und in ihrer Funktion weiter einschränken. Die betroffenen Patientinnen und Patienten leiden vor allem unter zunehmender Atemnot mit nachlassender körperlicher Belastbarkeit, chronischem Husten und wiederholten akuten Verschlechterungen (Exazerbationen). Beim schweren LE ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt.

Der Nachweis eines LE kann mithilfe verschiedener Lungenfunktionstests erfolgen. Das LE ist zum Beispiel an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität, des intrathorakalen Gasvolumens oder einer Reduktion der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (D_LCO) erkennbar. Bildgebende Verfahren wie die hochauflösende Computertomografie (HR-CT) des Thorax ermöglichen die Identifizierung von Lungenbereichen, die vom LE betroffen sind und erlauben Aussagen zum Ausprägungsgrad des LE. Der Schweregrad des LE kann mithilfe von Tests bzw. Scoring-Systemen zur klinischen Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Beschwerden der Patientinnen und Patienten, insbesondere der Atemnot, eingeschätzt werden. Zu diesen Instrumenten zählen die Modified-Medical-Research-Council (mMRC)-Dyspnoe-Skala und der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT). Darüber hinaus wird der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) häufig zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Zur Abschätzung der Sauerstoffaufnahme aus der Lunge in das Blut dient die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (D_LCO). Für alle genannten Maße und Untersuchungstechniken wurden in Studien und Publikationen unterschiedliche Trennwerte verwendet. Es gibt jedoch bislang keine international bzw. allgemeingültig festgelegten Kriterien, anhand derer sich das schwere vom nicht-schweren LE unterscheiden lässt.

Bei COPD-Patientinnen und Patienten mit schwerem LE existieren nach Ausschöpfung aller medikamentösen und konservativen Therapieverfahren nur wenige weitere Therapieoptionen.

Bei sehr weit fortgeschrittenem LE kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. Die transplantierte Lunge kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen und eine bessere Funktion aufweisen. Aufgrund der sehr eingeschränkten Verfügbarkeit an geeigneten Spenderorganen und aufgrund häufig bestehender Komorbiditäten bei dieser Patientengruppe ist eine Transplantation jedoch nur selten durchführbar. Überdies birgt der Eingriff ein hohes Komplikationspotenzial und bedingt außerdem eine anschließende lebenslange Immunsuppression.

Eine weitere Therapieoption stellen die Verfahren der Lungenvolumenreduktion (LVR) dar. Das Ziel der LVR ist es, das Volumen der nicht mehr wesentlich am Gasaustausch beteiligten Lungenabschnitte zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Areale zu schaffen. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden. Zusätzlich soll die Atemmuskulatur durch Optimierung der Atemmechanik entlastet werden. Prinzipiell wird zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterschieden.

In Deutschland gibt es ca. 360 000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium ≥ 3).¹ Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.

Die chirurgische LVR wurde Mitte der 1990er-Jahre eingeführt und seitdem in mehreren kontrollierten Studien untersucht. Bei der chirurgischen LVR werden emphysematisch veränderte Lungenanteile chirurgisch entfernt. Aktuelle Zahlen zur Durchführung der chirurgischen LVR in wissenschaftlichen Publikationen deuten vor diesem Hintergrund darauf hin, dass die chirurgische LVR gegenwärtig nur sehr selten durchgeführt wird. Aus den USA wird über etwa 100 Medicare/Medicaid-finanzierte Eingriffe pro Jahr berichtet². Schätzungen auf Basis von Expertenmeinungen und Abrechnungsdaten aus der deutschen Versorgung deuten ebenfalls darauf hin, dass die chirurgische LVR mit wenigen hundert Fällen jährlich jedenfalls deutlich seltener als bronchoskopische Verfahren durchgeführt wird. Dennoch gibt es Patientenkonstellationen, die die Indikationsstellung für eine chirurgische LVR rechtfertigen. Entsprechend hat die chirurgische LVR in der Behandlung der Patienten mit schwerem LE einen stabilen Platz in der Versorgung. Daher hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

Bei der chirurgischen LVR handelt es sich um ein invasives Verfahren, das nur bei wenigen ausgewählten Patientinnen und Patienten in Frage kommt. Daher wurden bronchoskopische Verfahren entwickelt, die zum einem weniger invasiv sind und zum anderen die Patientengruppen erreichen sollen, die die Indikationskriterien für die chirurgische LVR nicht erfüllen. Zu diesen Verfahren gehören die bronchoskopische LVR mit endo- beziehungsweise intrabronchialen Ventilen, Spiralen (Coils), Airway-Bypass-Stents, Polymerschaum und Wasserdampf (thermische Dampfablation). Für die bronchoskopischen Verfahren werden die Fissurintegrität und das Verteilungsmuster des Emphysems als wichtige Parameter im Rahmen der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens herangezogen.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind die bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren mittels Einlage von Ventilen. Die Ventile wirken, indem sie die Luftzufuhr in den emphysematisch veränderten Lungenbereich blockieren, das Entweichen der Luft aus diesem Bereich aber zulassen. Dies soll dazu führen, dass sich die durch das Emphysem zerstörten Gewebseareale zugunsten der gesünderen Bereiche verkleinern, die dann in effektiverer Weise wieder am Gasaustausch teilnehmen können. Es stehen endobronchiale (EBV) und intrabronchiale Ventile (IBV) zur Verfügung, die sich in ihrer Form und Größe, jedoch nicht in ihrem Wirkprinzip unterscheiden. Der Unterschied zwischen einer Ventilimplantation und anderen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion besteht in der Reversibilität; auch nach längerer Liegedauer können die Ventile wieder entfernt werden.

In der aktuellen klinischen Praxis gilt der vollständige Verschluss eines Lungenlappens als eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit Ventilen. Eine partielle bilaterale Okklusion wird nicht mehr empfohlen³. Studien hierzu verliefen ohne Anhaltspunkte für einen Nutzen dieser Vorgehensweise. Dies wurde später durch eine randomisierte, kontrollierte Studie (Eberhardt 2012) bestätigt. Diese untersuchte eine teilweise Okklusion beider Lungenlappen im Vergleich zum kompletten Verschluss eines Lungenlappens. Es ergaben sich für Lungenfunktionsparameter, körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene

¹ Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 2609-2614.

² Akuthota et al. An Evidence-Based Estimate on the Size of the Potential Patient Pool for Lung Volume Reduction Surgery. Ann Thorac Surg 2012; 94: 205-11.

³Gompelmann D et al. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. Dtsch Arztebl Int 2014; 111 (49): 827-33.

Lebensqualität signifikante Unterschiede zugunsten des unilateralen kompletten Verschlusses.⁴

3.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

3.2.1 Evidenzlage

Für die Bewertung der Evidenz zur bronchoskopischen LVR mit Einsatz von Ventilen (endobronchial und intrabronchial) beim Lungenemphysem hat der G-BA den Abschlussbericht der von ihm beauftragten Bewertung 14-04 des IQWiG als eine Grundlage herangezogen⁵ und darüber hinaus auch Ergebnisse von Studien berücksichtigt, die nach Fertigstellung des IQWiG-Abschlussberichts veröffentlicht wurden.

3.2.1.1 Endobronchiale Ventile (EBV)

In seinem auf fünf publizierten Studien sowie den teilweise übermittelten Daten einer laufenden Studie (TRANSFORM) beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich für endobronchiale Ventile mit unilateralem Einsatz kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Mortalität ergab. Es ergab sich aber ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Diesem Nutzen steht ein Beleg für Schaden in Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen (Gesamtzahl der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse - SUE) entgegen. Ein Beleg für einen Effekt zuungunsten des Einsatzes endobronchialer Ventile ergab sich bei der Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE zum Zeitpunkt 3 Monate. Für andere Zeitpunkte lagen zu der Gesamtzahl der SUEs keine Daten vor.

Eine detaillierte Analyse einzelner SUE, die auf der Auswertung von mehr als einer Studie beruht, zeigt signifikante Gruppenunterschiede für Hämoptysen zum Zeitpunkt nach 6 Monaten und das Auftreten eines Pneumothorax oder eines schwerwiegenden Pneumothorax innerhalb von 3 Monaten. Für andere analysierte SUE (Atemversagen, Empyeme, Pneumonien und schwerwiegende Pneumonien) und zu den oben nicht aufgeführten Zeitpunkten war eine metaanalytische Zusammenfassung aufgrund der Heterogenität nicht möglich, es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder es waren keine dementsprechenden Daten vorhanden. Auch bezüglich der Häufigkeiten von Exazerbationen innerhalb der ersten drei Monate wird im Abschlussbericht auf eine heterogene Datenlage ohne gleichgerichtete Effekte verwiesen. Lediglich in einer Studie zeigte sich ein signifikanter ungünstiger Einfluss endobronchialer Ventile sowohl auf die Rate der Exazerbationen als auch schwerwiegender Exazerbationen (Scirba 2010). In den anderen Studien und insbesondere in einer Studie mit einer Sham-Intervention zeigten sich zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Für die Zeitpunkte 6 und 12 Monate ergab sich nach Einschätzung des IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Schaden der unilateralen EBV im Vergleich zur alleinigen konservativen Therapie. Diese Aussagen beruhen jedoch nur auf einer Studie (Scirba 2010), da zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtes keine Daten aus weiteren Studien über diesen längeren Zeitraum verfügbar waren. Diese Datenlage wurde im Abschlussbericht im Sinne eines Anhaltspunktes für einen Schaden hinsichtlich vermehrter Exazerbationen gewertet. Die Einschätzungen im Abschlussbericht werden mit der Einschränkung getroffen, dass ausschließlich kurzfristige

⁴ Eberhardt R. et al. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. Chest 2012; 142 (4): 900-8.

⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Abschlussbericht N14-04, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem 07.02.2017 [online]. Köln (GER) [Zugriff 05.09.2017] URL: https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf.

Ergebnisse (3 Monate bis 1 Jahr) aus teilweise nur singulären Studien für die einzelnen Interventionsarten verwertbar waren.

Seit der Erstellung des Abschlussberichtes liegen weitere Ergebnisse vor, die ebenfalls durch den G-BA in seiner Bewertung mitberücksichtigt werden.

Während im IQWiG-Abschlussbericht Ergebnisse nur für einen kleinen Teil der in die TRANSFORM-Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden konnten, liegen jetzt die vollständigen Daten bis zum Zeitpunkt 6 Monate vor⁶. Diese Ergebnisse werden daher im Folgenden ausführlich dargestellt.

In diese Studie wurden 97 Patienten mit einer fehlenden Kollateralventilation (erhaltene Fissur) aufgenommen und randomisiert einer Gruppe mit bronchoskopischer Ventilimplantation (n=65) oder einer Kontrollgruppe (n=32 Patienten) zugeordnet. Für das primäre Zielkriterium des Ansprechens (Responder: Verbesserung des Lungenfunktionsparameters FEV1 \geq 12%) zum Zeitpunkt 3 Monate zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Interventionsgruppe (ITT-Analyse: 55,4% vs. 6,6%; $p < 0,001$; PP-Analyse: 66,7% vs. 6,7%; $p < 0,001$).

Auch in der Analyse der sekundären Endpunkte zu COPD-Symptomen (mMRC), körperlichen Belastbarkeit (6-MWT) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (SGRQ) zeigen sich zu beiden Zeitpunkten 3 und 6 Monate in der Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen gegenüber der Kontrollgruppe. Die klinische Relevanz dieser Verbesserungen wird durch die Responderanalyse zum Zeitpunkt 6 Monate unterstützt. Unter Berücksichtigung anerkannter klinischer Grenzen für relevante Unterschiede zeigten sich für Lungenfunktionsparameter (FEV1), COPD-Symptomatik (MRC), körperliche Belastbarkeit (6-MWT) und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der mit Ventilen behandelten Gruppe signifikant bessere Ansprechraten als in der Kontrollgruppe.

In dieser Studie zeigten sich innerhalb von 6 Monaten häufiger atemwegsbezogene SUE in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe (ITT-Gruppe: 47,7% vs. 9,4%, $p < 0,001$), die hauptsächlich innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen postprozedural auftraten. Bei 19 Patienten wurde 20mal ein Pneumothorax diagnostiziert, der im Median nach einem Tag auftrat und bei 14 Patienten die Kriterien eines SUE erfüllte. Ein Patient verstarb im Krankenhaus mit einem Herzstillstand in Folge eines Pneumothorax.

Zu den anderen in der Interventionsgruppe aufgetretenen SUE innerhalb der ersten 30 Tage zählten Atembeschwerden (7,7%), Exazerbationen der COPD (4,6%) und Pneumonien (7,7%). Atemwegsbezogene Unerwünschte Ereignisse innerhalb von 6 Monaten traten signifikant häufiger in der Interventionsgruppe auf (148 vs. 26; $p < 0,001$). Eine Auswertung der einzelnen Ereignisse zeigte jedoch nur für das Auftreten eines Pneumothorax (20 vs. 0; $p < 0,001$) und Atembeschwerden (23 vs. 1; $p < 0,001$) signifikante Unterschiede. Hinsichtlich des Auftretens von Pneumonien, COPD-Exazerbationen und Hämoptysen stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen innerhalb von 6 Monaten dar.

Gegenüber dem Zeitpunkt der Erstellung des IQWiG-Abschlussberichtes hat sich die Datenlage aus klinischen Studien somit insgesamt erweitert, so dass die Bewertung im Abschlussbericht jetzt um weitere Daten ergänzt werden kann, die in einer aktuellen klinischen Studie unter Berücksichtigung der Fissurintegrität und somit der gegenwärtigen Versorgungsrealität gewonnen wurden.

Ein Abstract zu den 6 Monatsdaten von Valipour 2016 (IMPACT) liegt vor⁷. In den IQWiG-Bericht flossen nur die 3-Monatsdaten ein. In dieser Studie wurden 43 Patienten mit schwerem Lungenemphysem und homogenem Verteilungsmuster nach Intervention mit Ventilen mit 50

⁶ Kemp SC, Slebos DJ, Kirk A et al.. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). Am J Respir Crit Care Med 2017; 196 (12): 1535-1543.

⁷ Slebos DJ, Valipour A, Herth FJF et al.. Endobronchial Valve Treatment in Homogeneous Emphysema: 6-Month Follow-Up in the IMPACT Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med 2017;195: A5719.

Patienten mit konservativer Therapie verglichen. Auch nach 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-MWT) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ) im Vergleich zur Standardtherapie, auch wenn es im Vergleich zu den 3 Monatsdaten bei beiden Parametern zu einer leichten Verschlechterung in der Interventionsgruppe kommt. Die atemwegsbezogenen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, lagen bei 18 Ereignissen in der Interventionsgruppe zu 1 Ereignis in der Kontrollgruppe. Der Pneumothorax war mit 10 Ereignissen in der Interventionsgruppe die häufigste Komplikation. Zwischen 30 Tagen und 6 Monaten wurden in der Interventionsgruppe 19 schwerwiegende atemwegsbezogene Komplikationen gezählt, entgegen 15 in der Kontrollgruppe. Dabei waren Exazerbationen in beiden Gruppen am häufigsten. In der Kontrollgruppe verstarben zwei Patienten, in der Interventionsgruppe kam es im Beobachtungszeitraum zu keinem Todesfall.

3.2.1.2 Intrabronchiale Ventile (IBV)

In Bezug auf intrabronchiale Ventile hat das IQWiG drei Studien in seine Bewertung mit einbezogen. In den beiden identifizierten Studien Ninane 2012⁸ und Wood 2014⁹ wurden IBV 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 Pneumothoraxe sowie dadurch verursachte Todesfälle nach sich zieht, während eine teilweise Okklusion dies zu vermeiden sucht. Beide Studien, die insgesamt 350 Patientinnen und Patienten einschlossen, hatten eine Sham-Behandlung als Vergleichsintervention. Es zeigte sich allein ein Anhaltspunkt für einen Schaden in Hinblick auf „weitere unerwünschte Wirkungen“, was sich ausschließlich durch die Erhöhung der SUE gezeigt hat. Zu den anderen weiteren unerwünschten Wirkungen, wie Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe und Lungeninfektionen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede - bei unklarer Datenlage - gezeigt werden. Für alle anderen Endpunkte zeigte sich kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit).

In der dritten Studie Eberhardt 2012 wurde ein Vergleich zwischen unilateralem und bilateralem Einsatz vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Studie werden unter Kapitel 3.1 dargestellt. Sie haben mit dazu geführt, dass es im weiteren Verlauf zu einem Strategiewechsel beim Einsatz von IBV kam. Die Behandlungsstrategie eines bilateralen Teilverschlusses wurde verlassen und nunmehr ebenso wie bei EBV ein kompletter unilateraler Verschluss angestrebt. Dies wurde in den anschließend aufgelegten RCT REACH (NCT01989182) und EMPROVE (NCT01812447) umgesetzt. In beiden Studien wurde der unilaterale Ventileinsatz mittels IBV mit einer optimalen konservativen Behandlung verglichen. Diese Studien berücksichtigen zudem erstmals die Fissurintegrität als ein Kriterium für die Einlage von IBV. Folglich werden aufgrund der mittlerweile überholten Behandlungsstrategie Ergebnisse mit Einsatz von bilateraler Teilokklusion (Ninane 2012, Wood 2014, Eberhardt 2012) für die vorliegende Bewertung der patientenrelevanten Outcomes nach Einlage von Ventilen nicht berücksichtigt.

Zur Studie REACH liegt zum einen ein auf dem Kongress der European Respiratory Society im September 2017 präsentiertes Poster vor. Ausweislich dieser Informationen wurden in diesen in China durchgeführten multizentrischen RCT 107 Patienten (Interventionsgruppe n=72, Kontrollgruppe n=35) eingeschlossen. Nach 6 bzw. 12 Monaten konnten 99 Patienten (Interventionsgruppe n=63, Kontrollgruppe n=33) nachbeobachtet werden.

⁸ Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munavvar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J*. 2012 Jun; 39 (6):1319-1325.

⁹ Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A, Rai NS, Mularski RA, Cooper CB, Wise RA, Jones PW, Mehta AC, Gonzalez X, Sterman DH; IBV Valve Trial Research Team. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014 Oct;21(4):288-297.

Nach 6 Monaten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der FEV₁ (Mittelwert±SD: 91±156 ml vs. -24±142 ml; p<0,001), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ -8,39±17,4 vs. 2,1±17,2; p=0,007) und der körperlichen Belastbarkeit (6-MWT 20,8±86,7 m vs. -15,6±71,9 m; p=0,032). Ebenso zeigte sich in der FEV₁-Responder-Analyse ein Vorteil für die Interventionsgruppe (52,3% vs. 24,2%; p=0,01). Mit Ausnahme der FEV₁ (40±165 ml vs. -25±120 ml; p=0,029) bestanden nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten wurden insgesamt 52 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) registriert, von denen 39 in einem Zusammenhang mit der Studienintervention bzw. der Grunderkrankung zu sehen waren (Interventionsgruppe n=27; Kontrollgruppe n=12). In der Interventionsgruppe waren 15 SUE zurückzuführen auf eine akute Exazerbation der COPD, 7 auf einen Pneumothorax, 3 auf eine Pneumonie und 2 auf ein verzögertes Erwachen nach Allgemeinanästhesie. Die in der Kontrollgruppe aufgetretenen SUE wurden nicht näher spezifiziert. Während es in der Interventionsgruppe keine Todesfälle gab, verstarben in der Kontrollgruppe 3 Patienten.

In dem zugehörigen Kongress-Abstract¹⁰ fallen verschiedene Abweichungen von den oben beschriebenen Angaben auf. In dieser Veröffentlichung geben die Autoren 101 eingeschlossene Patientinnen oder Patienten (Interventionsgruppe n=66, Kontrollgruppe n=35) an. In der Interventionsgruppe erreichten 64,6% der Patientinnen oder Patienten nach 12 Monaten eine signifikante Lungenvolumenreduktion (definiert als Volumenreduktion im Ziellappen von mindestens 350 ml). Die mittlere Reduktion des Lungenvolumens im Ziellappen betrug 781 ml. Bei den Patientinnen oder Patienten der Interventionsgruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verbesserung der FEV₁ nach 1, 3, 6 und 12 Monaten erzielt werden. Die FEV₁-Responder-Rate nach 12 Monaten wird mit 39,8% angegeben. Die Autorinnen und Autoren berichten auch über signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Lebensqualität und des 6-MWT, ohne dass dies näher ausgeführt wird. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse geben die Autorinnen und Autoren an, dass im Zeitraum zwischen 6 und 12 Monaten nach der Intervention in der Interventionsgruppe 8 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (davon 6 akute Exazerbationen der COPD, 1 Lungenabszess, 1 Pneumothorax) aufgetreten sind. Es gibt keine Angaben zu SUE in der Kontrollgruppe. Während es in der Interventionsgruppe keine Todesfälle gab, verstarb gemäß dieser Publikation in der Kontrollgruppe 1 Patient.

Zur Studie EMPROVE konnten durch den G-BA keine veröffentlichten Ergebnisse identifiziert werden.

3.2.2 Spezielle Indikationskriterien

3.2.2.1 Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage

Entgegen früheren Annahmen sind die Lungenlappen des Menschen nicht komplett durch viszerale Pleura voneinander getrennt, sondern es können vielmehr Gewebebrücken vorliegen, über die auch ein Luftaustausch zwischen benachbarten Lungenlappen stattfindet. Es erscheint zunächst plausibel, dass eine Ventiltherapie nur dann wirksam sein kann, wenn keine solche kollaterale Ventilation besteht. Diese anatomische Situation wird als „Fissurintegrität“ bezeichnet. Eine Kollateralventilation hingegen verhindert die beabsichtigte Entlüftung und somit die Volumenreduktion bis Atelektase des geschädigten Lungenabschnittes durch das Ventil¹¹.

¹⁰ Wang et al. The REACH study, a randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the Spiration Valve System endobronchial therapy for severe emphysema: 12 month follow-up results. European Respiratory Journal 2017 50: OA1465.

¹¹ Koster TD et al. The fissure: interlobar collateral ventilation and implications for endoscopic therapy in emphysema. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Apr.

Entsprechend lauten auch aktuelle Leitlinien und Expertenkonsense^{12,13,14} dahingehend, dass die Einlage von Ventilen nur in Lungenlappen durchgeführt werden soll, die keine kollaterale Ventilation zu benachbarten Lungenabschnitten haben.

Zur Diagnostik der Fissurintegrität existieren verschiedene Methoden:

1. die visuelle Fissurenanalyse von Schichtbildern einer hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) der Lunge, bei der der Radiologe etwa 300 – 500 CT-Einzelschnittbilder durchsehen muss,
2. die digitale Fissurenanalyse auf Basis einer HR-CT, bei der spezielle Analysesysteme zum Einsatz kommen oder
3. die Untersuchung mit einem endoskopischen Messsystem¹⁵. Bei dieser funktionellen Fissurenanalyse wird nach bronchoskopischer Platzierung eines Ballons an den Ort der geplanten Ventil-Einlage über Blockade des Luftstroms untersucht, ob eine Kollateralventilation besteht.

3.2.2.2 Die Bedeutung des Verteilungsmusters des LE für die Ventileinlage

Unter dem „Verteilungsmuster“ eines Emphysems versteht man eine Beschreibung der regionalen Ausprägung der Emphysemschwere innerhalb der Lunge. Dabei ist ein homogenes LE durch etwa gleichartig schwer zerstörtes Gewebe in allen Lungenabschnitten, das heterogene LE durch unterschiedliche Ausprägung gekennzeichnet. Nach Expertenmeinung stellt das Ausmaß der Heterogenität des LE einen möglichen Prädiktor für den Erfolg einer Ventileinlage dar. Die Annahme dabei ist, dass die Betroffenen umso mehr von der gezielten Ausschaltung der am stärksten betroffenen Areale profitierten, je größer die Differenz der Gewebszerstörung innerhalb der Lunge ist. Die Untersuchung dient somit auch der Bestimmung des so genannten Ziellappens, dessen Bronchien durch die Ventileinlage blockiert werden sollen.

Allerdings stellt auch das Vorliegen eines homogenen Verteilungsmusters keine Kontraindikation für die Ventileinlage dar, da gezeigt werden konnte, dass auch diese Gruppe von einer Ventileinlage profitieren kann.

Sowohl für den Schweregrad des Lungenemphysems als Indikationskriterium für eine Lungenvolumenreduktion überhaupt als auch für eine Schweregraddifferenz, die die Trennlinie zwischen „homogen“ und „heterogen“ darstellt, gibt es jedoch keine einheitlichen Grenzwerte. Somit wird die Unterscheidung zwischen homogenem und heterogenem Lungenemphysem mittels HR-CT in der Praxis bei der Indikationsstellung vorgenommen.

3.2.3 Expertenanhörung

Der G-BA hat im Rahmen seines Bewertungsverfahrens einen Fragenkatalog an Fachgesellschaften gesandt und am 15.12.2017 eine Expertenanhörung durchgeführt (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum gegenständlichen Bewertungsverfahren). Im Folgenden werden die für das Beratungsverfahren relevanten Kernaussagen dargestellt.

Im Rahmen dieser Anhörung betonten die Fachexperten, dass mit der bronchoskopischen LVR erstmals eine Therapie für Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehe, für die

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ipg10051>

¹³ <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>

¹⁴ Slebos DJ et al. (2017) Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2017;93(2):138-150

¹⁵ Slebos DJ et al. (2017) Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2017;93(2):138-150

bislang keine wirksamen Therapieangebote zur Verfügung standen. Die COPD mit einem schweren Lungenemphysem sei in diesem Punkt vergleichbar mit einem onkologischen Krankheitsbild in einer Palliativsituation. Die Experten äußerten, dass für die bronchoskopischen Verfahren der LVR aufgrund der geringeren Invasivität zwar mehr Patientinnen und Patienten in Frage kämen als für die chirurgische LVR. Dennoch seien nicht mehr als 5% der Patientinnen und Patienten mit einer COPD überhaupt für eine bronchoskopische LVR geeignet.

Die Experten betonten die hervorgehobene Bedeutung einer sorgfältig abgewogenen Indikationsstellung, welche für alle Verfahren der LVR gelte und wesentlich beeinflusse, ob der Nutzen der Methode die Nebenwirkungseffekte übertrifft. Die Experten wiesen darauf hin, dass die Grundbedingung für die LVR das Vorliegen von Emphysem und Überblähung sei und vor einer bronchoskopischen LVR sichergestellt sein müsse, dass konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft seien und Kriterien wie etwa eine Rauchabstinenz vorlägen.

Entscheidend für die Indikationsstellung einer Ventiltherapie sei aber vor allem die Fissurintegrität, während das Verteilungsmuster des Lungenemphysems eine geringere Bedeutung hätte. Die Diagnostik vor Indikationsstellung solle mittels quantitativer Computertomografie erfolgen. Die Wertigkeit der bronchoskopischen Messung der Kollateralventilation wurde von den Experten uneinheitlich bewertet. Es sei aber hervorzuheben, dass die Diagnostik in diesem Bereich eine hohe Dynamik und ständige Weiterentwicklung aufweise.

Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik teleradiologisch hinzugezogen oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet werden könne.

Die Experten wiesen darauf hin, dass bei einer Indikationsstellung für ein bronchoskopisches Verfahren in der Regel zunächst Ventile in Erwägung und erst im Falle einer Nichteignung der Patientin oder des Patienten andere Verfahren in Betracht gezogen werden sollten. Denn die Ventile böten die umfassendste Datenlage aller bronchoskopischen Verfahren und seien vor allem wegen ihrer Reversibilität zu bevorzugen. Zum einen gäbe es Non-Responder, bei denen die Ventile wieder entfernt werden könnten. Zum anderen komme es bei einigen Patientinnen oder Patienten, die mit Ventilen behandelt worden waren, im Laufe der Zeit zu einem Wirkverlust, so dass ein Ventilwechsel vorgenommen werden könne. Der Vorteil der Reversibilität bringe zwar auch unerwünschte Wirkungen wie Dislokationen mit sich, jedoch sei diese durch eine nochmalige bronchoskopische Platzierung in der Regel problemlos zu beheben. Die Ventiltherapie mache daher zum aktuellen Zeitpunkt den Großteil der bronchoskopischen LVR aus.

Hinsichtlich der Unterschiede zwischen den beiden Ventiltypen EBV und IBV führten die Experten aus, dass keine Studien verfügbar seien, die einen direkten Vergleich der beiden Medizinprodukte zulassen. Beide würden aber im Rahmen der unilateralen okkludierenden Behandlungsstrategie ein vergleichbares Wirkprinzip aufweisen. Es gebe zwar Unterschiede im Aufbau der verschiedenen Ventile, diese hätten jedoch keine Auswirkungen auf den

Wirkmechanismus. Vielmehr könnten diese Unterschiede aufgrund unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten bei einzelnen Patientinnen und Patienten jeweils Vorteile bieten.

Die Experten führten zudem aus, dass eine adäquate und strukturierte Nachsorge nach Ventilimplantation von großer Bedeutung für die Beherrschung postprozeduraler Komplikationen und den weiteren Krankheitsverlauf sei. Dabei sollte nach Ansicht der Experten sichergestellt werden, dass die Einrichtung, in welcher die Intervention erfolgt ist, in die Beobachtung nach dem Eingriff und in das Management möglicher Komplikationen in Zusammenhang mit dem Eingriff eingebunden ist.

3.2.4 Laufende Studien

Es kann davon ausgegangen werden, dass in der nächsten Zeit weitere Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien mit bronchoskopischer ventilbasierter Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und fehlender kollateraler Ventilation vorliegen werden. Anhand der Informationen im Studienregister kann erwartet werden, dass die Erhebung der primären Endpunktdaten der LIBERATE-Studie (190 Patienten, EBV) und der Studie S2016-026-01 (72 Patienten, EBV) bis Ende 2017 abgeschlossen ist. Auch die 24-monatige Nachbeobachtungszeit der o.g. TRANSFORM-Studie ist noch nicht abgeschlossen, jedoch sind keine weiteren aussagekräftigen kontrollierten Ergebnisse dieser Studie zu erwarten, da 94% der Patienten in der Kontrollgruppe den im Protokoll ermöglichten Wechsel in die Therapiegruppe nach 6 Monaten in Anspruch genommen haben.

Die REACH-Studie (107 Patienten, IBV) ist abgeschlossen. Eine Vollpublikation liegt zwar nicht vor, die Ergebnisse aus dem oben bereits angeführten Poster des Kongresses der European Respiratory Society von September 2017 sowie ein Abstract zur Studie¹⁶ sind bereits in die Nutzenbewertung eingeflossen. Zur Studie EMPROVE (270 Patienten, IBV) liegen gegenwärtig keine Ergebnisse vor.

Insgesamt sind zu Ventilen somit in naher Zukunft zwar Ergebnisse aus relevanten laufenden Studien (insgesamt 639 Patienten) zu erwarten, der G-BA bewertet aber die vorhandene Evidenzlage für eine abschließende Nutzenbewertung als ausreichend, da die abgeschlossenen Studien schon Daten zu einer großen Anzahl an Patienten liefern (1150 Patienten).

3.2.5 Abschließende Bewertung des Nutzens

Der G-BA kommt aufgrund der vorliegenden oben dargestellten Studienlage sowie der Einschätzung von Experten zu dem Ergebnis, die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Ventiltypen EBV und IBV gemeinsam zu bewerten, da sie sich zwar in Form und Größe, jedoch nicht in ihrem Wirkprinzip unterscheiden.

Aufgrund der mittlerweile überholten Behandlungsstrategie werden die Ergebnisse von Studien mit bilateraler Teilokklusion für die Bewertung der Ventilverfahren nicht berücksichtigt.

Die Gesamtschau zeigt eine vor allem postprozedural auftretende erhöhte Anzahl an SUEs nach Ventilimplantation. Dieser steht ein Vorteil für die Interventionsgruppe bezüglich der COPD-Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber.

Insgesamt stützen die Expertenmeinungen das positive Ergebnis der Gesamtbewertung aus Anwenderperspektive. Ventile haben einen festen Platz in der Versorgung und werden auch künftig als relevante und evidenzbasierte Therapieoption benötigt. Bezüglich der diagnostischen Ansätze ergab sich Übereinstimmung mit den Auswertungen der vorliegenden

¹⁶ Wang et al. 2017 a.a.O.

Literatur, wonach feste diagnostische Schemata und Grenzwerte zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf Ebene der Richtlinien des G-BA nicht sachgerecht vorgegeben werden können.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Evidenz kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die bronchoskopische LVR nach sorgfältiger Indikationsstellung einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem hat, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können.

Demgegenüber liegt, wie auch von den befragten Experten konstatiert, keine belastbare Evidenz vor, aus der sich Aussagen zu einem Regelungsbedarf bezüglich eines standardisierten diagnostischen Vorgehens ableiten lassen. Diagnostikeinsatz und indikationsrelevante Grenzwerte sind daher in Abstimmung der beteiligten medizinischen Fachdisziplinen unter Berücksichtigung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patientin oder des Patienten zu bestimmen.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Lungenvolumenreduktionsverfahren nach wie vor Gegenstand intensiver Forschungsaktivitäten sind und im interdisziplinären und einrichtungsübergreifenden Fachaustausch weiterentwickelt werden.

3.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die therapeutischen Optionen für Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem sind begrenzt. Bei ungenügendem Ansprechen auf medikamentöse und andere nicht-invasive therapeutische Maßnahmen kommen lediglich verschiedene Verfahren der Lungenvolumenreduktion und, als Ultima ratio, die Lungentransplantation in Frage.

Der Einsatz von Ventilen gehört zu den Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion. Die Nutzenbewertung durch den G-BA lässt die Schlussfolgerung zu, dass es möglich ist, diejenigen Patientinnen und Patienten auszuwählen, bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVR mittels Ventileinlage in Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.

3.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Die bronchoskopische LVR erfordert bei der Indikationsstellung eine sorgfältige Auswahl von Patientinnen und Patienten mit schwerer Atemnot, reduzierter Belastungstoleranz und reduziertem Allgemeinzustand. Die Invasivität des Eingriffs, die Notwendigkeit einer intensiven peri- und postinterventionellen Überwachung sowie eine notwendig gute Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (u. a. Pneumologie, Radiologie) begründen, dass die bronchoskopische LVR ausschließlich in der stationären Versorgung durchgeführt werden kann.

3.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Dem G-BA lagen für den deutschen Versorgungskontext keine ausreichend belastbaren gesundheitsökonomischen Daten vor. Daher muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen LVR mittels Ventilen derzeit verzichtet werden.

3.6 Gesamtabwägung

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit an. Die bronchoskopische LVR mittels Einsatz von Ventilen hat einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können. Die Methode besteht aus drei wichtigen Schritten: der Indikationsstellung und Auswahl der Prozedur, dem eigentlichen Eingriff und der Nachsorge. Die kritischen Aspekte liegen dabei nicht im Eingriff selbst, dessen technische Anforderungen vergleichsweise niedrig sind. Voraussetzung für den Behandlungserfolg sind vielmehr eine sorgfältige Indikationsstellung unter Einbezug aller möglich beteiligten Fachdisziplinen sowie auch eine Einrichtungsstruktur, die in der Nachsorge der schwerkranken Patienten die Beherrschung eingriffsbezogener Komplikationen erlaubt. Die Erfüllung dieser Voraussetzung ist nach Ansicht des G-BA gegenwärtig im Rahmen der Versorgung an spezialisierten Einrichtungen in Deutschland gewährleistet.

4. Würdigung der Stellungnahmen

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

5. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

6. Verfahrensablauf

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

7. Fazit

Nach Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt: Die bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem sind gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich und bleiben damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung. Die Methode wird daher in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung aufgenommen.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

Uptake Medical Technology, Inc.,	
12. Juni 2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Es wird vorgeschlagen, im Beschlussentwurf des G-BA die Behandlung mittels Einlage von Ventilen auf Patienten ohne kollaterale Ventilation einzuschränken, d.h. "X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation"	<p>In den Tragenden Gründen wird ausgeführt, dass kollaterale Ventilation eine Kontraindikation für die Einlage von Ventilen darstellt (siehe Punkt 3.2.2.1). Dies wird danach auch durch aktuelle Leitlinien und Expertenkonsense (Ref. 12, 13, 14) bestätigt. In Punkt 3.2.3. zur Experentanhörung wird ausgeführt, dass die Experten insbesondere auf die differentialdiagnostische Indikation zur Ventiltherapie eingegangen seien, nämlich dass eine Fissurintegrität vorliegen müsse, d.h. keine kollaterale Ventilation vorliegen dürfe. Insofern stellt sich die Frage, ob die Ventiltherapie allgemein in die Anlage I der KHMe-RL aufgenommen werden sollte, oder nur für die Patientengruppen, für die ein klinischer Nutzen für diese Therapieform belegt ist.</p> <p>Im Hinblick auf diese differentialdiagnostische Einschränkung der Ventiltherapie wird darauf hingewiesen, dass in einer multinationalen randomisierten, kontrollierten Studie zur Dampf-ablation an Patienten mit schwerem Lungenemphysem auch für Patienten mit kollateraler Ventilation eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität nachgewiesen wurde, siehe Veröffentlichungen von Herth, Shah and Gompelmann zur STEP-UP-Studie (s. Anlage).</p>



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

Einleitend möchten wir feststellen, daß wir die Entscheidung des G-BA begrüßen, den Nutzen der Methode sowie der medizinischen Notwendigkeit der BLVR mit Ventilen beim schweren Lungenemphysem anzuerkennen.

Wir bedanken uns für die Gelegenheit zu einer erneuten Stellungnahme. Wir haben dem Beschlussentwurf nach heutigem Kenntnisstand nichts hinzuzufügen.

OLYMPUS DEUTSCHLAND GMBH Amsinckstrasse 63 20097 Hamburg Germany	
Hamburg, 25.06.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine Änderungsvorschläge	



Stellungnahme zu Bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem

Pulmonx Corporation	
28.06.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>3.2.1.1 Endobronchiale Ventile (EBV)</p> <p>Am Ende dieses Kapitels sollte ein Abschnitt zur Darstellung der Ergebnisse zur LIBERATE-Studie von Criner et al. (2018) erfolgen – siehe Formulierungsvorschlag in der rechtsstehenden Spalte „Begründung“.</p>	<p>Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass das Kapitel 3.2.1.1 um die Darstellung der Ergebnisse der LIBERATE-Studie ergänzt werden muss. Diese wurden im Mai 2018 durch Criner et al. veröffentlicht. Folgende Erläuterungen sollten in die Tragenden Gründe integriert werden:</p> <p>Die soeben publizierte LIBERATE-Studie [1] ergänzt die bislang bereits vorliegenden Studienergebnisse um 12-Monatsdaten und bestätigt die positiven Behandlungsergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen:</p> <p>Innerhalb dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 190 Patienten eingeschlossen, von denen 128 mittels endobronchialer Ventile (EBV) behandelt wurden und 62 die Standardtherapie (SoC) erhielten. Als primärer Endpunkt galt die Verbesserung der Lungenfunktion bestimmt über das FEV₁ ($\geq 15\%$). Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Monate. Das Ergebnis zeigte, dass sich bei 47,7 % der Patienten, die mit EBV behandelt wurden, die Lungenfunktion signifikant verbesserte ($p < 0,001$), im Vergleich zu einer Verbesserung von 16,8 % bei den rein medikamentös behandelten Patienten. Darüber hinaus verspürten die Patienten in der Interventionsgruppe weniger Atemnot während alltäglicher Aktivitäten, wie dem Waschen, Anziehen oder bei der Hausarbeit als die rein medikamentös behandelten Patienten.</p> <p>Sekundärer Endpunkt war u. a. die Veränderung der Lungenfunktion, erhoben mittels post-bronchodilatatorischem FEV₁, das sich klinisch relevant auf 0,106l zugunsten der EBV-Gruppe verbesserte ($p < 0,001$). Um die Lebensqualität der Patienten zu bestimmen, wurde der St. Georgs Respiratory Questionnaire Score (SGRQ) eingesetzt. Die körperliche Aktivität wurde über den Sechs-Minuten-Gehtest ermittelt. Die EBV-Gruppe erreichte im Durchschnitt eine Verbesserung der SGRQ-Punktzahl von -7,05 ($p = 0,004$) (geringere Punktzahl zeigt Verbesserung der Lebensqualität an) und steigerte ihre Mobilität um 39,3 Meter ($p = 0,002$). Die Ergebnisse beider Parameter sind als statistisch und klinisch signifikant einzuordnen.</p> <p>Wie auch in den anderen Studien, traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse maßgeblich in den ersten Tagen nach der Intervention auf (Tag 0 - 45). Die Pneumothorax-Rate war in der EBV-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu der SoC-Gruppe mit einer medianen Zeit bis zum Beginn von einem Tag nach der</p>

28.06.2018

Prozedur. In 76% trat der Pneumothorax innerhalb der ersten drei Tage nach der Bronchoskopie auf. Patienten, bei denen ein Pneumothorax nach der Behandlung auftrat (n=44), profitierten jedoch langfristig in gleicher Weise von der EBV-Therapie wie Patienten, bei denen kein Pneumothorax auftrat (n=84) [1].

Quelle:

1. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. (2018): A Multicenter RCT of Zephyr(R) Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med May 22. DOI: 10.1164/rccm.201803-0590OC.

3.2.2.1 Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage

Zur Diagnostik der Fissurintegrität existieren verschiedene Methoden:
[1 – 3]

Bei den genannten Verfahren handelt es sich um validierte diagnostische Methoden, die komplementär eingesetzt werden können.

(Ggf. kann der Formulierungsvorschlag in der rechtsstehenden Spalte „Begründung“ eingefügt werden).

Die Indikationsstellung sowie die Prüfung der Integrität der lobären Fissuren und Kollateralventilation werden in den Tragenden Gründen als wesentliche Voraussetzung für den Einsatz von EBV genannt.

Die Fissurintegrität kann mittels dreier verschiedener Verfahren geprüft werden, welche in Abschnitt 3.2.2.1 aufgeführt werden.

Bei den drei Verfahren handelt es sich um Methoden, denen unterschiedliche Vorgehensweisen zugrunde liegen und deren prognostischer Wert variiert. Lediglich die diagnostische Tracheobronchoskopie mit katheterbasierter Luftstrommessung (Chartis®) wurde bislang mittels prospektiver Studien evaluiert. Zum einen wurde das Verfahren in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie validiert, zum anderen diente die Anwendung der Chartis®-Messung als Auswahlkriterium in fast allen randomisierten kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von EBV untersuchten.

Wir möchten darauf hinweisen, dass die aktuelle Formulierung dieses Absatzes nicht uneindeutig den aktuellen klinischen Einsatz der verschiedenen Verfahren deutlich macht. So äußerten sich beispielsweise auch die erfahrenen Mediziner innerhalb der Experteninterviews (Zusammenfassende Dokumentation S. 56-59) ausführlich dazu, dass in Abhängigkeit vom Patienten mehrere Methoden eingesetzt werden können, um zu einem sicheren Ergebnis hinsichtlich der Fissurintegrität kommen zu können. Aufgrund dessen werden diese Verfahren aktuell als komplementär angesehen, was in den Tragenden Gründen an dieser Stelle ausgeführt werden sollte.

So zeigte eine prospektive, vergleichende, multizentrische Studie von Herth et al. (2013), dass Chartis eine sichere und effektive Methode ist, die mit einer Genauigkeit von 75 % zeigt, ob die Behandlung mit EBV zu positiven Behandlungsergebnissen bei dem Patienten führt oder nicht [3].

Weiterhin erfolgte der Einsatz des Chartis-Messsystems in vier von fünf randomisierten, kontrollierten Studien. So erfolgte der Einschluss in die Studie lediglich dann, wenn eine kollaterale

28.06.2018

Ventilation mittels einer Chartis-Messung im Vorfeld ausgeschlossen werden konnte [1, 4, 5, 7].
In einer weiteren Studie, deren Ergebnisse 2015 durch Davey et al. veröffentlicht wurden, erfolgte die Patientenselektion auf Basis der Evaluation der kompletten interlobären Fissuren mittels High-Resolution-CT (HR-CT). Die Chartis-Messung wurde zusätzlich durchgeführt, aber nicht zur Beurteilung der Patienteneignung hinzugezogen. In vier Behandlungsfällen, bei denen die HR-CT Bewertung eine komplette Fissur ergab, die Chartis™-Messung jedoch eine kollaterale Ventilation anzeigte, wurde eine EBV-Therapie durchgeführt. In allen vier Behandlungsfällen profitierten die Patienten nicht von der EBV-Therapie [2]. Dies lässt darauf schließen, dass die endobronchiale Luftstrommessung bei bestimmten Patienten neben dem HR-CT wesentliche zusätzliche Informationen geben kann, um eine optimale Patientenselektion zu gewährleisten.

In einem systematischen Literaturreview erfolgte eine Gegenüberstellung bzgl. der Eignung der quantitativen CT-gestützten Beurteilung der Fissurintegrität und der kollateralen Ventilation mittels Chartis-Messung zur Patientenselektion für den Einsatz von EBV. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Patienten mit einer durch ein CT und quantitative Softwareanalyse bestätigten Fissurintegrität von > 95 % direkt die Implantation eines EBV erfolgen kann, wohingegen bei Patienten mit einer Fissurintegrität zwischen 80 % und 95 % zum Ausschluss einer kollateralen Ventilation eine Chartis-Messung erfolgen sollte. Bei Patienten mit einer Fissurintegrität von < 80 % lag der negative prädiktive Wert für die Atelektase bei 100 %. In diesen Fällen ist eine Chartis-Messung und eine EBV-Therapie nicht indiziert [6].

Aufgrund dieser Ergebnisse wird vorgeschlagen, den Abschnitt 3.2.2.1 zu erweitern. Zum einen sollte aufgenommen werden, dass es sich um validierte diagnostische Verfahren handelt. Zum anderen sollte der komplementäre Charakter der Verfahren dargestellt werden.

In den Experten-Interviews wurde diese Problematik ausführlich erörtert; abschließende Ergebnisse zur Wichtung der einzelnen diagnostischen Verfahren und ihrer sich ergänzenden Funktionen werden insbesondere unter dem Aspekt der möglichen Substitution des invasiven Chartis-Verfahrens durch das nicht-invasive HR-CT erwartet. Vorangegangene Studien kamen bereits zu dem Ergebnis, dass die Kombination der diagnostischen Verfahren die Belastung für die Patienten sowie das Gesundheitssystem verringern könnte und zugleich den Klinikern ein besseres Mittel zur Patientenselektion für die EBV-Therapie in die Hand geben würde [6].

Pulmonx Corporation

28.06.2018

Quellen:

1. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. (2018): A Multicenter RCT of Zephyr(R) Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). Am J Respir Crit Care Med May 22. DOI: 10.1164/rccm.201803-0590OC
2. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al.(2015): 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* 386(9998), 1066-1073. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60001-0.
3. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al. (2012): Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 39(6), 1334-1342. DOI: 10.1183/09031936.00161611.
4. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A (2017): A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 196(12), 1535-1543. DOI: 10.1164/rccm.201707-1327OC.
5. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. (2015): Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 373(24), 2325-2335. DOI: 10.1056/NEJMoa1507807.
6. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, et al. (2016): Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration* 92(3), 150-157. DOI: 10.1159/000448849.
7. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. (2016): Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 194(9), 1073-1082. DOI: 10.1164/rccm.201607-1383OC.

3.2.4 Laufende Studien

Anhand der Informationen im Studienregister kann erwartet werden, dass die Erhebung der primären Endpunktdaten der **LIBERATE-Studie (190 Patienten, EBV) und der Studie S2016-026-01 (72 Patienten, EBV)** bis Ende 2017 abgeschlossen ist.

Aufgrund der bereits publizierten Studiendaten zur LIBERATE-Studie sind diese in das Kapitel 3.2.1.1 zu integrieren. Somit entfällt an dieser Stelle der Hinweis auf die LIBERATE als laufende Studie.

Stellungnahme zu Bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem

BTG/PneumRx GmbH																									
25.06.2018																									
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung																								
<p>Seite 4 – Ziffer 3.1 Medizinischer Hintergrund</p> <p>In Deutschland gibt es ca. 360.000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium ≥ 3). Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.</p> <p>Ergänzung des Abschnitts um:</p> <p>In Deutschland unterziehen sich 1.500 bis 2.000 Patienten pro Jahr einem bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren. Aus den Qualitätsstrukturdaten der Jahre 2012 bis 2016 geht hervor, dass, davon ca. 3/4 der Patienten mit Ventilen und 1/4 der Patienten mit Coils behandelt wurden.</p>	<p>Es liegen lediglich Daten zur Prävalenz und Inzidenz der COPD im Allgemeinen vor, eine eigene Erhebung zur Untergruppe Lungenemphysem gibt es bisher nicht. Dies macht es erforderlich, eine Abschätzung hierzu anhand spezifischer OPS Kodierungen vorzunehmen.</p> <p>OPS-basierte Qualitätsstrukturdaten des G-BA weisen darauf hin, dass sich ca. 1.500 bis 2.000 Patienten pro Jahr einem bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren unterziehen. Für diese Berechnung wurden BLVR-spezifische OPS Codes identifiziert und ausgewertet. Diese Analyse musste die Prozeduren mittels Dampf und Schaum jedoch noch unberücksichtigt lassen, da diese Methoden zum Zeitpunkt der Datenerhebung bis zum Jahre 2016 auf dem deutschen Markt teilweise noch nicht verfügbar waren oder nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurden. Auch die Anzahl der chirurgischen Lungenvolumenreduktionsverfahren ließ sich nicht ermitteln, da dieser Methode kein OPS Code eindeutig zugeordnet werden kann.</p> <p>Die Auswertung zeigt eine Patientenzahl, die eine BLVR erhalten haben von 1.465 im Jahr 2016 (Tabelle 1). Dies entspricht ca. 4,6% der schwerwiegend erkrankten COPD Patienten (GOLD III/IV). Ca. 75% der BLVR-Prozeduren wurden mit Ventilen und 25% mit Coils (im IQWiG Bericht als Spiralen bezeichnet) durchgeführt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017; Pietzsch et al. 2018, under review).</p> <p>Tabelle 1: Geschätzte Anzahl der mit Ventilen und Coils behandelten Lungenemphysem-Patienten in Deutschland, 2012-2016</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Anzahl der behandelten Patienten</th> <th>2012</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ventile</td> <td>1.059</td> <td>1.475</td> <td>1.219</td> <td>1.174</td> <td>1.106</td> </tr> <tr> <td>Coils</td> <td>188</td> <td>429</td> <td>529</td> <td>495</td> <td>359</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>1.247</td> <td>1.904</td> <td>1.748</td> <td>1.669</td> <td>1.465</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Pietzsch et al. 2018), under review, adaptiert</p>	Anzahl der behandelten Patienten	2012	2013	2014	2015	2016	Ventile	1.059	1.475	1.219	1.174	1.106	Coils	188	429	529	495	359	Gesamt	1.247	1.904	1.748	1.669	1.465
Anzahl der behandelten Patienten	2012	2013	2014	2015	2016																				
Ventile	1.059	1.475	1.219	1.174	1.106																				
Coils	188	429	529	495	359																				
Gesamt	1.247	1.904	1.748	1.669	1.465																				
<p>Seite 4 – Ziffer 3.1 Medizinischer Hintergrund</p> <p>Für die bronchoskopischen Verfahren werden die Fissurintegrität und das Verteilungsmuster des Emphysems als wichtige Parameter im</p>	<p>Wir begrüßen die Einschätzung des G-BA, dass mit der BLVR erstmals Methoden für Patientinnen und Patienten angeboten werden, für die bislang keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen.</p> <p>Bei Patienten, die eine Maßnahme zur Lungenvolumenreduktion benötigen, sind die Behandlungsoptionen meist ausgeschöpft oder bestehen alternativ aus einer Lungentransplantation, die für den Patienten einen Eingriff mit erheblichen medizinischen Risiken bedeutet und aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen nur eingeschränkt möglich ist. Diese Situation ist für Patienten mit</p>																								

25.06.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Rahmen der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens herangezogen.

schwerem Lungenemphysem sehr unbefriedigend, da sie unter den Symptomen der Erkrankung leiden und in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt sind. Eine BLVR ist für diese Patienten essentiell und ermöglicht eine Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität.

Ergänzung des Abschnitts um:

Dabei spielt die Fissurintegrität nur für die Ventilimplantation aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus eine Rolle. Die Patientenselektion aller anderen BLVR Verfahren erfolgt unabhängig hiervon.

Festzuhalten ist aber auch, dass gerade der Bedarf für Patienten mit kollateraler Ventilation durch die Ventile nicht gedeckt werden kann, da diese eine Kontraindikation darstellt (Slebos et al. 2016). Liegt eine kollaterale Ventilation vor, sollten andere Therapieoptionen, deren Behandlungserfolg unabhängig hiervon ist, erwogen werden. Als mögliche Behandlungsalternative kommt unter anderem die Implantation von Coils in Betracht. Wir möchten mit unserem Ergänzungsvorschlag klarstellen, dass die beschriebenen Verfahren als komplementär zu betrachten sind, da sie bei unterschiedlichen Patientengruppen zum Einsatz kommen (Fissurintegrität, Perfusion, etc., vgl. auch Ausführungen zu 3.2.2.1 Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage).

**Seite 12 – Ziffer 3.2.5
Abschließende Bewertung des Nutzens**

UND

**Seite 13 – Ziffer 3.6
Gesamtabwägung
(identische Textpassage)**

Die bronchoskopische LVR mittels Einsatz von Ventilen hat einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können.

Ergänzung des Abschnitts jeweils um:

Die bronchoskopische LVR mittels Einsatz von Ventilen hat einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem **ohne kollaterale Ventilation**, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können.

BTG/PneumRx GmbH	
25.06.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Seite 4 – Ziffer 3.1 Medizinischer Hintergrund</p> <p>Der Unterschied zwischen einer Ventilimplantation und anderen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion besteht in der Reversibilität; auch nach längerer Liegedauer können die Ventile wieder entfernt werden.</p> <p>Streichung der zitierten Passage</p>	<p>Die Darstellung im Entwurf, dass der „Unterschied zwischen einer Ventilimplantation und anderen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion [...] in der Reversibilität [bestehe]“ und Ventile auch nach längerer Liegedauer wieder entfernt werden könnten, suggeriert ein positives Alleinstellungsmerkmal und verkürzt den tatsächlichen Sachverhalt. Wir schlagen darum eine Streichung vor.</p> <p>Die COPD und das Lungenemphysem sind charakterisiert als eine chronisch fortschreitende Erkrankung. Sie ist nicht reversibel, sondern verschlechtert sich stetig. Einer Reversibilität der Therapieoptionen bedarf es im Regelfall nicht. Ein Behandlungskonzept muss vielmehr dem chronisch progredienten Verlauf folgend in einem abgestuften Prozess immer weiter eskaliert werden können, wie es auch die einschlägigen Leitlinien empfehlen (Vogelmeier et al. 2018).</p> <p>Die angesprochene Reversibilität der Ventile spiegelt somit auch nicht den initialen therapeutischen Gedanken wider, sondern ist vielmehr untrennbar mit dem spezifischen Komplikationsprofil der Ventile verbunden. Dieses macht eine Explantation für den Patienten aus medizinischer Sicht beim Auftreten von Komplikationen oder bei Nichtansprechen des Patienten schlicht erforderlich. Aus diesem Grund ist die Explantation von Ventilen Teil des empfohlenen Komplikationsmanagements.</p> <p>Die Hauptkomplikation der Ventilimplantation stellt der postinterventionelle Pneumothorax in 20-30% der Fälle dar (Slebos et al. 2016). Diese Komplikation ist maßgeblich mit dem Einsatz von Ventilen assoziiert (Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) 2018). Experten empfehlen aus diesem Grund, bei einem nach Ventileinlage persistierenden Pneumothorax, der unbehandelt zu einer lebensbedrohlichen Situation führen kann, die Ventile wieder zu entfernen und haben dazu eine entsprechende Vorgehensweise definiert (Valipour et al. 2014). Die Explantation der Ventile erfolgt in ca. 50% aller Fälle nach Auftreten eines Pneumothorax (Gompelmann et al. 2016). Dies wird auch in weiteren Publikationen, beispielsweise einem Abstract vom DGP Kongress 2016 bestätigt (Hübner et al. 2016).</p> <p>Auch Coils sind teilreversibel und können in Einzelfällen bei medizinischer Indikation entfernt werden. In der Praxis kommt dies jedoch deutlich seltener vor. Verschiedene Publikationen zu den Coils beschreiben deren Sicherheitsprofil als akzeptabel. In der Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten mussten Coils in keiner der randomisierten kontrollierten Studien aufgrund von Komplikationen entfernt werden (Deslée et al. 2016; Scirba et al. 2016; Shah et al. 2013).</p> <p>Falls es dennoch medizinisch notwendig werden sollte, einzelne Coils zu entfernen, da der Patient unter anhaltenden pleuralen Schmerzen leidet, ist dies unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Duteau et al. beschreiben die komplikationslose Explantation zweier Coils zehn Monate nach Implantation (Dutau et al. 2016). Darüber hinaus wird in der Gebrauchsanweisung der Coils das Vor-</p>

25.06.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

gehen zu deren bronchoskopischer Explantation detailliert beschrieben (PneumRx 2017). Coils sind damit zumindest als teilreversibel anzusehen, wobei eine Explantation aufgrund der selten auftretenden Komplikationen nur vereinzelt überhaupt notwendig ist.

Die weiteren BLVR Verfahren (Dampf und Schaum) sowie die chirurgische LVR sind nicht reversibel.

**Seite 8 – Ziffer 3.2.2.1
Kollaterale Ventilation als Kontraindikation zur Ventileinlage**

Entgegen früheren Annahmen sind die Lungenlappen des Menschen nicht komplett durch viszerale Pleura voneinander getrennt, sondern es können vielmehr Gewebebrücken vorliegen, über die auch ein Luftaustausch zwischen benachbarten Lungenlappen stattfindet.

Ergänzung des Abschnitts um:

Die Prävalenz der kollateralen Ventilation ist hoch. Bei Patienten mit COPD aller GOLD-Stadien besteht eine kollaterale Ventilation im linken Lungenflügel durchschnittlich bei etwa 50 % der Patienten, während die Prävalenz im rechten Lungenflügel bei 81 % bzw. 89 % liegt.

BLVR-Verfahren sind medizinisch erforderlich, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysepatienten zu schließen. Liegt bei einem Patienten jedoch kollaterale Ventilation vor, kommt der Patient für die Ventil-Therapie nicht in Frage. Dies bedeutet, dass für Patienten mit inkompletten Fissuren weiterhin eine Versorgungslücke besteht, die allein durch die weiteren BLVR-Verfahren, unter anderem durch die Coil-Therapie, geschlossen werden kann. Da der Anteil der kontraindizierten COPD Patienten mit kollateraler Ventilation aufgrund nicht intakter Fissuren sehr hoch ist, bitten wir um die Ergänzung der Prävalenz.

Eine Studie zur Fissurenintegrität beschreibt die Prävalenz von inkompletten Fissuren, die anhand von HRCTs ausgewertet wurden (Koenigkam-Santos et al. 2013). Nur 9 von 247 untersuchten Patienten hatten beidseits intakte Fissuren. Die Studie stellt die Prävalenz der kollateralen Ventilation für Patienten aller COPD GOLD-Kategorien wie folgt dar (Tabelle 2):

Tabelle 2: Prävalenz kollaterale Ventilation in Bezug zu GOLD Kategorien (N Patienten und Anteil)

GOLD Kategorie	Fissura obliqua rechts	Fissura horizontalis rechts	Fissura obliqua links
0	52 (85%)	58 (95%)	30 (49%)
1	28 (82%)	28 (82%)	15 (44%)
2	39 (81%)	44 (92%)	28 (58%)
3	40 (77%)	43 (83%)	26 (50%)
4	40 (77%)	46 (86%)	25 (48%)
Alle	199 (81%)	219 (89%)	124 (50%)

Quelle: (Koenigkam-Santos et al. 2013),Tabelle 3, übersetzt

Auch die VENT Studie zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass nur ca. 38% der Patienten in der mit Ventilen behandelten Gruppe (68/179) und 44% in der Kontrollgruppe (33/75) intakte Fissuren aufwiesen. Somit lag bei mehr als 50% der Patienten eine kollaterale Ventilation vor (Scirba et al. 2010).

**Seite 9 – Ziffer 3.2.2.2
Die Bedeutung des Verteilungsmusters des LE für die Ventileinlage**

Allerdings stellt auch das Vorliegen eines homogenen Verteilungsmusters keine Kontraindikation für die Ventileinlage dar, da gezeigt werden konnte, dass auch diese

Die Bedeutung des Verteilungsmusters des Lungenemphysems kann medizinisch noch nicht abschließend beurteilt werden. Aus diesem Grund ist es zu begrüßen, dass der G-BA diesbezüglich keine eigenen Vorgaben machen will. Es ist richtig, dass es sich bei den bronchoskopischen Verfahren (hier Ventile und Coils) “[...] gezeigt [hat], dass bei korrekter Patientenselektion positive Ergebnisse sowohl bei homogenem als auch bei heterogenem Emphysem erzielt werden können.“(Vogelmeier et al. 2018). Jedoch muss man in diesem Zusammenhang einschränkend darauf hinweisen, dass beim Einsatz von Ventilen bei Patienten mit einem homogenen Emphysem, die Perfusion nicht vernachlässigt werden darf. Diese erfordert

BTG/PneumRx GmbH																																	
25.06.2018																																	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung																																
<p>Gruppe von einer Ventileinlage profitieren kann.</p> <p>Ergänzung des Satzes um: (...), wenn zuvor eine Minderperfusion im entsprechenden Ziellappen bestätigt wurde.</p>	<p>eine zusätzliche Diagnostik, welche etwa bei der Coil-Therapie nicht erforderlich ist.</p> <p>Die Perfusion war auch Gegenstand der Expertenanhörung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) und spiegelt sich in den Einschlusskriterien der entsprechenden IMPACT Studie wider: „<i>The lobe with the highest emphysematous destruction on quantitative analysis of HRCT, lowest perfusion score and absence of CV was chosen as the target lobe.</i>“ (Valipour et al. 2016). Vor diesem Hintergrund schlagen wir eine entsprechende Ergänzung der entsprechenden Passage des Entwurfs vor.</p>																																
<p>Seite 11– Ziffer 3.2.4 Laufende Studien</p> <p>Insgesamt sind zu Ventilen somit in naher Zukunft zwar Ergebnisse aus relevanten laufenden Studien (insgesamt 639 Patienten) zu erwarten, der G-BA bewertet aber die vorhandene Evidenzlage für eine abschließende Nutzenbewertung als ausreichend, da die abgeschlossenen Studien schon Daten zu einer großen Anzahl an Patienten liefern (1150 Patienten).</p> <p>Änderung des Abschnitts: Insgesamt sind zu Ventilen somit in naher Zukunft zwar Ergebnisse aus relevanten laufenden Studien (insgesamt 639 Patienten) zu erwarten, der G-BA sieht aber die vorhandene Evidenzlage für eine abschließende Nutzenbewertung als ausreichend an.</p>	<p>Ohne in Abrede zu stellen, dass die vorhandene Evidenz für eine abschließende Methodenbewertung ausreicht, halten wir die Gesamtzahl von 1.150 Patienten für nicht nachvollziehbar. Aus diesem Grund bitten wir um Streichung der Zahl bzw. um deren Klarstellung.</p> <p>Nach unserem Verständnis sind lediglich 308 Patienten mit intakten Fissuren in Studien behandelt worden. Der G-BA führt aus, dass „Aufgrund der mittlerweile überholten Behandlungsstrategie (...) die Ergebnisse von Studien mit bilateraler Teilokklusion für die Bewertung der Ventilverfahren nicht berücksichtigt [werden]“. Diesem Ansatz folgend müssten auch die Studien unberücksichtigt bleiben, welche die kollaterale Ventilation nicht als Ausschlusskriterium im Rahmen der Patientenselektion definiert haben.</p> <p>Im IQWiG Abschlussbericht wurden die sechs Studien, welche eine unilaterale komplette Okklusion des Lappens als Behandlungsstrategie gewählt haben, wie folgt aufgeführt und die entsprechenden Patientenzahlen ausgewiesen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017) :</p> <p>Tabelle 3: Anzahl von Patienten ohne kollaterale Ventilation in Ventilstudien</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Anzahl gesamt</th> <th>Kollaterale Ventilation ge- testet</th> <th>Anzahl eingeschlos- sener Patienten ohne kollaterale Ventilation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sciurba et al. 2010 (VENT)</td> <td>321</td> <td>nein</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td>Herth et al. 2012 (VENT)</td> <td>171</td> <td>nein</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td>Klooster et al. 2015 (STELVIO)</td> <td>68</td> <td>ja</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>Davey et al. 2015 (BeLieVeR-HiFi)</td> <td>50</td> <td>ja</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Valipour et al. 2016 (IMPACT)</td> <td>93</td> <td>ja</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Kemp et al. 2017 (TRANSFORM)</td> <td>97</td> <td>ja</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>Summe</td> <td>800</td> <td></td> <td>308</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (Davey et al. 2015; Herth et al. 2012; Kemp et al. 2017; Klooster et al. 2015; Sciurba et al. 2010; Valipour et al. 2016)</p>	Studie	Anzahl gesamt	Kollaterale Ventilation ge- testet	Anzahl eingeschlos- sener Patienten ohne kollaterale Ventilation	Sciurba et al. 2010 (VENT)	321	nein	n.a.	Herth et al. 2012 (VENT)	171	nein	n.a.	Klooster et al. 2015 (STELVIO)	68	ja	68	Davey et al. 2015 (BeLieVeR-HiFi)	50	ja	50	Valipour et al. 2016 (IMPACT)	93	ja	93	Kemp et al. 2017 (TRANSFORM)	97	ja	97	Summe	800		308
Studie	Anzahl gesamt	Kollaterale Ventilation ge- testet	Anzahl eingeschlos- sener Patienten ohne kollaterale Ventilation																														
Sciurba et al. 2010 (VENT)	321	nein	n.a.																														
Herth et al. 2012 (VENT)	171	nein	n.a.																														
Klooster et al. 2015 (STELVIO)	68	ja	68																														
Davey et al. 2015 (BeLieVeR-HiFi)	50	ja	50																														
Valipour et al. 2016 (IMPACT)	93	ja	93																														
Kemp et al. 2017 (TRANSFORM)	97	ja	97																														
Summe	800		308																														

BTG/PneumRx GmbH	
25.06.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Da gemäß dem vorliegenden Beschlussentwurf die BLVR mittels Ventilen allein bei Patienten mit intakten Fissuren in Betracht kommt, sollten allein Studien, die dieses Einschlusskriterium enthalten, in der Methodenbewertung Berücksichtigung finden. Zu beachten ist dabei insbesondere, dass bei den VENT Studien die kollaterale Ventilation nicht im Vorfeld überprüft, sondern lediglich als post hoc Auswertung dargestellt wurde.</p> <p>Die Fokussierung auf die Zahl der in Studien eingeschlossenen Patienten in der zitierten Passage suggeriert ferner, dass lediglich die Quantität einer Studie eine Aussage über deren klinische Relevanz zulässt. Wie der G-BA in mehreren Beschlüssen und seiner Verfahrensordnung dargestellt hat, haben die Methodik, das Evidenzlevel und die Beobachtungszeiten einer Studie jedoch eine höhere Relevanz als die bloße Patientenzahl. Die Angabe, dass der Einschluss von 1.150 Patienten in Studien eine ausreichend große Datenmenge darstellt – für eine Gesamtpopulation von max. 15.000 Patienten (laut Zitat Prof. Welte) – ohne auf die Methodik oder die konkreten Einschlusskriterien einzugehen, verkürzt den Sachverhalt daher in missverständlicher Weise, weshalb wir eine entsprechende Änderung vorschlagen.</p>
Referenzen	<p>A. Literaturverzeichnis</p> <p>Davey, Claire; Zoumot, Zaid; Jordan, Simon; McNulty, William H.; Carr, Dennis H.; Hind, Matthew D. et al. (2015): Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. In: <i>The Lancet</i> 386 (9998), S. 1066–1073. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60001-0.</p> <p>Deslée, Gaëtan; Mal, Hervé; Dutau, Hervé; Bourdin, Arnaud; Vergnon, Jean Michel; Pison, Christophe et al. (2016): Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema. In: <i>JAMA</i> 315 (2), S. 175–184. DOI: 10.1001/jama.2015.17821.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) (2018): S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Spontanpneumothorax und post-interventionellem Pneumothorax. Registernummer 010 - 007. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/010_Thoraxchirurgie/010-007a1_S3_Spontanpneumothorax-postinterventioneller-Pneumothorax-Diagnostik-Therapie_2018-03.pdf, zuletzt aktualisiert am 05.03.2018, zuletzt geprüft am 13.06.2018.</p> <p>Dutau, Hervé; Bourru, David; Guinde, Julien; Laroumagne, Sophie; Deslée, Gaëtan; Astoul, Philippe (2016): Successful Late Removal of Endobronchial Coils. In: <i>Chest</i> 150 (6), e143-e145. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.026.</p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Zusammenfassende Dokumentation. Lungenvolumenreduktionsverfahren beim schweren Lungenemphysem.</p>

BTG/PneumRx GmbH	
25.06.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Gompelmann, D.; Benjamin, N.; Kontogianni, K.; Herth, F. J.F.; Heussel, C. P.; Hoffmann, H.; Eberhardt, R. (2016): Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. In: <i>COPD</i> Volume 11, S. 3093–3099. DOI: 10.2147/COPD.S117890.</p> <p>Herth, Felix J. F.; Noppen, Marc; Valipour, Arschang; Leroy, Sylvie; Vergnon, Jean-Michel; Ficker, Joachim H. et al. (2012): Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. In: <i>The European respiratory journal</i> 39 (6), S. 1334–1342. DOI: 10.1183/09031936.00161611.</p> <p>Hübner, R. H.; Grah, C.; Thieme, C.; Pizarro, C.; Herzog, D.; Temmesfeld-Wollbrück, B. et al. (2016): Endoskopische Lungenvolumenreduktion: Können Ventile sicher entfernt werden? In: <i>Pneumologie</i> 70 (S 01), S. 1–2. DOI: 10.1055/s-0036-1572151.</p> <p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Abschlussbericht. Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesse-verfahren/n14-04-verfahren-zur-lungenvolumenreduktion-beim-schweren-lungenemphysem.6508.html, zuletzt geprüft am 19.06.2018.</p> <p>Kemp, Samuel V.; Slebos, Dirk-Jan; Kirk, Alan; Kornaszewska, Malgorzata; Carron, Kris; Ek, Lars et al. (2017): A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). In: <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 196 (12), S. 1535–1543. DOI: 10.1164/rccm.201707-1327OC.</p> <p>Klooster, Karin; Hacken, Nick H.T. ten; Hartman, Jorine E.; Kerstjens, Huib A.M.; van Rikxoort, Eva M.; Slebos, Dirk-Jan (2015): Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. In: <i>N Engl J Med</i> 373 (24), S. 2325–2335. DOI: 10.1056/NEJMoa1507807.</p> <p>Koenigkam-Santos, Marcel; Paula, Wagner Diniz de; Owsijewitsch, Michael; Wielpütz, Mark Oliver; Gompelmann, Daniela; Schlemmer, Heinz-Peter et al. (2013): Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: Semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects. In: <i>European Journal of Radiology</i> 82 (12), S. 2365–2370. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.08.029.</p> <p>Pietzsch, J. B.; Busca, R.; Rott, C.; Geisler, B. P.; Weber, S. A.; Slebos, D.-J. et al. (2018): Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for other European Countries. Data on file (pre-print), zuletzt geprüft am 13.06.2018.</p> <p>PneumRx (2017): Gebrauchsanweisung RePneu Coil-System (zur Lungenvolumenreduktion). Data on file.</p> <p>Sciurba, Frank C.; Ernst, Armin; Herth, Felix J.F.; Strange, Charlie; Criner, Gerard J.; Marquette, Charles H. et al. (2010): A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. In: <i>N</i></p>

25.06.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag**Begründung**

Engl J Med 363 (13), S. 1233–1244. DOI: 10.1056/NEJMoa0900928.

Sciurba F.C, Criner G.J, Strange C, Shah P.L, Michaud G, Connolly T.A, et al. (2016) Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RE-NEW Randomized Clinical Trial. In: *JAMA*. 2016;315(20):2178-89.

Shah, Pallav L.; Zoumot, Zaid; Singh, Suveer; Bicknell, Stephen R.; Ross, Ewen T.; Quiring, John et al. (2013): Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. In: *The Lancet Respiratory Medicine* 1 (3), S. 233–240. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70047-X.

Slebos, Dirk-Jan; Shah, Pallav L.; Herth, Felix J.F.; Valipour, Arschang (2016): Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. In: *Respiration* 93 (2). DOI: 10.1159/000453588.

Valipour, Arschang; Slebos, Dirk-Jan; Herth, Felix; Darwiche, Kaid; Wagner, Manfred; Ficker, Joachim H. et al. (2016): Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 194 (9). DOI: 10.1164/rccm.201607-1383OC.

Valipour, Arschang; Slebos, Dirk-Jan; Oliveira, Hugo G. de; Eberhardt, Ralf; Freitag, Lutz; Criner, Gerard J.; Herth, Felix J.F. (2014): Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema - Potential Mechanisms, Treatment Algorithm, and Case Examples. In: *Respiration* 87 (6), S. 513–521. DOI: 10.1159/000360642.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Burghuber, O.; Criée, C.-P.; Ewig, S.; Godnic-Cvar, J. et al. (2018): S2K Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). AWMF-Register Nr. 020/006. Hg. v. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. (04). Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-006.html>, zuletzt geprüft am 13.06.2018.



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

27. Juni 2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. begrüßt die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) in Bezug auf die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem (BLVR) und unterstützt die Entscheidung des G-BA, dass diese Methode Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt bzw. in die Anlage I der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung aufgenommen wird.</p>	<p>In dem Beschlussentwurf vom 31.05.2018 kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die bronchoskopische LVR nach sorgfältiger Indikationsstellung einen Nutzen in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem hat. Dabei kommt es nicht auf die Emphysemverteilung, sondern auf den Ausschluss einer signifikanten Kollateralventilation an.</p> <p>Der G-BA berücksichtigt dabei die aktuelle Studienlage und sieht das Überwiegen des Nutzens gegenüber dem Risiko der Methode für ausgewählte Patienten als ausreichend medizinisch belegt an. Dabei wird nur die derzeit favorisierte Methode der unilateralen Behandlung mit vollständiger Okklusion eines Lungenlappens als erfolgversprechend angesehen.</p> <p>Damit folgt der G-BA der gängigen Expertenmeinung zur Beurteilung der bronchoskopischen Ventilimplantation. Daten weiterer Studien (LIBERATE, EMPROVE) wurden dieses Jahr auf dem Jahreskongress der American Thoracic Society (ATS) vorgestellt und liegen mittlerweile zumindest als Abstract vor [ATS A7752-60; ATS A7753-621]. Die Ergebnisse dieser beiden randomisiert-kontrollierten Studien bestätigen die vorliegende Datenlage, wobei die derzeitige medizinische Evidenz vom G-BA bereits als ausreichend für eine Beurteilung des Verfahrens angesehen wird.</p>
<p>Eine digitale Fissurenanalyse und ggf. die endoskopische Messung einer Kollateralventilation sollten vor einer Ventilimplantation erfolgen.</p>	<p>Zur Diagnostik der Fissurenintegrität werden drei verschiedene Methoden aufgeführt. Die visuelle Fissurenanalyse weist aber eine große Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern in Abhängigkeit der Expertise auf [Koenigkam-Santos, M. et al. Eur J Radiol 2012; Koenigkam-Santos, M. et al. Eur J Radiol 2013]. Somit ist eine automatisierte bzw. digitale Fissurenanalyse zu fordern, um die Fissurenintegrität untersucherunabhängig zu beurteilen [Herth FJF et al. Respiration 2017].</p> <p>Im Falle einer Fissurenintegrität zwischen 80% und 95% kann eine bronchoskopische Messung der Kollateralventilation die Patientenauswahl verbessern. Die Möglichkeit einer endoskopischen Messung der Kollateralventilation sollte somit bestehen bzw. vor einer Ventilimplantation bei unzureichender Fissurenintegrität in der CT-Analyse erfolgen [Koster TD et al. Respiration 2016].</p>

<p>Eine pulmonale Rehabilitation vor einer bronchoskopischen Ventilimplantation ist nicht zwingend erforderlich.</p>	<p>Ein individuelles körperliches Trainingsprogramm oder die Teilnahme an Lungensport oder an einer pulmonalen Rehabilitationsmaßnahme verbessern den Trainingszustand und somit die Belastbarkeit von Patienten mit COPD. Das körperliche Training gehört daher zu den konservativen Therapieansätzen - auch bei schwerer COPD [GOLD Leitlinie 2018; www.goldcopd.org].</p> <p>In dem G-BA Gutachten wird betont, dass „eine bronchoskopische Ventilimplantation bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können,“ indiziert ist.</p> <p>Eine pulmonale (stationäre) Rehabilitation wird in der Regel vor einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion gefordert. Das Ziel ist es, durch eine verbesserte Belastbarkeit die perioperativen Komplikationen zu senken. Ein Effekt einer pulmonalen Rehabilitation auf die Komplikationen oder das Outcome nach einer minimal-invasiven BLVR mittels Ventile ist nicht belegt [Kontogianni K et al. Abstract ERS 2014]. Vielmehr sind die Patienten vor einem Eingriff oft nur unzureichend rehafähig und profitieren vermutlich von einer Rehabilitationsmaßnahme nach einer BLVR mehr [Hartman JE et al. Respirology 2016].</p> <p>Es sollte daher in der abschließenden Methodenbewertung klargestellt werden, dass eine (stationäre) pulmonale Rehabilitation vor einer bronchoskopischen Ventilimplantation nicht zwingend erforderlich ist bzw. eine nicht durchgeführte oder eine durch den Kostenträger nicht genehmigte pulmonale Rehabilitation kein Ausschlusskriterium für eine BLVR darstellen und dadurch die Vergütung dieser Krankenhausleistung beeinflussen.</p>
<p>„Voraussetzung für den Behandlungserfolg sind (...) eine sorgfältige Indikationsstellung unter Einbezug aller möglich beteiligten Fachdisziplinen sowie auch eine Einrichtungsstruktur, die in der Nachsorge der schwerkranken Patienten die Beherrschung von eingriffsbezogenen Komplikationen erlaubt.“ Die BLVR sollte daher an spezialisierten Einrichtungen in Deutschland durchgeführt werden.</p>	<p>Der GBA bestätigt, dass der Indikationsstellung eine große Bedeutung in der Behandlung des Lungenemphysems zukommt. Die Indikation sollte daher unter Abwägung aller Therapiealternativen und in Kenntnis aller endoskopischen und chirurgischen Techniken zur Lungenvolumenreduktion gestellt werden. Eine interdisziplinäre Diskussion durch Pneumologen (mit interventioneller Expertise), Thoraxchirurgen und fachkundigen Radiologen sollte daher zur Entscheidungsfindung erfolgen.</p> <p>Im Gegensatz dazu ist der eigentliche Eingriff technisch relativ leicht. Trotzdem sollten die bronchoskopischen Eingriffe an einem geeigneten Zentrum erfolgen, welches neben einem unbeschränkten Zugang zu einer Intensivstation auch die Möglichkeit der notfallmäßigen Einlage einer Thoraxdrainage rund um die Uhr besitzt. Darüber hinaus sollte ein standardisiertes Nachsorgeprogramm für die Patienten vorliegen.</p>
<p>Literatur:</p>	<p>Koenigkam-Santos M¹, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU, Heussel CP. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. Eur J Radiol. 2012 Dec; 81(12):4161-6.</p>

Koenigkam-Santos M¹, de Paula WD, Owsijewitsch M, Wielpütz MO, Gompelmann D, Schlemmer HP, Kauczor HU, Heussel CP, Puderbach M. Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects. *Eur J Radiol.* 2013 Dec;82(12):2365-70.

Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2017. *Respiration.* 2017;94(4):380-388.

Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration.* 2016;92(3):150-7.

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 Feb;20(2):319-26.

Rückfrage des G-BA an das IQWiG vom 13. September 2018 anlässlich des Stellungnahmeverfahrens

Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen

Einer der Stellungnehmer übt an mehreren Stellen Kritik am Abschlussbericht des IQWiG. Da sich der Abschlussbericht im Teilbereich Coils vom Vorbericht unterscheidet, konnten diese Aspekte nicht im Stellungnahmeverfahren des IQWiG eingebracht werden. Dies erfolgt nun im Rahmen des G-BA-Stellungnahmeverfahrens. Der G-BA muss diese auf die Auswertungen des IQWiG und die metaanalytischen Zusammenfassungen bezogenen Einwände nun würdigen und ist daher auf eine Einschätzung seitens des IQWiG angewiesen.

Antwort des IQWiG am 20. September 2018:

Hinsichtlich der Aussagen zum Abschlussbericht (AB) N14-04 fielen uns folgende Punkte auf:

- Der Hinweis des Stellungnehmenden (S. 1), dass für die Patienten mit einem Residualvolumen (RV) ≥ 225 % Soll in einer Metaanalyse ein Beleg für einen Nutzen gezeigt wurde, gilt ausschließlich für den Endpunkt Körperliche Belastbarkeit. Auf S. 5 schlägt der Stellungnehmende für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit „übergreifend“ einen Anhaltspunkt für einen Nutzen vor, zumal die (4-Monatsdaten der) RESET-Studie (N=46) im Vorbericht genau dies zeigte. Für den AB hätte sich dieser „übergreifende Anhaltspunkt“ aufgrund einer heterogenen Datenlage (durch die ebenfalls im AB eingeschlossene Studie REVOLENS) nicht mehr ergeben. Vielmehr lagen mit den 12-Monatsdaten aus RENEW (N=312) und REVOLENS (N=100) Studien vor, aus denen sich für die Responderanalysen und Mittelwertdifferenzen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das RV ergab. Daher erfolgte eine separate Nutzensaussage für die beiden Subgruppen (RV \geq vs. $<$ 225 % Soll). Eine zusätzliche Nutzensaussage für die Gesamtpopulation (wie in der Stellungnahme gefordert [u. a. S. 5 und S. 18]) ist aus unserer Sicht nicht sinnvoll.
- In der Stellungnahme (S. 4) wird eine Metaanalyse präsentiert, die separate Ergebnisse zur Atemnot (mittels mMRC) für die Patienten mit einem Residualvolumen (RV) von ≥ 225 % Soll zeigt. Die zugehörigen Daten waren in dem übermittelten RENEW-Studienbericht nicht enthalten und lagen daher für den AB nicht vor. Zudem wurde in der Stellungnahme eine andere Operationalisierung als im AB gewählt. Darüber hinaus werden in der Stellungnahme keine Ergebnisse für die Patienten mit RV $<$ 225 % Soll präsentiert, sodass unklar bleibt, ob eine Effektmodifikation durch das Residualvolumen vorliegt. Daher kann für den Endpunkt Atemnot keine subgruppenspezifische Nutzensaussage getroffen werden.
- Auf S. 12 weist der Stellungnehmende darauf hin, dass im AB die Ableitung des Anhaltspunkts für einen Schaden hinsichtlich des Auftretens von Exazerbationen fehlerhaft war. Dies teilen wir nicht: Der Anhaltspunkt ergab sich aus der statistisch signifikant höheren Anzahl aller aufgetretenen Exazerbationen nach 12 Monaten, unabhängig vom Schweregrad der UEs.
Die RENEW-Daten für Patienten mit einem RV ≥ 225 % Soll (S. 14 der Stellungnahme) lagen für den AB nicht vor. Zudem werden in der Stellungnahme keine Ergebnisse für die Patienten mit RV $<$ 225 % Soll präsentiert, sodass unklar bleibt, ob eine Effektmodifikation durch das Residualvolumen vorliegt. Daher kann für den Endpunkt Exazerbationen keine subgruppenspezifische Nutzensaussage getroffen werden.
- Die Ergebnisse der beiden auf S. 1, 6 & 19 genannten laufenden Studien CYCLONE und ELEVATE waren zum Ende der AB-Erstellung nicht verfügbar.

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem

Vom **Beschlussdatum**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **T. Monat JJJJ** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom **T. Monat JJJJ (BAanz JJJJ S.X)**, zuletzt geändert am **T. Monat JJJJ (BAanz AT TT.MM.JJJJ B)**, wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer **X** folgende Nummer **Y** angefügt:

„**Y.** Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem

Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem

Vom **Beschlussdatum**

Inhalt

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Beratungsverfahren.....	2
3.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
3.2	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	4
3.2.1	Evidenzlage.....	4
3.2.2	Expertenanhörung	5
3.2.3	Laufende Studien	6
3.2.4	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens.....	7
3.3	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	8
3.4	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	8
3.5	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	9
3.6	Gesamtabwägung.....	9
4.	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
5.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
6.	Verfahrensablauf	9
7.	Fazit	10

1. Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

2. Beratungsverfahren

Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils). Die bronchoskopischen Verfahren mittels Einlage von Ventilen, Airway-Bypass-Stents, Polymerschäum und Wasserdampf (thermische Dampfablation) wurden oder werden gesonderten Beschlussfassungen zugeführt.

Die Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem gemäß § 137c SGB V, wurde mit Datum vom 27. März 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt. Der Antrag umfasst die Bewertung chirurgischer und bronchoskopischer Verfahren.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 15.02.2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist und damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt. Dies bestätigte der G-BA ebenfalls für die Einlage von Ventilen mit Beschluss vom **TT.MM.2018**.

3. Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, die Antworten einschlägiger Fachgesellschaften und Experten auf einen Fragenkatalog der themenspezifischen Arbeitsgruppe, Aussagen aus einer im G-BA durchgeführten Expertenanhörung, Publikationen, die im Laufe des Bewertungsverfahrens veröffentlicht und durch Recherchen der Fachberatung Medizin des G-BA identifiziert wurden sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

3.1 Medizinischer Hintergrund

Das Lungenemphysem (LE) zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), einer fortschreitenden Krankheit, die behandelbar,

aber derzeit nicht heilbar ist. Beim LE ist die Lunge überbläht und das Lungengewebe distal der terminalen Bronchiolen irreversibel zerstört, so dass kleine Alveolen sich zu größeren Blasen verbinden. In diesen Arealen ist die für den Gasaustausch zur Verfügung stehende Oberfläche erheblich verkleinert. Durch die Vergrößerung des Lungenvolumens (LV) bei gleichzeitig vermindertem Gasaustausch wird sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens die Atemmuskulatur verstärkt beansprucht und ist dadurch schneller ermüdbar. Zudem wird davon ausgegangen, dass die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die noch am Gasaustausch beteiligten Abschnitte ausüben und in ihrer Funktion weiter einschränken. Die betroffenen Patientinnen und Patienten leiden vor allem unter zunehmender Atemnot mit nachlassender körperlicher Belastbarkeit, chronischem Husten und wiederholten akuten Verschlechterungen (Exazerbationen). Beim schweren LE ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt.

Der Nachweis eines LE kann mithilfe verschiedener Lungenfunktionstests erfolgen. Das LE ist zum Beispiel an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität, des intrathorakalen Gasvolumens oder einer Reduktion der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (D_LCO) erkennbar. Bildgebende Verfahren wie die hochauflösende Computertomografie (HR-CT) des Thorax ermöglichen die Identifizierung von Lungenbereichen, die vom LE betroffen sind und erlauben Aussagen zum Ausprägungsgrad des LE. Der Schweregrad des LE kann mithilfe von Tests bzw. Scoring-Systemen zur klinischen Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit und Beschwerden der Patientinnen und Patienten, insbesondere der Atemnot, eingeschätzt werden. Zu diesen Instrumenten zählen die Modified-Medical-Research-Council (mMRC)-Dyspnoe-Skala und der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT). Darüber hinaus wird der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) häufig zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Zur Abschätzung der Sauerstoffaufnahme aus der Lunge in das Blut dient die Bestimmung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (D_LCO). Für alle genannten Maße und Untersuchungstechniken wurden in Studien und Publikationen unterschiedliche Trennwerte verwendet. Es gibt jedoch bislang keine international bzw. allgemeingültig festgelegten Kriterien, anhand derer sich das schwere vom nicht-schweren LE unterscheiden lässt.

Bei COPD-Patientinnen und Patienten mit schwerem LE existieren nach Ausschöpfung aller medikamentösen und konservativen Therapieverfahren nur wenige weitere Therapieoptionen.

Bei sehr weit fortgeschrittenem LE kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden. Die transplantierte Lunge kann zu einer verbesserten Lebensqualität führen und eine bessere Funktion aufweisen. Aufgrund der sehr eingeschränkten Verfügbarkeit an geeigneten Spenderorganen und aufgrund häufig bestehender Komorbiditäten bei dieser Patientengruppe ist eine Transplantation jedoch nur selten durchführbar. Überdies birgt der Eingriff ein hohes Komplikationspotenzial und bedingt außerdem eine anschließende lebenslange Immunsuppression.

Eine weitere Therapieoption stellen die Verfahren der Lungenvolumenreduktion (LVR) dar. Das Ziel der LVR ist es, das Volumen der nicht mehr wesentlich am Gasaustausch beteiligten Lungenabschnitte zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Areale zu schaffen. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden. Zusätzlich soll die Atemmuskulatur durch Optimierung der Atemmechanik entlastet werden. Prinzipiell wird zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterschieden.

In Deutschland gibt es ca. 360.000 Erkrankte mit einer schweren oder schwersten COPD (GOLD-Stadium ≥ 3).¹ Nach Expertenschätzung (Prof. Welte, Medizinische Hochschule Hannover) kann für 10.000-15.000 dieser Patienten eine Indikationsstellung für eine Form der LVR in Betracht gezogen werden.

1 Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 2609-2614.

Die chirurgische LVR wurde Mitte der 1990er-Jahre eingeführt und seitdem in mehreren kontrollierten Studien untersucht. Bei der chirurgischen LVR werden emphysematisch veränderte Lungenanteile chirurgisch entfernt. Aktuelle Zahlen zur Durchführung der chirurgischen LVR in wissenschaftlichen Publikationen deuten vor diesem Hintergrund darauf hin, dass die chirurgische LVR gegenwärtig nur sehr selten durchgeführt wird. Aus den USA wird über etwa 100 Medicare/Medicaid-finanzierte Eingriffe pro Jahr berichtet². Schätzungen auf Basis von Expertenmeinungen und Abrechnungsdaten aus der deutschen Versorgung deuten ebenfalls darauf hin, dass die chirurgische LVR mit wenigen hundert Fällen jährlich jedenfalls deutlich seltener als bronchoskopische Verfahren durchgeführt wird. Dennoch gibt es Patientenkonstellationen, die die Indikationsstellung für eine chirurgische LVR rechtfertigen. Entsprechend hat die chirurgische LVR in der Behandlung der Patienten mit schwerem LE einen stabilen Platz in der Versorgung. Daher hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 bestätigt, dass die chirurgische LVR Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

Bei der chirurgischen LVR handelt es sich um ein invasives Verfahren, das nur bei wenigen ausgewählten Patientinnen und Patienten in Frage kommt. Daher wurden bronchoskopische Verfahren entwickelt, die zum einem weniger invasiv sind und zum anderen die Patientengruppen erreichen sollen, die die Indikationskriterien für die chirurgische LVR nicht erfüllen. Zu diesen Verfahren gehören die bronchoskopische LVR mit endo- beziehungsweise intrabronchialen Ventilen, Spiralen (Coils), Airway-Bypass-Stents, Polymerschäum und Wasserdampf (thermische Dampfablation). Für die bronchoskopischen Verfahren werden die Fissurintegrität und das Verteilungsmuster des Emphysems als wichtige Parameter im Rahmen der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens herangezogen.

Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind die bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren mittels Einlage von Spiralen (Coils). Die Coils wirken, indem sie das umgebende Lungengewebe durch Einrollen raffen. Dies soll dazu führen, dass sich die durch das Emphysem zerstörten Gewebsareale zugunsten der gesünderen Bereiche verkleinern, die dann in effektiverer Weise wieder am Gasaustausch teilnehmen können. Im Gegensatz zu Ventilen sind Coils unabhängig von einer Kollateralventilation einsetzbar.³ Während eine Behandlung mit Ventilen jederzeit reversibel ist, können Coils nach Einlage allenfalls für etwa vier Wochen im Sinne einer Reversibilität wieder entfernt werden.⁴

3.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

3.2.1 Evidenzlage

Für die Bewertung der Evidenz zur bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Coils beim Lungenemphysem hat der G-BA den Abschlussbericht der von ihm beauftragten Bewertung 14-04 des IQWiG als eine Grundlage herangezogen⁵.

² Akuthota et al. An Evidence-Based Estimate on the Size of the Potential Patient Pool for Lung Volume Reduction Surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 205-11.

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Abschlussbericht N14-04, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem 07.02.2017 [online]. Köln (GER) [Zugriff 05.09.2017] URL: https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf.

⁴ Gompelmann D et al. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111 (49): 827-33.

⁵ IQWiG 2017, a.a.O.

In seinem auf den drei publizierten Studien REVOLENS⁶, RENEW⁷ und RESET⁸ beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) ergab. Diesem Nutzen stehen ein Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich der Exazerbationen sowie ein Beleg für Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen gegenüber, wobei letzteres das Auftreten von Lungenentzündungen und schweren Lungenentzündungen sowie das Auftreten von Pneumothoraxen und schwerwiegenden Pneumothoraxen umfasst.

Bei zwei Endpunkten wurde für die Subgruppe der Patientinnen und 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.

Die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion wird durch die medizinische Fachwelt als noch nicht abschließend geprüft bewertet. Für den deutschen Versorgungskontext existiert eine unlängst aktualisierte S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)⁹. Hierin wird empfohlen, dass eine endoskopische Lungenvolumenreduktion nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten des ausgeprägten Emphysems unter Einschluss der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägter Dyspnoe erwogen werden [kann], wenn die Kriterien für die Implantation von Ventilen oder Coils erfüllt sind“. Es seien aber „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren“.

3.2.2 Expertenanhörung

Der G-BA hat im Rahmen seines Bewertungsverfahrens einen Fragenkatalog an Fachgesellschaften gesandt und am 15.12.2017 eine Expertenanhörung durchgeführt (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum gegenständlichen Bewertungsverfahren). Im Folgenden werden die für das Beratungsverfahren relevanten Kernaussagen dargestellt.

Im Rahmen dieser Anhörung betonten die Fachexperten, dass mit der bronchoskopischen LVR erstmals eine Therapie für Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehe, für die bislang keine wirksamen Therapieangebote zur Verfügung standen. Die COPD mit einem schweren Lungenemphysem sei in diesem Punkt vergleichbar mit einem onkologischen Krankheitsbild in einer Palliativsituation. Die Experten äußerten, dass für die bronchoskopischen Verfahren der LVR aufgrund der geringeren Invasivität zwar mehr Patientinnen und Patienten in Frage kämen als für die chirurgische LVR. Dennoch seien nicht mehr als 5% der Patientinnen und Patienten mit einer COPD überhaupt für eine bronchoskopische LVR geeignet.

⁶ Deslée G et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(2):175-84.

⁷ Sciruba FC et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(20):2178-89.

⁸ Shah PL et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2013;1(3):233-40.

⁹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). 01.01.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf [abgerufen am 04.04.2018].

Die Experten betonten die hervorgehobene Bedeutung einer sorgfältig abgewogenen Indikationsstellung, welche für alle Verfahren der LVR gelte und wesentlich beeinflusse, ob der Nutzen der Methode die Nebenwirkungseffekte übertrifft. Die Experten wiesen darauf hin, dass die Grundbedingung für die LVR das Vorliegen von Emphysem und Überblähung sei und vor einer bronchoskopischen LVR sichergestellt sein müsse, dass konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft seien und Kriterien wie etwa eine Rauchabstinenz vorlägen.

Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik teleradiologisch hinzugezogen oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet werden könne.

Die Experten wiesen darauf hin, dass bei einer Indikationsstellung für ein bronchoskopisches Verfahren in der Regel zunächst Ventile in Erwägung und erst im Falle einer Nichteignung der Patientin oder des Patienten andere Verfahren in Betracht gezogen werden sollten. Denn die Ventile böten die umfassendste Datenlage aller bronchoskopischen Verfahren und seien vor allem wegen ihrer Reversibilität zu bevorzugen. Ventile kämen jedoch nur bei fehlender Kollateralventilation zum Einsatz. Bei vorhandener Kollateralventilation seien Coils gegenwärtig die Therapie der Wahl. Ein Experte schätzte die Datenlage hinsichtlich der Behandlung mit Coils als gut ein und bezog sich dabei vor allem auf die RENEW-Studie. Er äußerte aber auch Kritik an der Studienmethodik, die dafür verantwortlich sein könnte, dass die Erfahrungen in der eigenen Einrichtung besser seien.

Die Experten führten zudem aus, dass eine adäquate und strukturierte Nachsorge nach der Intervention von großer Bedeutung für die Beherrschung postprozeduraler Komplikationen und den weiteren Krankheitsverlauf sei. Dabei sollte nach Ansicht der Experten sichergestellt werden, dass die Einrichtung, in welcher die Intervention erfolgt ist, in die Beobachtung nach dem Eingriff und in das Management möglicher Komplikationen in Zusammenhang mit dem Eingriff eingebunden ist.

3.2.3 Laufende Studien

In seinem Abschlussbericht hatte das IQWiG eine laufende Studie (CYCLONE, NCT02879331) identifizieren können, in der Coils zum Einsatz kommen. In diesem RCT wird bei 35 Patientinnen oder Patienten die Implantation von 15 Spiralen in Ober- und Unterlappen gegen die Implantation von 10 Spiralen im Oberlappen verglichen. Der Abschluss der Studie ist für Dezember 2018 vorgesehen. Inwiefern die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sein können, ist unklar.

In einer im Rahmen des laufenden Bewertungsverfahrens durchgeführten Update-Recherche identifizierte die Fachberatung Medizin des G-BA eine weitere Studie. In diesen multizentrischen RCT (ELEVATE, NCT03360396) sollen 210 Patientinnen oder Patienten eingeschlossen werden. Es wird die Implantation von Coils gegen keine zusätzliche Intervention verglichen. Primäre Endpunkte sind Lungenfunktion und Lebensqualität nach sechs Monaten. Es ist außerdem eine Nachbeobachtung von zwei Jahren vorgesehen. Daher sollen die Daten zum primären Endpunkt voraussichtlich im Juni 2019 vollständig erhoben

sein, der Studienabschluss ist aber erst für Dezember 2021 geplant. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob schon vor Studienabschluss die Publikation der 6-Monats-Ergebnisse geplant ist.

Darüber hinaus ist für die Kohorte der Patientinnen und Patienten der RENEW-Studie ausweislich der Angaben der Publikation ein Follow-up nach 5 Jahren geplant. Zu welchem Zeitpunkt diese Ergebnisse vorliegen, ist jedoch gegenwärtig nicht sicher absehbar.

3.2.4 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens

Das IQWiG stellt anhand von Ergebnissen mehrerer Studien hoher Evidenzstufe einen Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) und einen Anhaltspunkt für Schaden hinsichtlich der Exazerbationen sowie ein Beleg für Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen fest. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem pulmonalen Restvolumen von mindestens 225 % Soll wurde zudem ein Beleg für einen Nutzen (hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit) sowie ein Hinweis auf Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) festgestellt und außerdem für die Subgruppe mit einem pulmonalen Restvolumen von weniger als 225 % Soll einen Anhaltspunkt für Nutzen (hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) abgeleitet.

Insofern konnte zwar gezeigt werden, dass das bronchoskopische Einlage von Coils bei Patientinnen und Patienten mit einem schweren Lungenemphysem zu einer Lungenvolumenreduktion führt und insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Lungenüberblähung zur signifikanten Verringerung von Dyspnoe, zur verbesserten körperlichen Belastbarkeit, zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu verbesserten Lungenfunktionsparametern führt. Demgegenüber stehen aber Anhaltspunkte bzw. Schäden hinsichtlich von Exazerbationen bzw. im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen. Auch sind Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie mit Coils nur teilweise etabliert. Der G-BA kommt daher zu der Einschätzung, dass für die Anwendung von Coils beim schweren Lungenemphysem gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich ist.

Position DKG/KBV/PatV	Position GKV-SV
<p>In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann.</p>	<p>In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist. Aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse besteht jedoch die Erwartung, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder eine Optimierung der Behandlung erreicht werden kann. Dem gegenüber stehen unerwünschte Ereignisse nach der Coil-Implantation, die auf Grund der Art der Erkrankung und der Charakteristika der Intervention bei den schwer erkrankten Patientinnen und Patienten verfahrensbedingt sein können. Eine Abwägung von Wirksamkeit und Sicherheit ist, auch im Hinblick auf die Formulierung eines Potentials einer Behandlungsalternative, auf Basis der derzeitigen Daten noch nicht möglich.</p>

In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann.

Insbesondere von der laufenden Studie ELEVATE ist aufgrund des zum gegenwärtigen Zeitpunkt bekannten Studiendesigns und aufgrund der geplanten hohen Patientenzahl von 210 Patientinnen oder Patienten zu erwarten, dass sie den Evidenzkörper zu den bereits vorhandenen Daten der insgesamt 462 aus den Studien REVOLENS, RENEW und RESET untersuchten Patientinnen und Patienten deutlich und maßgeblich verbreitern wird. Es ist daher davon auszugehen, dass nach Vorliegen der Ergebnisse eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein wird.

3.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die therapeutischen Optionen für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem sind begrenzt. Bei ungenügendem Ansprechen auf medikamentöse und andere nicht-invasive therapeutische Maßnahmen kommen lediglich verschiedene Verfahren der Lungenvolumenreduktion und, als Ultima ratio, die Lungentransplantation in Frage.

Zwar steht mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion und der bronchoskopischen Einlage von Ventilen Verfahren zur Verfügung, deren Einsatz auf einer vergleichsweise umfangreichen Datenbasis beruht und daher gegenwärtig als primäre Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem und ausgeschöpften konservativen Therapieoptionen angesehen werden. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

Die Nutzenbewertung durch den G-BA lässt die Schlussfolgerung zu, dass es möglich ist, diejenigen Patientinnen und Patienten auszuwählen, bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVR mittels Einlage von Coils in Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.

3.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Die bronchoskopische LVR erfordert bei der Indikationsstellung eine sorgfältige Auswahl von Patientinnen und Patienten mit schwerer Atemnot, reduzierter Belastungstoleranz und reduziertem Allgemeinzustand. Die Invasivität des Eingriffs, die Notwendigkeit einer intensiven peri- und postinterventionellen Überwachung sowie eine notwendig gute Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (u. a. Pneumologie, Radiologie) begründen, dass die bronchoskopische LVR ausschließlich in der stationären Versorgung durchgeführt werden kann.

3.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Dem G-BA lagen für den deutschen Versorgungskontext keine ausreichend belastbaren gesundheitsökonomischen Daten vor. Daher muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der bronchoskopischen LVR mittels Coils derzeit verzichtet werden.

3.6 Gesamtabwägung

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Spiralen (Coils) bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können,

Position DKG/KBV/PatV	Position GKV-SV
noch nicht hinreichend belegt ist, <u>sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.</u>	noch nicht hinreichend belegt ist.

Beim Einsatz der Methode stehen drei wichtige Schritte im Vordergrund: die Indikationsstellung und Auswahl der Prozedur, der eigentliche Eingriff und die Nachsorge. Die kritischen Aspekte liegen dabei nicht im Eingriff selbst, dessen technische Anforderungen vergleichsweise niedrig sind. Voraussetzung für den Behandlungserfolg sind vielmehr eine sorgfältige Indikationsstellung unter Einbezug aller möglich beteiligten Fachdisziplinen sowie auch eine Einrichtungsstruktur, die in der Nachsorge der schwerkranken Patienten die Beherrschung eingriffsbezogener Komplikationen erlaubt. Die Erfüllung dieser Voraussetzung ist nach Ansicht des G-BA gegenwärtig im Rahmen der Versorgung an spezialisierten Einrichtungen in Deutschland gewährleistet.

4. Würdigung der Stellungnahmen

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

5. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

6. Verfahrensablauf

[wird nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens ergänzt]

7. Fazit

Nach Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Position DKG/KBV/PatV	Position GKV-SV
<p>Der Nutzen des bronchoskopischen Verfahrens zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem ist noch nicht hinreichend belegt, <u>es bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</u></p> <p>Es ist zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben.</p> <p>Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse bis zum 31. Dezember 2022 aus <u>und verzichtet auf eine Richtlinie auf Erprobung nach §137e SGB V.</u></p>	<p>Der Nutzen des bronchoskopischen Verfahrens zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem ist noch nicht hinreichend belegt.</p> <p>Es ist <u>jedoch</u> zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben.</p> <p>Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse bis zum 31. Dezember 2022 aus.</p>

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘

**Im Namen der
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:**

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. kommentiert den Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) in Bezug auf die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Coils beim schweren Lungenemphysem und sieht begründet durch die Stellungnahme des IQWiG (6), die einschlägigen Leitlinien (4,5) Korrekturbedarf für die Subgruppe der Lungenemphysempatienten mit einem Residualvolumen größer 225% vom Soll und schlägt vor, für diese Gruppe den Nutzen festzustellen.</p>	<p>In dem Beschlussentwurf vom 28.6.2018 kommt der G-BA zu dem Ergebnis, <i>„dass die bronchoskopische LVR mit Coils „das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet“ und „dass es möglich ist diejenigen Patienten auszuwählen bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVRC im Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.“</i> Es wird hingegen unter 3.6. festgestellt, <i>„dass der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist.“</i></p> <p>Die LVR mit Coils wurde in drei randomisiert kontrollierten Studien (RESET, REVOLENS und RENEW) (1,2,3) untersucht. In diesen RCTs wurden der primäre Endpunkt (Verbesserung der 6- Minutengehstrecke) und der sekundäre Endpunkt (Verbesserung der Lebensqualität) jeweils mit statistischer Signifikanz erreicht. Für den Endpunkt Verbesserung der 6 Minutengehstrecke waren die Verbesserungen teilweise klinisch bedeutsam. Die Verbesserung der Lebensqualität wurden in allen Studien als klinisch bedeutsam gemessen.</p> <p>Das IQWiG hat für die Methode LVRC vier Belege, Hinweise und Anhaltspunkte für Nutzen festgestellt (6). Im Einzelnen wurde für die Gesamtgruppe ein Hinweis für Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) festgestellt: Für die Subgruppe mit einem RV größer 225% vom Soll wurde ein Beleg für Nutzen (hinsichtlich körperlicher Belastbarkeit) und ein Hinweis für Nutzen (bezüglich der Lebensqualität) konstatiert. Für die Gruppe mit einem RV < 225 % Soll wurde ein Anhaltspunkt für Nutzen (hinsichtlich Lebensqualität) festgestellt.</p> <p>Es wurde ein Anhaltspunkt für Schaden (Exazerbationen) und ein Beleg für Schaden (weitere AEs) gesehen.</p>

Im Namen der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Die Bewertung der Ergebnisse dieser RCTs mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin führte seit 2017 zu Klassifikation der LVR mit Coils mit dem wissenschaftlichen Evidenzniveau B im GOLD Bericht der Jahre 2017 und 2018 (4) und zur Aufnahme der Methode LVR mit Coils (wie die LVR mit Ventilen) in die Empfehlungen der AWMF S2K Leitlinie zur Therapie der COPD (5), „nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten.“

Der Hinweis „weitere randomisierte kontrollierte Studien sind erforderlich und die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren“ steht der Feststellung eines Nutzens nicht entgegen.

Weitere Studien (insbesondere ELEVATE) zur LVR mit Coils dienen der weiteren Identifikation von Prädiktoren für Ansprechen. Ein höheres wissenschaftliches Evidenzniveau (hier das Evidenzniveau A) kann hingegen auch in laufenden Studien (insbesondere ELEVATE) nicht erreicht werden, da eine Verblindung der Patienten für den Therapiearm bei Implantationsverfahren nicht vertretbar ist und in praxi wegen erforderlicher Kontrollröntgenaufnahmen nur schwer einzuhalten wäre.

Auf der Basis der zitierten Belege und Hinweise für Nutzen empfiehlt die DGP **für die Gruppe der an einem schweren Lungenemphysem erkrankten Patienten mit einem Residualvolumen > 225 %, für die eine Ventiltherapie und eine chirurgische LVR nicht in Betracht kommen, den Nutzen festzustellen.**

Patienten mit einem schweren Lungenemphysem und einem Residualvolumen von größer 225% vom Soll haben in der Gruppe der Lungenemphysempatienten die stärkste funktionelle Einschränkung und Atemnotsymptomatik. Das IQWiG hat für diese Gruppe der Lungenemphysempatienten den Beleg für Nutzen hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und den Hinweis für Nutzen bezogen auf die Verbesserung der Lebensqualität festgestellt.

Der zusätzliche Hinweis auf Nutzen bzgl. Atemnot für die Gesamtpopulation trifft natürlich auch auf diese Subgruppe zu. Belege für Schaden stehen der Nutzenfeststellung nicht entgegen, da die Nebenwirkungen und Komplikationen der LVR mit Coils als beherrschbar beschrieben werden (7).

Im Namen der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Es wird der Hinweis gegeben, dass es nach der jüngsten Rechtsprechung des Bundessozialgerichts mit Urteil vom 24.04.2018 – B 1 KR 10/17 R – das SGB V, § 137c Abs. 3 S. 1 und S. 2 SGB V, nach Wortlaut, Regelungssystem und Regelungszweck nach Ansicht des Bundessozialgerichts keine gleichen Garantien für Krankenbehandlung Versicherter **mit Methoden, die lediglich das Potenzial einer Behandlungsalternative haben**, gibt. Soweit die Gesetzesmaterialien, so das Bundessozialgericht (a.a.O., Rz. 25) zu einem von Vorstehendem abweichenden Ergebnis führten, folgt das Bundessozialgericht dem erklärten gesetzgeberischen Willen nicht. **Die Erweiterung der Regelversorgung der stationären Krankenhausbehandlung auf Methoden mit Potenzial ohne die im bisherigen System vorgesehenen Garantien, verletzt nach Ansicht des Bundessozialgerichts das Gebot der Rechtsanwendungsgleichheit für Versicherte.**

Für die Gruppe der Lungenemphysepatienten mit einem Residualvolumen von 175% -225% vom Soll schließt sich die DGP im rein wissenschaftlichen Sinne der Feststellung des „Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative“ an, weil es möglich ist diejenigen Patienten auszuwählen, bei denen die Erwartung besteht, dass sie von der LVRC im Hinblick auf Symptomlinderung, verbesserte Belastbarkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität profitieren.

Die DGP gibt den Hinweis, dass der Gesetzgeber mit dem GKV-Versorgungsstärkungsgesetz vom 23.07.2015 als Reaktion auf die dem gesetzgeberischen Willen widersprechende Rechtsprechung des Bundessozialgerichts – beispielsweise mit Urteil vom 21.03.2013 – B 3 KR 2/12 R – § 137c SGB V um einen neuen Absatz 3 klarstellend ergänzt hat. Die Erwägungen des Gesetzgebers sind aus den Gesetzesmaterialien, beispielsweise der BT-Drs. 18/4095, Seite 121 f. unmissverständlich ersichtlich. Dort heißt es wörtlich: „Durch die Ergänzung eines 3. Absatzes in § 137c wird das in der Krankenhausversorgung geltende Prinzip der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt konkreter im Gesetz geregelt. Die Regelung ist erforderlich, weil die Gesetzesauslegung in der jüngsten höchstrichterlichen Rechtsprechung mit dem in § 137c zum Ausdruck gebrachten Regelungsgehalt in einem Wertungswiderspruch steht. Es erfolgt eine gesetzliche Konkretisierung und Klarstellung, Insoweit handelt es sich **um eine Konkretisierung des allgemeinen Qualitätsgebots des § 2 Abs. 1 S. 2.**“

Dem zuwider hat das Bundessozialgericht mit Urteil vom 19.12.2017 – B 1 KR 17/17 R –, entschieden, dass sich aus § 137c Abs. 3 SGB V keine rückwirkende Klarstellung unter Einschränkung des Qualitätsgebots ergebe und im Übrigen eine in Anspruch genommene Befugnis des Gesetzgebers zur authentischen Interpretation für die rechtsprechende Gewalt nicht verbindlich sei. Gegen das Urteil des Bundessozialgerichts vom 19.12.2017 (a.a.O.) wurde eine Verfassungsbeschwerde beim Bundesverfassungsgericht eingereicht, die derzeit unter Az. 1 BvR 562/18 anhängig ist.

Mit Urteil vom 24.04.2018 – B 1 KR 13/16 R – hat das Bundessozialgericht seine den gesetzgeberischen Willen

Im Namen der

Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

missachtende Rechtsprechung fortgesetzt. Dem Terminbericht Nr. 15/18 lässt sich unter Ziffer 3 zusammengefasst Folgendes entnehmen: „Nach Wortlaut und Regelungssystem senkt auch die Norm des § 137c Abs. 3 SGB V nicht die Qualitätsanforderungen für den Anspruch auf stationäre Versorgung auf Methoden mit dem bloßen Potenzial einer Behandlungsalternative.“

Der jüngsten Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts mit Beschluss vom 06.06.2018 – 1 BvL 7/14 – ist folgender dritter Leitsatz zu entnehmen: Richterliche Rechtsfortbildung darf den klar erkennbaren Willen des Gesetzgebers nicht übergehen und durch ein eigenes Regelungsmodell ersetzen.

Eine Überprüfung der Rechtsprechung des 1. Senats des Bundessozialgerichts zu § 137c SGB V ist freilich kurzfristig durch das Bundesverfassungsgericht nicht zu erwarten.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Rechtsprechung des 1. Senats des Bundessozialgerichts ist bei bloßer Feststellung des Potenzials einer Behandlungsalternative die Erbringung der LVR mit Coils zugunsten der Versicherten der GKV nicht gewährleistet. Dies gilt dann insbesondere auch für die Gruppe der Emphysempatienten, für die das IQWiG bereits einen Beleg für Nutzen festgestellt hat.

Der Anteil der Patienten mit schwerem Lungenemphysem und schwerer Lungenüberblähung (RV >225% vom Soll) für die eine LVR mit Ventilen und eine chirurgische LVR nicht in Betracht kommen, wird mit etwa 50% angenommen. Untersuchungen der Ventilkohorte (8) haben ergeben, dass etwa ein Drittel der Patienten mit schwerem Lungenemphysem bei kompletter Fissur für eine Ventil-LVR qualifiziert. Der Anteil der Patienten mit einem RV > 225% vom Soll, der ausreichende funktionelle Reserven für eine chirurgische LVR hat, wird mit maximal 20% angenommen.

Im Namen der
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg
Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Die Deutsche Gesellschaft für
Pneumologie und
Beatmungsmedizin e.V. schlägt
Kriterien zur Qualitätssicherung
bei der LVR mit Coils vor

Indikationsstellung:

- CT-radiologischer Nachweis eines schweren Lungenemphysems und funktioneller Nachweis einer schweren Lungenüberblähung (RV > 175% vom Soll)
- Präinterventionelle Ausschöpfung der konservativen Behandlungsmöglichkeiten der COPD. Elemente einer stationären Rehabilitationsbehandlung (Schulungsmaßnahmen, Physiotherapie) sollen etabliert sein. Eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme ist hingegen nicht zwingend erforderlich. (siehe dazu auch die Stellungnahme der DGP zum Beschlussentwurf LVR mit Ventilen).
- Radiologe, Thoraxchirurg und Pneumologe stellen einvernehmlich die Indikation zur LVR mit Coils (Emphysemboardempfehlung).

Strukturqualität:

Verpflichtende Voraussetzungen an die leistungserbringende Einrichtung sind:

- Kontinuierliche Verlegungsmöglichkeit der LVRC - Behandelten auf eine Intensivstation.
- Kontinuierliche Möglichkeit zur Anlage einer Thoraxdrainage und zur Durchführung einer Bronchoskopie in Notfallsituationen.

Das Erfordernis der kontinuierlichen Möglichkeit zur Durchführung einer Bronchoskopie ergibt sich aus der Notwendigkeit des Managements von seltenen schweren Blutungskomplikationen nach LVR mit Coils. Dieses Strukturkriterium stellt darüber hinaus sicher, dass die Leistung LVR mit Coils nur an Einrichtungen mit einem hohen Grad der Spezialisierung auf dem Gebiet der interventionellen Bronchoskopie erfolgen kann.

Im Namen der
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:

Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg
Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart

19. Juli 2018

Ergebnisqualität:

- Eine strukturierte Nachsorgeuntersuchung zu den Zeitpunkten 6 Monate, 12 Monate und zwei Jahre nach LVR mit Coils ist anzustreben.

Literatur

1. Shah PL, et al, RESET trial Study Group. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 May;1(3):233-40.
2. Deslée G, 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.
3. Sciruba F, et al, Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(20):2178-89.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL unter: <http://goldcopd.org>
5. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf
6. IQWiG, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem, IQWiG Bericht Nr. 487 vom 07.02.2017 (Auftrag N14-04): https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf
7. •Slebos DJ, et al, Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: best practice recommendations from an expert panel, *Respiration,*

**Im Namen der
Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin:**

**Prof. Dr. med. Ralf Eberhardt/Heidelberg
Prof. Dr. med. Martin Hetzel/Stuttgart**

19. Juli 2018

	published online July 10, 2018 DOI 10.1159/000490193
	8. Shah PL, et al. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. Thorax 2014; 69:280-286

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Ich nehme teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme teil" ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "ich nehme nicht teil" ein

Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Beschlusstenor</p> <p>I. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer X folgende Nummer Y angefügt:</p> <p>„Y. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022“</p> <p><u>Änderung und Ergänzung:</u></p> <p>I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird folgende Nummer X angefügt:</p> <p>„X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von $\geq 225\%$/Soll.“</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) schlägt in seinem Beschlussentwurf zur BLVR mittels Coils die Aussetzung des Verfahrens aufgrund laufender Studien vor. In den Tragenden Gründen wird dargestellt, dass für die Gesamtpopulation mit drei randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) noch nicht ausreichend Evidenz vorliege, man aber annehme, dass nach Beendigung einer weiteren Studie eine abschließende Nutzenbewertung erfolgen könne.</p> <p>Dies ist im Wesentlichen nachvollziehbar, wenn lediglich die Gesamtpopulation betrachtet wird. Unterscheidet man in den Ausführungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA aber zwischen den Subpopulation Residualvolumen (RV) $\geq 225\%$/Soll und RV $< 225\%$/Soll, ergibt sich ein differenzierteres Bild:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Patientenpopulation mit RV $\geq 225\%$/Soll, die nicht für eine chirurgische Intervention oder Ventile in Frage kommen, ist durch eine Metaanalyse (Evidenzlevel 1a) aus RCTs (Evidenzlevel 1b) ein Beleg (höchste Aussagesicherheit) für einen Nutzen festgestellt worden. Das höchste Evidenzlevel in Kombination mit der höchsten Aussagesicherheit bzgl. eines Nutzens muss insoweit zum Einschluss in die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung führen. • Alle RCTs für Coils einschließlich der Metaanalyse dokumentieren ein akzeptables Sicherheitsprofil. • Die noch ausstehenden Langzeitdaten der RCTs RENEW und REVOLENS sollten nicht als Grund für eine Aussetzung herangezogen werden, da der G-BA selbst Sechs-Monatsdaten in dieser Indikation als ausreichend erachtet und bereits Langzeitdaten bis zu drei Jahren aus Studien vorliegen, die das akzeptable Sicherheitsprofil der Coiltherapie bestätigen. • ELEVATE ist eine relevante laufende Studie für das Patientenkollektiv RV $\geq 200\%$/Soll mit einer sechsmo- natigen kontrollierten, randomisierten Phase und wird weitere Erkenntnisse bzgl. gesundheitsökonomischer Endpunkte, wie EQ5D, für die Gesamtpopulation ergeben. Sie wurde geplant, um einen unteren Schwellenwert bezogen auf das RV für das Ansprechen der Patienten zu etablieren. Allerdings wird sie nicht das

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>II. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer X folgende Nummer Y angefügt:</p> <p>„Y. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von < 225%/Soll.</p> <p>Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022.“</p>	<p>Evidenzlevel einer Metaanalyse mit Zwölf-Monatsdaten für das Patientenkollektiv $RV \geq 225\%$/Soll erhöhen können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Aussetzen des Methodenbewertungsverfahrens aufgrund laufender Studien und die Feststellung des Potentials einer erforderlichen Behandlungsalternative kommen allenfalls für das Patientenkollektiv mit einem $RV < 225\%$/Soll in Betracht. • Die BLVR mittels Coils ist medizinisch erforderlich, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysempatienten zu schließen, die weder für eine chirurgische LVR noch für eine BLVR mittels Ventilen geeignet sind. Eine BLVR mittels Ventilen kommt insbesondere bei Vorliegen kollateraler Ventilation nicht in Betracht. Die Prävalenz der kollateralen Ventilation bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Chronic obstructive Pulmonary Disease (COPD)) liegt je nach betrachtetem Lungenflügel zwischen 50 und 90%. • Die BLVR mittels Coils wird in den einschlägigen Leitlinien (S2k, COPD GOLD) und Behandlungsalgorithmen (Slebos 2018, Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V.) als Behandlungsoption bei den stark überblähten ($RV \geq 200\%$/Soll bzw. $RV \geq 225\%$/Soll) Patienten mit kollateraler Ventilation aufgeführt. • Die im Entwurf dargestellten Positionen von Deutscher Krankenhausgesellschaft (DKG)/ Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV)/ Patientenvertretung (PatV) einerseits und GKV-Spitzenverband (GKV-SV) andererseits, die sich im Hinblick auf die Feststellung des Potentials der Methode als erforderliche Behandlungsalternative unterscheiden, führen aufgrund der jüngsten BSG-Rechtsprechung beide faktisch zum Ausschluss der BLVR mittels Coils aus dem Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), obwohl der G-BA einen Beleg für den Nutzen und die Notwendigkeit der Methode feststellt. <p>Diese und weitere Aspekte werden im weiteren Verlauf des Dokuments ausführlich erörtert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund schlagen wir eine Differenzierung nach Subpopulationen im Beschluss vor:</p> <p>I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird folgende Nummer X angefügt:</p> <p>„X. Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von $\geq 225\%$/Soll.“</p> <p>II. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach Nummer X folgende Nummer Y angefügt:</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	„Y. Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einem Residualvolumen von < 225%/Soll. Beschluss gültig bis: 31. Dezember 2022.“
<p>Ziffer 3.1 – Medizinischer Hintergrund (Seite 4)</p> <p>Während eine Behandlung mit Ventilen jederzeit reversibel ist, können Coils nach Einlage allenfalls für etwa vier Wochen im Sinne einer Reversibilität wieder entfernt werden.</p> <p>Ersetzung: Einzelne Coils können, wenn medizinisch notwendig, bis zu zehn Monate nach initialer Implantation bronchoskopisch entfernt werden.</p>	<p>Einzelne Coils können, wenn medizinisch notwendig, auch bis zu zehn Monate nach initialer Implantation bronchoskopisch entfernt werden.</p> <p>Die COPD, einschließlich des Lungenemphysems, ist charakterisiert als eine chronisch fortschreitende Erkrankung. Sie ist nicht reversibel, sondern verschlechtert sich stetig. Ein Behandlungskonzept in dieser Indikation muss dem chronisch progredienten Verlauf folgend in einem abgestuften Prozess immer weiter eskaliert werden können, wie es auch die einschlägigen Leitlinien empfehlen (Vogelmeier 2018). Einer Reversibilität der Therapieoptionen bedarf es deshalb im Regelfall nicht.</p> <p>Die im Entwurf hervorgehobene Reversibilität der Ventile spiegelt somit nicht den initialen therapeutischen Gedanken wider, sondern ist vielmehr untrennbar mit dem spezifischen Komplikationsprofil der Ventile verbunden. Dieses macht eine Explantation aus medizinischer Sicht beim Auftreten von Komplikationen oder bei Nichtansprechen schlicht erforderlich. Aus diesem Grund ist die Explantation von Ventilen Teil des empfohlenen Komplikationsmanagements. Experten führen aus, dass die Hauptkomplikation der Ventilimplantation der postinterventionelle Pneumothorax in 20-30% der Fälle darstellt (Slebos 2016). Diese Komplikation ist maßgeblich mit dem Einsatz von Ventilen assoziiert (DGT 2018). Experten empfehlen bei einem nach Ventileinlage persistierenden Pneumothorax, der unbehandelt zu einer lebensbedrohlichen Situation führen kann, die Ventile wieder zu entfernen und haben zu diesem Zweck eine entsprechende Vorgehensweise definiert (Valipour 2014). Die Explantation der Ventile erfolgt in ca. 50% aller Fälle nach Auftreten eines Pneumothorax (Gompelmann 2016). Dies wird auch in weiteren Publikationen, beispielsweise einem Abstract vom Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) aus dem Jahr 2016 (Hübner 2016), bestätigt.</p> <p>Coils können in Einzelfällen bei medizinischer Indikation entfernt werden, in der Praxis kommt eine Explantation jedoch deutlich seltener vor. Verschiedene Publikationen zu den Coils beschreiben deren Sicherheitsprofil als akzeptabel. In der Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten mussten in den RCTs bei keinem Patienten Coils entfernt werden (Deslée 2016; Scirba 2016a; Shah 2013).</p> <p>Falls es dennoch medizinisch notwendig werden sollte, einzelne Coils zu entfernen, zum Beispiel da der Patient unter anhaltenden pleuralen Schmerzen leidet, ist dies unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Dutau et al. beschreiben die komplikationslose Explantation zweier Coils zehn Monate nach Implantation (Dutau 2016). Darüber hinaus wird in der Gebrauchsanweisung der Coils das Vorgehen zu deren bronchoskopischer Explantation detailliert</p>

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

beschrieben (PneumRx 2017). Coils sind damit zumindest als teilreversibel anzusehen, wobei eine Explantation aufgrund der selten auftretenden Komplikationen nur vereinzelt überhaupt notwendig ist.

Ziffer 3.2.1 Evidenzlage
(Seite 5)

In seinem auf den drei publizierten Studien REVOLENS, RENEW und RESET beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) ergab.

Ergänzung:

Für Patienten mit einem RV \geq 225%/Soll ergab sich aus der Metaanalyse zusätzlich ein Beleg für einen Nutzen hinsichtlich dieser Symptomatik.

Die Bewertung des Endpunktes Atemnot (Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen), mMRC) ergibt nach Auswertung der Metaanalyse für das Patientenkollektiv mit einem RV \geq 225%/Soll einen zusätzlichen Beleg für einen Nutzen.

In den vom IQWiG berücksichtigten Studien RENEW und REVOLENS wurde der Endpunkt Atemnot, gemessen anhand des mMRC, nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten auf Basis einer Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate analysiert. Bei der Gesamtpopulation der RENEW-Studie zeigte sich im Endpunkt Atemnot nach 12 Monaten eine Veränderung zum Baselinewert von -0,6 (Standardabweichung (SD) = 0,10) in der Coilgruppe und -0,2 (SD = 0,08) in der Kontrollgruppe und somit eine statistisch signifikante Verbesserung (p-Wert: $< 0,0001$) zugunsten der Coilgruppe. Daraus ergab sich ein Hinweis auf Nutzen für die Gesamtpopulation. Zusätzlich ergibt sich nach Auswertung der Metaanalyse ein Beleg für einen Nutzen für die Patientenpopulation RV \geq 225%/Soll. Die Metaanalyse für Patienten mit einem RV bei Baseline von 220%/Soll bzw. 225%/Soll aus dem IQWiG Abschlussbericht weist einen signifikanten Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrollgruppe aus:

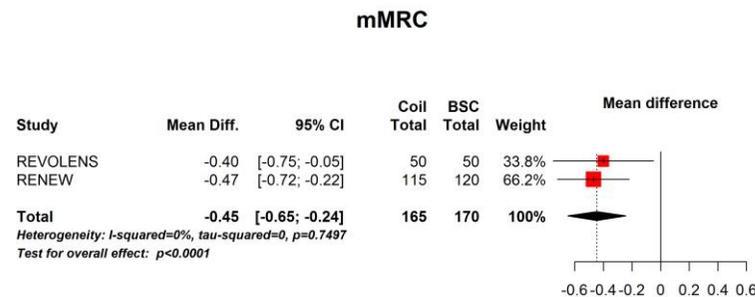


Abbildung 1: Metaanalyse für den Endpunkt mMRC BLVR mittels Coils im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC)

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Gemäß seinem Methodenpapier geht des IQWiG bei einer homogenen Studienlage mit niedrigem Verzerrungspotenzial und gleichzeitigem Vorliegen einer Metaanalyse von einem Beleg für einen Nutzen für die betrachtete Subpopulation aus (IQWiG 2017b). Die für die Coils vorliegende Metaanalyse zeigt nach IQWiG Bewertung keine Hinweise auf eine beträchtliche Heterogenität (IQWiG 2017a). Zwar sieht das IQWiG für den Endpunkt mMRC wegen der fehlenden Verblindung der Patienten ein hohes Verzerrungspotential, dieses muss aber nicht notwendigerweise die Ergebnissicherheit beeinflussen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Daten für den Endpunkt Atemnot mittels eines vom Patienten ausgefüllten, validierten und etablierten Fragebogens erhoben wurden. Der Fragebogen ist standardisiert und wird regelhaft in dieser Indikation angewandt. Es ist nicht davon auszugehen, dass die fehlende Verblindung die Ergebnissicherheit des genau für diese Zwecke konzipierten und validierten Fragebogens negativ beeinflusst. Folglich sollte kein höheres Verzerrungspotential für den Endpunkt insgesamt angenommen werden. Diese Schlussfolgerung wird auch durch die Lage des Hedges' g Schätzers gestützt.

Ziffer 3.2.1 Evidenzlage
(Seite 5)

In seinem auf den drei publizierten Studien REVOLENS, RENEW und RESET beruhenden Abschlussbericht kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass sich ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich der Symptomatik (Atemnot) ergab.

Ergänzung:

Für die gesamte Patientenpopulation ergibt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für Nutzen bezogen auf die körperliche Belastbarkeit.

Für die Gesamtpopulation ergibt sich ein Anhaltspunkt für Nutzen bezogen auf die körperliche Belastbarkeit.

In seinem Vorbericht, der sich ausschließlich auf die RESET-Studie bezieht, führte das IQWiG noch aus, dass sich „...ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit [ergab] (kein weiterer Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden in Bezug auf die anderen Endpunkte).“ (IQWiG 2016).

Dieser Anhaltspunkt für einen Nutzen bezogen auf die körperliche Belastbarkeit für die Gesamtpopulation findet sich im Abschlussbericht nicht wieder, obwohl die RENEW-Studie noch weitere Evidenz zu genau diesem Endpunkt für die Gesamtpopulation ergänzt.

Für die RENEW-Studie liegt zum Monat zwölf eine ausreichende Datenmenge für eine Analyse des Ansprechens vor. Eine Verbesserung um mindestens 25 Meter gilt als klinisch relevant. Diese Analyse wird vom IQWiG als primär bewertet. Hier zeigt sich nach zwölf Monaten mit Imputation ein Odds Ratio von 1,81 (95% KI [1,08; 3,03]) und damit ein deutlicher, signifikanter Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrolle für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom Baseline RV (vgl. Tabelle 2: Effectiveness End Points for the Intention-to-Treat Population, in Sciruba 2016a).

Ausgehend von der Bewertung der RESET-Studie durch das IQWiG und der ergänzenden Evidenz bzgl. körperlicher Belastbarkeit aus der RENEW-Studie ist – zusätzlich zu dem Beleg für einen Nutzen für die Patienten mit RV $\geq 225\%$ /Soll – zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Gesamtpopulation herzuleiten.

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ziffer 3.2.1 Evidenzlage (Seite 5)</p> <p>Hierin wird empfohlen, dass eine endoskopische Lungenvolumenreduktion nach Ausschöpfung aller konservativen Behandlungsmöglichkeiten des ausgeprägten Emphysems unter Einschluss der pneumologischen Rehabilitation bei Patienten mit ausgeprägter Dyspnoe erwogen werden [kann], wenn die Kriterien für die Implantation von Ventilen oder Coils erfüllt sind“. Es seien aber „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren.“</p> <p><u>Wir schlagen eine Löschung des folgenden Satzes vor:</u> Es seien aber „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig, um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren.“</p>	<p>Die Aussage zur Erforderlichkeit weiterer randomisiert kontrollierter Studien in den Leitlinien bezieht sich auf mehrere BLVR Verfahren, nicht allein auf die BLVR mittels Coils.</p> <p>Der G-BA zitiert aus der S2k Leitlinie, dass „weitere randomisiert kontrollierte Studien [...] notwendig [seien], um die Verfahren mit hinreichender Evidenz zu etablieren“. Die Aussage in den S2k Leitlinien zielt hierbei aber auf mehrere Verfahren („die Verfahren“) ab und nicht allein auf die BLVR mittels Coils (Vogelmeier 2018). Dennoch enthalten der Beschlussentwurf und die tragenden Gründe für die BLVR mittels Ventilen diesen Verweis nicht. Vor diesem Hintergrund ist die explizite Nennung in den tragenden Gründen zur BLVR mittels Coils missverständlich und verkennt den eigentlichen Aussagegehalt der Leitlinie. Sie suggeriert, dass die Fachgesellschaft nur dieses Verfahren gemeint haben könnte und dies eine Aussetzung der Methodenbewertung zu rechtfertigen vermag.</p> <p>Unabhängig von der G-BA Methodenbewertung ist die weitere Generierung klinischer Evidenz im Interesse der Ärzte und Patienten ein Kernanliegen von BTG/PneumRx. Alle RCTs werden mit einem Langzeit-Follow-Up von fünf Jahren geplant, so auch das Europäische Register, in das jeder behandelte Patient eingeschlossen werden kann. Auch werden weitere RCTs aufgesetzt, die helfen können eine andere Dosis (vgl. CYCLONE) oder einen besser definierten Schwellenwert der Einschlusskriterien (vgl. ELEVATE) festzulegen.</p>
<p>Ziffer 3.2.3 – Laufende Studien (Seite 6)</p> <p>In seinem Abschlussbericht hatte das IQWiG eine laufende Studie (CYCLONE, NCT02879331) identifizieren können, in der Coils zum Einsatz kommen. In diesem RCT wird bei 35 Patientinnen oder Patienten die Implantation von 15 Spiralen in</p>	<p>Die Studie CYCLONE liefert keine weitere Evidenz zur Fragestellung BLVR mittels Coils im Vergleich zu BSC.</p> <p>Die zusätzlich in clinicaltrials.gov gefundene monozentrische Studie CYCLONE ist aufgrund ihres Designs nicht geeignet, die zumindest im Hinblick auf Patienten mit einem RV $\geq 225\%$/Soll bereits ausreichende Evidenz zu verbessern. Die monozentrische, randomisierte Studie mit geplanten 35 Patienten hat keinen BSC Kontrollarm, sondern vergleicht unterschiedliche Behandlungsansätze im Sinne einer Dosisescalation (Behandlungsarm A 10 Coils bilateral vs. Behandlungsarm B 15 Coils bilateral)(ClinicalTrials.gov 2017).</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ober- und Unterlappen gegen die Implantation von 10 Spiralen im Oberlappen verglichen. Der Abschluss der Studie ist für Dezember 2018 vorgesehen. Inwiefern die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sein können, ist unklar.</p> <p>Änderung: Der Abschluss der Studie ist für Dezember 2018 vorgesehen. Die Ergebnisse dieser Studie sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p>	
<p>Ziffer 3.2.3 - Laufende Studien (Seite 7)</p> <p>Darüber hinaus ist für die Kohorte der Patientinnen und Patienten der RENEW-Studie ausweislich der Angaben der Publikation ein Follow-up nach 5 Jahren geplant.</p> <p><u>Wir schlagen eine Löschung dieses Absatzes vor.</u></p>	<p><u>Die noch ausstehenden Langzeitdaten</u> der RCTs RENEW und REVOLENS dürfen nicht als Grund für eine Aussetzung herangezogen werden, da der G-BA selbst Sechs-Monatsdaten in dieser Indikation als ausreichend erachtet und bereits Langzeitdaten bis zu drei Jahren aus Studien vorliegen, die das akzeptable Sicherheitsprofil der Coiltherapie bestätigen.</p> <p>Der G-BA schreibt in seinen tragenden Gründen, dass aus der RENEW Studie darüber hinaus noch Langzeitdaten zu erwarten seien. Es ist nicht ersichtlich, ob der G-BA dies als eine die Aussetzung rechtfertigende Evidenzlücke versteht.</p> <p>Davon ist nicht auszugehen, da der G-BA zum einen bei den zur Bewertung der Ventile herangezogenen Studien gänzlich auf Langzeitdaten (längstes randomisiertes Follow Up sechs Monate) verzichtet und zum anderen bereits in mehreren Beschlüssen in dem Indikationsgebiet COPD hervorgehoben hat, dass Sechs-Monatsdaten ausreichend sind. So sieht der G-BA in Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln für chronische Erkrankungen eine Studiendauer von 24 Wochen als Mindestdauer vor (G-BA 2016a).</p> <p>Eine Studiendauer mit Endpunkterhebung von 52 Wochen wie bei der RENEW- und der REVOLENS-Studie ist damit ausreichend. In seinem Abschlussbericht weist das IQWiG wiederholt darauf hin, wie wenig Relevanz die Studien zu allen BLVR-Methoden hätten, da sie eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr nicht überschreiten. Diese Dauer war aber, wie zuvor bereits ausgeführt, in derselben Indikation in anderen Verfahren als vollkommen ausreichend bewertet worden.</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Sowohl die REVOLENS-Studie als auch die RENEW-Studie verfolgen die behandelten Patienten bis zu fünf Jahre nach. Dennoch sind beide Studien nur bis zum zwölf Monats-Follow Up randomisiert und kontrolliert. Die Langzeitdaten werden keine Kontrollgruppe enthalten, da in beiden Studien den Patienten nach zwölf Monaten ein Crossover angeboten wurde. Bereits heute sind schon nicht randomisierte Langzeitdaten zur BLVR mittels Coils publiziert:</p> <p>Drei-Jahresdaten: Hartman et al. beschreiben die Wirksamkeit und Sicherheit der Coiltherapie nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Auf Basis der Daten von 22 behandelten Patienten kommen sie zu dem Schluss, dass die BLVR mittels Coils langfristig als sicher einzuschätzen ist. In der untersuchten Patientenpopulation traten weder spät einsetzende Pneumothoraces, noch Coil-Migrationen oder andere unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Der klinische Nutzen nehme zwar im Laufe der Jahre aufgrund der Progression der zugrundeliegenden Erkrankung ab, jedoch hielten die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6- Minuten-Gehtest (6MWT)), der Lebensqualität (SGRQ) und der Atemnot (mMRC) bei etwa 50% der Patienten auch über drei Jahre hinweg an (Hartman 2015).</p> <p>Zwei-Jahresdaten REVOLENS Darüber hinaus wurden die ersten Langzeitdaten der REVOLENS-Studie veröffentlicht. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Behandlung mit Coils nach zwei Jahren mit einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)), einer anhaltenden Verringerung des RV und einem akzeptablen Sicherheitsprofil verbunden ist. Auch diese Publikation bestätigt, dass keine spät einsetzenden oder unerwarteten SUE auftraten (Deslée 2017).</p>
<p>Ziffer 3.2.4 – Zusammenfassende Bewertung des Nutzens (Seite 7)</p> <p>Demgegenüber stehen aber Anhaltspunkte bzw. Schäden hinsichtlich von Exazerbationen bzw. im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen.</p>	<p><u>Alle RCTs für Coils</u> einschließlich der Metaanalyse dokumentieren ein akzeptables Sicherheitsprofil.</p> <p>Das IQWiG bewertet die Schadensaspekte der Ventile und Coils im Abschlussbericht gleich. Das einseitige Hervorheben der Schadensaspekte der Coils ist methodisch inkonsequent und sollte nicht zum Aussetzen des Verfahrens führen.</p> <p>Dem Thema Bewertung von unerwünschten Ereignissen und der Gewichtung dieser Ereignisse widmet sich das IQWiG in mehreren Abschnitten und Kapiteln des Methodenpapiers (IQWiG 2017b). Im Kapitel 3.1.2 „Ermittlung des Schadens medizinischer Interventionen“ legt das IQWiG dabei die generelle Ausrichtung in der Bewertung fest. Im Rahmen von Nutzenbewertungen sollen vorrangig die „unerwünschten Ereignisse“ in Betracht gezogen werden, für die eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrifft:</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Änderung: Demgegenüber steht lediglich ein Beleg für Schaden im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. den Nutzen der Intervention teilweise oder ganz aufwiegen könnten 2. sich zwischen zwei oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten 3. insbesondere bei den Therapieoptionen auftreten, die besonders effektiv sein könnten 4. eine Dosis Wirkungs-Beziehung haben könnten 5. von Patientinnen und Patienten als besonders wichtig angesehen werden und die 6. von schwerwiegender Morbidität oder gar erhöhter Mortalität begleitet sind oder in der Folge mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen <p>Durch diese Kriterien liegt der Fokus auf SUE, da für diese mindestens die letzten beiden Kriterien zutreffend sind.</p> <p>Zu den Aspekten 3, 4 und 5 liegen keine Informationen in der fraglichen Indikation vor. Auf die anderen Aspekte wird im Folgenden näher eingegangen:</p> <p><u>Zu 1. SUE, die den Nutzen der Intervention teilweise oder ganz aufwiegen könnten</u></p> <p>In allen RCTs zur Coilbehandlung kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Behandlung sicher ist und die auftretenden SUE mit Routinemaßnahmen gut behandelbar sind. Der kürzlich veröffentlichte Expertenkonsensus führt aus, dass der Großteil der SUE in zeitlicher Nähe zum jeweiligen Eingriff auftritt und die Rate der SUE sich im Verlauf von zwölf Monaten auf ein mit dem Kontrollarm vergleichbares Niveau reduziert. Diese Aussage wird von zusätzlichen Analysen der RENEW-Studie gestützt (vgl. Abbildung 2). Darüber bestätigen die Autoren wiederum, dass die SUE mit pneumologischen Routinemaßnahmen behandelbar sind (Slebos 2018). Zugleich zeigen alle Studien eine anhaltende Verbesserung der Wirksamkeitsendpunkte bis zum Zwölf-Monatsnachbeobachtungszeitpunkt. Die SUE stellen damit den Nutzen der Therapie nicht in Frage.</p>

eTable 14. Major Complications Through 12 Months by Time Period, Safety Population*

Major complication	Coil Group (N=155)		Usual Care Group (N=157)		p-value** (% participants)
	Participants, n (%)	Events (n)	Participants, n (%)	Events (n)	
Peri-procedure†					
Total	25 (16.1%)	31	5 (3.2%)	5	<0.0001
Death	2 (1.3%)	2	0 (0.0%)	0	0.25
Pneumothorax	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	N/A
Hemoptysis	1 (0.6%)	1	0 (0.0%)	0	0.50
COPD Exacerbation	8 (5.2%)	8	1 (0.6%)	1	0.019
Lower respiratory infection	15 (9.7%)	17	4 (2.5%)	4	0.0091
Respiratory failure	3 (1.9%)	3	0 (0.0%)	0	0.12
31 Days Post-Treatment through 9 Months post Visit 2^					
Total	32 (20.6%)	39	21 (13.4%)	25	0.098
Death	7 (4.5%)	7	8 (5.1%)	8	>0.99
Pneumothorax	1 (0.6%)	1	1 (0.6%)	1	>0.99
Hemoptysis	1 (0.6%)	1	0 (0.0%)	0	0.50
COPD Exacerbation	7 (4.5%)	8	9 (5.7%)	9	0.80
Lower respiratory infection	17 (11.0%)	19	2 (1.3%)	2	0.0003
Respiratory failure	3 (1.9%)	3	5 (3.2%)	5	0.72
> 9 months through 12 months post Visit 2^					
Total	9 (5.8%)	10	7 (4.5%)	8	0.62
Death	1 (0.6%)	1	0 (0.0%)	0	0.50
Pneumothorax	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	N/A
Hemoptysis	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	N/A
COPD Exacerbation	5 (3.2%)	5	4 (2.5%)	4	0.75
Lower respiratory infection	4 (2.6%)	4	2 (1.3%)	3	0.45
Respiratory failure	0 (0.0%)	0	1 (0.6%)	1	>0.99

* Three (3) participants randomized to the Coil Treatment who did not receive Coils were excluded from the Safety population.

** By Fisher's exact test.

† Peri-procedural period was defined as 0-30 days following either Visit 2 or Visit 5, where Visit 2 was the first post-randomization office visit for Control participants and the initial Coil treatment for Coil participants; Visit 5 was an office visit for Usual Care participants and the second Coil treatment for Coil participants to occur 4 months after Visit 2 (-2 weeks/+4 weeks).

^ Visit 2 was defined in the study protocol as the first post-randomization visit for Control participants and the initial coil treatment for Coil participants.

Abbildung 2: SUE der RENEW-Studie im zeitlichen Verlauf (Sciurba 2016b)

Zu 2. SUE, die sich zwischen zwei oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten

Zoumot et al berichten, dass die Behandlung mit Coils bei einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten in einer Verbesserung der Lebensqualität, körperlichen Belastbarkeit und Lungenfunktion resultiert. Insgesamt sei das Sicherheitsprofil akzeptabel, besonders in Hinblick auf das Ausmaß des Nutzens und im Vergleich zu chirurgischer LVR und anderen BLVR Verfahren (Zoumot 2015). Diese Einschätzung wird bestätigt durch das IQWiG. Dieses kam in seiner abschließenden Bewertung zu den BLVR Verfahren zu dem Schluss, dass sowohl Ventile als auch Coils einen Anhaltspunkt für einen Schaden bzgl. Exazerbationen als auch einen Beleg für einen Schaden bzgl. SUE aufweisen. Das IQWiG kommt hinsichtlich der Schadensaspekte beider Therapieoptionen damit zu einer identischen Bewertung, einen Unterschied bezogen auf die SUEs gibt es nicht.

Zu 6. SUE, die von schwerwiegender Morbidität oder gar erhöhter Mortalität begleitet sind oder in der Folge mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen

Mortalität und Lebensqualität

Es gab in keinem RCT einen Unterschied bzgl. der Mortalität zwischen der Coil- und der Behandlungsgruppe (Deslée 2016; Scirba 2016a; Shah 2013). Auch die publizierten Daten zu einer Nachbeobachtungszeit von zwei respektive drei Jahren zeigen keine unerwarteten SUE oder erhöhte Mortalitätsraten (Deslée 2017; Hartman 2015). Bei weiteren Auswertungen zur Lebensqualität zeigte sich in der RENEW-Studie eine Verbesserung zwischen den Gruppen mit einem Vorteil für die Patienten, die mit Coils behandelt wurden, unabhängig von einem stattgefundenen SUE, hier der Pneumonie (vgl. Tabelle 1). Daraus lässt sich ableiten, dass die SUE die deutliche Verbesserung der Lebensqualität in Folge einer Behandlung mit Coils nicht beeinflussen.

Tabelle 1: Subgruppenanalyse: SGRQ von Patienten mit mindestens einer Pneumonie, ITT Population (Scirba 2016c)

Table 14.2.5.1.8 : Secondary Endpoint Analysis: SGRQ after MCMC Multiple Imputation by Pneumonia ITT Population (RENEW)								
Pneumonia	Treatment Group	Baseline SGRQ Mean ± SE (N)	Mean	Absolute	Adjusted	Mean	Difference (LVRC vs. Control) [95 % CI]	p-value (One-sided)
			Change in SGRQ at 12 Months from Baseline Mean ± SE (N)	Change in SGRQ at 12 Months from Baseline Mean ± SE (N)	Change in SGRQ at 12 Months from Baseline Mean ± SE (N)			
Yes	Control	56.6 ± 4.68 (N=13)	2.0 ± 3.03 (N=13)		1.5 ± 3.70 (N=13)		-9.7 [-17.6, -1.8]	0.0081
	LVRC	62.6 ± 1.74 (N=56)	-9.2 ± 1.77 (N=56)		-8.1 ± 1.84 (N=56)			
No	Control	57.5 ± 1.22 (N=144)	0.9 ± 0.89 (N=144)		0.6 ± 1.05 (N=144)			
	LVRC	58.7 ± 1.23 (N=102)	-7.5 ± 1.27 (N=102)		-7.6 ± 1.30 (N=102)		-8.3 [-11.2, -5.3]	<.0001

Morbidität: SUE COPD Exazerbation

Ferner wurden die Exazerbationen bei der BLVR mittels Coils im IQWiG Abschlussbericht fehlerhaft bewertet. Er weist unterschiedliche Werte bzgl. Exazerbationen in der Tabelle und in der Grafik aus. Dabei zeigt Tabelle 2 die unerwünschten Ereignisse und Tabelle 3 die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse:

Tabelle 2: Ergebnisse zur Exazerbationen (vgl. Tabelle 153 in IQWiG 2017a)

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Exazerbation* (%) OR [95 %-KI]; p-Wert
Nach 12 Monaten		
Sciurba 2016 (RENEW)		
Spiralen	155 ^b	108 (79)
Kontrolle	157	91(58)
		1,67 [1,05; 2,66] ^c ; 0,33 ^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 3: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen (vgl. Tabelle 154 in IQWiG 2017a)

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Exazerbation* (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
Nach (ungefähr) 4 Monaten nach Randomisierung			
Shah 2013 (RESET)		während der Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage):	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung bzw. Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung) ^f
Spiralen	23	2 (9) ^b	2 (9) ^b
Kontrolle	23	1(4) ^b 2,10 [0,18; 24,87] ^c ; 0,679 ^d	2 (9) ^b 1,00 [0,13; 7,78] ^c ; >0,999 ^d
12 Monate nach Randomisierung			
Deslee 2016 (REVOLENS)			
Spiralen	50	13 (26)	
Kontrolle	50	11 (22) k. A. [k. A.]; 0,64	
Sclurba 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 Studienabbrucher 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

Die Metaanalyse wurde korrekterweise mit den SUE gerechnet und zeigte keine Signifikanz für die Gesamtpopulation und somit kann hier nicht von einem Anhaltspunkt für Schaden gesprochen werden.

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

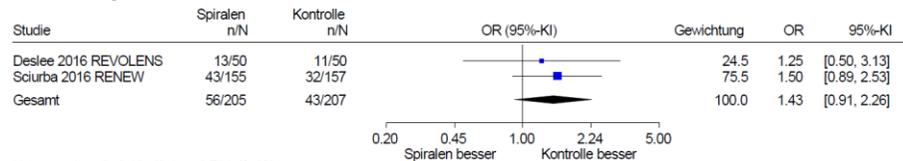


Abbildung 3: Schwerwiegende Exazerbation nach zwölf Monaten: Vergleich Spiralen versus keine zusätzliche Therapie (IQWiG 2017a)

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Es liegen darüber hinaus Daten zu schwerwiegenden Exazerbationen in den Studien RENEW und REVOLENS zum Monat zwölf vor, welche in einer Metaanalyse für die Patientenpopulation $RV \geq 225\%/Soll$ zusammengefasst werden konnten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Coilgruppe und der Kontrollgruppe.

Schwerwiegende UE - COPD Verschlimmerung

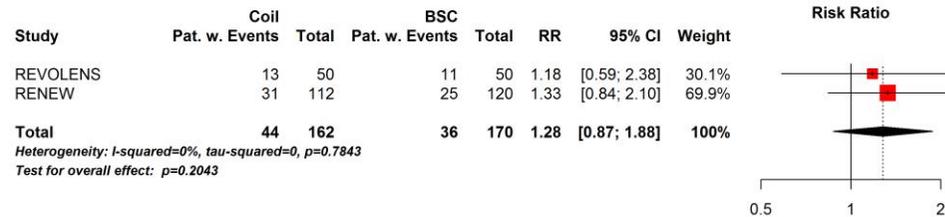


Abbildung 4: Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe $RV \geq 225\%$) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE COPD Verschlimmerung/Exazerbation

Für das SUE COPD Verschlimmerung/Exazerbation ergibt sich damit in der Metaanalyse für das Patientenkollektiv $RV \geq 225\%/Soll$ kein geringerer oder größerer Schaden. Somit kann auch kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden abgeleitet werden.

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ziffer 3.2.4 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens (Seite 7)</p> <p>Insofern konnte zwar gezeigt werden, dass das bronchoskopische Einlage von Coils bei Patientinnen und Patienten mit einem schweren Lungenemphysem zu einer Lungenvolumenreduktion führt und insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Lungenüberblähung zur signifikanten Verringerung von Dyspnoe, zur verbesserten körperlichen Belastbarkeit, zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu verbesserten Lungenfunktionsparametern führt. Demgegenüber stehen aber Anhaltspunkte bzw. Schäden hinsichtlich von Exazerbationen bzw. im Hinblick auf vermehrte weitere unerwünschte Wirkungen. Auch sind Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie mit Coils nur teilweise etabliert. Der G-BA kommt daher zu der Einschätzung, dass für die Anwendung von Coils beim schweren Lungenemphysem gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich ist.</p> <p>Ersetzung: Für Patienten mit einem RV $\geq 225\%$/Soll, die nicht für eine chirurgische Intervention oder Ventile in Frage kommen, ist ein Nut-</p>	<p>Für die Patientenpopulation mit RV $\geq 225\%$/Soll, die nicht für eine chirurgische Intervention oder Ventile in Frage kommen, ist durch eine Metaanalyse (Evidenzlevel 1a) aus RCTs (Evidenzlevel 1b) ein Beleg (höchste Aussagesicherheit) für einen Nutzen festgestellt worden. Das höchste Evidenzlevel in Kombination mit der höchsten Aussagesicherheit bzgl. eines Nutzens muss insoweit zum Einschluss in die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung führen.</p> <p>Ein Aussetzen des Methodenbewertungsverfahrens aufgrund laufender Studien und die Feststellung des Potentials einer erforderlichen Behandlungsalternative kommen allenfalls für das Patientenkollektiv mit einem RV $< 225\%$/Soll in Betracht.</p> <p>Dem G-BA liegt die Metaanalyse aus zwei RCTs (REVOLENS und RENEW) zu den Patienten mit einem RV $\geq 225\%$/Soll zum Zwölf-Monatsnachbeobachtungszeitpunkt vor. Eine solche Metaanalyse wird sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA der höchst möglichen Evidenzstufe zugeordnet.</p> <p>Die Wertigkeit von Studien wird anhand zahlreicher Kriterien bemessen. Ein RCT mit hoher Ergebnissicherheit stellt dabei die Evidenzstufe 1b dar, Metaanalysen aus RCTs mit überwiegend hoher Ergebnissicherheit die höchstmögliche Evidenzstufe 1a. Für die Ergebnissicherheit wird dabei bewertet, ob ein hohes oder niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial liegt eine hohe Ergebnissicherheit vor, bei hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige Ergebnissicherheit. Liegen mindestens zwei RCTs vor, ist die Ergebnissicherheit mehrheitlich hoch und sind die Effekte gleichgerichtet, so kann ein Beleg abgeleitet werden, bei mehrheitlich mäßiger Ergebnissicherheit und gleichgerichteten Effekten ein Hinweis.</p> <p>Kriterien für die Bewertung der Ergebnissicherheit bei RCTs sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Studiendesign • die designspezifische und durch die konkrete Durchführung bestimmte interne Validität der Studien, • die Größe eines zu erwartenden bzw. beobachteten Effekts. <p>Das IQWiG sieht in der Nutzenbewertung RCTs als den Goldstandard (IQWiG 2017b). Für Metaanalysen ist dann die Konsistenz der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien relevant. Ist die Konsistenz gegeben, so wird die höchste Evidenzstufe 1a erreicht.</p> <p>Alle drei vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – RESET, RENEW und REVOLENS – weisen eine hohe Qualität und Ergebnissicherheit auf. Alle drei Studien wurden multizentrisch, randomisiert und kontrolliert durchgeführt. Die Kontrolle war in allen drei Studien BSC. Um die interne Validität der Metaanalyse weiter</p>

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

zen durch eine Metaanalyse und insgesamt drei RCTs hinreichend belegt. Für die Kohorte mit einem RV $\geq 225\%$ /Soll ergeben sich zusammenfassend zwei Hinweise auf und ein Beleg für einen Nutzen, welchen ein Anhaltspunkt und ein Beleg für einen Schaden gegenüberstehen. Es überwiegen in dieser Kohorte damit die Nutzen- gegenüber den Schadensaspekten.

Für das Patientenkollektiv mit einem RV $< 225\%$ /Soll ergibt sich ein teilweise anderes Bild. Das IQWiG sah hier einen Hinweis auf und einen Anhaltspunkt für einen Nutzen, jedoch auch einen Beleg und einen Anhaltspunkt für einen Schaden. Der G-BA kommt daher zu der Einschätzung, dass für die Anwendung von Coils bei Patienten mit einem RV $< 225\%$ /Soll gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich ist.

Begründung

auszubauen, ist eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien notwendig. Die Studiendauer von RENEW und REVOLENS beträgt in beiden Fällen zwölf Monate. Da die Studiendauer von RESET kürzer ist, wurde diese Studie nicht in die Metaanalyse einbezogen. Die Studien RENEW und REVOLENS unterschieden sich nur in einem Merkmal voneinander: Da in der REVOLENS-Studie nur Patienten mit einem RV zu Baseline von mindestens 220%/Soll eingeschlossen wurden, in die RENEW-Studie aber Patienten mit einem RV zu Baseline von mindestens 175%/Soll, wurde für die Metaanalyse nur die Subgruppe der Patienten mit einem RV zu Baseline von mindestens 225%/Soll aus der RENEW-Studie eingeschlossen. Dieser Grenzwert leitet sich aus der a priori für die RENEW-Studie geplanten Subgruppenanalyse nach RV zu Baseline ab. Die Studien waren nach Anpassung der Patientenpopulation hinreichend ähnlich für eine Metaanalyse. Die Metaanalyse zeigte statistisch signifikante Verbesserungen in den patientenrelevanten Endpunkten 6MWT, SGRQ und mMRC und wurde vom IQWiG in die Bewertung einbezogen.

Die Beobachtungszeit von zwölf Monaten in den RCTs RENEW und REVOLENS geht über die der Studien anderer bronchoskopischer Verfahren deutlich hinaus und unterstreicht die gute Evidenzlage für die Coils in der Lungenvolumenreduktion. Die interne Validität ist durch die gleichgerichteten Ergebnisse in allen Endpunkten bestätigt. In den drei RCTs waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen und die Ergebnisse der Metaanalyse mit denen der Hauptanalyse in den untersuchten Endpunkten konsistent. Es zeigten sich signifikante Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten mit zum Teil sehr deutlichen positiven Effekten zu Gunsten der Coils im Vergleich zu BSC.

Zusammenfassend ergibt sich damit folgendes Bild für die Evidenzlage laut IQWiG Abschlussbericht:

Tabelle 4: Evidenzlage für Coils in den Teilpopulationen RV $< 225\%$ /Soll und RV $\geq 225\%$ /Soll laut IQWiG Abschlussbericht (IQWiG 2017a)

Gesamte Patientenpopulation	
RV $< 225\%$ /Soll	RV $\geq 225\%$ /Soll
Hinweis Nutzen Atemnot (mMRC)	
Anhaltspunkt Nutzen QoL (SGRQ)	Hinweis Nutzen QoL (SGRQ)
	Beleg Nutzen körperliche Belastbarkeit (6MWT)
Anhaltspunkt für Schaden (Exazerbation)	
Beleg Schaden (weitere unerwünschte Ereignisse)	

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Betrachtet man zwei getrennte Subpopulationen, $RV < 225\%/Soll$ und $RV \geq 225\%/Soll$, so lässt sich wie folgt differenzieren:</p> <p>Für die Kohorte mit einem $RV \geq 225\%/Soll$ ergeben sich zusammenfassend zwei Hinweise auf und ein Beleg für einen Nutzen, welchen ein Anhaltspunkt und ein Beleg für einen Schaden gegenüberstehen. Es überwiegen in dieser Kohorte damit die Nutzen- gegenüber den Schadensaspekten. Aufgrund der Evidenzlage ist es – auch ohne Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme gemachten Kommentare zur Bewertung von anderen Nutzen- und Schadensaspekten – wissenschaftlich nicht haltbar, die Methodenbewertung für dieses Patientenkollektiv ($RV \geq 225\%/Soll$) auszusetzen. Für andere Methoden, bei denen der G-BA das Verfahren ausgesetzt hat, wurden entweder keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht oder lediglich Surrogatparameter erhoben oder es lagen keine RCTs vor (vgl. G-BA 2016b). Diese Aspekte sind bei den vorliegenden Studien und der Metaanalyse jedoch unproblematisch. Für ein weiteres Verfahren, für das der G-BA den Nutzen festgestellt hat, lagen lediglich mehrere RCTs (Evidenzlevel 1b) vor, die aber aufgrund ihres Studiendesigns (z.B. monozentrisch vs. multizentrisch, unterschiedliche Einschlusskriterien, unterschiedliche Behandlungsstrategie, unterschiedliche Nachbeobachtungszeit) nicht in eine Metaanalyse zusammengeführt werden konnten (vgl. G-BA 2018a). Aus methodischen Erwägungen heraus ist es inkonsistent, ein Verfahren in derselben Indikation mit einem höheren Evidenzlevel 1a auszusetzen.</p> <p>Allein für das Patientenkollektiv mit einem $RV < 225\%/Soll$ ergibt sich ein teilweise anderes Bild. Das IQWiG sah hier einen Hinweis auf und einen Anhaltspunkt für einen Nutzen, jedoch auch einen Beleg und einen Anhaltspunkt für einen Schaden. Die weiteren Ausführungen in dieser Stellungnahme zeigen weitere Endpunkte mit Anhaltspunkt/Beleg für einen Nutzen in der Gesamtpopulation (vgl. Ausführungen zu mMRC und 6MWT). Die REVOLENS-Studie schloss Patienten ab einem $RV \geq 220\%/Soll$ ein, weshalb lediglich die Kohorte mit $RV < 225\%/Soll$ aus der RENEW-Studie und die Daten der RESET-Studie für dieses Patientenkollektiv zur Verfügung stehen. Dies entspricht somit dem Evidenzlevel 1b, d.h. mehrere RCTs, die aufgrund ihrer Nachbeobachtungszeit (RESET drei Monate, RENEW zwölf Monate) nicht in einer Metaanalyse zusammengeführt werden können. Aus diesem Grund kann man allenfalls in dieser Subpopulation noch von einer erweiterungsbedürftigen Evidenz sprechen, jedoch ist bei einem Evidenzlevel 1b mit gleichgerichteten Effekten und patientenrelevanten, statistisch signifikanten Endpunkten zumindest das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative zu bejahen.</p> <p>Wenn den entsprechenden Ausführungen zu den Endpunkten 6MWT, mMRC und Exazerbationen in dieser Stellungnahme gefolgt werden würde, ergäbe sich damit zusammenfassend folgendes Bild:</p>

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Tabelle 5: Evidenzlage für Coils in den Teilpopulationen RV < 225%/Soll und RV ≥ 225%/Soll, ergänzende Kommentare der Stellungnahme

Gesamte Patientenpopulation	
RV < 225%/Soll	RV ≥ 225%/Soll
<i>Hinweis Nutzen Atemnot (mMRC)</i>	
<i>Anhaltspunkt Nutzen (6MWT)</i>	
Anhaltspunkt Nutzen QoL (SGRQ)	Hinweis Nutzen QoL (SGRQ)
	Beleg Nutzen körperliche Belastbarkeit (6MWT)
	<i>Beleg Nutzen Atemnot (mMRC)</i>
Beleg Schaden (weitere unerwünschte Ereignisse)	

Für die Patientenpopulation RV ≥ 225%/Soll ergeben sich zwei Belege (mMRC und 6MWT) für und ein Hinweis (SGRQ) auf Nutzen, welchen ein Beleg für Schaden gegenübersteht.

Für die Gesamtpopulation respektive der Patientenpopulation RV < 225%/Soll ein Hinweis (mMRC) auf und zwei Anhaltspunkte (SGRQ und 6MWT) für Nutzen und ein Beleg für Schaden.

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ziffer 3.2.4 – Zusammenfassende Bewertung des Nutzens (Seite 7)</p> <p>Insbesondere von der laufenden Studie ELEVATE ist aufgrund des zum gegenwärtigen Zeitpunkt bekannten Studiendesigns und aufgrund der geplanten hohen Patientenzahl von 210 Patientinnen oder Patienten zu erwarten, dass sie den Evidenzkörper zu den bereits vorhandenen Daten der insgesamt 462 aus den Studien REVOLENS, RENEW und RESET untersuchten Patientinnen und Patienten deutlich und maßgeblich verbreitern wird. Es ist daher davon auszugehen, dass nach Vorliegen der Ergebnisse eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein wird.</p> <p>Änderung: Insbesondere vor der laufenden Studie ELEVATE ist aufgrund des zum gegenwärtigen Zeitpunkt bekannten Studiendesigns mit einem Einschlusskriterium RV ≥ 200%/Soll und aufgrund der geplanten hohen Patientenzahl von 210 Patientinnen oder Patienten zu erwarten, dass sie den Evidenzkörper für die Patienten mit einem RV < 225%/Soll verbreitern wird. Es ist daher davon auszugehen, dass nach Vorliegen der Ergebnisse eine abschließende Nutzenbewertung auch</p>	<p><u>ELEVATE ist eine relevante laufende Studie</u> für das Patientenkollektiv RV ≥ 200%/Soll und wird weitere Erkenntnisse bzgl. gesundheitsökonomischer Endpunkte, wie EQ5D (EuroQoL Group 5D Fragebogen), für die Gesamtpopulation ergeben. Sie wurde geplant, um einen unteren Schwellenwert bezogen auf das RV für das Ansprechen der Patienten zu etablieren. Allerdings wird sie nicht das Evidenzlevel einer Metaanalyse mit Zwölf-Monatsdaten für das Patientenkollektiv RV ≥ 225%/Soll erhöhen können.</p> <p>Der G-BA führt in seinen tragenden Gründen aus, dass insbesondere vor dem Hintergrund einer laufenden Studie (ELEVATE), das Verfahren zur Methodenbewertung auszusetzen sei. Gemäß seiner Verfahrensordnung setzt der G-BA eine Methodenbewertung dann aus, wenn aufgrund laufender Studien zu erwarten ist, dass sich die Evidenz für die entsprechende Studienpopulation erweitert (G-BA 2018b).</p> <p>Nach Abschluss der RENEW Studie wurden weitere post-hoc Auswertungen durchgeführt, die ergaben, dass möglicherweise nicht erst bei einem RV ≥ 225%/Soll sondern schon ab einem RV ≥ 200%/Soll von einem besserem Ansprechen auszugehen ist. Entsprechende Signale ließen sich in den Endpunkten forciertes expiratorisches Volumen (FEV₁) und SGRQ ab einem RV ≥ 200%/Soll beobachten (Scirba 2016b). Das Unternehmen hat sich vor diesem Hintergrund entschlossen, ein weiteres RCT (ELEVATE) aufzusetzen, um genau diesen Aspekt zu untersuchen. Als Einschlusskriterium für diese neue Studie wurde das RV auf ≥ 200%/Soll festgesetzt. Dies entspricht der Empfehlung in der S2k Leitlinie als auch der Vorgabe eines Expertenkonsensus und den entsprechenden Signalen der post-hoc Auswertungen (Scirba 2016b; Slebos 2018; Vogelmeier 2018). In ELEVATE wird deshalb auch eine Zwischenanalyse geplant, um die Patienten in der Subgruppe RV 200-225%/Soll gesondert auszuwerten. Dies soll dazu beitragen, einen belastbaren unteren Schwellenwert für das Ansprechen der Patienten zu etablieren. Darüber hinaus wird ELEVATE noch weitere Endpunkte untersuchen, die zuvor noch nicht erhoben wurden. So sieht das Protokoll die Erhebung des EQ5D vor. Dieser Endpunkt in Kombination mit validen patientenrelevanten Endpunkten wie SGRQ oder 6MWT, als auch lungenfunktionellen Kriterien wie FEV₁, ist notwendig, um lokalen Anforderungen in anderen Märkten gerecht zu werden (ClinicalTrials.gov 2018).</p> <p>Eine qualitative Erweiterung der Evidenz für das Patientenkollektiv RV ≥ 225%/Soll ist von ELEVATE nicht zu erwarten. So ist zwar ein Zwei-Jahres-Follow-Up geplant, aber die randomisierte kontrollierte Phase wird nach sechs Monaten abgeschlossen sein und den Patienten wird dann ein Cross Over angeboten. Aus ethischen Gründen kann das Cross-Over nicht erst nach zwölf Monaten erfolgen, da damit hochsymptomatischen Patienten eine grundsätzlich verfügbare Behandlungsalternative unzumutbar lange vorenthalten werden würde. Aufgrund der Einschlusskriterien (RV ≥ 200%/Soll) und der Nachbeobachtungszeit (sechs Monate) wird es jedoch nicht möglich sein, die Metaanalyse zu aktualisieren.</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
für diese Subpopulation möglich sein wird.	<p>Die Fokussierung auf die Zahl der in Studien eingeschlossenen Patienten in der zitierten Passage suggeriert ferner, dass lediglich die Quantität einer Studie eine Aussage über deren klinische Relevanz zulässt. Wie der G-BA in mehreren Beschlüssen und seiner Verfahrensordnung dargestellt hat, haben die Methodik, das Evidenzlevel und die Beobachtungszeiten einer Studie jedoch eine höhere Relevanz als die bloße Patientenzahl. Laut IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2017b) sind die Kriterien für die Bewertung der Ergebnissicherheit bei RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Studiendesign • die designspezifische und durch die konkrete Durchführung bestimmte interne Validität der Studien, • die Größe eines zu erwartenden bzw. beobachteten Effekts. <p>Alle drei vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien – RESET, RENEW und REVOLENS – und die Metaanalyse weisen eine hohe Qualität und Ergebnissicherheit auf. Die eingeschlossenen Patienten aufzuführen, ohne auf die Methodik oder die konkreten Einschlusskriterien einzugehen, verkürzt den Sachverhalt in missverständlicher Weise.</p>
<p>Ziffer 3.3 – Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit (Seite 8)</p> <p>Zwar steht mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion und der bronchoskopischen Einlage von Ventilen Verfahren zur Verfügung, deren Einsatz auf einer vergleichsweise umfangreichen Datenbasis beruht und daher gegenwärtig als primäre Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungemphysem und ausgeschöpften konservativen Therapieoptionen angesehen werden. Die chirurgische Lungenvolumen-</p>	<p>Die Prävalenz des fortgeschrittenen Emphysems (COPD GOLD III/IV) beträgt schätzungsweise 11.000 Patienten. Von diesen Patienten kommen ca. 500 pro Jahr für eine BLVR mittels Coils in Frage.</p> <p>Innerhalb der COPD spricht man über zwei maßgebliche Phänotypen, die chronische Bronchitis und das Lungemphysem. Die Gesamtprävalenz der COPD ist besonders in der älteren Bevölkerung hoch (Feenstra 2001). Eine Studie von Geldmacher et al. bewertet die epidemiologischen Merkmale der COPD nach unterschiedlichem Schweregrad (COPD GOLD) und stellt fest, dass in Deutschland eine Prävalenz von 0,8% für die schwere COPD GOLD III und IV vorliegt (Geldmacher 2008). Eine Metaanalyse von Halbert et al. versucht, die globale Prävalenzrate des Emphysems zu quantifizieren und kommt zu einer abschließenden Schätzung von 1,8% (Halbert 2006). Basierend auf dieser Metaanalyse kann geschätzt werden, dass die Anzahl der Patienten mit Emphysem in Deutschland bei ca. 1,5 Millionen liegt (vgl. Tabelle 6). Bezieht man aber den Schweregrad der Erkrankung mit ein und geht von einer Gleichverteilung innerhalb der unterschiedlichen Phänotypen aus, errechnet sich eine Prävalenz von ca. 11.000 Patienten mit fortgeschrittener COPD und einem Emphysem in Deutschland.</p>

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

reduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

Ergänzung:

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen, **womit sie je nach betrachtetem Lungenflügel für 50 -90% der Patienten nicht in Betracht kommt.** Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist die Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion **und die einzige derzeit verfügbare Behandlungsalternative. Gemäß den Behandlungszahlen der letzten Jahre wurde im Schnitt etwa ein Viertel der BLVR-Patienten mit Coils behandelt.**

Begründung

Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit Emphysem und COPD GOLD III/IV in Deutschland

Bevölkerung in Deutschland	82.162.000
Emphysemprävalenz (1,8% der Bevölkerung)	1.479.000
COPD GOLD III/IV und Emphysem (0,8% der Emphysemprävalenz)	11.832

Quelle: eigene Berechnung

Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-basierte Qualitätsstrukturdaten des G-BA weisen darauf hin, dass sich ca. 1.500 bis 2.000 Patienten pro Jahr einem bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren unterziehen. Für diese Berechnung wurden BLVR-spezifische OPS Codes identifiziert und ausgewertet. Diese Analyse musste die Prozeduren mittels Dampf und Schaum jedoch noch unberücksichtigt lassen, da diese Methoden zum Zeitpunkt der Datenerhebung bis zum Jahre 2016 auf dem deutschen Markt teilweise noch nicht verfügbar waren oder nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wurden. Auch die Anzahl der chirurgischen Lungenvolumenreduktionsverfahren ließ sich nicht ermitteln, da dieser Methode kein spezifischer OPS Code eindeutig zugeordnet werden kann. Die Auswertung zeigt, dass im Jahr 2016 1.465 Patienten eine BLVR erhalten haben (Tabelle 7). Ca. 75% der Patienten wurde mit Ventilen und 25% mit Coils behandelt (Pietzsch 2018).

Tabelle 7: Anzahl der mit Ventilen und Coils behandelten Lungenemphysem-Patienten in Deutschland, 2012-2016

Anzahl der behandelten Patienten	2012	2013	2014	2015	2016
Ventile	1.059	1.475	1.219	1.174	1.106
Coils	188	429	529	495	359
Gesamt	1.247	1.904	1.748	1.669	1.465

Quelle: Pietzsch 2018, adaptiert

19.07.2018

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Die BLVR mittels Coils ist medizinisch erforderlich, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysepatienten zu schließen, die weder für eine chirurgische LVR noch für eine BLVR mittels Ventilen geeignet sind. Eine BLVR mittels Ventilen kommt insbesondere bei Vorliegen kollateraler Ventilation nicht in Betracht. Die Prävalenz der kollateralen Ventilation bei COPD liegt je nach betrachtetem Lungenflügel zwischen 50 und 90%.

Vor diesem Hintergrund begrüßen wir die Einschätzung des G-BA, dass mit der BLVR erstmals Methoden für Patientinnen und Patienten angeboten werden, für die bislang keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen. Dabei sind die BLVR mittels Ventilen und die BLVR mittels Coils zwei Methoden, die komplementär dazu beitragen, diese Versorgungslücke zu schließen.

Liegt bei einem Patienten kollaterale Ventilation vor, kommt der Patient für die Ventil-Therapie nicht in Frage. Dies bedeutet, dass für Patienten mit inkompletten Fissuren weiterhin eine Versorgungslücke besteht, die derzeit nur durch die Behandlung mit Coils geschlossen werden kann, da diese unabhängig von kollateraler Ventilation einsetzbar sind. Der Anteil der COPD Patienten mit kollateraler Ventilation aufgrund nicht intakter Fissuren ist sehr hoch und somit ist trotz der Verfügbarkeit der Ventile immer noch von einer relevanten Versorgungslücke auszugehen.

Eine Studie zur Fissurenintegrität beschreibt die Prävalenz von inkompletten Fissuren, die anhand von hochauflösenden Computertomografien ausgewertet wurden (Koenigkam-Santos 2013). Nur 9 von 247 untersuchten Patienten hatten beidseits intakte Fissuren. Die Studie stellt die Prävalenz der kollateralen Ventilation für Patienten aller COPD GOLD-Kategorien wie folgt dar (Tabelle 8):

Tabelle 8: Prävalenz kollaterale Ventilation in Bezug zu GOLD Kategorien (N Patienten und Anteil)

GOLD Kategorie	Fissura obliqua rechts	Fissura horizontalis rechts	Fissura obliqua links
0	52 (85%)	58 (95%)	30 (49%)
1	28 (82%)	28 (82%)	15 (44%)
2	39 (81%)	44 (92%)	28 (58%)
3	40 (77%)	43 (83%)	26 (50%)
4	40 (77%)	46 (86%)	25 (48%)
Alle	199 (81%)	219 (89%)	124 (50%)

Quelle: Koenigkam-Santos 2013, Tabelle 3, übersetzt

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Auch die VENT Studie zu den Ventilen zeigte in einer retrospektiven Analyse, dass nur ca. 38% der Patienten in der mit Ventilen behandelten Gruppe (68/179) und 44% in der Kontrollgruppe (33/75) intakte Fissuren aufwiesen. Damit lag bei mehr als 50% der Patienten eine kollaterale Ventilation vor (Scirba 2010).
<p>Ziffer 3.4 – Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit</p> <p>(Seite 8)</p> <p>Die bronchoskopische LVR erfordert bei der Indikationsstellung eine sorgfältige Auswahl von Patientinnen und Patienten mit schwerer Atemnot, reduzierter Belastungstoleranz und reduziertem Allgemeinzustand. Die Invasivität des Eingriffs, die Notwendigkeit einer intensiven peri- und postinterventionellen Überwachung sowie eine notwendig gute Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen (u. a. Pneumologie, Radiologie) begründen, dass die bronchoskopische LVR ausschließlich in der stationären Versorgung durchgeführt werden kann.</p> <p><u>Ergänzung:</u></p> <p>Die BLVR mittels Coils wird in den einschlägigen Leitlinien (S2K, COPD GOLD) und Behandlungsalgorithmen (Slebos 2018, LEBB) als Behandlungsoption bei den stark überblähten (RV ≥ 200-225%/Soll) Patienten mit kollateraler Ventilation aufgeführt.</p>	<p>Die BLVR mittels Coils wird in den einschlägigen Leitlinien (S2k, COPD GOLD) und Behandlungsalgorithmen (Slebos 2018, Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V.) als Behandlungsoption bei den stark überblähten (RV≥200%/Soll bzw. RV≥225%/Soll) Patienten mit kollateraler Ventilation aufgeführt.</p> <p>Die einschlägige S2k Leitlinie der DGP macht konkrete Vorgaben zur Patientenselektion:</p> <p><i>“Den [BLVR] Verfahren ist gemeinsam, dass sie nur bei einem ausgeprägtem Lungenemphysem mit einem forcierten expiratorischen Volumen (FEV1) von < 45% des Solls nach Bronchodilatatorgabe sowie einer Lungenüberblähung mit einem Residualvolumen von ≥ 175-200% des Solls eingesetzt werden sollen. In Abhängigkeit von der Emphysemverteilung, die durch eine Dünnschichtcomputertomographie mit Hilfe unterschiedlicher Softwareprogramme quantifiziert und analysiert werden sollte, kommen unterschiedliche Verfahren zum Einsatz.“</i> (Vogelmeier 2018).</p> <p>Im weiteren Verlauf wird die Selektion für die unterschiedlichen Verfahren dargestellt (Abbildung 5). So soll nach Feststellung des Grades der Überblähung (RV) und der Überprüfung der Fissuren (kollaterale Ventilation) anhand dieser Kriterien entschieden werden, welches Verfahren zur Anwendung kommt. Die Fachgesellschaft empfiehlt gerade bei sehr stark überblähten Patienten (RV ≥ 225%/Soll) und inkompletten Fissuren die Einlage von Coils.</p>

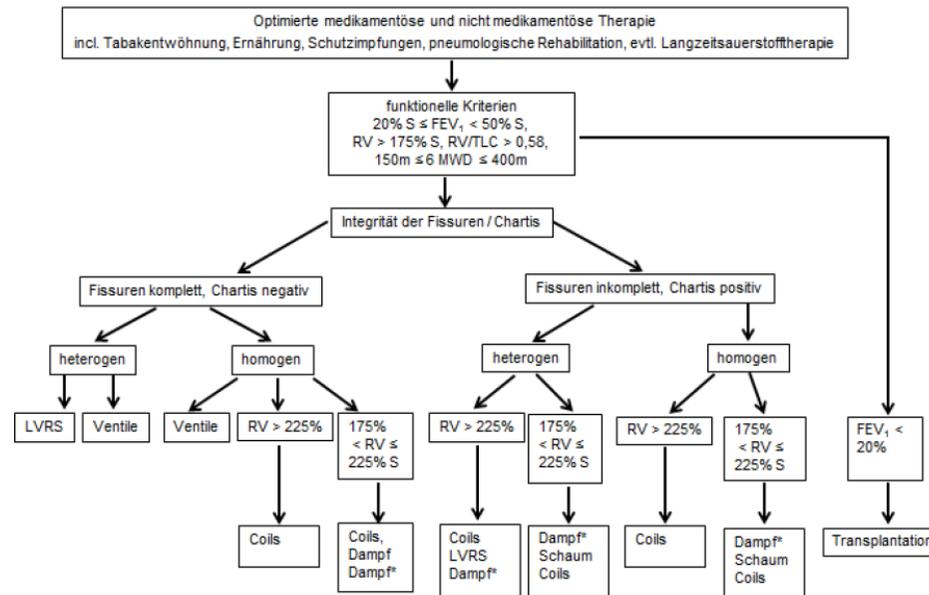


Abbildung 5: Differentialindikatoren für interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems

Quelle: Vogelmeier 2018

Auch das Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V. (LEBB) empfiehlt einen ähnlichen Behandlungsalgorithmus und stellt bei Patienten mit kollateraler Ventilation die Behandlung mit Coils als Option vor (LEBB 2018).

Darüber hinaus werden Coils seit 2017 im GOLD Report als Behandlungsalternative aufgeführt. In gut selektierten Patienten, die medikamentös optimal behandelt sind, sollen BLVR Verfahren in Betracht gezogen werden. Auch hier wird draufhingewiesen, dass die Patienten stark überbläht („severe hyperinflation“) sein sollten. Bei Vorliegen einer kollateralen Ventilation und Ausschluss der chirurgischen LVR ist die Behandlung mit Coils angezeigt. Die

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>BLVR mittels Coils und die BLVR mittels Ventilen werden dabei demselben Evidenzlevel B zugeordnet (GOLD 2017).</p> <p>Auch eine aktuelle Expertenempfehlung eruiert die bestmögliche Patientenselektion für eine BLVR mittels Coils. Hier wird festgestellt, dass die Patienten mit einem RV \geq 200%/Soll am besten auf die Behandlung ansprechen. Dies kann aber nur gewährleistet werden, wenn die gesicherte Diagnose der Überblähung vorliegt, die Patienten pharmakologisch austherapiert sind und in einem multidisziplinären Team evaluiert worden sind, um die bestmögliche Behandlungsstrategie für den individuellen Patienten festzulegen (Slebos 2018).</p>
<p>Ziffer 3.2.4 – Zusammenfassende Bewertung des Nutzens (Seite 7)</p> <p>In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann.</p> <p>Ergänzung: Bis zum Abschluss der Nutzenbewertung kann die Methode damit grundsätzlich zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden.</p> <p>und</p>	<p><u>Die im Entwurf dargestellten Positionen</u> von DKG/KBV/PatV einerseits und GKV-SV andererseits, die sich im Hinblick auf die Feststellung des Potentials der Methode als erforderliche Behandlungsalternative unterscheiden, führen aufgrund der jüngsten BSG-Rechtsprechung beide faktisch zum Ausschluss der BLVR mittels Coils aus dem Leistungskatalog der GKV, obwohl der G-BA einen Beleg für den Nutzen und die Notwendigkeit der Methode feststellt.</p> <p>Das Bundessozialgericht (BSG) nimmt im Lichte seines Verständnisses des Qualitätsgebots gemäß § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V eine sinnentleerende Auslegung des § 137c SGB V vor. Bereits zur alten Rechtslage vor Inkrafttreten des Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VSG) am 23. Juli 2015 hat es mit seinem Urteil vom 17. Dezember 2013 (B 1 KR 70/12 R) den Grundstein für seine jüngste Rechtsprechung gelegt. Wörtlich heißt es in der Entscheidung:</p> <p><i>„Die Regelung des § 137c SGB V darf nicht über ihren Wortlaut hinaus im Sinne einer generellen Erlaubnis aller beliebigen Methoden für das Krankenhaus bis zum Erlass eines Verbots nach § 137c SGB V ausgelegt werden. Sie normiert vielmehr einen bloßen Verbotsvorbehalt (...). Sie setzt die Geltung des alle Naturalleistungsbereiche erfassenden Qualitätsgebots (§ 2 Abs 1 S 3 SGB V) auch im stationären Bereich nicht außer Kraft.“</i></p> <p>Diese Rechtsprechung hat den Gesetzgeber seinerzeit dazu veranlasst, mit dem GKV-VSG einen neuen Absatz 3 in den § 137c SGB V einzufügen, um so seinem Kernanliegen zur Durchsetzung zu verhelfen und für Patientinnen und Patienten im stationären Bereich den Zugang zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten zu sichern, soweit diese das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. In § 137c Abs. 3 S. 1 SGB V heißt es nunmehr, dass</p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ziffer –3.6 Gesamtabwägung (Seite 9)</p> <p>Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Spiralen (Coils) bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können, noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.</p> <p>Ergänzung: Bis zum Abschluss der Nutzenbewertung kann die Methode damit grundsätzlich zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden.</p>	<p><i>„Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, zu denen der Gemeinsame Bundesausschuss bisher keine Ausschlussentscheidung getroffen hat, im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden dürfen, wenn sie das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist.“</i></p> <p>Nach Satz 2 der Norm gilt dies ausdrücklich auch für Methoden, deren Bewertung noch nicht abgeschlossen ist, wie es bei einer Aussetzung des Verfahrens für die BLVR mittels Coils der Fall wäre.</p> <p>In der Gesetzesbegründung wird § 137c SGB V ausdrücklich als Konkretisierung des Qualitätsgebots beschrieben und zu seinem Regelungszweck Folgendes ausgeführt:</p> <p><i>„Bis zum Vorliegen dieser Erkenntnisse und einer abschließenden Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bleibt es dabei, dass die Methode im Krankenhaus angewandt werden kann, insbesondere damit sie zur Versorgung der typischerweise schwerer erkrankten Versicherten mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen weiterhin zur Verfügung steht. Insoweit handelt es sich um eine Konkretisierung des allgemeinen Qualitätsgebots des § 2 Absatz 1 Satz 2.</i></p> <p><i>(...) Im neuen Absatz 3 wird daher nun ausdrücklich geregelt, dass innovative Methoden, für die der Gemeinsame Bundesausschuss noch keine Entscheidung getroffen hat, im Rahmen einer nach § 39 erforderlichen Krankenhausbehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden können.“</i></p> <p>Trotz des Wortlautes des § 137c Abs. 3 SGB V sowie der ausdrücklichen Begründung hat das BSG im Rahmen einer verfassungsrechtlich äußerst problematischen Rechtsfortbildung contra legem kürzlich an seiner bisherigen Auslegung des § 137c SGB V festgehalten und diese durch Urteil vom 24. April 2018 (Az. B 1 KR 10/17 R) ausdrücklich auch für die neue Rechtslage fortgeschrieben:</p> <p><i>„Abgesehen von der speziell geregelten Modifizierung durch die zeitlich begrenzte Erprobung (§ 137e SGB V) noch nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechender Methoden verbleibt es auch im stationären Sektor beim Qualitätsgebot des § 2 Abs. 1 S 3 SGB V.“</i></p> <p><i>„Nach Wortlaut und Regelungssystem ändert auch die Norm des § 137c Abs. 3 S 1 und 2 SGB V an den Anforderungen des Anspruchs Versicherter auf Krankenhausbehandlung nichts.“</i></p> <p><i>„Soweit die Gesetzesmaterialien zu einem von Vorstehendem abweichenden Ergebnis führen, vermag der erkennende Senat dem nicht zu folgen. Gesetzesmaterialien sind mit Vorsicht, nur unterstützend und insgesamt nur insofern heranzuziehen, als sie auf einen objektiven Gesetzesinhalt schließen lassen und im Gesetzeswortlaut einen Niederschlag gefunden haben. Daran fehlt es.“</i></p>

BTG/PneumRx GmbH	
19.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>Diese offene Missachtung des gesetzgeberischen Willens führt dazu, dass für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem und ausgeschöpften konservativen Therapieoptionen, die weder für die chirurgische Lungenvolumenreduktion noch für die Ventiltherapie in Frage kommen, nach derzeitigem Beschlussentwurf, ein „weiteres erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion“ künftig nicht mehr zur Verfügung stünde, obwohl der G-BA einen Beleg, also die höchste Aussagesicherheit, für Nutzen für diese Methode feststellt. Während eine abschließende Klarstellung zur Durchsetzung des Normzwecks dem Gesetzgeber obliegt, schlagen wir vor, dass der G-BA zumindest eine Klarstellung der Rechtsfolge seines Beschlusses in die Begründung aufnimmt.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

BTG/PneumRx GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Literaturverzeichnis

1. ClinicalTrials.gov 2017. *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)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02879331. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02879331?term=NCT02879331&rank=1&view=record>, abgerufen am: 18.07.2018.
2. ClinicalTrials.gov 2018. *PneumRx, Inc.: Study of PneumRx Endobronchial Coil System in Treatment of Subjects With Severe Emphysema (ELEVATE)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03360396. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03360396#wrapper>, abgerufen am: 18.07.2018.F
3. Deslée G., Leroy S., Perotin J. M. et al. 2017. *Two-year follow-up after endobronchial coil treatment in emphysema: results from the REVOLENS study*. The European respiratory journal 50 (6), S. 1–4.
4. Deslée G., Mal H., Dutau H. et al. 2016. *Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema*. JAMA 315 (2), S. 175–184.
5. Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) 2018. *S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Spontanpneumothorax und postinterventionellem Pneumothorax: Registernummer 010 - 007*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/010_Thoraxchirurgie/010-007a1_S3_Spontanpneumothorax-postinterventioneller-Pneumothorax-Diagnostik-Therapie_2018-03.pdf, abgerufen am: 13.06.2018.
6. Dutau H., Bourru D., Guinde J. et al. 2016. *Successful Late Removal of Endobronchial Coils*. Chest 150 (6), S. e143-e145.
7. Feenstra T. L., Genugten M. L. van, Hoogenveen R. T. et al. 2001. *The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 164 (4), S. 590–596.
8. Geldmacher H., Biller H., Herbst A. et al. 2008. *Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland*. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 133 (50), S. 2609–2614.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Umeclidinium*. Vorgangsnummer 2016-02-01-D-210. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3895/2016-07-21_AM-RL-XII_Umeclidinium_D-210_TrG.pdf, abgerufen am: 18.07.2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4068/2016-11-24_KHMe-RL_Einsatz-AK-medikamentenbeschichtete-Stents_TrG.pdf, abgerufen am: 18.07.2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem*. Stand 30.05.2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im*

Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1, in Kraft getreten am 5. Juli 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf, abgerufen am: 18.07.2018.

13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report*. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>, abgerufen am: 18.07.2018.
14. Gompelmann D., Benjamin N., Kontogianni K. et al. 2016. *Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Volume 11, S. 3093–3099.
15. Halbert R. J., Natoli J. L., Gano A. et al. 2006. *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. The European respiratory journal 28 (3), S. 523–532.
16. Hartman J. E., Klooster K., Gortzak K. et al. 2015. *Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema*. Respirology (Carlton, Vic.) 20 (2), S. 319–326.
17. Hübner R. H., Grah C., Thieme C. et al. 2016. *Endoskopische Lungenvolumenreduktion: Können Ventile sicher entfernt werden?* Pneumologie 70 (S 01), S. 1–2.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *N14-04 - Vorbericht - LVR beim schweren Lungenemphysem: Version: 1.0*. Stand: 30.06.2016. Verfügbar unter: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjCwvjB76jcAhUGCcAKHXIrAvwQFjAAegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fwww.iqwig.de%2Fdownload%2FN14-04_Vorbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf&usq=AOvVaw1wiXBU6_g1Y87PIL2yuYrE, abgerufen am: 18.07.2018.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a. *Abschlussbericht Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem: IQWiG-Berichte - Nr. 487*. Auftrag: N14-04, Version 1.0, Stand 07.02.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/n14-04-verfahren-zur-lungenvolumenreduktion-beim-schweren-lungenemphysem.6508.html>, abgerufen am: 19.06.2018.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017b. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf, abgerufen am: 18.07.2018.
21. Koenigkam-Santos M., Paula W. D. de, Owsijewitsch M. et al. 2013. *Incomplete pulmonary fissures evaluated by volumetric thin-section CT: Semi-quantitative evaluation for small fissure gaps identification, description of prevalence and severity of fissural defects*. European Journal of Radiology 82 (12), S. 2365–2370.
22. Lungenemphysemregister Berlin Brandenburg e.V. (LEBB) 2018. *Algorithmus 2018 - 01.02.2018*. Data on file.
23. Pietzsch J. B., Busca R., Rott C. et al. 2018. *Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for other European Countries*. Data on file (pre-print).
24. PneumRx 2017. *Gebrauchsanweisung RePneu Coil-System (zur Lungenvolumenreduktion)*. Data on file.
25. Sciruba F. C., Criner G. J., Strange C. et al. 2016a. *Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial*. JAMA 315 (20), S. 2178–2189.

26. Scirba F. C., Criner G. J., Strange C. et al. 2016b. *Supplementary Online Content: Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial: This supplementary material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.* JAMA 315 (20), S. 2178–2189.
27. Scirba F. C., Criner G. J., Strange C. et al. 2016c. *Supplementary Online Content: Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial; Clinical Study Report Section 14.2.* Data on file.
28. Scirba F. C., Ernst A., Herth F. J.F. et al. 2010. *Supplementary Online Content: A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema: This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.* New England Journal of Medicine 363 (13), S. 1233–1244.
29. Shah P. L., Zoumot Z., Singh S. et al. 2013. *Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial.* The Lancet Respiratory Medicine 1 (3), S. 233–240.
30. Slebos D.-J., Hacken N. H. ten, Hetzel M. et al. 2018. *Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from an Expert Panel.* Respiration ePub, S. 1–11.
31. Slebos D.-J., Shah P. L., Herth F. J.F. et al. 2016. *Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction.* Respiration 93 (2), S. 1–13.
32. Valipour A., Slebos D.-J., Oliveira H. G. de et al. 2014. *Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema - Potential Mechanisms, Treatment Algorithm, and Case Examples.* Respiration 87 (6), S. 513–521.
33. Vogelmeier C., Buhl R., Burghuber O. et al. 2018. *S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): AWMF-Register Nr. 020/006.* Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html>, abgerufen am: 13.06.2018.
34. Zoumot Z., Kemp S. V., Singh S. et al. 2015. *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 10 (4), S. e0122656.



Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘

Bundesverband der Medizintechnik e. V. (BVMed)	
20. Juli 2018	
Stellungnahme Änderungsvorschlag /	Begründung
Bestehender Änderungs- und Klarstellungsbedarf bzgl. Potenzialfeststellung und Rechtsfolgen der Aussetzung des Bewertungsverfahrens	<p>Der BVMed vertritt rund 220 Industrie- und Handelsunternehmen der Medizintechnikbranche. Dazu zählen eine Vielzahl von Herstellern von Medizinprodukten, die in der stationären Versorgung der GKV-Versicherten eingesetzt werden. Bei vielen dieser Verfahren geht es um neue innovative Behandlungsmethoden, die bei schwerstkranken Patienten für ein Mehr an Therapieoptionen und ein besseres Versorgungsniveau sorgen.</p> <p>Der BVMed setzt sich daher allgemein dafür ein, dass innovative neue Behandlungsverfahren und -methoden möglichst schnell und flächendeckend in die Versorgung kommen. Dies entspricht dem ausdrücklichen Willen des Gesetzgebers, der in den letzten Jahren durch eine Reihe von gesetzlichen Änderungen versucht hat, den Zugang von Innovationen weiter zu beschleunigen (z. B. § 137e SGB V, § 137c Abs. 3 SGB V).</p> <p>Den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses, wie der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu. Als untergesetzliche Normen konkretisieren sie in Umsetzung des gesetzlichen Regelungsauftrags die Leistungsrechte der Versicherten und Leistungserbringungsrechte der Krankenhäuser. Sie tragen insofern dazu bei, den Zugang von Innovationen zur stationären Versorgung zu regeln.</p> <p>Aufgrund ihrer Relevanz für die Behandlung der Versicherten in Deutschland unterliegen die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses einer Vielzahl von einfach-gesetzlichen und verfassungsrechtlichen Bindungen. Hervorzuheben ist an dieser Stelle u. a. das aus dem Rechtsstaatsprinzip (Artikel 20 Abs. 3 GG) abgeleitet <u>Gebot der Normenklarheit und Normenwahrheit</u> (hierzu. BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris), das auch und gerade bei untergesetzlichen Normen Geltung beansprucht (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris). Für alle von den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses Betroffenen, insbesondere also GKV-Versicherte, Kostenträger und Leistungserbringer, muss danach hinreichend klar sein, <u>welche rechtlichen Folgen</u> mit den jeweiligen Richtlinien für die Leistungserbringung verbunden sind.</p>

20. Juli 2018

Vor diesem rechtlichen Hintergrund bedarf der vorliegende Beschlussentwurf zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) bestimmter Klarstellungen, namentlich hinsichtlich (1.) der Potenzialfeststellung und (2.) der Erstattungsfolgen der Aussetzung des Bewertungsverfahrens:

1. Notwendigkeit einer Klarstellung zum Potenzial

a) In dem Beschlussentwurf ist vorgesehen, dass das laufende Bewertungsverfahren für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem bis zum 31. Dezember 2022 ausgesetzt wird.

Wie sich den Entwurfsgründen entnehmen lässt, basiert diese Aussetzungsentscheidung auf einer Auswertung der derzeitigen Studien- und Evidenzlage. Insgesamt kommt der Gemeinsame Bundesausschuss hierbei zur Einschätzung, dass für die Anwendung von Spiralen beim schweren Lungenemphysem gegenwärtig keine abschließende Nutzenbewertung möglich sei.

Wie sich ferner den Entwurfsgründen entnehmen lässt, gehen die Meinungen innerhalb des Gemeinsamen Bundesausschusses offenbar darüber auseinander, ob zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) im gegenwärtigen Verfahrensstadium das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternativen festzustellen ist.

b) Der BVMed sieht an dieser Stelle bewusst von einer Beurteilung der medizinisch-wissenschaftlichen Vertretbarkeit der Aussetzungsentscheidung ab und überlässt die Kommentierung der Studien- und Evidenzlage, die der geplanten Aussetzungsentscheidung zugrunde liegt, dem Hersteller und der medizinischen Fachgesellschaft.

Wichtig ist jedoch: Unter Zugrundelegung dieser Beurteilung des Gemeinsamen Bundesausschusses und der daran anknüpfenden Aussetzungsentscheidung ergibt sich aus unserer Sicht zwingend, dass im Aussetzungsbeschluss eine positive Potenzialfeststellung hinsichtlich der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) vorzunehmen ist:

- Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Verfahrensordnung Vorschriften geschaffen, die eine Aussetzung eines laufenden Methodenbewertungsverfahrens vorsehen. Wie sich diesen Vorschriften entnehmen lässt, liegt bei Methoden, bei denen das Bewertungsverfahren ausgesetzt wird, die implizite Annahme zugrunde, dass diese Methoden

während der Aussetzung grundsätzlich weiterhin zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden können. So sieht § 14 Abs. 1 zweiter Spiegelstrich der Verfahrensordnung vor, dass ein Aussetzungsbeschluss mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder Ergebnisqualität der Leistungserbringung verbunden werden „soll“. Diese Regelanordnung macht nur Sinn, wenn in diesen Fällen die Methode auch regelmäßig erstattungsfähig ist.

- Dem liegt die (zutreffende) Annahme zugrunde, dass bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht vollständig belegt ist, aufgrund laufender Studien jedoch eine Aussetzung angezeigt ist, zumindest das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative vorliegt. Eben für solche Potenziale sieht § 137c Abs. 3 SGB V bekanntlich vor, dass auch unterhalb dieser „Evidenzschwelle“ solche Methoden bei der Versorgung der Versicherten eingesetzt werden dürfen, wenn sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten und im Übrigen – wie jede Behandlungsmethode – nach den Regeln der ärztlichen Kunst eingesetzt werden.

c) Es gebietet daher auch der Grundsatz der Normenklarheit und Normenwahrheit, dass der Gemeinsame Bundesausschuss zum Aspekt „Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative“ eindeutig und unmissverständlich in den Tragenden Gründen des geplanten Aussetzungsbeschlusses Stellung nimmt. Dies gilt umso mehr, als nach dem Gesetz in § 137c Abs. 3 SGB V unmittelbare Rechtsfolgen an diese Einordnung anknüpfen. So hängt daran die Frage, ob die jeweilige Methode zur Regelversorgung im stationären Bereich gehört. Die Feststellung des Potenzials entfaltet insoweit Tatbestandswirkung für die Regelversorgung.

2. Notwendigkeit einer Klarstellung zur Erstattungsfähigkeit

Der BVMed hält es darüber hinaus angesichts der derzeitigen beispiellosen Verwerfungen in der Rechtsprechung für zwingend geboten, in den Tragenden Gründen des Aussetzungsbeschlusses klarzumachen, dass während der Aussetzung die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) weiterhin in der Regelversorgung erstattungsfähig ist. Diese Maßnahme erweist sich aufgrund einer aktuellen Entscheidung des Ersten Senats des Bundessozialgerichts als notwendig, da andernfalls die beabsichtigte Aussetzung des Bewertungsverfahrens drastische Folgen für die Versorgung der Versicherten haben könnte:

a) Mit Urteil vom 24. April 2018 hat der Erste Senat (Az.: B 1 KR 10/17 R) – entgegen der eindeutigen Regelungsabsicht des Gesetzgebers – entschieden, dass die durch das GKV-Versorgungsstärkungsgesetz eingeführte Vorschrift des § 137c Abs. 3 SGB V angeblich nicht die Qualitätsanforderungen bei der stationären Behandlung auf das Potenzial absenke (Rn. 11). Die Vorschrift treffe angeblich keine Aussagen zu den Leistungsansprüchen der Versicherten, sondern setze diese vielmehr voraus (Rn. 18). Soweit die Gesetzesmaterialien etwas anderes sagen würden, finde dies, so der Senat, angeblich keinen Niederschlag im Wortlaut des § 137c Abs. 3 SGB V.

b) Es soll und kann hier nicht der Ort sein, sich mit den schwerwiegenden Defiziten dieses Urteils auseinanderzusetzen. Jedoch sei der Hinweis erlaubt, dass sich der Erste Senat in besonders krasser Weise gegen den ausdrücklichen Regelungswillen des Gesetzgebers stellt. Es besteht kein Streit darüber (und wird auch vom Ersten Senat nicht in Abrede gestellt), dass die Verfasser des Gesetzes mit § 137c Abs. 3 SGB V die Möglichkeit schaffen wollten, auch Potenzialleistungen zu bezahlen. Dies wird in den einschlägigen Gesetzgebungsmaterialien eindrücklich dokumentiert. Wörtlich heißt es im Gesetzentwurf der Bundesregierung zur Begründung:

„Eine Methode, deren Nutzen nach Feststellung des gemeinsamen Bundesausschusses zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die aber das Potenzial einer erforderlichen Handlungsalternativen bietet, kann nach den gesetzlichen Vorgaben im Rahmen der Krankenhausbehandlung weiterhin zulasten der Krankenkassen erbracht werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist in einem solchen Fall grundsätzlich verpflichtet, eine Erprobung zu initiieren, um die für eine fundierte Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse zu generieren. Bis zum Vorliegen dieser Erkenntnisse und einer abschließenden Entscheidung des gemeinsamen Bundesausschusses bleibt es dabei, dass die Methode im Krankenhaus angewandt werden kann, insbesondere damit sie zur Versorgung der typischerweise schwerer erkrankten Versicherten mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen weiterhin zur Verfügung steht. Insoweit handelt es sich um eine Konkretisierung des allgemeinen Qualitätsgebots des §2 Abs. 1 Satz 2.“ (BT-Drucksache 18/4095, Seite 121 f.; Hervorhebung von uns)

In gleicher Weise heißt es in der Beschlussempfehlung und dem Bericht des Ausschusses für Gesundheit zum Gesetzentwurf:

„Sie dient dazu, dass den typischerweise schwerer erkrankten Versicherten in der stationären Versorgung mit besonderem Bedarf nach innovativen Behandlungsalternativen vielversprechende Heilungs- und Behandlungschancen weiterhin zeitnah auch außerhalb von Studien gewährt werden können, auch wenn deren Nutzen noch nicht auf hohem Evidenzlevel

20. Juli 2018

belegt ist. Voraussetzung ist, dass die noch nicht allgemein anerkannte Methode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, also insbesondere die konkrete Behandlung nach fachgerechter ärztlicher Indikationsstellung medizinisch notwendig ist gemäß § 39.“(BT-Drucksache 18/5123, Seite 135; Hervorhebung von uns).

c) Aus Sicht des BVMed hat der Gemeinsame Bundesausschuss bei Aussetzung des laufenden Bewertungsverfahrens dafür Sorge zu tragen, dass die betreffenden GKV-Versicherten weiterhin mit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen behandelt werden können. Es würde dem Wesen einer Aussetzung widersprechen, wenn dieses Instrument nicht zur vorläufigen Beibehaltung des „status quo“, sondern stattdessen im Ergebnis zum Ausschluss der vorliegenden Methode aus der Regelversorgung in der stationären Versorgung führen würde.

Alles andere würde im Übrigen auch der sektorenübergreifenden Bewertung des G-BA widersprechen, der bei Fehlen der Behandlungsalternative durch das Einlegen von Spiralen eine Versorgungslücke sieht und dazu Folgendes in den Tragenden Gründen ausführt:

„Die chirurgische Lungenvolumenreduktion steht aber angesichts ihrer Invasivität und stark eingegrenzten Indikationskriterien nur für wenige Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die Ventiltherapie wird nur bei Vorliegen einer kompletten Fissur bzw. einer fehlenden Kollateralventilation empfohlen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist das Einlage von Coils dagegen ein erfolgversprechendes Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.“ (Tragende Gründe, Seite 8; Hervorhebung von uns)

d) Angesichts des genannten Urteils besteht jedoch gegenwärtig die greifbare Gefahr, dass eine Aussetzungsentscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses dazu führen wird, dass die gesetzlichen Krankenkassen – trotz festgestelltem Potenzial – diese Methode zukünftig nicht mehr bezahlen werden und diese Behandlung betreffenden Versicherten vorenthalten wird. Der Gemeinsame Bundesausschuss als Normgeber hat hier daher eine besondere Verantwortung. Auf Grundlage der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bewerteten Studien- und Evidenzlage sollte die Aussetzung mit einer Klarstellung dahingehend erfolgen, dass diese die Erstattungsfähigkeit als Potenzialeistung unberührt lässt. Daher sollte in den Tragenden Gründen der Aussetzung ein Absatz eingefügt werden, der sinngemäß folgende Klarstellung enthalten könnte:

„Vor dem Hintergrund des jüngsten Urteils des Bundessozialgerichts vom 24. April 2018 (Az.: B 1 KR 10/17 R) hält es der Gemeinsame Bundesausschuss für angezeigt, darauf hinzuweisen, dass sich die beschlossene Aussetzung nicht negativ auf die Erstattungsfähigkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen beim schweren Lungenemphysem auswirkt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hält daran fest, dass Potenzialleistungen im Sinne des § 137c Abs. 3 SGB V grundsätzlich zur Regelversorgung gehören. Nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss aus der Versorgung ausgeschlossene Potenzialleistungen sind daher weiterhin von den gesetzlichen Krankenkassen zu bezahlen.“

e) Eine solche Klarstellung in den Tragenden Gründen des Aussetzungsbeschlusses entspricht nach Auffassung des BVMed auch dem Gebot der Normenklarheit und Normenwahrheit:

Nach Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts folgt aus dem Rechtsstaatsgebot (Art. 20 Abs. 3 GG), dass gesetzliche Regelungen so gefasst sein müssen, dass der Betroffene Veränderung unterworfen hat und die Rechtslage so konkret erkennen kann, dass er sein Verhalten danach auszurichten vermag. Dies gilt nicht nur bei Eingriffen in die Freiheitssphäre des einzelnen, sondern auch und gerade bei der Gewährung von Leistungen (vgl. BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris). Es ist in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung anerkannt, dass diese verfassungsrechtlichen Gebote im Bereich des Krankenversicherungsrechts auch bei untergesetzlichen Rechtsnormen zur Anwendung kommen (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris).

Es muss für alle von dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Betroffenen, insbesondere die GKV-Versicherten, Kostenträger und Leistungserbringer, klar sein, welche Folgen hiermit verbunden sind. Vor dem Hintergrund des oben zitierten Urteils des Bundessozialgerichts ist dies jedoch zukünftig nur noch dann der Fall, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss die vom BVMed geforderten Klarstellung in den Aussetzungsbeschluss aufnimmt.

f) Dies gilt umso mehr angesichts des nach § 2 Abs. 2 SGB I enthaltenen Auslegungsgrundsatzes der möglichst weitgehenden Verwirklichung sozialer Rechte. Nach dieser Vorschrift ist sicherzustellen, dass unter anderem die in § 4 Abs. 2 SGB I enthaltenen Rechte (dazu gehört das Recht auf Krankenbehandlung) möglichst weitgehend verwirklicht werden. Danach ist bei der Ausübung von Ermessen diejenige Alternative

Bundesverband der Medizintechnik e. V. (BVMed)

20. Juli 2018

zu bevorzugen, die die sozialen Rechte eingehender verwirklichen. Es gilt insoweit ein sozialrechtliches Optimierungsgebot.

Auch vor diesem Hintergrund hat der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Gesetzesvollziehung im Rahmen seiner untergesetzlichen Umgebung bei der Ausübung seines Gestaltungsermessens denjenigen Weg einzuschlagen, der die sozialen Rechte der Versicherten möglichst weitgehend verwirklicht. Gerade deshalb ist aus Sicht des BVMed mithin geboten, dass der Gemeinsame Bundesausschuss mit Blick auf die vom Gesetzgeber eingeführte Behandlung der Versicherten mit Potenzialeistungen eine entsprechende Klarstellung in seinem Beschluss aufnimmt, um die ansonsten bei einer Aussetzung drohenden Folgen zu vermeiden.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bundesverband der Medizintechnik e. V. (BVMed)				
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt				
Teilnahmeoptionen		Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme	
Wir nehmen teil.		Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.		Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt		
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.		Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.		

Von: [Heinemann, Prof. Dr. med. Markus](#)
An: [Sabine Erstling](#); [lvr](#)
Cc: [Sekretariat DGTHG](#)
Betreff: AW: AWMF | Bitte um Stellungnahme | Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils)
Datum: Montag, 2. Juli 2018 14:09:22

Sehr geehrte Damen und Herren,
vielen Dank für die Einladung zu einer Stellungnahme zu dem o.a. Vorgang.
Die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) hatte bereits in den vorangegangenen Verfahren zur Therapie des Lungenemphysems auf eine gesonderte Stellungnahme verzichtet. Sie billigt die vorläufige Entscheidung, die Beratungen bis zum Vorliegen exakterer Daten (hier bis 31.12.2022) auszusetzen und verzichtet daher an dieser Stelle auf eine Stellungnahme.
Erlaubt sei jedoch der Hinweis, daß es sprachlich nicht korrekt ist, den Plural "Pneumthoraxe" zu verwenden. Hier sollte eine Korrektur in "Pneumothoraces" erfolgen.
Mit freundlichen Grüßen,
Prof. Dr. med. Markus Heinemann
Delegierter der DGTHG bei der AWMF

Von: Sabine Erstling [erstling@awmf.org]
Gesendet: Freitag, 29. Juni 2018 15:16
An: st-gba@awmf.org; lvr@g-ba.de
Betreff: WG: AWMF | Bitte um Stellungnahme | Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils)

Sehr geehrte Damen und Herren,

anhängend erhalten Sie die Unterlagen zu folgendem Verfahren: Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) (5 Anlagen).

Wir bitten Sie, die Original-Mail (unten) und das Anschreiben in der Anlage zu lesen und Ihre Antwort an den G-BA (lvr@g-ba.de<<mailto:lvr@g-ba.de>>) und in Kopie (CC) auch an die AWMF-Geschäftsstelle: (st-gba@awmf.org<<mailto:st-gba@awmf.org>>) zu senden - Danke!

Der Abgabetermin für eine Stellungnahme beim Gemeinsamen Bundesausschuss ist der 26. Juli 2018.

Bitte beachten Sie, dass die beigefügten Dokumente vertraulich behandelt werden müssen - die abgegebenen Stellungnahmen werden vom G-BA im Rahmen seines Abschlussberichtes veröffentlicht.

Für den Versand wurde folgender Verteiler gewählt:

Vom G-BA vorgeschlagen:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Zusätzlich angeschriebene Fachgesellschaften:

DGf Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
DGf Rehabilitationswissenschaften (DGRW)
DGf Biomedizinische Technik im VDE
Dt. Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)
DGf Endoskopie & bildgeb. Verfahren (DGE-BV)

Freundliche Grüße

Sabine Erstling
Informationswissenschaftlerin

AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
Leitung: Prof. Dr. Ina B. Kopp
c/o Philipps-Universität
Karl-von-Frisch-Str. 1
35043 Marburg

AWMF e.V. - Geschäftsstelle
Birkenstrasse 67
10559 Berlin

e-mail: erstling@awmf.org<<mailto:erstling@awmf.org>>

Von: Jugel, Antje <Antje.Jugel@g-ba.de>
Gesendet: Donnerstag, 28. Juni 2018 13:26
An: st-gba@awmf.org
Cc: lvr@g-ba.de
Betreff: AWMF | Bitte um Stellungnahme | Änderung der KHMe-RL: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils)

Sehr geehrte Damen und Herren,
anhängend erhalten Sie die Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren für eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung zur ‚Bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Spiralen (Coils) beim schweren Lungenemphysem‘.
Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und bedanken uns für Ihre Bemühungen im Voraus.
Mit freundlichen Grüßen

i. A. Antje Jugel
Sachbearbeiterin
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystrasse 8
D-10623 Berlin

Telefon: +49 30 275838-432
Telefax: +49 30 275838-405
E-Mail: antje.jugel@g-ba.de<<mailto:antje.jugel@g-ba.de>>
Internet: <http://www.g-ba.de><<http://www.g-ba.de>>

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.



**Stellungnahme zur Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR)
mittels Ventilen beim schweren Lungenemphysem**

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik	
14.06.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
Seite 10, Absatz 3: Entscheidend für die Indikationsstellung einer Ventiltherapie sei aber vor allem die Fissurintegrität, während das Verteilungsmuster des Lungenemphysems eine geringere Bedeutung hätte. Die Diagnostik vor Indikationsstellung solle mittels quantitativer Computertomografie erfolgen. Die Wertigkeit der bronchoskopischen Messung der Kollateralventilation wurde von den Experten uneinheitlich bewertet. Es sei aber hervorzuheben, dass die Diagnostik in diesem Bereich eine hohe Dynamik und ständige Weiterentwicklung aufweise.	Die quantitative Auswertung der Computertomographie spielt vor allem bei der Beurteilung der Verteilung eine wichtige Rolle. Die Emphysemverteilung ist aber weniger wichtig ist als die Begutachtung der Fissuren, welche entweder visuell oder mit Software-Unterstützung erfolgen kann. Eine Software-unterstützte Auswertung ist dennoch nicht zwingend erforderlich und wird auch nicht vergütet. Als einziges Qualitätsmerkmal bzw. Anforderung an Radiologie ist eine lückenlose CT-Darstellung des gesamten Thorax mit dünnen 1 mm Schichten und ebenfalls dünn-schichtig rekonstruierten Reformatierungen.
Seite 10, Absatz 4: Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik IN AUSNAHMEFÄLLEN teleradiologisch hinzugezogen oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet werden könne.	Die Begutachtung der CT Bilder durch die Teleradiologie darf nur in Ausnahmefällen erfolgen. Da die oben erwähnte Fissurintegrität nur von einem erfahrenen Thoraxradiologen begutachtet werden kann, muss die Wahl des Teleradiologen entsprechend auf die Kollegen mit dieser Expertise fallen. Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik beinhaltet keine CT-Fachkunde, die hier notwendig ist.

Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik	
18.07.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>In den zuvor erhaltenen Unterlagen zum Thema „Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen beim schweren Lungenemphysem“ wurde unter der Sektion „Tragende Gründe“ der unten stehender Text auf Seite 10 von der DRG AG Thoraxdiagnostik kommentiert – <i>siehe Stellungnahme vom 14.06.2018 in der Tabelle oben.</i></p> <p>In den jetzt vorliegenden Unterlagen gibt es in der Zusammenfassenden Dokumentation unter dem Punkt D-2 „Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem mittels Einlage von Ventilen“ ein Unterpunkt D-2.5.2 „Tragende Gründe“. Hier wurden die vorgeschlagenen Änderungen von der DRG nicht berücksichtigt.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>bislang keine wirksamen Therapieangebote zur Verfügung standen. Die COPD mit einem schweren Lungenemphysem sei in diesem Punkt vergleichbar mit einem onkologischen Krankheitsbild in einer Palliativsituation. Die Experten äußerten, dass für die bronchoskopischen Verfahren der LVR aufgrund der geringeren Invasivität zwar mehr Patientinnen und Patienten in Frage kämen als für die chirurgische LVR. Dennoch seien nicht mehr als 5% der Patientinnen und Patienten mit einer COPD überhaupt für eine bronchoskopische LVR geeignet.</p> <p>Die Experten betonten die hervorgehobene Bedeutung einer sorgfältig abgewogenen Indikationsstellung, welche für alle Verfahren der LVR gelte und wesentlich beeinflusse, ob der Nutzen der Methode die Nebenwirkungseffekte übertrifft. Die Experten wiesen darauf hin, dass die Grundbedingung für die LVR das Vorliegen von Emphysem und Überblähung sei und vor einer bronchoskopischen LVR sichergestellt sein müsse, dass konservative Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft seien und Kriterien wie etwa eine Rauchabstinenz vorlägen.</p> <p>Entscheidend für die Indikationsstellung einer Ventiltherapie sei aber vor allem die Fissurintegrität, während das Verteilungsmuster des Lungenemphysems eine geringere Bedeutung hätte. Die Diagnostik vor Indikationsstellung solle mittels quantitativer Computertomografie erfolgen. Die Wertigkeit der bronchoskopischen Messung der Kollateralventilation wurde von den Experten uneinheitlich bewertet. Es sei aber hervorzuheben, dass die Diagnostik in diesem Bereich eine hohe Dynamik und ständige Weiterentwicklung aufweise.</p> <p>Zum Aspekt der Indikationsstellung betonten die Experten ferner die Bedeutung klinischer Erfahrung aus verschiedenen Fachdisziplinen, die im Rahmen gemeinsamer Fallkonferenzen gebündelt werden könne. An diesen sollte ein Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit Interventionserfahrung sowie beispielsweise ein Facharzt oder eine Fachärztin für Thoraxchirurgie teilnehmen. Wichtig sei zudem die Einbindung radiologischer Expertise, wobei diese aufgrund der zunehmend spezialisierten Diagnostik teleradiologisch hinzugezogen oder durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie mit fachgebundener Zusatzweiterbildung Röntgendiagnostik gewährleistet werden könne.</p> <p>Die Experten wiesen darauf hin, dass bei einer Indikationsstellung für ein bronchoskopisches Verfahren in der Regel zunächst Ventile in Erwägung und erst im Falle einer Nichteignung der Patientin oder des Patienten andere Verfahren in Betracht gezogen werden sollten. Denn die Ventile böten die umfassendste Datenlage aller bronchoskopischen Verfahren und seien vor allem wegen ihrer Reversibilität zu bevorzugen. Zum einen gäbe es Non-Responder, bei denen die Ventile wieder entfernt werden könnten. Zum anderen komme es bei einigen Patientinnen oder Patienten, die mit Ventilen behandelt worden waren, im Laufe der Zeit zu einem Wirkverlust, so dass ein Ventilwechsel vorgenommen werden könne. Der Vorteil der Reversibilität bringe zwar auch unerwünschte Wirkungen wie Dislokationen mit sich, jedoch sei diese durch eine nochmalige bronchoskopische Platzierung in der Regel problemlos zu beheben. Die Ventiltherapie mache daher zum aktuellen Zeitpunkt den Großteil der bronchoskopischen LVR aus.</p> <p>Hinsichtlich der Unterschiede zwischen den beiden Ventiltypen EBV und IBV führten die Experten aus, dass keine Studien verfügbar seien, die einen direkten Vergleich der beiden Medizinprodukte zulassen. Beide würden aber im Rahmen der unilateralen okkludierenden Behandlungsstrategie ein vergleichbares Wirkprinzip aufweisen. Es gebe zwar Unterschiede im Aufbau der verschiedenen Ventile, diese hätten jedoch keine Auswirkungen auf den</p> </div>	<p>s.o.</p>



Stellungnahme zu ‚Bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem‘

IGES Institut GmbH für PulmonX Corporation																																																								
20.07.2018																																																								
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung																																																							
<p>Wir akzeptieren den vorliegenden Beschlussentwurf mit der in den „Tragenden Gründen“ genannten Begründungsalternative (Position DKG/KBV/PatV):</p> <p>„In der Gesamtbewertung stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Methode zwar noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, weil sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass bei bestimmten Patientinnen und Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können oder sie zu einer Optimierung der Behandlung führen kann“ sowie im Abschnitt 3.6. formulierten Gesamtabwägung:</p>	<p>Der OPS Kode 5-339.8 - Einlegen von endobronchialen Nitinolspiralen, bronchoskopisch – mit seinen Detailkodes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-339.80 1 bis 2 Nitinolspiralen • 5-339.81 3 bis 4 Nitinolspiralen • 5-339.82 5 bis 6 Nitinolspiralen • 5-339.83 7 bis 8 Nitinolspiralen • 5-339.84 9 bis 10 Nitinolspiralen • 5-339.85 11 bis 12 Nitinolspiralen • 5-339.86 13 bis 14 Nitinolspiralen • 5-339.87 15 bis 16 Nitinolspiralen • 5-339.88 17 oder mehr Nitinolspiralen <p>wurde in den letzten Jahren - also während der Laufzeit des hier in Frage stehenden Methodenbewertungsverfahrens – bereits in der klinischen Routineversorgung vielfach eingesetzt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>OPS</th> <th>2016</th> <th>2015</th> <th>2014</th> <th>2013</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5-339.80</td> <td>19</td> <td>32</td> <td>24</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>5-339.81</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>5-339.82</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>5-339.83</td> <td>18</td> <td>26</td> <td>34</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>5-339.84</td> <td>504</td> <td>708</td> <td>840</td> <td>772</td> </tr> <tr> <td>5-339.85</td> <td>155</td> <td>199</td> <td>135</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>5-339.86</td> <td>31</td> <td>43</td> <td>21</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5-339.87</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>16</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5-339.88</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Summe</td> <td>735</td> <td>1 023</td> <td>1 081</td> <td>883</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quellen: Statistisches Bundesamt H 1 – Gesundheit. DRG-Statistik 2013- 2016: Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Operationen und Prozeduren bis zum kodierbaren Endpunkt</p> <p>Die Behandlungsmethode wurde bereits seit 2011 als NUB mit Status 1 im InEK-Katalog aufgenommen und in 2017 durch die Selbstverwaltung als Zusatzentgelt (ZE2017—136: Einlegen von endobronchialen Nitinolspiralen) in das DRG-System integriert.</p> <p>Die folgende Tabelle gibt über den NUB-Status Auskunft:</p>	OPS	2016	2015	2014	2013	5-339.80	19	32	24	25	5-339.81	1	4	1	3	5-339.82	4	10	4	25	5-339.83	18	26	34	27	5-339.84	504	708	840	772	5-339.85	155	199	135	31	5-339.86	31	43	21	0	5-339.87	3	1	16	0	5-339.88	0	0	6	0	Summe	735	1 023	1 081	883
OPS	2016	2015	2014	2013																																																				
5-339.80	19	32	24	25																																																				
5-339.81	1	4	1	3																																																				
5-339.82	4	10	4	25																																																				
5-339.83	18	26	34	27																																																				
5-339.84	504	708	840	772																																																				
5-339.85	155	199	135	31																																																				
5-339.86	31	43	21	0																																																				
5-339.87	3	1	16	0																																																				
5-339.88	0	0	6	0																																																				
Summe	735	1 023	1 081	883																																																				

20.07.2018

„Im Ergebnis des umfassenden Abwägungs-prozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der bronchoskopischen LVR mittels Einlage von Spiralen (Coils) bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungen-emphysem, deren Symptome nach Ausschöpfung medikamentöser und anderer nicht-invasiver Therapien nicht oder nur noch unzureichend beeinflusst werden können, noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.“

lfd Nr	Jahr	Verfahren	Status	Anzahl beantragende KH
35	2016	LVR durch Einlage von Coils	1	220
32	2015	LVR durch Einlage von Coils	1	199
34	2014	LVR durch Einlage von Coils	1	187
26	2013	LVR durch Einlage von Coils	1	163
41	2012	LVR durch Einlage von Coils	1	50
47	2011	LVR durch Einlage von Coils	1	8

Einen Ausschluss dieser Behandlungsmethode – weil sie „schädlich oder unwirksam“ sei, hat der G-BA während des 5-jährigen Bewertungsverfahrens nicht beschlossen und auch jetzt augenscheinlich nicht in Erwägung gezogen.

Im jüngsten vorgelegten Teilbeschluss des G-BA zur LVR-Operation wird dagegen der Hinweis gegeben: „Die therapeutischen Optionen für Patienten mit einem fortgeschrittenen LE sind begrenzt. Bei ungenügendem Ansprechen auf medikamentöse und andere nicht-invasive therapeutische Maßnahmen kommen neben einer Fortführung dieser Therapiemaßnahmen je nach Indikation lediglich die verschiedenen Verfahren der LVR (chirurgisch oder bronchoskopisch) und, als Ultima ratio, die Lungentransplantation in Frage.“ Dieser Formulierung ist jedenfalls nicht zu entnehmen, dass die Behandlung mit Coils hierin nicht eingeschlossen wäre.

Unstreitig ist somit aus den o.g. Gründen neben der Ventilimplantation nach unserer Auffassung auch die Behandlung mit Coils eine in die Krankenhausversorgung in relevanten Größenordnungen bereits eingeführte Behandlungsalternative, die - wenn „ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist“ - in der Begründung der Aussetzung der Bewertung explizit mit dem Votum eines positiven Potenzials gekennzeichnet sein sollte.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

IGES Institut GmbH für PulmonX Corporation		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27. September 2018 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen und mittels Einlage von Coils beim schweren Lungenemphysem

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Oktober 2018
von 11:00 Uhr bis 11:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes Medizintechnologie e. V. (BVMed)**:

Herr Dr. Christian Stallberg

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Ralf Eberhardt

Herr Prof. Dr. Martin Hetzel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **OLYMPUS Deutschland GmbH (Olympus)**:

Frau Britta Liebold

Frau Julia Schlette

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PneumRx GmbH**:

Frau Christina Rott

Herr Dr. Carsten Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **PulmonX** (im Verfahren vertreten durch IGES Institut):

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting

Herr Jerome Erath

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Uptake Medical Technology Inc.** (im Verfahren vertreten durch Dr. Hans-Joachim Lau – MedDevConsult):

Herr Dr. Hans-Joachim Lau

Herr Dr. Christian Rumpf

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Einen schönen guten Morgen! Ich darf Sie im Namen aller hier ganz herzlich zu der mündlichen Anhörung zur Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem zum einen mittels bronchoskopischer Lungenvolumenreduktion mittels Einlage von Ventilen und zum anderen mittels Einlage von Spiralen respektive Coils begrüßen. Vielen Dank erst einmal für die Abgabe der schriftlichen Stellungnahmen, vielen Dank, dass Sie unserer Einladung zu einer mündlichen Anhörung gefolgt sind.

Ich habe ein paar formale Vorbemerkungen zu machen. Wir erstellen von der mündlichen Anhörung ein Wortprotokoll, das hinterher auch veröffentlicht wird. Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, bitte ich Sie um ein Handzeichen. – Wenn das nicht der Fall ist, folgt daraus die nächste Bitte, nämlich für unsere Stenografin, dass Sie jeweils, bevor Sie Ihren Beitrag leisten, kurz Ihren Namen sagen, damit wir das dann entsprechend zuordnen können.

Zum anderen habe ich einen Verfahrensvorschlag. Sie wissen, es handelt sich um zwei Interventionen und auch um zwei voneinander divergierende Beschlusssentwürfe. Es sind also von daher zwei getrennte Verfahren jetzt auch in unserem Sinne. Da Sie nicht alle zu beiden Themen schriftliche Stellungnahmen abgegeben haben, ist meine Bitte, dass Sie sich tatsächlich zu denjenigen Themen mündlich äußern, zu denen Sie auch eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben.

Ich würde Sie jetzt einzeln begrüßen und dann auch noch einmal sagen, zu welchem Thema Ihrerseits eine schriftliche Stellungnahme eingegangen ist.

Ich begrüße Herrn Dr. Stallberg vom Bundesverband der Medizintechnologie. Sie haben eine Stellungnahme zu den Coils abgegeben. Korrekt?

Herr Dr. Stallberg (BVMed): Das ist korrekt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wunderbar. – Weiter begrüße ich als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herrn Professor Eberhardt und Herrn Professor Hetzel. Sie haben zu beiden Themen eine Stellungnahme abgegeben.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP): Ja, das ist korrekt. Wir haben beide gemeinsam die Stellungnahmen abgegeben, ich federführend für die Ventile, Herr Professor Hetzel federführend für die Coils.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Genau. Vielen Dank. – Für die Olympus Deutschland GmbH begrüße ich zum einen Frau Liebold und zum anderen Frau Schlette. Sie haben eine Stellungnahme zu den Ventilen abgegeben.

Frau Liebold (Olympus): Das ist korrekt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wunderbar. – Ferner begrüße ich Frau Rott und Herrn Dr. Schwenke für die Firma PneumRx GmbH. Sie haben sich zu beiden Themen geäußert.

Frau Rott (PneumRx): Ja, das ist korrekt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. – Dann begrüße ich die Vertreter der Firma PulmonX, Herrn Professor Kersting und Herrn Erath. Sie haben sich auch zu beiden Themen geäußert.

Herr Erath (PulmonX): Das ist korrekt, ja.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Schließlich begrüße ich die Vertreter von Uptake Medical Technology, Herrn Dr. Lau und Herrn Dr. Rumpf. Sie haben eine Stellungnahme zu den Ventilen abgegeben.

(Herr Dr. Lau nickt)

– Gut, vielen Dank. Dann können wir einsteigen. Wir haben maximal eine Stunde vorgesehen; wir hoffen, dass wir vielleicht etwas zügiger sein können.

Ich darf Ihnen an dieser Stelle versichern, dass wir Ihre schriftlichen Stellungnahmen umfangreich gewürdigt haben und es auch zu Änderungen der Beschlussentwürfe gekommen ist. Das wird vielleicht in der Anhörung dann noch einmal deutlich. Wir haben also Teile Ihrer Argumentation so übernommen, dass sich Änderungen der Beschlussentwürfe ergeben haben.

Wir würden nun mit der Anhörung beginnen. Diese kleine Vorbemerkung von mir war dahingehend gedacht, dass Sie jetzt nicht alles das wiederholen müssen, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme schon geäußert haben, sondern vielleicht auf einige wesentliche Punkte fokussieren.

Ich habe mir überlegt, da heute nur eine wissenschaftliche Fachgesellschaft vertreten ist, dass wir mit ihr anfangen. Zudem ist mein Vorschlag, dass wir mit dem Thema Ventile beginnen. Das wäre Herr Professor Eberhardt, wenn ich das richtig sehe. – Dann haben Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP): Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung.

Sie haben meine Stellungnahmen zu den Entwürfen gelesen, insbesondere zur Ventiltherapie bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, die sich seit Jahren mit diesem Thema und dieser Technik beschäftigt, bestätigt mittlerweile, dass die ausreichende Evidenz vorhanden ist, dass die Therapie für die Patienten etwas bringt, dass sie etwas Positives ist, was die Lebensqualität und Belastbarkeit der Patienten verbessert. Das konnten wir in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien nachweisen. Wir können mittlerweile mit der Heidelberger Kohorte – wir machen das seit mehr als zwölf Jahren in Heidelberg – nachweisen, dass, wenn wir erfolgreich sind, diese Erfolge nicht nur die Symptomatik betreffen, sondern wir auch – das ist mittlerweile publiziert – das Überleben der Patienten verbessern können. Insofern sehe ich eine ganz klare Indikation, dass die Ventiltherapie für Patienten mit einem schweren Lungenemphysem bei maximaler medikamentöser Vortherapie ohne ausreichenden Benefit etwas ist, was wir den Patienten nicht vorenthalten können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Wer möchte zu den Ventilen weitermachen?

Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX): Zuerst einmal haben wir den Beschlussentwurf, der für die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung vorgelegt wurde, sehr begrüßt. Noch nicht ganz verstanden haben wir, ob sich dieser Beschlussentwurf nach Ihren Worten, Frau Vorsitzende, bezüglich der Ventile geändert hat oder nicht; das konnten wir Ihrer Äußerung nicht entnehmen. Wir sind erst einmal davon ausgegangen, dass dieser Beschlussentwurf, so wie er uns jetzt vorliegt, auch steht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das ist korrekt.

Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX): Danke schön. – Wir haben im weiteren Verlauf bereits die Fachexperten gehört, die eben darauf abhoben, dass es bisher keine wirksamen Therapieangebote für bestimmte Patientengruppen gab, und die deshalb begrüßten, dass die bronchoskopische LVR als GKV-

Methode eingeführt wird. Wir haben sodann in der Gesamtbewertung aufgenommen, dass der G-BA selber den Nutzen dieser Methode bestätigt hat.

Im Nachgang dazu und teilweise parallel zu der schriftlichen Anhörung möchte ich jetzt noch einige Dinge sagen, die sich ergeben haben. Zunächst einmal hat es – das ist von vielen nicht wahrgenommen worden – im März noch einmal einen Cochrane-Review gegeben, in dem die Ergebnisse von fünf RCTs und 703 Patientinnen und Patienten, von denen 433 mit endobronchialen Ventilen behandelt worden sind, berücksichtigt wurden. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit der Ventilimplantation sowohl für die vordefinierte Minimal important clinical Differences als auch für statistisch signifikante Ergebnisse, die dort angesprochen wurden, gegeben ist.

Das ist auch in die Entscheidung des NICE vom Dezember 2017 eingeflossen, die entsprechend die Ventilimplantation in den Katalog für Großbritannien aufgenommen hat. Am 29. Juni, also praktisch mit Ablauf der Frist für die schriftlichen Stellungnahmen, hat die FDA das Zephyr-Ventil zur Behandlung des schweren Emphysems in ihren Leistungskatalog oder Bewertungskatalog aufgenommen. Damit kann man sagen, dass die Ventile das erste minimalinvasive Medizinprodukt sind, das in den USA zur Behandlung von Patienten mit schwerem Emphysem zugelassen wurde.

Wir haben auch zu den Ergebnissen der LIBERATE-Studie bereits Stellung genommen. In den ersten Vorträgen wurde ja noch gesagt, dass nur Sechs-Monats-Ergebnisse vorliegen. Wir kennen jetzt seit der Publikation von Criner Zwölf-Monats-Ergebnisse, die erschienen sind und unserer Meinung nach in die Tragenden Gründe im Sinne einer Änderung der Formulierung, die sich dort fand, eingeführt werden müssten.

Als Addendum möchten wir noch auf eine Studie hinweisen, die jetzt in *Respiration* veröffentlicht wurde. Gompelmann et al. haben über „Survival after endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema“ berichtet. Das ist kein RCT, aber es ist eine Längsschnittbetrachtung von Patienten, Ergebnisse von 2005 bis 2013; 449 Emphysempatienten wurden hier untersucht. Ohne jetzt auf Details einzugehen, kommt diese Studie zu der Schlussfolgerung, die Lobaratelektase nach endoskopischer Ventiltherapie ist mit einem Überlebensvorteil assoziiert. Meines Erachtens ist das noch einmal ein ganz wichtiger Hinweis in Bezug auf die Fragen, wie es eigentlich mit Langzeitergebnissen in der Behandlung von Patienten mit Ventilen aussieht, die ja im Rahmen dieses Methodenbewertungsverfahrens auch vonseiten des IQWiG immer infrage standen. – Danke schön.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die präzise Stellungnahme. – Wer möchte zum Thema Ventile fortfahren? – Ja, Frau Rott.

Frau Rott (PneumRx): Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir möchten als Mitbewerber nur in gebotener Kürze drei Aspekte hervorheben.

Zum einen begrüßen wir die Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses, dass mit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Ventilen erstmals eine Therapieoption für Patientinnen und Patienten angeboten wird, für die bislang keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen und die sich trotz optimaler medikamentöser Versorgung mit einer stetigen Verschlechterung ihres Gesamtzustandes und einer stark eingeschränkten Lebensqualität konfrontiert sehen. Dies ist eine Versorgungslücke, die es unbedingt zu schließen gilt.

Wir möchten aber hervorheben, dass durch die Aufnahme dieser Methode in die Regelversorgung nur einem Teil der heute unterversorgten Patienten geholfen werden kann. Insbesondere für Patienten mit kollateraler Ventilation, die sich für eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen nicht eignen, besteht die Versorgungslücke somit fort, soweit eben nicht weitere Behandlungsoptionen zur

Verfügung stehen. Als mögliche Behandlungsalternative kommt unter anderem die Implantation von Coils in Betracht. Coils und Ventile sind als komplementäre Methoden zu begreifen, um gemeinsam die Patientenversorgung sicherzustellen.

Schließlich möchten wir die Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur hinreichenden Evidenz für diese Methode nicht infrage stellen. Aus unserer Sicht ist dieser Schluss jedoch maßgeblich aufgrund der Qualität der Studien zu ziehen und nicht allein mit einem Hauptaugenmerk auf die schlichte Anzahl der einbezogenen Patienten. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Wer möchte fortfahren? Ich hätte zu den Ventilen zum Beispiel noch die Firma Uptake.

Herr Dr. Lau (Uptake): Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Firma Uptake ebenso wie die Firma PneumRx sind Mitbewerber zu den Verfahren der Ventile. Die Firma Uptake hat das Verfahren der bronchoskopischen Dampfablation entwickelt. Wie eben schon ausgeführt, sehen auch wir nur eine Patientengruppe, die nicht von den Ventilen profitiert; das sind die Patienten mit kollateraler Ventilation. Zu dieser Patientengruppe haben wir uns in der schriftlichen Stellungnahme geäußert. Es war mehr als Frage gedacht, ob man die Anwendung dieser Methode im Krankenhaus auf eine Patientengruppe einschränken sollte, die wirklich von dieser Ventilmethode profitiert, zum Beispiel durch den Zusatz „Für Patienten ohne kollaterale Ventilation“. Das war unser Gedanke zu diesem Thema. Ansonsten möchte ich dem nichts mehr hinzufügen.

Wir glauben ebenfalls, dass es im Interesse dieser schwerkranken Patienten ist, möglichst viele alternative Behandlungsmethoden anzubieten, die zielgerichtet für diese Patienten zur Verfügung gestellt werden können. Insofern begrüßen wir, dass das Verfahren schon so weit gediehen ist. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank Ihnen. – Wenn ich meiner Liste folge, hätte ich dann noch die Firma Olympus. – Frau Liebold.

Frau Liebold (Olympus Deutschland): Frau Vorsitzende, vielen Dank für die Einladung zur Anhörung. – Wir möchten nur noch einmal betonen, dass neben der Behandlung die sorgfältige Patientenselektion ausschlaggebend ist. Ich glaube, die Vorredner haben schon klar dargestellt, dass bereits viele Studien vorhanden sind; das ist schon aufgenommen. Deswegen möchte ich dem gar nicht mehr viel hinzufügen, sondern die Zeit sparen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank in diesem Fall für die Rücksichtnahme und Beschränkung. – Jetzt die Frage an die Bänke: Möchten Sie die Diskussion zu den Ventilen jetzt?

(Zuruf: Zusammen mit den Coils!)

– Zusammen?

(Ein Vertreter der Patientenvertretung meldet sich zu Wort)

– Okay.

PatV: Wir haben ja auch in der Expertenanhörung sehr ausführlich diskutiert, wie die Indikationsstellung ist. Zudem haben wir die Aussage des aktuellen Präsidenten der ERS, dass von circa 360.000 schwersterkrankten COPD-Patienten geschätzt 10.000 bis 15.000 für diese Maßnahmen infrage kommen. Wie sehen Sie, die klinischen Experten, dies?

Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP): Ich stimme den Aussagen des ERS-Präsidenten zu. Die Therapie mit Ventilen ist eine interventionelle Therapie für hoch selektionierte Patienten, für Patienten, die ein

schweres Lungenemphysem haben, die eine fehlende Kollateralventilation haben, also keine Belüftung durch die Hintertür, die diesen Ventileffekt aufhebt, und die maximal medikamentös therapiert sind, Patienten, für die es keine anderen Therapieoptionen gibt. Ich betone hier noch einmal: Die pulmonale Rehabilitation, die immer wieder gefordert wird, ist bei diesen Patienten kaum möglich, weil sie nicht in der Lage sind, die wenigen Meter von hier bis zur Tür zu gehen, ohne anzuhalten. Eine solche Rehabilitationsmaßnahme ergäbe dann Sinn, wenn eine Therapie erfolgreich war, um die Patienten wieder aufzubauen.

Also noch einmal: Zur Einschränkung der maximalen medikamentösen Therapie würde ich die pulmonale Rehabilitation ausschließen wollen. Ansonsten ist es, wie gesagt, eine hoch selektionierte Patientengruppe, und den Zahlen, die der ERS-Präsident vorgegeben hat, würde ich zustimmen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ist die Frage beantwortet?

PatV: Wie sehen Sie im Nachgang die hier angewandte Diagnostik? Sind Sie der Meinung, dass hier ein Board analog einem Tumorboard generell die Voraussetzung sein muss, das heißt, nicht der Durchführende alleine entscheiden kann, ob eine entsprechende Maßnahme durchgeführt wird, oder halten Sie das für fließend? – Die Frage richtet sich wieder an die klinischen Experten.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Herr Eberhardt, Ihr Nachbar hatte sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Sie haben vollkommen recht. Entscheidend für die richtige Auswahl der Patienten ist ein hohes Maß an Indikationsqualität. Die wissenschaftliche Fachgesellschaft, die DGP, hat in ihrer Stellungnahme vorgeschlagen, dass für die Zulassung der Patienten zur Behandlung auf Kosten der GKV mit diesen Methoden, mit Ventilen oder Coils, ein Emphysem-Board-Beschluss verpflichtend ist. Das heißt, dass Thoraxchirurg, erfahrener Radiologe und Interventioneller Pneumologe ihre Unterschrift unter eine Therapieempfehlung setzen. Wir sehen dadurch die Möglichkeit zur Sicherstellung von Indikationsqualität, die wir dem hohen Gremium als verpflichtende Auflage für die Zulassung dieser Methoden zur Erbringung in der Versorgungsmedizin zulasten der GKV empfehlen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank für das klare Statement. – Direkt dazu? – Ansonsten hätte ich eine Wortmeldung der KBV. – Nein; außerdem hatte sich zuvor noch Herr Kersting gemeldet.

Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX): Ich wollte ergänzen: Wir wissen ja aus den vorliegenden Zahlen des Statistischen Bundesamtes, dass etwa 1.500 Fälle pro Jahr gegenwärtig mit Ventilen und etwa 800 bis 1.000 Fälle – das schwankt etwas – mit der Methode Coils behandelt werden. Die Beschränkung gegenüber den 10.000 bis 15.000 Fällen, den von Herrn Welte genannten Menschen, die dafür infrage kommen, rührt sicherlich daher, dass die Methode nicht angewandt werden konnte, weil sie nicht vergütet wurde, weil sie nicht umfassend, sondern nur in speziellen Situationen eingeführt wurde. Es wird sicherlich eine Ausweitung geben; aber ich glaube, alle Beteiligten sind sich einig, dass aufgrund der auch von der DGP genannten strengen Indikationsstellung und der Vorauswahlen, die getroffen werden müssen, diese Zahl, die von dem Vorsitzenden in der Expertenanhörung genannt wurde, doch eher zu hoch gegriffen erscheint.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Wäre die Frage damit beantwortet, Patientenvertretung? – Dann würde ich weitergeben.

PatV: Ich habe eine Nachfrage. Trotz sorgfältigster Diagnostik und Klärung der Indikationsstellung durch ein hier beschriebenes Board – wir sind sehr dankbar, dass hier eine klare Stellungnahme dafür

erfolgt – ist mir doch bekannt geworden, dass Patienten, die hiermit behandelt wurden, auch in Ihren Kliniken, hinterher nicht nur mit Komplikationen, sondern auch mit einer klinischen Verschlechterung zu tun hatten. Wie sehen Sie angesichts dessen die Erfolgsraten für die beiden Verfahren?

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Herr Kollege, ich nehme zu diesem Punkt für die Coils Stellung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Können wir das später machen? – Bitte zunächst Herr Eberhardt zu den Ventilen.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP): Ich würde dann zu den Ventilen Stellung nehmen, basierend auf unserer jetzt zwölf- oder dreizehnjährigen Erfahrung mit fast 1 000 Patienten in Heidelberg: Es ist natürlich richtig, dass nicht alle Patienten davon profitieren. Wir haben in den letzten Jahren schwer daran gearbeitet, die Patientenselektion durch ausreichende Tests zu verbessern. Wenn man die Studien betrachtet, dann wird immer die Responderrate angegeben; sie liegt ungefähr zwischen 60 und 70 Prozent.

Man muss nicht in allen Parametern profitieren, um im klinischen Alltag eine Verbesserung zu spüren. Patienten, die beispielsweise durch andere Komorbiditäten oder Erkrankungen in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, werden möglicherweise im 6-Minuten-Gehtest nicht besser, aber in der Lungenfunktion oder in der Lebensqualität. Eine Responderrate von 60 bis 70 Prozent kann man anhand der Studienlage zugrunde legen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann gebe ich das Wort jetzt an die KBV.

KBV: Beide Methoden, mit denen wir uns heute befassen, haben als Indikation die Behandlung des schweren Lungenemphysems. Ich darf einmal aus den Tragenden Gründen zitieren: „Es gibt jedoch bislang keine international bzw. allgemeingültig festgelegten Kriterien, anhand derer sich das schwere vom nicht schweren Lungenemphysem unterscheiden lässt.“ Hängt die Entscheidung, ob der Patient behandelt wird, nun davon ab, wohin er geht, oder gibt es doch irgendwelche irgendwo fixierten Kriterien dafür?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Hetzel.

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Sie sprechen einen wissenschaftlich sehr interessanten Punkt an. In der Tat ist die Methode der Wahl zur Bestimmung des Schweregrades eines Lungenemphysems die CT-Radiologie. Auf diesem Gebiet ist sehr viel wissenschaftliche Aktivität im Gange, und führende Radiologen können heute auch das schwere Emphysem CT-radiologisch klar quantifizieren.

Was in den zurückliegend durchgeführten wissenschaftlichen Studien, die Grundlage der heutigen Anhörung sind, wurden die funktionellen Auswirkungen des Lungenemphysems gemessen, und der entscheidende Parameter dabei ist die Höhe des Residualvolumens, diejenige Luftmenge, die ein Patient nicht ausatmen kann. Das ist die funktionelle Konsequenz des Lungenemphysems, und da besteht in den wissenschaftlichen Fachgesellschaften Einigkeit, was „schwer“ ist: Ein Residualvolumen über 175 Prozent vom Soll ist ein schweres Lungenemphysem, ein Residualvolumen über 225 Prozent vom Soll ist ein sehr schweres Lungenemphysem. Wir messen auf dem Umweg der funktionellen Auswirkungen den Schweregrad des Lungenemphysems.

Noch ergänzend: Lungenemphysem ist definitionsgemäß Lungengewebsverlust, eine irreversible Erkrankung, die durch keinerlei pharmakologische Methoden behandelbar ist und deswegen diese Patienten in eine palliative Situation bringt. Die Erkrankung schreitet mehr oder weniger schnell fort, und diese Patienten sind in Analogie zu Patienten mit onkologischen Erkrankungen in palliativer Situation

zu betrachten, bei denen bekanntermaßen der Lebensqualitätsaspekt im Vordergrund steht. – Vielen Dank.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ist die Frage beantwortet? – Wenn jetzt keine weiteren Fragen bestehen – wir können das ja jederzeit ganz am Ende noch einmal aufgreifen –, würde ich jetzt für das nächste Beratungsthema, nämlich die Einlage von Spiralen (Coils) die Runde eröffnen und würde dann genauso wie eben auch wieder mit der Fachgesellschaft beginnen wollen. – Das wären dann wohl Sie, Herr Hetzel.

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Ich möchte kurz zusammenfassend die wissenschaftliche Evidenzlage zur Behandlung des Patienten mit schwerem Lungenemphysem mit Spiralen darstellen.

Es wurden etwa 450 Patienten in drei randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Beobachtungsdauer von drei bis zwölf Monaten untersucht. In all diesen drei Studien wurde Wirksamkeit für den primären Endpunkt „Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit“ mit statistischer Signifikanz nachgewiesen. Auch der sekundäre Endpunkt wurde in all diesen randomisierten, kontrollierten Studien mit statistischer Signifikanz nachgewiesen: Die Methode wirkt positiv auf die Lebensqualität der Patienten. Besonders in Bezug auf die Lebensqualität war die nachgewiesene Wirksamkeit auch klinisch bedeutsam.

Die Bewertungen dieser drei randomisierten, kontrollierten Studien mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin haben ihren Niederschlag im GOLD-Bericht der Jahre 2017 und 2018 gefunden. In diesen Berichten sind die Methoden Ventiltherapie und Coiltherapie im gleichen Satz für die Therapie der Patienten mit schwerem Lungenemphysem aufgenommen worden. Im Januar dieses Jahres wurde in Deutschland eine AWMF-S2k-Leitlinie publiziert, die einen sehr stringenten Algorithmus für die Therapie von Patienten mit sehr schwerem Lungenemphysem vorgibt. Da ist insbesondere ausgewiesen, dass die Patienten mit sehr schwerem Lungenemphysem, ausgewiesen durch ein Residualvolumen über 225 Prozent vom Soll, einen Nutzen von der Therapie in Bezug auf körperliche Leistungsfähigkeit haben, und auch das IQWiG hat das so festgestellt. Ebenso wurden Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität in diesen randomisierten, kontrollierten Studien gefunden.

Deshalb schlägt die wissenschaftliche Fachgesellschaft vor, insbesondere für die Patienten mit einem Residualvolumen über 225 Prozent vom Soll, für die die etabliertere Therapie, die Ventiltherapie, wegen fehlender geschlossener Fissuren keine Option darstellt, den Nutzen festzustellen. Für die Patienten mit dem schweren – ich betone, nicht mit dem sehr schweren – Lungenemphysem geht die wissenschaftliche Fachgesellschaft mit dem Vorschlag des Gremiums konform, dass für die Patientengruppe zwischen 175 und 225 Prozent vom Soll auf das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkannt wird.

Wir bitten aber darum, dass in den Tragenden Gründen klargelegt wird, klargestellt wird, was das Gremium damit meint; denn die höchstrichterliche Rechtsprechung des Ersten Senates des BSG sagt, dass das Vorhandensein eines Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative derzeit nicht ausreicht, um eine Leistung zulasten der GKV auch im Einzelfall erbringen zu können.

Ich habe schon angesprochen, dass die DGP einen klaren und einfach nachprüfbaren Kriterienkatalog empfiehlt, welcher Voraussetzung für die Anwendung der Methoden zur Qualitätssicherung sein soll. Über Indikationsqualität und das Emphysem-Board haben wir schon gesprochen. Bezüglich der Prozessqualität ist es uns auch ein wichtiges Anliegen, dass nur entsprechend qualifizierte Einrichtungen – hinzugesetzt sei, im Zeitalter der Ökonomisierung der Medizin – diese Methoden anwenden können, und haben deshalb vorgeschlagen, dass sowohl Ventile als auch Coils nur dann anzuwenden sind, wenn in den Einrichtungen über 24 Stunden an sieben Tagen in der Woche die Möglichkeit zu einer

Notfallendoskopie besteht, des Weiteren, dass über 24 Stunden an sieben Tage die Woche die Möglichkeit zur Anlage einer Thoraxdrainage besteht und dass der Patient bei Auftreten einer Komplikation jederzeit auf die Intensivstation aufgenommen werden kann.

So glauben wir nicht nur Qualität, bezogen auf den Prozess, sicherstellen zu können, sondern auch ausschließen zu können, dass die Methoden jetzt erdrutschartig an jeder Einrichtung, wo ein Bronchoskop bedient wird, zur Anwendung kommen können. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die klare Positionierung. Da ich vorhin schon sagte, dass wir Teile geändert haben und den ersten Beschlussentwurf nicht geändert haben, kann ich sagen: Wir haben das sehr wohlwollend geprüft. – Vielleicht nehmen Sie das einfach einmal so hin. – Dann gebe ich jetzt an Herrn Dr. Stallberg vom BVMed weiter. Sie hatten noch gar nicht die Chance, sich zu äußern.

Herr Dr. Stallberg (BVMed): Vielen Dank, Frau Dr. Lelgemann, dass Sie mir das Wort erteilen. – Ich bin Rechtsanwalt und heute in Vertretung des BVMed bei Ihnen.

Der BVMed begrüßt natürlich ausdrücklich, dass zwei seiner Mitgliedsunternehmen und die Methoden, die die beiden Unternehmen vertreiben, hier bewertet werden. Es ist jetzt festzustellen, dass bisher bei den Entwürfen, die uns vorliegen, zu sehen ist, dass erfreulicherweise der Einsatz von Ventilen dauerhaft in die stationäre Versorgung übernommen werden soll; dies begrüßt der BVMed ausdrücklich.

Es ist allerdings so, dass in dem uns bisher vorgelegten Entwurf bei den Coils vorgesehen ist, dass vollständig eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens vorgesehen ist. Sie hatten schon angedeutet, Frau Dr. Lelgemann, dass da womöglich eine Differenzierung stattgefunden hat. Ich stütze mich jetzt erst einmal auf den Entwurf, der mir gerade vorliegt, worin eine vollständige Aussetzung vorgesehen ist, und begrenze mich in Vertretung des BVMed wirklich auf zwei oder drei ausschließlich juristische Punkte; denn es geht jetzt hier nicht darum, dass der BVMed zu den medizinisch-technischen Dingen Stellung nehmen möchte.

Uns ist in juristischer Hinsicht wichtig, dass berücksichtigt wird, dass im Grunde genommen eine Aussetzung nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses immer davon ausgeht, dass sie nicht dazu führt, dass die Kosten für die Anwendung einer Methode nicht mehr erstattet werden können. Im Grunde genommen möchte man den Status quo durch die Aussetzung bewahren und das Ganze erst einmal auf Eis legen. Es soll aber weiter in dem Leistungskatalog der GKV enthalten sein.

Das heißt, der BVMed setzt sich dafür ein, dass auch hier darauf geachtet wird, dass durch die Aussetzung nicht vollendete Fakten geschaffen werden und die Coils als Methode nicht mehr erstattet werden könnten. Das sorgt aber derzeit – Herr Professor Hetzel hatte es schon erwähnt – vor dem Hintergrund der aktuellen Rechtsprechung des Ersten Senats für bestimmte Fragen und Verwerfungen. Bekanntlich hat eben am 24. April 2018 der Erste Senat eine Entscheidung getroffen, die viele in Deutschland ratlos zurücklässt. Der Erste Senat hat entschieden, dass angeblich keine Potenzialeleistungen mehr in Deutschland bezahlt werden dürfen; so kann man die Entscheidung lesen.

Meines Erachtens sind sich viele darüber einig, dass dies im Grunde genommen nicht dem Willen des Gesetzgebers entspricht. Ob alles das, was der Erste Senat gemacht hat, in juristischer Hinsicht sauber ist, mag noch einmal dahinstehen. Aber der Wille des Gesetzgebers war, so denken wir, eindeutig.

Das führt für den BVMed zu folgenden Schlussfolgerungen: Im Falle einer Aussetzung meint der BVMed, dass es sich hier für den Gemeinsamen Bundesausschuss empfehlen würde, in den Tragenden Gründen darauf hinzuweisen, dass dann, wenn ein Potenzial für die Methode festgestellt wird, sich dies nicht auf die Erstattungsfähigkeit negativ auswirken würde; so sieht es ja auch § 137c Abs. 3 vor.

Das ist auf den ersten Blick sicherlich eine ungewöhnliche Maßnahme; dies ist aber der Situation geschuldet, in der wir gerade stecken. Wir halten sie für notwendig. Man darf nicht vergessen: Der Ausschuss ist Normgeber. Er hat als Normgeber eine besondere Verantwortung auch dafür, dass die Versorgung der Versicherten gesetzeskonform erfolgt, und er kann dazu beitragen; denn seine Beschlüsse sind auch für die Krankenkassen nach § 91 Abs. 6 verbindlich. Insofern wird eine solche Klarstellung nach unserem Dafürhalten dazu beitragen, dass auch zukünftig dann, wenn der Bundesausschuss eine Potenzialfeststellung für die Coils vornimmt, die Kassen weiterhin auch diese Methode, so sie denn medizinisch indiziert und zweckmäßig ist, bezahlen müssten. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann würde ich weitergeben. Wer möchte zum Thema Coils fortfahren? – Frau Rott.

Frau Rott (PneumRx): Die BLVR mittels Coils ist medizinisch erforderlich, um eine Versorgungslücke bei der Behandlung von Lungenemphysepatienten zu schließen. Soweit diese Patienten nicht für Ventile oder eine chirurgische Intervention infrage kommen, sind Coils die derzeit einzig verfügbare Behandlungsalternative. Wichtig ist anzumerken, dass Patienten aufgrund ihrer Komorbidität, Lungenanatomie und -morphologie meist nur für eines dieser Verfahren geeignet sind, nicht aber für mehrere. Also sind diese Methoden als komplementär und nicht als kompetitiv zu betrachten.

Um eine bestmögliche Patientenversorgung sicherzustellen, schlagen wir eine Differenzierung der Patientenpopulation anhand des Residualvolumens vor. Es wurden bereits ausreichend Daten publiziert, um die Erforderlichkeit der Methode für die Patientenpopulation mit einem Residualvolumen von mehr als 225 Prozent vom Soll – die RV-225-Gruppe, könnte man sagen – festzustellen. Für diese Patientenpopulation hat das IQWiG einen Beleg und zwei Hinweise für einen Nutzen im Hinblick auf die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, der Lebensqualität und der Verringerung der Atemnot festgestellt. Diese Feststellung beruht auf drei randomisierten, kontrollierten Studien und einer Metaanalyse aus zwei dieser Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten.

Die Autoren aller dieser Studien attestieren der Methode ein akzeptables Sicherheitsprofil. Somit entspricht diese Datenlage für Patienten mit einem RV größer 225 dem höchsten Evidenzlevel in Kombination mit der höchsten Aussagesicherheit. Wir schlagen daher vor, die Methode für Patienten mit einem Residualvolumen von mehr als 225 Prozent vom Soll als erforderliche Behandlungsmethode im Krankenhaus in die entsprechende Richtlinie aufzunehmen. Eine Aussetzung der Methodenbewertung wird auf Patienten mit einem Residualvolumen von weniger als 225 Prozent vom Soll beschränkt. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die nochmalige Klarstellung. – Dann kommen wir jetzt zur Diskussion. Wer möchte sich äußern?

Herr Dr. Rumpf (Uptake): Ich möchte dazu noch eine kurze Anmerkung machen. Ich möchte widersprechen, dass die Coil-Therapie das einzige Verfahren bei kontralateraler Ventilation ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, das nehmen wir auf. – Wer möchte sich noch zu den Coils äußern? – Herr Kersting.

Herr Prof. Dr. Kersting (PulmonX): Wir möchten ebenfalls zu der Frage der Coils noch etwas sagen. Wir haben dazu auch eine schriftliche Stellungnahme abgegeben.

Wichtig erscheint uns, dass diese Methode schon seit vielen Jahren in den Behandlungskanon der gesetzlich Versicherten in Deutschland eingeführt ist. Wir haben in den Jahren seit 2013 zwischen

1.100 und 800 Behandlungen mit Coils in der Bundesrepublik zu verzeichnen, je nach Jahr etwas schwankend; das besagen jedenfalls die Daten des Statistischen Bundesamtes. Damit ist diese Behandlung in Größenordnungen als Standardbehandlungsmethode zum gegenwärtigen Zeitpunkt durchaus schon eingeführt.

Wir weisen darauf hin, dass der G-BA dies in den letzten fünfzehn Jahren der Methodenbewertung nicht etwa zum Anlass genommen hat, die Methode aus der Behandlung auszuschließen, weil sie schädlich oder unwirksam sei, sondern es ist durchgelaufen, und die Behandlungsmethode ist angewandt worden. Insofern halten wir es für richtig, wie auch Rechtsanwalt Stallberg jetzt vorgetragen hat, dass hier dem Gesetz zu folgen ist. Das ist eine Methode, die, wenn ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig ist – was medizinisch indiziert und notwendig ist, haben wir jetzt in den Stellungnahmen der Fachgesellschaft gehört – unbedingt in den Versorgungskanon aufgenommen werden sollte.

Die Einschränkungen, die hier von Frau Rott dargelegt worden sind, sind sicherlich richtig und sollten auch so aufgenommen werden; sie ergeben sich aus den Studien. Aber es verbietet sich unserer Meinung nach im Moment, tatsächlich die Aussetzung für die gesamte Anwendung der Coils durchzusetzen, weil das nicht zielführend wäre, um die Methodenvielfalt auch im Segment der Versorgung dieser schwerkranken Patienten zu erhalten. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die klare Positionierung. – Herr Hetzel.

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Ich möchte noch einen Punkt ergänzen. Im Beschlussentwurf, den Sie uns zugesandt haben, wird die Aussetzung des Methodenbewertungsverfahrens mit der laufenden ELEVATE-Studie begründet. Dazu ist zu sagen, dass die ELEVATE-Studie per Studienprotokoll nicht dazu führen kann, dass das Evidenzniveau angehoben wird. Immer wieder wird auch vom IQWiG darauf hingewiesen, dass bei diesen Methoden vom Studiendesign her eine Verblindung für den Behandlungsarm nicht durchgeführt wird. Das ist richtig. Diese methodische Problematik kann aber bei Implantationsverfahren nicht überwunden werden, da jeder Patient, der bei einer Studie ein Implantat erhält, per Implantat-Pass als Implantatträger gekennzeichnet werden muss und somit Verblindung schlicht nicht möglich ist.

Weitere Studien sind wünschenswert und werden auch durchgeführt, um die Qualität bei der Methodenanwendung weiter zu verbessern. Aber das wissenschaftliche Evidenzniveau nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin wird durch die ELEVATE-Studie nicht verbessert.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Anmerkung. – Dann würde ich die Runde für Fragen, Kommentare und Diskussionen eröffnen. – GKV.

GKV: Ich habe ein bis zwei Fragen, je nachdem, an die Vertreter der Fachgesellschaft. Wir haben wahrgenommen – das hatten Sie auch schon geschrieben –, dass der Einbezug der thoraxchirurgischen Expertise auf jeden Fall in Bezug auf die Indikationsstellung wichtig ist. Jetzt ist für uns die Frage, welche Fachabteilungen in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren vorhanden sein müssen.

Klar, wenn operiert wird, ergibt sich das von selber. Wie sieht es aus, wenn die Entscheidung für ein bronchoskopisches Verfahren fällt? Nicht alle Kliniken mit pneumologischer Fachabteilung haben auch eine Thoraxchirurgie. Gibt es aus Ihrer Sicht Situationen, die das zwingend erforderlich machen? – Das ist meine erste Frage; die zweite Frage wird sich dann noch einmal auf das Nebenwirkungsprofil beziehen.

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Allein aus dem Vorschlag bei der Indikationsqualitätssicherstellung, dass ein Thoraxchirurg dabei sein muss, ergibt sich die Notwendigkeit, dass eine Kooperation mit einer Thoraxchirurgie durch die leistungserbringende Einrichtung sichergestellt sein wird. Eine Präsenz am Standort der Leistungserbringung ist nicht erforderlich, weil es notfallmäßige Interventionen durch den Thoraxchirurgen weder bei Komplikationen der Ventiltherapie noch der Coil-Therapie gegeben hat.

Es gibt seltene Pneumothoraces, die Tage später oder Wochen später – meist Tage später – thoraxchirurgisch versorgt werden müssen. Dazu ist eine Kooperation mit einer thoraxchirurgischen Einrichtung ausreichend. Wir brauchen Kooperation mit Thoraxchirurgie, und wir brauchen Präsenz des Thoraxchirurgen im Emphysem-Board.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Die nächste Frage hatten Sie bereits angekündigt.

GKV: Die zweite Frage bezieht sich auf das Nebenwirkungsprofil der Coil-Implantation. Wir sind uns zumindest nicht so ganz im Klaren darüber, welche Rolle Hämoptysen dabei spielen. Wir haben den größten Datenpool aus der RENEW-Studie. Dort gibt es hinsichtlich der nicht schwerwiegenden Hämoptysen kumulierte Daten über zwölf Monate. Das heißt, für uns lautet die Frage jetzt: In welcher Weise muss durch strukturelle Voraussetzungen dem Auftreten dieser Komplikation Rechnung getragen werden, und in welchem Zeitraum spielen sich denn diese Hämoptysen ab? Ist das periprozedural, oder kann das Monate später auftreten?

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Vielen Dank für diese sehr gute Frage, mit der ich mich, der ich persönlich über 1 000 Coil-Behandlungen durchgeführt habe, sehr intensiv beschäftige. Hämoptysen sind definitionsgemäß kleinste Blutbeimengungen im Sputum, die für sich genommen nicht gefährlich sind. Hämoptysen sind keine bedrohliche Komplikation; sie sind eine Nebenerscheinung, nicht einmal eine Nebenwirkung.

Das Problem bei der Coil-Behandlung ist folgendes: Es kommt sehr selten zu schweren Blutungen nach der Coil-Implantation, die dann notfallbronchoskopische Eingriffe erfordern. Deshalb gibt es das Strukturqualitätsmerkmal, dass wir zu jeder Zeit an 24 Stunden des Tages zu einer Notfallbronchoskopie mit Anästhesiologie, Fachpflege, Endoskopiekraft und interventionellem Bronchoskopeur in der Lage sein müssen.

Diese Komplikationen sind äußerst selten. Das BfArM hat im Laufe der letzten Jahre auf das Signal Hämoptysen reagiert. Die „Instructions for use“, die Gebrauchsanweisung für die Coils, musste daraufhin derart geändert werden, dass periprozedural sieben Tage vor und sieben Tage nach dem Eingriff Plättchenaggregationshemmer und alle Antikoagulanzen pausiert werden. Somit wurde mit größtmöglicher Sorgfalt auf die Vermeidung einer solchen schweren Komplikation hingewirkt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frage beantwortet, GKV?

(GKV: Ja!)

Hier gibt es Ergänzungen.

Frau Rott (PneumX): Nur eine kurze Ergänzung aus den Studien: Die Hämoptysen in den Studien traten auf, aber waren nicht signifikant, und sie traten in einem kleinen einstelligen Prozentsatz auf; in der RENEW liegen mir 2,6 Prozent vor. Es waren also wirklich wenige Patienten davon betroffen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): DKG.

DKG: Eine kurze Frage noch von uns. Sie gingen ja eben auch noch auf die Besonderheiten der jüngeren BSG-Rechtsprechung ein und verknüpften das mit Ihrer Erwartung möglicher Probleme mit einem Aussetzungsbeschluss bei den Coils. Könnten Sie das noch einmal näher skizzieren? Wir haben das jetzt so verstanden, dass auch in der Vergangenheit schon solche sehr ausgewählten Patienten, die unter die Aussetzung fallen würden, mit Coils behandelt worden sind; Sie haben das ja geschildert. Können Sie darlegen, damit man es sich bildhaft vorstellen kann, wie der weitere Krankheitsverlauf bei diesen Patienten aussieht, wenn man ihnen diese Methode aufgrund der fehlenden Vergütung zukünftig nicht mehr anbieten kann?

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Die COPD-Erkrankung und der Phänotyp des Lungenemphysems, den wir hier gegenständlich diskutieren, ist per Definition eine fortschreitende Erkrankung. Bei dem einen Patienten schreitet die Erkrankung schneller fort, beim anderen langsamer. Wenn die Patienten einmal für eine solche Methode in Betracht gezogen werden, dann sind sie hochsymptomatisch. Die Aussetzung der Erstattungsmöglichkeit für solche Verfahren bedeutet eben, dass Verfahren, die mehr Chancen als Risiken für die Patienten bedeuten, nicht zur Anwendung kommen können.

Ursächlich für das BSG-Urteil, worüber wir hier mehrfach sprachen, ist die Durchführung einer Coil-Behandlung. Zur Tatsachenfeststellung wurde ein MDK-Gutachten eines Nichtpneumologen herangezogen, der gesagt hat, für die Methode gebe es kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, die Methode ist – so stand es wörtlich im Gutachten – „experimentell“. Ein Gerichtsgutachten wurde nicht eingeholt. Das BSG ist der Auffassung des LSG beigetreten, dass die Methode nicht dem Qualitätsgebot entspricht, und äußerte, dass § 137c SGB den Senatspräsidenten nicht interessiere. Deshalb wurde am 19. Dezember letzten Jahres entschieden, dass die Coil-Behandlung von der Versorgungsmedizin ausgeschlossen wird.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Herr Professor Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGP): Vielleicht sollte nur noch einmal ergänzend zu der Rechtsprechung dargestellt werden, dass es hierbei um Patienten geht, die schwer krank sind, die hochgradig in ihrer Belastbarkeit und in der Verrichtung der alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt sind. Zum Beispiel haben die Patienten häufig eine hochgradig eingeschränkte Gehstrecke. Das heißt, sie können nur wenige Meter gehen, ohne Pause zu machen. Diese Patienten brauchen Hilfe, insbesondere bei der Körperpflege.

Wenn wir es schaffen, diese Symptomatik durch eine interventionelle Methode und einen ein- oder zweimaligen Eingriff zu verbessern, sodass die Patienten sich auch in ihrem Alltag möglicherweise wieder selber versorgen können, dann sollte man es ihnen nicht vorenthalten. Finanzierte man diese Coils nicht, dann wäre es aus Krankenhaussicht nicht möglich, dieses Verfahren anzubieten, und diese Patienten würden dann mit der Schwere ihrer Erkrankung und ihrer Symptomatik alleingelassen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Rott.

Frau Rott (PneumRx): Es hat sich erledigt.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen, Kommentare? – DKG.

DKG: Ich möchte noch einmal auf den Thoraxchirurgen zurückkommen, den Sie vorhin erwähnt haben. Wir haben auch in unseren Dokumenten dem Aspekt sehr viel Raum gegeben, dass die Indikationsstellung richtig erfolgen muss und dass man da bei Patienten, bei denen eine Form der LVR infrage kommt, den Thoraxchirurgen einbindet. Das leuchtet auf den ersten Blick ein. Ich habe noch nicht so

ganz verstanden, warum der Thoraxchirurg im weiteren Verlauf, nachdem der Patient bronchoskopisch behandelt worden ist, in Form einer Kooperation unbedingt notwendig ist. Würden Sie das noch einmal darstellen?

Herr Prof. Dr. Hetzel (DGP): Vielleicht noch einmal einen Schritt zurück zur Sicherstellung der Indikationsqualität. Für die Entscheidung, welche Methode infrage kommt – Thoraxchirurgie, Ventile oder Coils oder andere Methoden –, ist in erster Linie die CT-Morphologie maßgeblich, die Darstellung der Lunge mittels radiologischer Schnittbilddiagnostik. Zudem hat jede Methode spezifische Kontraindikationen, so die Coils die pulmonale Hypertonie und die Ventile die Gewebebrücken zwischen zwei benachbarten Lappen. Ideal ist für den Thoraxchirurgen ein schweres, an der Lungenoberfläche liegendes Emphysem. So können die drei Kollegen der verschiedenen Disziplinen gemeinsam beim Board beraten, was in Kenntnis der jeweiligen Risikosituation und der Emphysemmorphologie die richtige, zu bevorzugende Methode ist.

Warum ist gelegentlich der Thoraxchirurg im weiteren Nachgang bei einer Komplikation erforderlich? Es gibt die Komplikation des Pneumothorax, häufiger bei den Ventilen, seltener bei den Coils. Dafür gibt es ein in Best-Practice-Papern dargelegtes Rezept, wie der Pneumologe dann zu handeln hat. Das ist also nicht mehr der Individualität jedes Bronchoskopeurs überlassen, sondern dafür gibt es klare Behandlungsvorschriften, eine Straßenverkehrsordnung zur Komplikationsbeherrschung. Am Ende steht da bei nicht beherrschbarem Pneumothorax auch der Thoraxchirurg. Wenn das Loch in der Lunge konservativ durch Einlage einer Drainage nicht spontan abzudichten ist, dann muss es der Thoraxchirurg zunähen oder einen kleinen Keil herauschneiden und so das Leck in der Oberfläche der Lunge beseitigen.

Deshalb ist es im seltenen Komplikationsfall erforderlich, dass man den Thoraxchirurgen Tage oder ein, zwei Wochen nach der Behandlung noch einmal konsultiert, und dafür muss eine Kooperation existieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frage beantwortet? – Gut. Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Da das nicht der Fall ist, darf ich mich im Namen aller ganz herzlich bedanken.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 11:58 Uhr