

# **Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: N14-04  
Version: 1.0  
Stand: 30.06.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.12.2014

**Interne Auftragsnummer:**

N14-04

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

**Schlagwörter:** Pneumonektomie, Bronchoskopie, Pulmonales Emphysem, Nutzenbewertung

**Keywords:** Pneumonectomy, Bronchoscopy, Pulmonary Emphysema, Benefit Assessment

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

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

Die Datenlage hinsichtlich der 5 als zusätzliche Therapie untersuchten bronchoskopischen Verfahren ist insgesamt wenig aussagekräftig. Es lagen ausschließlich kurzfristige Ergebnisse (3 Monate bis 1 Jahr) aus teilweise nur singulären Studien (mit teils nur geringen Patientenzahlen) für die einzelnen Interventionsarten vor. Für keines der Verfahren ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Mortalität; bezüglich der Endpunkte Symptomatik (Atemnot), Exazerbationen, körperlicher Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse variierten sie. So ergab sich für die zusätzliche bronchoskopische LVR mit unilateralem Einsatz von endobronchialen Ventilen (EBV) mit dem Ziel vollständiger Okklusion aus 3 Studien ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, dem Anhaltspunkte für Schaden in Hinblick auf vermehrte Exazerbationen sowie unerwünschte Ereignisse entgegenstehen (kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden bezüglich der anderen Endpunkte). Für die LVR mit bilateralem Einsatz intrabronchialer Ventile (IBV) mit dem Ziel unvollständiger Okklusion (2 Studien) beziehungsweise mittels Polymerschaum (1 Studie) ergaben sich jeweils allein ein Anhaltspunkt für Schaden in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte). Für die

bronchoskopische LVR mit Spiralen (1 Studie) ergab sich wiederum allein ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit (kein weiterer Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden in Bezug auf die anderen Endpunkte). Für die LVR mittels Airway-Bypass-Stents schließlich ergab sich für gar keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden.

Vergleiche chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Methoden miteinander beziehungsweise untereinander waren nicht beziehungsweise kaum verfügbar. Der einzige Vergleich bronchoskopischer Verfahren (IBV unilateral versus IBV bilateral) ist aufgrund der Datenlage zur bilateralen IBV allein kaum interpretierbar. Für den Vergleich der VATS mit einer medianen Sterniotomie ergab sich ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer zugunsten der VATS.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xiv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xxii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxiv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>7</b>
4.2.1 Chirurgische LVR-Verfahren .....	7
4.2.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren .....	10
<b>4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten</b> .....	<b>13</b>
4.3.1 Chirurgische LVR-Verfahren .....	13
4.3.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren .....	14
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>15</b>
4.4.1 Chirurgische LVR-Verfahren .....	15
4.4.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren .....	16
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>17</b>
4.5.1 Chirurgische LVR-Verfahren .....	18
4.5.1.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte .....	18
4.5.1.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	20
4.5.1.3 Laufende Studien .....	20
4.5.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren .....	21
4.5.2.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte .....	21
4.5.2.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	26
4.5.2.3 Laufende Studien .....	27
<b>4.6 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>27</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>30</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>33</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>35</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>35</b>

<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>35</b>
<b>A1.2</b>	<b>Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>35</b>
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden.....</b>	<b>37</b>
<b>A2.1</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan .....</b>	<b>37</b>
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	37
A2.1.1.1	Population .....	37
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	37
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	37
A2.1.1.4	Studientypen .....	37
A2.1.1.5	Studiendauer .....	38
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	38
A2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	38
A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	39
A2.1.2.1	Bibliografische Recherche .....	39
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	39
A2.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	39
A2.1.2.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	39
A2.1.2.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	39
A2.1.2.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	40
A2.1.2.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	40
A2.1.2.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	40
A2.1.2.2.7	Information aus Anhörungen.....	41
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien .....	41
A2.1.3	Informationsbewertung.....	42
A2.1.4	Informationssynthese und -analyse .....	43
A2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
A2.1.4.2	Meta-Analysen .....	44
A2.1.4.3	Aussagen zur Beleglage .....	44
A2.1.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	45
A2.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	45
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>46</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
<b>A3.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>47</b>
A3.1.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	47



A3.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien .....	48
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	48
A3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	49
A3.1.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	52
A3.1.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	52
A3.1.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen .....	52
A3.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ....	53
A3.1.2.7	Informationen aus der Anhörung .....	53
A3.1.2.8	Resultierender Studienpool .....	53
<b>A3.2</b>	<b>Laufende Studien .....</b>	<b>55</b>
<b>A3.3</b>	<b>Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....</b>	<b>57</b>
A3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	57
A3.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	68
A3.3.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	69
A3.3.3.1	Gesamtmortalität.....	69
A3.3.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	70
A3.3.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	71
A3.3.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	75
A3.3.3.3	COPD-Symptome .....	75
A3.3.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	76
A3.3.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	77
A3.3.3.4	Exazerbationen.....	77
A3.3.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	78
A3.3.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	78
A3.3.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	78
A3.3.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit..	80
A3.3.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	82
A3.3.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie .....	86
A3.3.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	87
A3.3.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	88
A3.3.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	89
A3.3.3.8	Psychische Symptome .....	89
A3.3.3.8.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen .....	89
A3.3.3.8.2	Ergebnisse zu psychischen Symptomen.....	90

A3.3.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	91
A3.3.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	91
A3.3.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	93
A3.3.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	96
<b>A3.4</b>	<b>Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation .....</b>	<b>103</b>
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	103
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	107
A3.4.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	108
A3.4.3.1	Gesamtmortalität.....	108
A3.4.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	108
A3.4.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	109
A3.4.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	110
A3.4.3.3	COPD-Symptome .....	110
A3.4.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	110
A3.4.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	111
A3.4.3.4	Exazerbationen.....	111
A3.4.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	112
A3.4.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	112
A3.4.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	113
A3.4.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	113
A3.4.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	114
A3.4.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ...	116
A3.4.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	116
A3.4.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	117
A3.4.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	117
A3.4.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	117
A3.4.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	117
A3.4.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	118
A3.4.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	118
A3.4.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	119
<b>A3.5</b>	<b>Chirurgische LVR-Verfahren – Vergleiche von LVRS-Varianten .....</b>	<b>124</b>
A3.5.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	124
A3.5.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	129
A3.5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	130

A3.5.3.1	Gesamtmortalität.....	130
A3.5.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	130
A3.5.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	131
A3.5.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	131
A3.5.3.3	COPD-Symptome .....	131
A3.5.3.4	Exazerbationen.....	132
A3.5.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	132
A3.5.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	132
A3.5.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	132
A3.5.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	133
A3.5.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	134
A3.5.3.7.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer .....	134
A3.5.3.7.2	Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	135
A3.5.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	135
A3.5.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	135
A3.5.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	135
<b>A3.6</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen.....</b>	<b>136</b>
A3.6.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	136
A3.6.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	148
A3.6.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	149
A3.6.3.1	Gesamtmortalität.....	149
A3.6.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	150
A3.6.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	151
A3.6.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	154
A3.6.3.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität.....	154
A3.6.3.2.2	Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität.....	155
A3.6.3.3	COPD-Symptome .....	155
A3.6.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	156
A3.6.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	157
A3.6.3.4	Exazerbationen.....	161
A3.6.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	162
A3.6.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	163
A3.6.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	167
A3.6.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	169

A3.6.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	170
A3.6.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	179
A3.6.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	181
A3.6.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	182
A3.6.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	196
A3.6.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	196
A3.6.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	196
A3.6.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	196
A3.6.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	197
A3.6.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	198
A3.6.3.11	Subgruppenanalysen .....	206
<b>A3.7</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen.....</b>	<b>207</b>
A3.7.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	207
A3.7.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	210
A3.7.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	211
A3.7.3.1	Gesamtmortalität.....	211
A3.7.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	211
A3.7.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	211
A3.7.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	211
A3.7.3.3	COPD-Symptome .....	211
A3.7.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	212
A3.7.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	212
A3.7.3.4	Exazerbationen.....	213
A3.7.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	213
A3.7.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	214
A3.7.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	214
A3.7.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	215
A3.7.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	215
A3.7.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	216
A3.7.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	216
A3.7.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	217
A3.7.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	219
A3.7.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	219
A3.7.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	219

A3.7.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	219
A3.7.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	220
A3.7.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	220
<b>A3.8</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum.....</b>	<b>222</b>
A3.8.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	222
A3.8.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	226
A3.8.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	227
A3.8.3.1	Gesamtmortalität.....	227
A3.8.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	227
A3.8.3.3	COPD-Symptome .....	227
A3.8.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	228
A3.8.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	228
A3.8.3.4	Exazerbationen.....	229
A3.8.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	229
A3.8.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	230
A3.8.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit.....	230
A3.8.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	231
A3.8.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	232
A3.8.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	232
A3.8.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	233
A3.8.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	233
A3.8.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	233
A3.8.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	233
A3.8.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	234
A3.8.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	234
<b>A3.9</b>	<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents.....</b>	<b>236</b>
A3.9.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	236
A3.9.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	239
A3.9.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	240
A3.9.3.1	Gesamtmortalität.....	240
A3.9.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	240
A3.9.3.1.2	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	241
A3.9.3.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	241
A3.9.3.3	COPD-Symptome .....	241

A3.9.3.3.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen.....	242
A3.9.3.3.2	Ergebnisse zu COPD-Symptomen .....	242
A3.9.3.4	Exazerbationen.....	243
A3.9.3.4.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen .....	243
A3.9.3.4.2	Ergebnisse zu Exazerbationen.....	244
A3.9.3.5	Körperliche Belastbarkeit .....	244
A3.9.3.5.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit	245
A3.9.3.5.2	Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit.....	245
A3.9.3.6	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie ....	245
A3.9.3.6.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	246
A3.9.3.6.2	Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	247
A3.9.3.7	Krankenhausaufenthaltsdauer .....	249
A3.9.3.8	Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst) .....	249
A3.9.3.9	Kognitive Fähigkeiten.....	249
A3.9.3.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	249
A3.9.3.10.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	249
A3.9.3.10.2	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	250
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>251</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>251</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>252</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>253</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>258</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>269</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>269</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>274</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit   Ausschlussgründen.....</b>	<b>276</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA   übermittelten Unterlagen .....</b>	<b>294</b>
<b>A7</b>	<b>Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen.....</b>	<b>298</b>
<b>A8</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>299</b>
<b>A8.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>299</b>
<b>A8.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>303</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten – Vergleiche mit chirurgischen LVR-Verfahren.....	13
Tabelle 2: Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten – Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren .....	14
Tabelle 3: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie.....	18
Tabelle 4: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation.....	19
Tabelle 5: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleiche von LVRS-Varianten (Vergleich 1 / Vergleich 2) .....	20
Tabelle 6: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	21
Tabelle 7: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich IBV, bilateral versus Sham.....	22
Tabelle 8: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral.....	23
Tabelle 9: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie .....	24
Tabelle 10: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie .....	25
Tabelle 11: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte – Vergleich BLVR mit Airway-Bypass-Stents versus Sham.....	26
Tabelle 12: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	28
Tabelle 13: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	38
Tabelle 14: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..	45
Tabelle 15: In systematischen Übersichten identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	49
Tabelle 16: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	50
Tabelle 17: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	51
Tabelle 18: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Olympus(Spiration).....	52
Tabelle 19: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PneumRx GmbH .....	53
Tabelle 20: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PulmonX GmbH.....	53
Tabelle 21: Studienpool der Nutzenbewertung.....	54
Tabelle 22: Betrachtete Patientenpopulationen, Studiendauer sowie voraussichtlicher Studienabschluss der laufenden Studien .....	56

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	57
Tabelle 24: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	59
Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	61
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation.....	66
Tabelle 27: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie .....	68
Tabelle 28: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	70
Tabelle 29: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung .....	71
Tabelle 30: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	76
Tabelle 31: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim UCSD-SOBQ um mindestens 10 Punkte verbesserten.....	77
Tabelle 32: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten .....	78
Tabelle 33: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten .....	78
Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Fahrradergometertest.....	80
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest.....	81
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Fahrradergometertest unter konstanter Belastung.....	81
Tabelle 37: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – inkrementeller Shuttle-Gehtest.....	82
Tabelle 38: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometertest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten.....	82
Tabelle 39: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 30 Meter verbesserten.....	83
Tabelle 40: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	83
Tabelle 41: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung .....	84
Tabelle 42: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des inkrementellen Shuttle-Gehtests .....	84
Tabelle 43: Übersicht über die Effektaussagen je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage.....	86
Tabelle 44: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten .....	87
Tabelle 45: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten.....	88
Tabelle 46: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen .....	89
Tabelle 47: Ergebnisse zu psychischen Symptomen – Mittelwertdifferenzen des BDI und des STAI.....	90



Tabelle 48: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ.....	93
Tabelle 49: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität –CRQ .....	94
Tabelle 50: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36.....	95
Tabelle 51: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten.....	96
Tabelle 52: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ-Mittelwertdifferenzen.....	97
Tabelle 53: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen.....	98
Tabelle 54: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage .....	102
Tabelle 55: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	104
Tabelle 56: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	105
Tabelle 57: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	106
Tabelle 58: Charakterisierung der Studienpopulation.....	107
Tabelle 59: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation.....	107
Tabelle 60: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	108
Tabelle 61: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung .....	109
Tabelle 62: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	110
Tabelle 63: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	111
Tabelle 64: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten .....	112
Tabelle 65: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten ...	112
Tabelle 66: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest.....	113
Tabelle 67: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Ergometertest.....	114
Tabelle 68: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	114
Tabelle 69: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests beziehungsweise des symptomlimitierten Laufbandtests (Bruce Treadmill Test).....	115
Tabelle 70: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten .....	116
Tabelle 71: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten.....	117
Tabelle 72: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	118

Tabelle 73: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen.....	119
Tabelle 74: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen .....	120
Tabelle 75: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – NHP-Mittelwertdifferenzen .....	122
Tabelle 76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	124
Tabelle 77: Therapieschemata und Angaben zu den betrachteten Vergleichen.....	125
Tabelle 78: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	126
Tabelle 79: Charakterisierung der Studienpopulation.....	128
Tabelle 80: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	129
Tabelle 81: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	130
Tabelle 82: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung .....	131
Tabelle 83: Verzerrungspotenzial – unerwünschte Ereignisse .....	132
Tabelle 84: Atemversagen sowie Reoperation erfordernde Luftlecks während des Krankenhausaufenthalts .....	133
Tabelle 85: Weaning-Versagen (failure to wean) innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation .....	133
Tabelle 86: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer .....	134
Tabelle 87: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer.....	135
Tabelle 88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	137
Tabelle 89: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	140
Tabelle 90: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	143
Tabelle 91: Charakterisierung der Studienpopulation.....	146
Tabelle 92: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	148
Tabelle 93: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	150
Tabelle 94: Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	151
Tabelle 95: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität.....	154
Tabelle 96: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität nach 12 Monaten.....	155
Tabelle 97: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	156
Tabelle 98: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen beziehungsweise MRC-Mediandifferenzen .....	157
Tabelle 99: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens einen Schweregrad verbesserten .....	158
Tabelle 100: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	159
Tabelle 101: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen .....	159
Tabelle 102: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens einen Schweregrad verbesserten .....	160
Tabelle 103: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen.....	162

Tabelle 104: Ergebnisse zu Exazerbationen.....	163
Tabelle 105: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen.....	165
Tabelle 106: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	169
Tabelle 107: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	170
Tabelle 108: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 15 % verbesserten beziehungsweise um mindestens 30 Meter verbesserten .....	171
Tabelle 109: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests.....	172
Tabelle 110: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometertest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten.....	173
Tabelle 111: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung .....	174
Tabelle 112: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung um mindestens 105 Sekunden verbesserten.....	174
Tabelle 113: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	175
Tabelle 114: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	175
Tabelle 115: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 30 Meter verbesserten.....	176
Tabelle 116: Übersicht über die Effektaussagen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage .....	178
Tabelle 117: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse, die den Studien entnehmbar waren, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten .....	180
Tabelle 118: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	181
Tabelle 119: Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) .....	182
Tabelle 120: Anzahl Patienten mit mindestens einem Fall von Atemversagen.....	183
Tabelle 121: Anzahl Patienten mit mindestens einer Hämoptyse.....	184
Tabelle 122: Anzahl Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hämoptyse .....	185
Tabelle 123: Anzahl Patienten mit mindestens einer Lungenentzündung beziehungsweise -infektion .....	186
Tabelle 124: Anzahl Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Lungenentzündung	187
Tabelle 125: Anzahl Patienten mit mindestens einem Pneumothorax.....	188
Tabelle 126: Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Pneumothorax .....	189

Tabelle 127: Anzahl Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt aus jeglicher Ursache.....	190
Tabelle 128: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten .....	195
Tabelle 129: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	197
Tabelle 130: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen.....	198
Tabelle 131: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte beziehungsweise um mindestens 4 Punkte verbesserten.....	199
Tabelle 132: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CAT-Mediandifferenzen .....	200
Tabelle 133: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität –Anteil der Patienten, die sich beim CAT um mindestens 2 Punkte verbesserten .....	200
Tabelle 134: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen.....	201
Tabelle 135: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität –Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten.....	201
Tabelle 136: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen.....	202
Tabelle 137: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mediandifferenzen .....	203
Tabelle 138: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität –Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten.....	203
Tabelle 139: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie .....	207
Tabelle 140: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	208
Tabelle 141: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	209
Tabelle 142: Charakterisierung der Studienpopulation.....	210
Tabelle 143: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	210
Tabelle 144: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	211
Tabelle 145: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	212
Tabelle 146: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	212
Tabelle 147: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen ...	213
Tabelle 148: Ergebnisse zu Exazerbationen.....	214
Tabelle 149: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest .....	215
Tabelle 150: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests.....	215

Tabelle 151: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	216
Tabelle 152: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).....	217
Tabelle 153: Ergebnisse zu Pneumothoraxen .....	218
Tabelle 154: Ergebnisse zu Lungenentzündungen.....	218
Tabelle 155: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	220
Tabelle 156: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen.....	220
Tabelle 157: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte beziehungsweise 8 Punkte verbesserten .....	221
Tabelle 158: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie .....	222
Tabelle 159: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	223
Tabelle 160: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	224
Tabelle 161: Charakterisierung der Studienpopulation.....	225
Tabelle 162: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	226
Tabelle 163: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	228
Tabelle 164: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen .....	228
Tabelle 165: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens einen Schweregrad verbesserten .....	229
Tabelle 166: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit .....	230
Tabelle 167: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	230
Tabelle 168: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie – unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.....	232
Tabelle 169: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.....	232
Tabelle 170: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	234
Tabelle 171: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mediandifferenzen .....	234
Tabelle 172: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten.....	235
Tabelle 173: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie .....	236
Tabelle 174: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich .....	237
Tabelle 175: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	238
Tabelle 176: Charakterisierung der Studienpopulation.....	239
Tabelle 177: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	239
Tabelle 178: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	240

Tabelle 179: Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	241
Tabelle 180: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot.....	242
Tabelle 181: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen.....	242
Tabelle 182: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen ...	243
Tabelle 183: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen .....	244
Tabelle 184: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest .....	245
Tabelle 185: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests .....	245
Tabelle 186: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....	246
Tabelle 187: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt aus 5 SUE nach 6 Monaten.....	247
Tabelle 188: Ergebnisse zu schwerwiegenden Fällen von Atemversagen nach 6 Monaten ..	247
Tabelle 189: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten.....	248
Tabelle 190: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxen nach 6 Monaten .....	248
Tabelle 191: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	249
Tabelle 192: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ- Mittelwertdifferenzen.....	250
Tabelle 193: Auswahl betrachteter systematischer Übersichten pro LVR-Verfahren.....	251
Tabelle 194: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem .....	255
Tabelle 195: Übersicht zu Autorenanfragen .....	298

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	48
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven von Fishman 2003 (NETT) der Gesamtmortalität für bis zu 7 Jahre nach der Randomisierung (grau: LVRS-Gruppe, schwarz: Kontrollgruppe), entnommen aus Naunheim 2006. ....	72
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven von Miller 2006 (CLVR) der Gesamtmortalität für bis zu 10 Jahre nach der Randomisierung (blau: LVRS-Gruppe, grün: Kontrollgruppe), entnommen aus Agzarian 2013. ....	73
Abbildung 4: Gesamtmortalität nach 3 Monaten .....	74
Abbildung 5: Gesamtmortalität nach 12 Monaten .....	74
Abbildung 6: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten .....	85
Abbildung 7: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten .....	85
Abbildung 8: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 2 Jahren .....	85
Abbildung 9: Patienten mit Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten.....	88
Abbildung 10: Gesamtmortalität nach 3 Monaten .....	152
Abbildung 11: Gesamtmortalität nach 6 Monaten .....	152
Abbildung 12: Gesamtmortalität nach 12 Monaten .....	152
Abbildung 13: Gesamtmortalität nach 3 Monaten .....	153
Abbildung 14: Patienten mit Exazerbationen nach 3 Monaten.....	166
Abbildung 15: Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 3 Monaten .....	166
Abbildung 16: 6-Minuten-Gehtest nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	176
Abbildung 17: Symptomlimitierter Fahrradergometertest nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie.....	177
Abbildung 18: Atemversagen nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie.....	191
Abbildung 19: Hämoptysen nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie.....	191
Abbildung 20: Schwerwiegende Hämoptysen nach 6 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	192
Abbildung 21: Pneumothoraxe nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie.....	193
Abbildung 22: Schwerwiegende Pneumothoraxe nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie .....	193

Abbildung 23: SGRQ nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine  
zusätzliche Therapie..... 204



### Abkürzungsverzeichnis

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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form Health Survey
SGA	Subgruppenanalyse(n)
SGRQ	St. George Respiratory Questionnaire (Fragebogen zur krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Asthma- und COPD-Patienten)
STAI	State-Trait Anxiety Inventory (Angst-Fragebogen)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UCSD-SOBQ	Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego (Atemnot-Fragebogen)
UE	unerwünschtes Ereignis
VATS	videoassistierte Thorakoskopie
VC	Vitalkapazität

## 1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### 3 Methoden

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

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

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

Die Selektion erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander.

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

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

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

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

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



## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Insgesamt wurden 19 randomisierte kontrollierte Studien (56 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein.

Es wurden 14 Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Darunter waren 8 laufende Studien.

### **4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Von den 19 relevanten Studien wurden 10 Studien zu chirurgischen LVR-Verfahren mit 4 Vergleichen durchgeführt. Die 9 weiteren Studien wurden zu bronchoskopischen LVR-Verfahren mit 7 Vergleichen durchgeführt. Es wurden keine Studien identifiziert, in denen chirurgische und bronchoskopische LVR-Verfahren miteinander verglichen wurden.

Im Folgenden sind die Studiencharakteristika sortiert nach Vergleichen beschrieben.

#### **4.2.1 Chirurgische LVR-Verfahren**

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

#### **Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie**

Für den Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie wurden 6 relevante Studien identifiziert: Fishman 2003 (NETT), Geddes 2000, Goldstein 2003, Hillerdal 2005, Miller 2006 (CLVR) und OBEST.

Alle Studien wurden um die Jahrtausendwende in einem unverblindeten Parallelgruppendesign durchgeführt. Insgesamt wurden in die 6 Studien 1524 Patienten eingeschlossen. Die größte Studie – Fishman 2003 (NETT) – schloss mit 1218 Patienten fast 80 % aller Patienten ein. Die Beobachtungsdauer der 5 kleineren Studien variierte zwischen 6 Monaten und 2 Jahren. Die NETT-Studie hatte eine Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren (für die zuletzt eingeschlossenen Patienten) bis maximal 6,5 Jahre (für die zuerst eingeschlossenen Patienten) für alle Endpunkte mit Ausnahme der Gesamtmortalität. Die Gesamtmortalität wurde bis maximal 7 Jahre und 7 Monate nach der Randomisierung erhoben.

In 5 der 6 Studien konnte die LVRS sowohl mittels medianer Sternotomie (MS) als auch video-assistierter Thorakoskopie (VATS) durchgeführt werden, in der sechsten Studie (Miller 2006) wurde ausschließlich die MS praktiziert. In der NETT-Studie kam überwiegend die MS zum Einsatz. In 4 Studien (inklusive der NETT-Studie) war als Operationsziel angegeben, das

Volumen der Lunge beziehungsweise des Lungenflügels um ungefähr 20 bis 30 % zu reduzieren.

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

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

In 3 der 6 Studien lagen darüber hinaus Angaben zur Emphysemverteilung in den Lungenlappen vor. Auch diese variierten zwischen den Studien. In Geddes 2000 hatten alle Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem (42 %) entweder ein oberlappenbetontes oder ein unterlappenbetontes Lungenemphysem, in OBEST hatten alle Patienten ein heterogenes und oberlappenbetontes Lungenemphysem. In der NETT-Studie hatten 65 % der Patienten ein oberlappenbetontes Lungenemphysem und es gab keine Angaben dazu, wie viele Patienten ein unterlappenbetontes Lungenemphysem hatten. Im Unterschied zu den Studien Geddes 2000 und OBEST, in denen alle Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem ein heterogenes Lungenemphysem aufwiesen, hatten in der NETT-Studie etwa 30 % der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem ein homogenes Lungenemphysem. Zusammenfassend lassen die Angaben zu Emphysem-Typen beziehungsweise -Verteilungen keine eindeutige Abgrenzung definierter Populationen in Hinblick auf potenzielle Subgruppeneffekte zu.

Der Anteil der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel betrug in 4 Studien weniger als 15 % (NETT, Miller 2006, OBEST, Hillerdal 2005). In 2 weiteren Studien gab es keine Angaben dazu, ob Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen waren (Geddes 2000, Goldstein 2003).

Zur Anzahl der Studienabbrecher wurden in 4 Studien (inklusive der NETT-Studie) keine (verwertbaren) Angaben gemacht. In Goldstein 2003 brach kein Patient die Studie ab, während in Hillerdal 2005 knapp 10 % der Patienten die Studie abbrachen.

### **Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation**

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

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

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

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

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

### **Vergleiche von LVRS-Varianten**

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

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

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

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

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

#### **4.2.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren**

##### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen**

Es wurden 6 Studien zu Vergleichen bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen identifiziert. 2 dieser 6 Studien – Herth 2012 und Scirba 2010 (beide VENT) – wurden beide mit dem gleichen Studienprotokoll geplant, berichteten Ergebnisse jedoch für verschiedene Kohorten: Während in Herth 2012 die Ergebnisse der europäischen VENT-Kohorte berichtet wurden, enthält Scirba 2010 die Ergebnisse der amerikanischen VENT-Kohorte. Daher werden beide VENT-Substudien im Folgenden als separate Studien betrachtet.

In den 6 Studien zu Vergleichen bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen wurden 2 verschiedene Behandlungskonzepte untersucht und im vorliegenden Bericht separat betrachtet. In Herth 2012, Scirba 2010 sowie Davey 2015 wurden Ventile ausschließlich unilateral eingesetzt, mit dem Ziel, die Luftzufuhr im behandelten Lungenlappen vollständig zu blockieren. In allen 3 Studien kamen ausschließlich endobronchiale Ventile (EBV) zum Einsatz. Während in Herth 2012 und Scirba 2010 die Patienten in der Kontrollgruppe konservativ behandelt wurden (Vergleich „EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie“), erhielten in Davey 2015 die Patienten in der Kontrollgruppe zusätzlich eine Sham-Bronchoskopie (Bronchoskopie ohne Ventil-Einlage; Vergleich „EBV, unilateral versus Sham“). Die Vergleiche „EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie“ und „EBV, unilateral versus Sham“ wurden unter „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“ gemeinsam betrachtet. Insgesamt wurden in die 3 Studien zu diesem Vergleich 542 Patienten eingeschlossen.

In Ninane 2012 und Wood 2014 dagegen wurden die Ventile bilateral mit dem Ziel eingesetzt, die Luftzufuhr in den behandelten Lungenlappen einzuschränken, aber nicht vollständig zu blockieren. Die Rationale dahinter ist, dass eine vollständige Okklusion ein hohes Risiko für Pneumothorax sowie dadurch verursachte Todesfälle nach sich zieht, während eine teilweise Okklusion dies zu vermeiden sucht. In beiden Studien zum Vergleich „EBV, bilateral versus Sham“ kamen ausschließlich intrabronchiale Ventile (IBV) zum Einsatz; es wurden insgesamt 350 Patienten eingeschlossen.

In Eberhardt 2012 wurden beide Behandlungskonzepte – die unilaterale Ventileinlage mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion des behandelten Lungenlappens sowie die bilaterale Ventileinlage mit dem Ziel einer teilweisen Okklusion der behandelten Lungenlappen – miteinander verglichen. In beiden Behandlungsgruppen wurden jeweils intrabronchiale

Ventile eingesetzt (Vergleich „IBV, unilateral versus IBV, bilateral“). In diese Studie wurden 22 Patienten eingeschlossen.

Die Beobachtungsdauer der Studien variierte zwischen 3 und 12 Monaten.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug etwa zwischen 60 und 65 Jahren. Hinsichtlich des Emphysem-Typs stimmten innerhalb der 3 Vergleiche die Studien jeweils überein: in allen 3 Studien zum Vergleich „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“ wurden ausschließlich Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem mit gleicher Definition eingeschlossen, in den beiden Studien zum Vergleich „IBV, bilateral versus Sham“ wurden jeweils Patienten mit einem bilateralen oberlappenbetonten Lungenemphysem eingeschlossen und für den Vergleich „IBV, unilateral versus IBV, unilateral“ wurde nur eine Studie mit Patienten mit einem bilateralen Lungenemphysem eingeschlossen.

Ein zusätzliches Einschlusskriterium war in Davey 2015 die Fissurenintegrität: ausschließlich Patienten mit intakten interlobaren Fissuren wurden eingeschlossen. In die beiden anderen Studien des Vergleichs „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“ – Herth 2012 und Scirba 2010 – wurden dagegen sowohl Patienten mit vollständigen als auch unvollständigen Fissuren eingeschlossen, wobei der Anteil der Patienten mit vollständigen Fissuren weniger als 50 % betrug.

Zum Anteil der Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel lagen nicht aus allen Studien pro Vergleich Angaben vor. In Herth 2012 und Scirba 2010 (Vergleich „EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie“) und Wood 2014 (Vergleichs „IBV, bilateral versus Sham“ wurden jeweils keine Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen.

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

### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen**

Es wurde eine Studie zum Vergleich bronchoskopische LVR mit Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie identifiziert: Shah 2013 (RESET). In der Prüfinterventionsgruppe wurden beide Lungenflügel in 2 separaten bronchoskopischen Untersuchungen im Abstand von ungefähr 30 Tagen mit Spiralen behandelt.

Die Beobachtungsdauer betrug ungefähr 4 Monate. Das mittlere Alter der 47 eingeschlossenen Patienten betrug mehr als 60 Jahre. Hinsichtlich der Emphysemverteilung gab es keine Einschränkung. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte ein homogenes Lungenemphysem. In beiden Behandlungsgruppen brach je ein Patient die Studie ab.

**Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum**

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

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

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

**Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents**

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

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

### 4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

#### 4.3.1 Chirurgische LVR-Verfahren

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

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

Studie	Gesamtmortalität	kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	psychische Symptome	kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>LVRs versus keine zusätzliche Therapie</b>										
Fishman 3003 (NETT)	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja
Geddes 2000	ja	nein	nein	nein	nein <sup>b</sup>	nein	nein	nein	nein	nein <sup>b</sup>
Goldstein 2003	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Hillerdal 2005	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein <sup>b</sup>
Miller 2006 (CLVR)	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja
OBEST	ja <sup>c, d</sup>	nein	nein	nein	ja <sup>d</sup>	ja <sup>d</sup>	nein	nein	nein	ja <sup>d</sup>
<b>LVRs versus pneumologische Rehabilitation</b>										
Criner 1999	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pompeo 2000	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten – unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>										
McKenna 1996	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten – bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>										
McKenna 2004	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<p>a: Ergebnisse lagen nur für eine Teilpopulation der Studie vor (siehe Abschnitt A3.3.3.8).  b: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt A3.3.3.5 und Abschnitt A3.3.3.10)  c: Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der OBEST-Studie wurden ausschließlich als gepoolte Analyse mit Miller 2006 (CLVR) berichtet.  d: Aus der OBEST-Studie lagen ausschließlich Ergebnisse für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung vor.  -: nicht relevant</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); LVRs: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NETT: National Emphysema Treatment Trial; MS: mediane Sternotomie; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>										

### 4.3.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

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

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

Studie	Gesamtmortalität	kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	psychische Symptome	kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>										
Herth 2012	ja	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Sciurba 2010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – EBV, unilateral versus Sham</b>										
Davey 2015	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – IBV, bilateral versus Sham</b>										
Ninane 2012	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Wood 2014	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen – IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>										
Eberhardt 2012	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen – Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>										
Shah 2013	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum – Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>										
Come 2015	nein <sup>a</sup>	nein	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents – Airway-Bypass-Stents versus Sham</b>										
Shah 2011	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
a: keine verwertbaren Daten -: nicht relevant COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); EBV: endo-bronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion										



## **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene**

### **4.4.1 Chirurgische LVR-Verfahren**

#### **Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie**

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

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

#### **Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation**

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

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

#### **Vergleiche von LVRS-Varianten**

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

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

#### **4.4.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren**

##### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen**

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial von Herth 2012, Scirba 2010, Ninane 2012, Wood 2014 sowie Eberhardt 2012 als hoch eingestuft, da bei allen 5 Studien unklar war, ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte und ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Das Verzerrungspotenzial von Davey 2015 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Bei Herth 2012, Scirba 2010, Ninane 2012, Wood 2014 sowie Eberhardt 2012 schlug sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte nieder. Bei Davey 2015 fand sich auch auf Endpunktebene überwiegend ein niedriges Verzerrungspotenzial. Einzig die Ergebnisse zu COPD-Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden als potenziell hoch verzerrt bewertet, da 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe durch Aushusten des Ventils entblindet wurden, was wegen der Subjektivität dieser Endpunkte als problematisch angesehen wird.

##### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen**

Das Verzerrungspotenzial von Shah 2013 (RESET) wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wurden die Ergebnisse zu COPD-Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als potenziell hoch verzerrt bewertet, da die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet waren, was wegen der Subjektivität dieser Endpunkte als problematisch angesehen wird. Alle anderen Ergebnisse von Shah 2013 (RESET) wurden als niedrig verzerrt bewertet: zur Mortalität, zu Exazerbationen, zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie sowie zur körperlichen Belastbarkeit.

##### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum**

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

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

### **Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents**

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

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

### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

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

### 4.5.1 Chirurgische LVR-Verfahren

#### 4.5.1.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte

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

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit <sup>a</sup>	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>b</sup>
Auswertungszeitpunkt 3 Monate <sup>c</sup>									
↓↓	-	-	-	↗	↔ <sup>d, e</sup>	-	↔ <sup>d</sup>	-	↗
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
↓↓	-	↗ <sup>f</sup>	-	↑	-	-	-	-	↑
Auswertungszeitpunkt 3 Jahre									
↔	-	↗ <sup>f, g</sup>	↗	↑ <sup>g</sup>	-	-	-	-	-
Auswertungszeitpunkt 5 Jahre									
↑ <sup>h</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit (siehe Tabelle 43)</p> <p>b: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Tabelle 54)</p> <p>c: Der Übersichtlichkeit halber wurde auf den Auswertungszeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung verzichtet. Dies hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte.</p> <p>d: abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate</p> <p>e: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich für Krankenhausaufenthalte berichtet. In der größten Studie mit ungefähr 80 % der Patienten – Fishman 2003 (NETT) – wurden keine verwertbaren Daten zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie berichtet.</p> <p>f: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>g: abweichender Auswertungszeitpunkt: 2 Jahre</p> <p>h: Ergebnis der Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven von Fishman 2003 (NETT) und Miller 2006 (CLVR) für den Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven für den Zeitraum ab 5 Jahren</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.</p> <p>↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS</p> <p>↓↓: Beleg für einen Effekt zuungunsten der LVRS</p> <p>↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der LVRS</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NETT: National Emphysema Treatment Trial</p>									

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

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit <sup>a</sup>	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>b</sup>
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	-	-	-	↔ <sup>c</sup>	-	-	-	-	-
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
(↔)	-	↗ <sup>d</sup>	(↔)	↗ <sup>e</sup>	(↔) <sup>f</sup>	-	-	-	↔ <sup>g</sup>
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
(↔)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit</p> <p>b: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>c: Weder hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests noch des symptomlimitierten Fahrradergometertests ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede.</p> <p>d: Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>e: Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests. In der gleichen Studie ergab sich hinsichtlich des Bruce Treadmill Tests ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LVRS, dessen klinische Relevanz nicht beurteilt werden konnte.</p> <p>f: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich zu Krankenhausaufenthalten berichtet.</p> <p>g: Hinsichtlich der COPD-spezifischen Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt: Der Effektschätzer des SGRQ-Gesamtscores war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, dessen klinische Relevanz konnte jedoch nicht beurteilt werden. Auch hinsichtlich der generischen Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt: Der Effektschätzer des NHP-Gesamtscores zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. 1 der 6 NHP-Subskalen – Mobility – war zwar statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, aber nicht klinisch relevant. 3 von 8 Subskalen des SF-36 zeigten klinisch relevante Effekte zugunsten der LVRS-Gruppe.</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der LVRS; Datenlage unzureichend</p> <p>COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NHP: Nottingham Health Profile; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form Health Survey</p>									

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

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

#### 4.5.1.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

#### 4.5.1.3 Laufende Studien

Es wurden keine laufenden Studien zu chirurgischen LVR-Verfahren identifiziert.

## 4.5.2 Bronchoskopische LVR-Verfahren

### 4.5.2.1 Effektaussagen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte

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

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie <sup>a</sup>	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	(↔)	↔	↑↓	↑ <sup>b</sup>	↔	-	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
↑↓	(↔)	↔	↘	↔	↔	-	-	-	↑
Auswertungszeitpunkt 12 Monate									
(↔)	(↔)	↔	↘	↔	↘	-	-	-	↗
<p>a: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener unerwünschter Ereignisse (siehe Tabelle 128)</p> <p>b: Gesamtaussage hinsichtlich der Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest und zum Fahrradergometerstest unter konstanter Belastung (siehe Tabelle 116)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↑↓: Datenlage heterogen und keine gleichgerichteten Effekte, deshalb kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit endobronchialen Ventilen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</p>									

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

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie <sup>a</sup>	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	-	↔	↔	↔	↔	-	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 6 Monate									
↔	-	↔	↔	↔	∨	-	-	-	↔
<p>a: Gesamtaussagen hinsichtlich verschiedener unerwünschter Ereignisse (siehe Tabelle 128)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>∨: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der BLVR mit intrabronchialen Ventilen</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied beziehungsweise nicht klinisch relevant, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit intrabronchialen Ventilen</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit intrabronchialen Ventilen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</p>									



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

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 3 Monate									
(↔)	-	↗ <sup>a</sup>	(↔)	↗	(↔) <sup>b</sup>	-	-	-	↗
<p>a: Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>b: Gesamtaussage hinsichtlich verschiedener unerwünschter Ereignisse (siehe Tabelle 128)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der BLVR mit unilateraler Anwendung intrabronchialer Ventile</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit unilateraler Anwendung intrabronchialer Ventile; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</p>									

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

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Auswertungszeitpunkt 4 Monate <sup>a</sup>									
(↔)	-	↔	(↔)	↑	↔ <sup>b</sup>	-	-	-	↔
<p>a: 3 Monate nach der letzten Behandlung</p> <p>b: Gesamtaussage hinsichtlich verschiedener (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (siehe Abschnitt A3.7.3.6.2)</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der BLVR mit Spiralen</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit Spiralen</p> <p>(↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt zugunsten oder zuungunsten der BLVR mit Spiralen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)</p>									

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

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

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

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

#### 4.5.2.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen (SGA) waren ausschließlich für die Bewertung des LVR-Verfahrens mit unilateral eingesetzten Ventilen, mit dem Ziel vollständiger Okklusion für das vorab geplante Subgruppenmerkmal Vorliegen kollateraler Ventilation möglich, welches über die Beurteilung der Fissurenintegrität ermittelt wurde: eine hohe kollaterale Ventilation (Luftaustausch zwischen den Lungenlappen), welche die Okklusion des behandelten Lungenlappens durch die Ventile aufhebt, tritt auf, wenn die Fissuren unvollständig sind [8]. Dabei erwies sich die Fissurenintegrität bei keinem Endpunkt als Effektmodifikator. Für die Bewertung anderer bronchoskopischer LVR-Verfahren (zum Beispiel mit Spiralen, Polymerschäum und Airway-bypass-Stents) waren SGA für das Subgruppenmerkmal Fissurenintegrität nicht sinnvoll, da diese Verfahren unabhängig von der Fissurenintegrität sind.

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

#### **4.5.2.3 Laufende Studien**

Es wurden insgesamt 8 laufende Studien mit bronchoskopischen LVR-Verfahren identifiziert, deren Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht geklärt werden konnte, da nach Abschluss der Datenextraktion noch keine Vollpublikationen vorlagen: 5 Studien mit Ventilen, 2 Studien mit Spiralen und eine Studie mit Wasserdampf. Für die bronchoskopische LVR mit Polymerschaum und mit Airway-Bypass-Stents wurden keine laufenden Studien identifiziert.

Alle 8 Studien könnten generell für die im vorliegenden Bericht bearbeitete Fragestellung relevant sein, allerdings liegen von 6 der 8 Studien derzeit noch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Für die weiteren 2 Studien (eine Studie mit Spiralen und eine Studie mit Wasserdampf) wurden Ergebnisse kurz vor Fertigstellung des Vorberichts publiziert, die im Abschlussbericht berücksichtigt werden.

#### **4.6 Landkarte der Beleglage**

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

Tabelle 12: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	COPD-Symptome <sup>a</sup>	Exazerbationen	Körperliche Belastbarkeit	Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie	Krankenhausaufenthaltsdauer	Psychische Symptome	Kognitive Fähigkeiten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>LVRs versus keine zusätzliche Therapie</b>									
↓↓ <sup>b</sup> / ↑ <sup>c</sup>	-	↗	↗	↑	(↔) <sup>d, e</sup>	-	↔	-	↑
<b>LVRs versus pneumologische Rehabilitation</b>									
(↔)	-	↗	(↔)	↗	(↔) <sup>d</sup>	-	-	-	↔
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten - VATS, Stapler versus VATS, Laser</b>									
(↔)	-	-	-	-	(↔) <sup>d</sup>	↔	-	-	-
<b>Vergleiche von LVRs-Varianten - VATS versus MS</b>									
-	-	-	-	-	(↔) <sup>d</sup>	↗	-	-	-
<b>BLVR mit Ventilen - EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie<sup>f</sup></b>									
(↔)	(↔)	↔	↘	↔ <sup>g</sup>	↘	-	-	-	↑ <sup>h</sup>
<b>BLVR mit Ventilen - IBV, bilateral versus Sham</b>									
↔	-	↔	↔	↔	↘	-	-	-	↔
<b>BLVR mit Ventilen - IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>									
(↔)	-	↗	(↔)	↗	(↔)	-	-	-	↗
<b>BLVR mit Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>									
(↔)	-	↔	(↔)	↗ <sup>i</sup>	↔	-	-	-	↔
<b>BLVR mit Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>									
-	-	↔ <sup>j</sup>	-	↔	↘	-	-	-	↔
<b>BLVR mit Airway-Bypass-Stents versus Sham</b>									
(↔)	-	↔	↔	↔	↔	-	-	-	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte  
(Fortsetzung)

<p>a: Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich für die Atemnot berichtet.</p> <p>b: Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden der LVRS bis 1 Jahr nach Randomisierung.</p> <p>c: Es ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen der LVRS für den Zeitraum ab 5 Jahren nach Randomisierung.</p> <p>d: Hinsichtlich dieses Endpunkts wurde deshalb eine unzureichende Datenlage festgestellt, weil verwertbare Ergebnisse nur zur einzelnen, aber nicht zu allen relevanten UEs berichtet wurden. Mindestens fehlt das Ergebnis zur Gesamtrate der SUE.</p> <p>e: Die unzureichende Datenlage ergab sich darüber hinaus dadurch, dass in der größten Studie mit ungefähr 80 % der Patienten – Fishman 2003 (NETT) – keine verwertbaren Daten zu unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie berichtet wurden (mit Ausnahme der Exazerbationen).</p> <p>f: Unter diesem Vergleich werden die Vergleiche EBV, unilateral + konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham gemeinsam betrachtet.</p> <p>g: Ein Hinweis auf einen Effekt der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 3 Monate nach Randomisierung, nicht aber 6 und 12 Monate nach Randomisierung.</p> <p>h: Der Hinweis auf einen Effekt der BLVR mit endobronchialen Ventilen ergab sich für die Zeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung.</p> <p>i: Herabstufung der Beleglage auf einen Anhaltspunkt, da ausschließlich Ergebnisse nach ungefähr 4 Monaten nach Randomisierung vorlagen, nicht aber nach 6 beziehungsweise 12 Monaten</p> <p>j: Ein Hinweis auf einen Effekt der Prüfintervention ergab sich ausschließlich 3 Monate nach Randomisierung, nicht aber 6 Monate nach Randomisierung.</p> <p>-: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar.</p> <p>↑: Hinweis auf einen Nutzen der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe beziehungsweise Anhaltspunkt für einen Nutzen der Prüfintervention 1 im Vergleich zur Prüfintervention 2</p> <p>↘: Beleg für einen Schaden der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>↙: Anhaltspunkt für einen Schaden der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>⇔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p>(⇔): kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage unzureichend</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MS: mediane Sternotomie; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>
--

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### Subgruppenbetrachtungen

Bestehende Leitlinien [1,2] verweisen zwecks spezifizierter Indikationsstellung der LVRS, als auch der BLVR (mittels unilateraler EBV) auf Subgruppenergebnisse der Publikationen der NETT- beziehungsweise der VENT-Studie. Darin wird unter anderem für Patienten mit einem FEV1  $\leq 20$  % Soll und entweder einem homogenen Lungenemphysem oder einer Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO)  $\leq 20$  % Soll berichtet, dass sie bei einer LVRS plus konservativer Therapie eine höhere 30-Tage-Mortalität aufzeigen als die entsprechende Kontrollgruppe [11]. Andererseits sollen Patienten (ohne die oben aufgeführten Risikomerkmale) mit einem oberlappenbetonten Emphysem und geringer Belastbarkeit im Hinblick auf die Mortalität, körperliche Belastbarkeit und krankheitsspezifische Lebensqualität von der LVRS profitieren [12,13]. Für das bronchoskopische LVR-Verfahren EBV (unilateral) wird in den Publikationen der amerikanischen VENT-Kohorte ein Vorteil für Patienten mit vollständigen Fissuren beziehungsweise einem heterogenem Emphysem im Hinblick auf die körperliche Belastbarkeit dargelegt [14,15].

Diese und weitere berichtete Subgruppenergebnisse der NETT- und VENT-Studie bleiben für den vorliegenden Bericht in Hinblick auf eine mögliche Differenzierung von Indikationen unberücksichtigt. So wurde in den genannten Studien eine Vielzahl an nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen durchgeführt (NETT: [11-13,16-18]; VENT: [14,15]), um mögliche Kriterien zur Subgruppenspezifizierung festzulegen. Die Ergebnisse einer Validierung der jeweiligen SGA-Ergebnisse wurden weder in der NETT- noch in der VENT-Studie vollständig publiziert, obwohl die Überprüfung für beide Studien möglich beziehungsweise angelegt war. Insgesamt ist sowohl hinsichtlich der NETT-Studie als auch der VENT-Studie von einer ergebnisgesteuerten Auswahl der Subgruppenmerkmale auszugehen, weshalb die Ergebnisse der SGA im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt werden konnten.

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

### Vergleich chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Verfahren

Zwar erscheint es angesichts der deutlich geringeren Invasivität eines bronchoskopischen gegenüber einem (offen) chirurgischen LVR-Verfahren medizinisch plausibel, dass erstere letzteren hinsichtlich der Gesamtmortalität und unerwünschter Ereignisse überlegen sind. Hierfür gibt es jedoch keine Daten. Erstens fehlen hierfür direkt vergleichende Studien. Andererseits lassen die verfügbaren Daten zu den bronchoskopischen LVR-Verfahren nur vereinzelt Anhaltspunkte für Nutzen, sowie aber auch für Schaden ableiten und sind nicht



zuletzt aufgrund begrenzter Fallzahlen, kurzer Nachbeobachtungszeiten und unvollständiger Ergebnisdarstellung kaum aussagekräftig. Zudem ist anzumerken, dass die Definitionen des homogenen beziehungsweise heterogenen Emphysems sich zwischen der NETT-Studie, der VENT-Studie und anderen Studien sowohl zur chirurgischen LVR als auch zur bronchoskopischen LVR erheblich unterschieden beziehungsweise fehlen und in sämtlichen Studien eine Definition des Begriffs „oberlappenbetontes Lungenemphysem“ fehlt. Somit konnte nicht bestimmt werden, inwieweit die Patienten(sub)populationen der verschiedenen Studien zur chirurgischen und zur bronchoskopischen LVR bezüglich des Emphysem-Typs übereinstimmten oder aber sich voneinander unterschieden. Auch daher wären indirekte Vergleiche zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich. Diese Frage wird auch nicht in absehbarer Zeit geklärt werden können, da in der Studienregisterrecherche keine aktuell laufenden Studien zu Vergleichen chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Verfahren identifiziert wurden.

### **Vergleiche chirurgischer LVR-Verfahren und bronchoskopischer LVR-Verfahren**

Auch Vergleiche verschiedener chirurgischer und verschiedener bronchoskopischer LVR-Methoden untereinander waren kaum möglich. Es wurden 2 Studien zu verschiedenen Vergleichen von LVRS-Varianten identifiziert: eine Studie zum Vergleich VATS mittels Stapler versus VATS mittels Laser und eine Studie zum Vergleich VATS versus MS. Für beide Vergleiche wurden nur für wenige Endpunkte (verwertbare) Ergebnisse berichtet. Insbesondere wurde bei beiden Vergleichen hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie die Datenlage als unzureichend eingeschätzt, da Ergebnisse nur zu einzelnen, aber nicht zu allen relevanten unerwünschten Ereignissen berichtet wurden.

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

### **Studien unklarer Relevanz**

Laufende Studien fanden sich hauptsächlich zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (BLVR) mit Ventilen (N = 5). Weiterhin fand sich eine abgeschlossene Studie zur LVR mit Ventilen, die nach der bibliografischen Recherche publiziert wurde. Bemerkenswert dabei ist, dass in allen 6 Studien zur LVR mit Ventilen diese unabhängig vom Ventiltyp mit dem Ziel der vollständigen Okklusion eingesetzt werden. Das Behandlungskonzept, bei dem die Ventile bilateral mit dem Ziel eingesetzt werden, die Luftzufuhr in den behandelten Lungenlappen einzuschränken, aber nicht vollständig zu blockieren, wurde also verlassen. Die Datenerhebung des primären Endpunkts aller Studien zur BLVR mit Ventilen soll zwischen Ende 2015 und Ende 2016 abgeschlossen werden, sodass innerhalb des laufenden und des folgenden Jahres mit Publikationen gerechnet werden kann. Somit ist davon auszugehen, dass sich die Datengrundlage zu bronchoskopischen BLVR mit Ventilen (Behandlungskonzept mit vollständiger Okklusion) für den Abschlussbericht erweitern wird.

Auch zur BLVR mit Spiralen wurden 2 laufende Studien gefunden. Die Ergebnisse der 100 Patienten der REVOLENS-Studie wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert und nach Angaben des Herstellers der Spiralen liegen die ersten Ergebnisse der 315 Patienten der RENEW-Studie (NCT01608490) [19] vor, sodass in absehbarer Zeit mit einer Publikation gerechnet werden kann. Somit kann erwartet werden, dass durch die Vergrößerung der Gesamtpatientenzahl (von 47 auf 462) die Datengrundlage für die BLVR mit Spiralen deutlich erweitert wird.

Des Weiteren wurde eine laufende Studie zur bronchoskopischen LVR mit Wasserdampf an Patienten mit einem oberlappenbetontem Lungenemphysem identifiziert. Die Ergebnisse dieser Studie mit insgesamt 70 Patienten wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert.

## 6 Fazit

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

Die Datenlage hinsichtlich der 5 als zusätzliche Therapie untersuchten bronchoskopischen Verfahren ist insgesamt wenig aussagekräftig. Es lagen ausschließlich kurzfristige Ergebnisse (3 Monate bis 1 Jahr) aus teilweise nur singulären Studien (mit teils nur geringen Patientenzahlen) für die einzelnen Interventionsarten vor. Für keines der Verfahren ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Mortalität; bezüglich der Endpunkte Symptomatik (Atemnot), Exazerbationen, körperlicher Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse variierten sie. So ergab sich für die zusätzliche bronchoskopische LVR mit unilateralem Einsatz von endobronchialen Ventilen (EBV) mit dem Ziel vollständiger Okklusion aus 3 Studien ein Hinweis auf Nutzen hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, dem Anhaltspunkte für Schaden in Hinblick auf vermehrte Exazerbationen sowie unerwünschte Ereignisse entgegenstehen (kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden bezüglich der anderen Endpunkte). Für die LVR mit bilateralem Einsatz intrabronchialer Ventile (IBV) mit dem Ziel unvollständiger Okklusion (2 Studien) beziehungsweise mittels Polymerschaum (1 Studie) ergaben sich jeweils allein ein Anhaltspunkt für Schaden in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse (kein weiterer Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden für alle anderen Endpunkte). Für die bronchoskopische LVR mit Spiralen (1 Studie) ergab sich wiederum allein ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit (kein weiterer Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden in Bezug auf die anderen Endpunkte). Für die LVR mittels Airway-Bypass-Stents schließlich ergab sich für gar keinen Endpunkt ein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden.

Vergleiche chirurgischer und bronchoskopischer LVR-Methoden miteinander beziehungsweise untereinander waren nicht beziehungsweise kaum verfügbar. Der einzige Vergleich bronchoskopischer Verfahren (IBV unilateral versus IBV bilateral) ist aufgrund der Datenlage zur bilateralen IBV allein kaum interpretierbar. Für den Vergleich der VATS mit einer

medianen Sternotomie ergab sich ein Anhaltspunkt für Nutzen hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer zugunsten der VATS.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

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

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

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

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

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

#### **A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

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

(dann im Vergleich zur allein konservativen Behandlung) als auch im direkten Vergleich zu spezifischen Behandlungen (konservativ oder LVR) untersucht werden.

- Im Methodenkapitel wurde der Abschnitt „Aussagen zur Beleglage“ ergänzt, in dem beschrieben ist, wie Aussagen zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens getroffen werden.

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

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Methodische Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.1 beschrieben.

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht folgende Änderungen:

- In A.2.2 wurden hinsichtlich des Methodenabschnitts „Patientenrelevante Endpunkte“ die Endpunkte „Krankenhausaufenthaltsdauer“ sowie „kognitive Fähigkeiten“ ergänzt
- In A.2.2 wurde hinsichtlich des Methodenabschnitts „Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien“ spezifiziert, ab welchem Anteil an Patienten mit fehlenden Daten in einer Responderanalyse diese nicht im Bericht dargestellt wird

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

## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan**

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

##### **A2.1.1.1 Population**

Eingeschlossen werden Patienten mit schwerem Lungenemphysem.

##### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

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

##### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

##### **A2.1.1.4 Studientypen**

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

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

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

#### **A2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

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

Tabelle 13: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit schwerem Lungenemphysem (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	chirurgisches oder bronchoskopisches Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3	konservative Behandlung oder anderes Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [20] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

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

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

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



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

## **A2.1.2 Informationsbeschaffung**

### **A2.1.2.1 Bibliografische Recherche**

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

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

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

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

#### **A2.1.2.2.1 Systematische Übersichten**

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

#### **A2.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

#### **A2.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

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

#### **A2.1.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

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

#### **A2.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen**

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern von Medizinprodukten für Lungenvolumenreduktionsverfahren ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [22].

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

Mindestens folgende Hersteller beziehungsweise Vertriebspartner werden angefragt:

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

#### **A2.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

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

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

#### **A2.1.2.2.7 Information aus Anhörungen**

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

#### **A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

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

Die resultierenden möglichen Dokumente zum Thema werden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 13) bewertet.

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

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

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

##### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

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

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

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

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

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

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

### **A2.1.3 Informationsbewertung**

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

### **Datenextraktion**

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

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

#### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

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

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

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

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

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

#### **A2.1.4 Informationssynthese und -analyse**

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

##### **A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [23].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [24].

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

#### **A2.1.4.2 Meta-Analysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [25]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [26].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5).

#### **A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage**

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

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

qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist zu entnehmen.

Tabelle 14: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

#### A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

#### A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

setzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

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

## **A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik**

### **Spezifizierungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan**

- Die Endpunkte „Krankenhausaufenthaltsdauer“ sowie „kognitive Fähigkeiten“ wurden zusätzlich betrachtet.
- Auch wenn Patienten mit fehlenden Werten im Rahmen einer Responderanalyse mit einem angemessenen Ersetzungsverfahren berücksichtigt wurden, wurde diese Analyse nicht herangezogen, wenn der Anteil dieser zu ersetzenden Patienten mehr als 50 % betrug.

### **Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan**

- Es wurden keine Änderungen durchgeführt.



### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die Suche fand am 13.04.2015 statt.

Im Rahmen der Suche in Studienregistern und der Herstelleranfragen wurde eine zusätzlich relevante Studie (Davey 2015) identifiziert. Die Designpublikation dieser zusätzlich relevanten Studie wurde in der bibliografischen Recherche identifiziert [28]: Aufgrund der zeitlichen Beschränkung der bibliografischen Recherche war die Vollpublikation [29] nicht im Rechercheergebnis enthalten. Diese wurde aber der Vollständigkeit halber mit in die Bewertung einbezogen. In der Designpublikation wurde außerdem auf das separat publizierte Studienprotokoll verwiesen [30]. Eine systematische Aktualisierung der Informationsbeschaffung erfolgt für die Erstellung des Abschlussberichts.

Die Zitate der Dokumente zum Thema, die die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 13) verletzen und somit für die Bewertung nicht relevant waren, finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

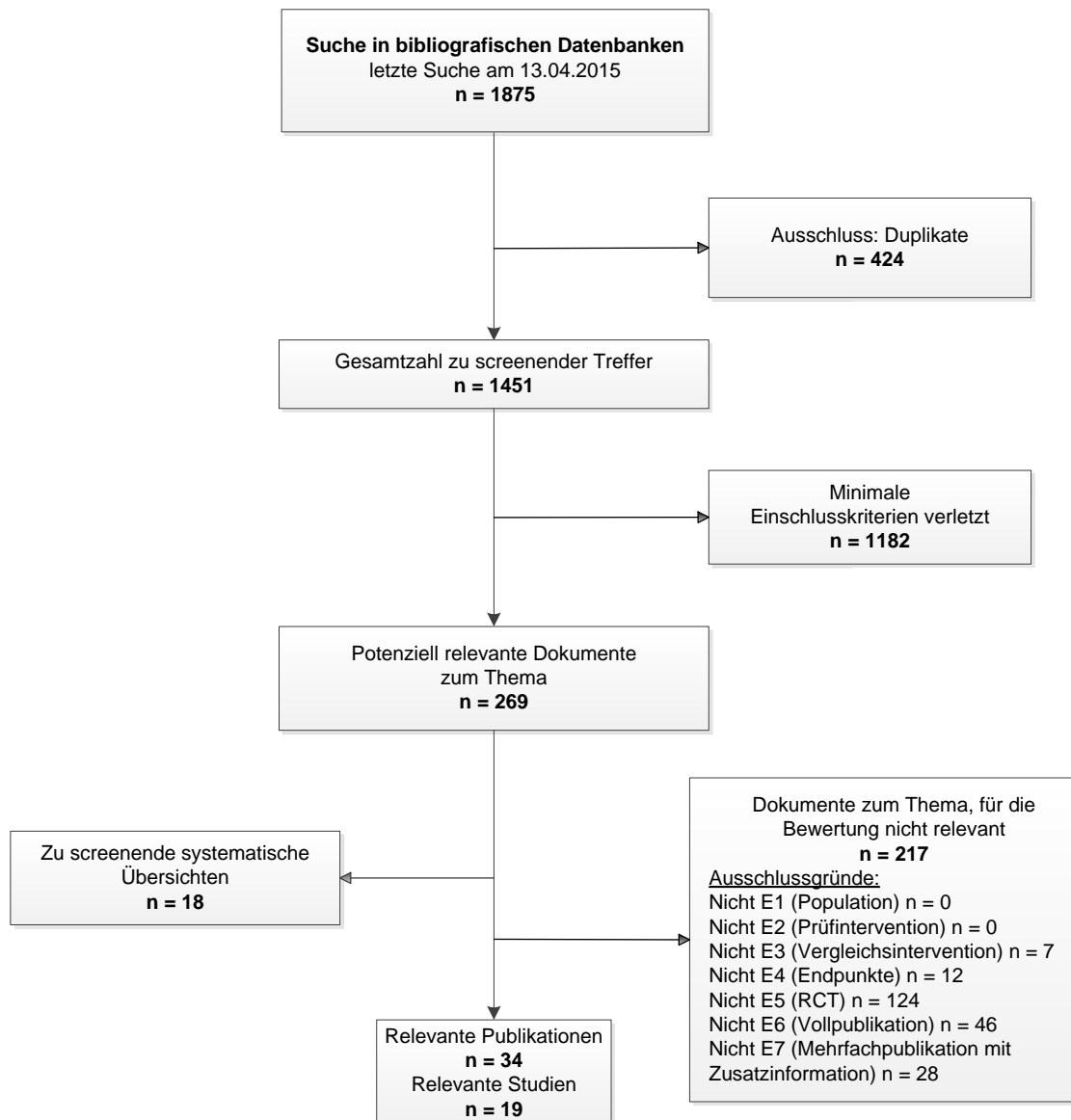


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

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

#### A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 18 relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2. Deren Sichtung ergab keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurden 2 weitere relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2. Deren Sichtung ergab keine

relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

In 3 systematischen Übersichten (Tiong 2006 [31], Berger 2005 [32] und MSAC 2001 [33]) wurden jedoch Hinweise auf potenziell relevante Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie gefunden (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: In systematischen Übersichten identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Identifiziert in	Studie	Studienregister	Studienregister ID	Status	Ort der Durchführung	Multi-zentrisch ja / nein / unklar
<b>Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie</b>						
MSAC 2001 [33]	Lomas 1999	National Research Register	unklar	unklar <sup>b</sup>	Großbritannien	ja
Tiong 2006 [31]	Vaughan 2004	National Research Register	unklar	unklar <sup>b</sup>	Großbritannien	ja
Berger 2005 [32] Tiong 2006 [31]	Goodnight 2001 [34]	unklar	unklar	unklar <sup>c</sup>	USA	unklar
<p>a: Bei Studien unklarer Relevanz handelt es sich um solche Treffer, die alle Kriterien für den Studieneinschluss wie in Tabelle 13 dargestellt erfüllen, ausgenommen das Vorliegen einer Vollpublikation.</p> <p>b: Das National Research Register ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr aktiv. Inhalt und Status dieses Studienregistereintrags konnten daher nicht geprüft werden.</p> <p>c: Angesichts des Alters des Abstracts von Goodnight 2001 ist davon auszugehen, dass diese Studie zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossen ist.</p> <p>LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion)</p>						

### A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

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

Tabelle 16: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister ID	Studie(n) (Synonym)	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Chirurgische LVR-Verfahren</b>			
NCT00000606	Fishman 2003 (NETT)	ClinicalTrials.gov [35]	nein
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren</b>			
NCT01449292	Come 2015 (ASPIRE)	ClinicalTrials.gov [36]	nein
ISRCTN04761234	Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ISRCTN [37]	nein
NCT00995852	Eberhardt 2012	ClinicalTrials.gov [38]	nein
NCT00129584 <sup>a</sup>	Herth 2012 Sciurba 2010 (VENT)	ClinicalTrials.gov [39]	nein
NCT00880724	Ninane 2012	ClinicalTrials.gov [40]	nein
NCT00391612	Shah 2011 (EASE)	ClinicalTrials.gov [41]	nein
NCT01334307	Shah 2013 (RESET)	ClinicalTrials.gov [42]	nein
NCT00475007	Wood 2014	ClinicalTrials.gov [43]	nein
<p>a: Die Ergebnisse der europäischen VENT-Kohorte und die der amerikanischen VENT-Kohorte wurden in 2 separaten Publikationen veröffentlicht (Herth 2012 [44] und Sciurba 2010 [15]). Es liegt keine gemeinsame Auswertung vor.</p> <p>LVR: Lungenvolumenreduktion</p>			

Tabelle 17: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status <sup>b</sup>	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Chirurgische LVR-Verfahren</b>				
NCT01020344	COPD-CVD2	ClinicalTrials.gov	abgeschlossen <sup>c</sup>	nein
NCT00018525	SURG-014-00S	ClinicalTrials.gov	abgeschlossen	nein
<b>Bronchoskopische LVR-Verfahren</b>				
NCT02025205	IMPACT	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT02022683	TRANSFORM	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01989182	TG1226SVS	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01822795	REVOLENS <sup>d</sup>	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01812447	EMPROVE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01796392	LIBERATE	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01719263	STEP-UP <sup>e</sup>	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01608490	RENEW	ClinicalTrials.gov	laufend	nein
NCT01528267	BLVR mit Eigenblut	ClinicalTrials.gov	abgeschlossen	nein
NCT01457833	EBV versus IBV	ClinicalTrials.gov	unklar <sup>f</sup>	nein
NCT00716053	biologische LVR versus Sham	ClinicalTrials.gov	zurückgezogen <sup>g</sup>	nein
NTR2876	STELVIO	NTR	abgeschlossen <sup>h</sup>	nein

a: Bei Studien unklarer Relevanz handelt es sich um solche Treffer in der Studienregisterrecherche, die alle Kriterien für den Studieneinschluss wie in Tabelle 13 dargestellt erfüllen, ausgenommen das Vorliegen einer Vollpublikation.  
b: zum Zeitpunkt der Recherche  
c: Die Ergebnisse dieser Studie wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert (Clarenbach 2015 [45]).  
d: Die Ergebnisse dieser Studie wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert (Deslee 2016 [46]).  
e: Die Ergebnisse dieser Studie wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert (Herth 2016 [47]).  
f: Eine Nachfrage beim Initiator dieser Studie ergab, dass sie noch nicht abgeschlossen ist.  
g: „This study has been withdrawn prior to enrollment.“  
h: Die Ergebnisse dieser Studie wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert (Klooster 2015 [48]).  
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; NTR: Nederlands Trial Register; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

Für 2 abgeschlossene Studien (NCT00018525 und NCT01528267) sowie eine Studie mit unklarem Status (NCT01457833) konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Kapitel A7). Bezüglich der Studie NCT01457833 ergab die Antwort der Autoren, dass das Follow-up noch nicht erreicht sei und deshalb noch keine Daten vorliegen. Die Autorenanfragen zu den beiden abgeschlossenen Studien blieben unbeantwortet. Die Ergebnisse von 2 weiteren abgeschlossenen Studien, NCT01020344 und

NTR2876, wurden im Verlauf der Vorberichtserstellung publiziert und werden im Abschlussbericht berücksichtigt [45,48].

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 01.04.2015 statt.

### **A3.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

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

### **A3.1.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

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

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

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

### **A3.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen**

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

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 18 bis Tabelle 20) dokumentieren die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Insgesamt wurden 6 Studien als relevant eingestuft.

Tabelle 18: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Olympus (Spiration)

<b>Studie</b>	<b>Verfügbare Dokumente</b>
Ninane 2012	unvollständiger Studienbericht <sup>a</sup> [49]
Wood 2014	keine <sup>b</sup>

a: Es liegt lediglich eine Kurzfassung des Studienberichts vor.  
b: Diese Studie wurde noch nicht abgeschlossen. Der Studienabschluss war (zum Recherchezeitpunkt) laut Studienregistereintrag für Oktober 2015 geplant.

Tabelle 19: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens PneumRx GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
Shah 2013 (RESET)	Studienbericht [50]

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

Studie	Verfügbare Dokumente
VENT: Herth 2012 und Scirba 2010	Statistical Analysis Plan [14]
VENT: Scirba 2010	Studienbericht [51]
	Statistical Analysis Report [52]
VENT: Herth 2012	Studienbericht [53]
	Statistical Analysis Report [54]
Davey 2015	Vollpublikation <sup>a</sup> [29]
	NHS-Bericht <sup>a</sup> [55]

a: Diese Dokumente wurden öffentlich zugänglich publiziert.

Aus den übermittelten Unterlagen wurde keine relevante Studie des Herstellers Uptake Medical für den vorliegenden Bericht identifiziert.

#### **A3.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Für die vorliegende Bewertung wurden für 4 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Kapitel A7 in Tabelle 195. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

#### **A3.1.2.7 Informationen aus der Anhörung**

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

#### **A3.1.2.8 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 19 relevante Studien (56 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 21).

Die Studien Herth 2012 und Scirba 2010 wurden in einem gemeinsamen Eintrag auf ClinicalTrials.gov registriert, auch wurde ein gemeinsames Studienprotokoll publiziert [56]. Dennoch wurden sie im vorliegenden Bericht als 2 separate RCTs betrachtet, da sie 2 verschiedene Patientenkohorten untersuchten und sich zudem hinsichtlich der berichteten Endpunkte unterschieden.

Tabelle 21: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation <sup>a</sup>	Studienprotokoll / Designpublikation	Studienbericht	Studienregister-eintrag	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Sonstige
<b>LVRS versus keine zusätzliche Therapie (Abschnitt A3.3)</b>						
Geddes 2000	ja [57]	nein	nein	nein	nein	[58]
Goldstein 2003	ja [59]	nein	nein	nein	nein	[60]
Fishman 2003 (NETT)	ja [12]	nein / ja [61]	nein	ja [35]	nein	[11,13,16,62-65]
Hillerdal 2005	ja [66]	nein	nein	nein	nein	nein
Miller 2006 (CLVR)	ja [67]	nein	nein	nein	nein	[68,69]
OBEST	ja [68]	nein	nein	nein	nein	nein
<b>LVRS versus pneumologische Rehabilitation (Abschnitt A3.4)</b>						
Criner 1999	ja [70]	nein	nein	nein	nein	nein
Pompeo 2000	ja [71]	nein	nein	nein	nein	[72]
<b>Vergleiche von LVRS-Varianten – unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser (Abschnitt A3.5)</b>						
McKenna 1996	ja [73]	nein	nein	nein	nein	[74]
<b>Vergleiche von LVRS-Varianten – bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler (Abschnitt A3.5)</b>						
McKenna 2004	ja [75]	nein	nein	nein	nein	nein
<b>BLVR mit Ventilen – EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.6)</b>						
Herth 2012 (VENT)	ja [44]	ja [76] / ja[56]	ja [53]	ja [39]	nein	[14,54]
Sciurba 2010 (VENT)	ja [15]		ja [51]			[14,52]
<b>BLVR mit Ventilen – EBV, unilateral versus Sham (Abschnitt A3.6)</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	ja [29]	ja [30] / ja[28]	nein	ja [37]	nein	[55]
<b>BLVR mit Ventilen – IBV, bilateral versus Sham (Abschnitt A3.6)</b>						
Ninane 2012	ja [77]	nein	nein <sup>b</sup> [49]	ja [40]	nein	nein
Wood 2014	ja [78]	nein	nein	ja [43]	nein	nein
<b>BLVR mit Ventilen – IBV, unilateral versus IBV, bilateral (Abschnitt A3.6)</b>						
Eberhardt 2012	ja [79]	nein	nein	ja [38]	nein	nein
<b>BLVR mit Spiralen – Spiralen plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.7)</b>						
Shah 2013 (RESET)	ja [80]	ja [81] / nein	ja [50]	ja [42]	nein	nein
<b>BLVR mit Polymerschaum – Polymerschaum plus konservative Therapie versus konservative Therapie (Abschnitt A3.8)</b>						
Come 2015 (ASPIRE)	ja [82]	ja [83] / nein	nein	ja [36]	nein	nein

(Fortsetzung)



Tabelle 21: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente					
	Vollpublikation <sup>a</sup>	Studienprotokoll / Designpublikation	Studienbericht	Studienregister-eintrag	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Sonstige
<b>BLVR mit Airway-Bypass-Stents – Exhale-Airway-Bypass-Stents versus Sham (Abschnitt A3.9)</b>						
Shah 2011 (EASE)	ja [84]	nein / ja [9]	nein	ja [41]	nein	nein
<p>a: in öffentlich zugänglicher Fachzeitschrift  b: es liegt lediglich eine Kurzfassung des Studienberichts vor</p> <p>ASPIRE: AeriSeal System for Hyperinflation Reduction in Emphysema; BeLieVeR-HIFi: Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures; BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; EASE: Exhale airway stents for emphysema; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVRs: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NETT: National Emphysema Treatment Trial; MS: mediane Sternotomie; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; RESET: Randomized Comparison of the PneumRx, Inc. Lung Volume Reduction Coil to Standard of Care for the Treatment of Emphysema; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; VENT: Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial</p>						

### A3.2 Laufende Studien

Es wurden insgesamt 8 Studien identifiziert, die zum Recherchezeitpunkt als laufende Studien registriert waren (siehe Tabelle 17). 7 der 8 Studien wurden von Herstellern initiiert, mit denen Vertraulichkeitsvereinbarungen abgeschlossen wurden. In allen 8 Studien werden ausschließlich bronchoskopische Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR) untersucht: 5 Studien mit Ventilen – 3 mit endobronchialen Ventilen und 2 mit intrabronchialen Ventilen (NCT02025205 [IMPACT], NCT02022683 [TRANSFORM], NCT01989182, NCT01812447 [EMPROVE], NCT01796392 [LIBERATE]), 2 Studien mit Spiralen (NCT01822795 [REVOLENS] und NCT01608490 [RENEW]) und eine Studie mit Wasserdampf (NCT01719263 [STEP-UP]). Die betrachteten Patientenpopulationen, die Studiendauer sowie der voraussichtliche Studienabschluss dieser 8 laufenden Studien sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Betrachtete Patientenpopulationen, Studiendauer sowie voraussichtlicher Studienabschluss der laufenden Studien

Studie	Patientenpopulation	(geplante) Fallzahl	Studiendauer	voraussichtlicher Studienabschluss
<b>Bronchoskopische LVR mit Ventilen<sup>a</sup></b>				
IMPACT <sup>b</sup>	Patienten mit homogenem Lungenemphysem	93	1 Jahr <sup>c</sup>	12/2015 <sup>d,e</sup>
TRANSFORM <sup>b</sup>	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und ohne kollaterale Ventilation	78	unklar	03/2016 <sup>d</sup>
LIBERATE <sup>b</sup>	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem ohne kollaterale Ventilation	183	1 Jahr	12/2016 <sup>d</sup>
TG1226SVS <sup>f</sup>	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem	100	3 Monate	10/2015
EMPROVE <sup>f</sup>	Patienten mit heterogenem Lungenemphysem	270	6 Monate	09/2016 <sup>d</sup>
<b>Bronchoskopische LVR mit Spiralen</b>				
REVOLENS	Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem	100	1 Jahr	Studienabschluss bereits erreicht <sup>g</sup>
RENEW	Patienten mit homogenem und heterogenem Lungenemphysem	315	1 Jahr	Studienabschluss bereits erreicht <sup>h</sup>
<b>Bronchoskopische LVR mit Wasserdampf</b>				
STEP-UP	Patienten mit bilateralem oberlappenbetonten heterogenen Lungenemphysem	70	1 Jahr	Studienabschluss bereits erreicht <sup>i</sup>
<p>a: Bei den LVR-Verfahren mit Ventilen hat sich unabhängig vom Ventiltyp die Verwendung mit dem Ziel vollständiger Okklusion des behandelten Lungenlappens durchgesetzt.</p> <p>b: endobronchiale Ventile</p> <p>c: Nach 6 Monaten ist ein Wechsel der Patienten der Kontrollgruppe in die Prüfinderventionsgruppe geplant.</p> <p>d: voraussichtlicher Abschluss der Datenerhebung des primären Endpunkts</p> <p>e: Der vorläufige Studienbericht mit den Ergebnissen nach 3 Monaten wurde vom Hersteller bereits zur Verfügung gestellt.</p> <p>f: intrabronchiale Ventile</p> <p>g: Die Ergebnisse dieser Studie wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert (Deslee 2016 [46]).</p> <p>h: nach Angaben des Herstellers</p> <p>i: Die Ergebnisse dieser Studie wurden nach der bibliografischen Recherche publiziert (Herth 2016 [47]).</p> <p>LVR: Lungenvolumenreduktion</p>				

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

#### A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Geddes 2000	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 2 Jahre	04/1996 bis 02/1999	48	Großbritannien	k. A.	primär: FEV1 <sup>b</sup> weitere: Gesamtmortalität, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Goldstein 2003	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 12 Monate	1997 bis 2001	55	Kanada	k. A.	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: körperliche Belastbarkeit, Gesamtmortalität
Fishman 2003 (NETT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 2 bis 6,5 Jahre	01/1998 bis 07/2002	1218	USA	National Heart, Lung, and Blood Institute	primär: Gesamtmortalität <sup>b</sup> weitere: Atemnot, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit
Hillerdal 2005	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 12 Monate <sup>c</sup>	03/1997 bis 03/2000	106	Schweden	Chirurgische Zentren in Schweden	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: körperliche Belastbarkeit, Gesamtmortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Miller 2006 (CLVR)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 Wochen Follow-up: 2 Jahre	07/1997 bis 01/2001	62 <sup>d</sup>	Kanada	k. A.	primär: HUI3 weitere: Gesamtmortalität, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität
OBEST	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 8 Wochen Follow-up: 6 Monate	10/1998 bis 01/2002	35	USA	k. A.	primär: COPD-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit weitere: Gesamtmortalität, Atemnot, generische gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

c: Die weitere Behandlung war nur in den ersten 3 Monaten in beiden Behandlungsgruppen gleich, daher sind nur die Ergebnisse der ersten 3 Monate relevant.

d: In Miller 2005 wurde die Zahl der randomisierten Patienten der CLVR-Studie dagegen mit 58 angegeben [68]. Auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte diese Diskrepanz keinen Einfluss. Jedoch war es aufgrund dieser Diskrepanz nicht möglich, die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der in Miller 2005 gemeinsam berichteten Studien Miller 2006 (CLVR) und OBEST aus der dort ausschließlich berichteten gepoolten Analyse zu separieren. Die Einzelergebnisse zur Gesamtmortalität von Miller 2006 (CLVR) und OBEST wurden in Miller 2005 nicht berichtet.

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); HUI3: Health utility index 3; k. A.: keine Angaben; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Tabelle 24: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Geddes 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rauchentwöhnung</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Prednisolon</li> <li>▪ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS oder VATS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Goldstein 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wenn möglich bilaterale LVRS mit MS (seltener) oder VATS von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Fishman 2003 (NETT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rauchentwöhnung</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 90</math> %)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS (n = 406)<sup>a</sup> oder VATS (n = 174)<sup>a</sup> von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
Hillerdal 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ intensives körperliches Training mit Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 95</math> %) innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS (n = 42) oder VATS (n = 3) oder unilaterale LVRS mit Thorakotomie (n = 4)</li> <li>▪ keine weitere ab dem 4. bis einschließlich 12. Monat nach Randomisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung</li> <li>▪ intensives körperliches Training mit Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 95</math> %) ab dem 4. bis einschließlich 12. Monat nach Randomisierung</li> </ul>	LVRS + intensives körperliches Training vs. intensives körperliches Training innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung
Miller 2006 (CLVR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medizinische Therapie entsprechend den Empfehlungen der ATS 1995 [85] und CTS 1992 [86]</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LVRS mit MS von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie
OBEST	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medizinische Therapie entsprechend den Empfehlungen der ATS 1995 [85] und CTS 1992 [86]</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LVRS mit MS (n = 18<sup>c</sup>) oder VATS (n = 6) von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	LVRS + konservative Therapie vs. konservative Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

a: 28 der 608 Patienten, die in die LVRS-Gruppe randomisiert wurden, wurden nicht operiert. 21 Patienten lehnten die LVRS ab und 7 Patienten wurden nach der Randomisierung als ungeeignet für die LVRS eingeschätzt.

b: In der Designpublikation war angegeben, dass ca. 25 bis 30 % jedes Lungenflügels entfernt werden sollten [61].

c: eigene Berechnung

ATS: American Thoracic Society; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CTS: Canadian Thoracic Society; k. A.: keine Angaben; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MS: mediane Sternotomie; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; vs.: versus

Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Geddes 2000	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Raucherentwöhnung</li> <li>▪ Prednisolon (30 mg pro Tag über 2 Wochen)</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul> während Run-in-Phase (6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation (Physiotherapie, Beschäftigungstherapie, Pflege, Ernährungsberatung, soziale Unterstützung)</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &gt; 500 ml</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO &lt; 30 % Soll<sup>b</sup></li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Beschränkung hinsichtlich der Lokalisation beziehungsweise des Verteilungsmusters</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &lt; 75 Jahre</li> <li>▪ Sauerstofftherapie &lt; 18 Stunden pro Tag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Shuttle-walking-Distanz &lt; 150 m<sup>b</sup></li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: kein Ausschlusskriterium</li> </ul>
Goldstein 2003	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medikamentöse Therapie</li> <li>▪ mindestens 6 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation (Schulung, psychosoziale Unterstützung, betreutes körperliches Training)</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres heterogenes Lungenemphysem dokumentiert mit CT oder Ventilations-/Perfusionsscan</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 40 % Soll</li> <li>▪ FEV1/FVC &lt; 0,7</li> <li>▪ TLC &gt; 120 % Soll</li> <li>▪ Plethysmografie-TLC minus Diffusionskapazität-TLC &gt; 1,5 l</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Exazerbationen für mindestens 6 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: keine Angaben</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)



Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Hillerdal 2005	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 3 Monate vor der Run-in-Phase Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (mindestens 6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ körperliches Trainingsprogramm</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ radiologisch dokumentiertes Lungenemphysem sowie verminderte Zwerchfellbeweglichkeit</li> <li>▪ diffuses Lungenemphysem dokumentiert mit CT mit schwerer betroffenen Anteilen (CT beziehungsweise Szintigrafie)</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 ≤ 35 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ RV ≥ 200 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO &lt; 20 % Soll<sup>h</sup></li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen<sup>f</sup></li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter &lt; 75 Jahre</li> <li>▪ geringe Lebensqualität<sup>g</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: kein Ausschlusskriterium</li> </ul>
Miller 2006 (CLVR)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medikamentöse Therapie</li> </ul> während Run-in-Phase (mindestens 6 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 ≤ 40 % Soll<sup>i</sup> nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ DLCO ≤ 60 %</li> <li>▪ TLC ≥ 120 % oder RV ≥ 200 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: – <sup>j</sup> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: CRQ-Score &lt; 5</li> <li>▪ Alter 40 bis 79 Jahre<sup>k</sup></li> <li>▪ BMI 20 bis 30 kg/m<sup>2</sup><sup>l</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
OBEST	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medikamentöse Therapie während Run-in-Phase (8 Wochen):</li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation<sup>m</sup></li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 40 % Soll</li> <li>▪ FEV1 &lt; 30 % Soll beziehungsweise 300 ml nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ Diffusionskapazität (DLCO/VA) ≤ 60 %</li> <li>▪ TLC &gt; 125 % oder RV &gt; 175 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterogen</li> <li>▪ oberlappenbetont</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: MRC-Score ≥ 1</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWD ≥ 150 m<sup>n</sup></li> <li>▪ Alter ≤ 75 Jahre</li> <li>▪ 75 bis 125 % des idealen Körpergewichts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden

b: retrospektiv festgelegt nach dem Tod von 5 Patienten mit diesen Eigenschaften

c: vor Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren

d: retrospektiv festgelegt anhand einer geplanten Interimsanalyse

e: In die Studie wurden 16 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen [64].

f: Bei allen Patienten wurde eine bilaterale LVRS durchgeführt.

g: keine weiteren Angaben

h: Dieses Kriterium wurde auf Empfehlung des Sicherheitskomitees nach Einschluss der ersten 74 Patienten eingeführt.

i: < 30 % laut Miller 2005

j: nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium aufgeführt; 2 Patienten hatten ein homogenes Emphysem

k: ≤ 80 Jahre laut Miller 2005

l: 17–32 kg/m<sup>2</sup> laut Miller 2005

m: 80 % Compliance erforderlich

n: Es wurde ausschließlich eine untere Grenze der Einschränkung angegeben: Umrechnung der Angaben von Fuß in Meter (Umrechnungsfaktor: 3,28); eigene Berechnung

6-MWD: six-minute walk distance (6-Minuten-Gehstrecke); BMI: Body-Mass-Index; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CRQ: Chronic Respiratory Disease questionnaire; CT: computer tomography (Computertomografie); DLCO: diffusion capacity of carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); FRC: functional residual capacity (funktionelle Residualkapazität); FVC: forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität); HR-CT: high-resolution computer tomography (hochauflösende Computertomografie); LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); (m)MRC: (modified) Medical Research Council; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; RV: residual volume (Restvolumen); TLC: total lung capacity (gesamte Lungenskapazität)

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation

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

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

a: Die Definitionen des homogenen beziehungsweise ober- und unterlappenbetonten Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 194).

b: Median (IQR)

c: eigene Berechnung

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

e: Standardfehler

f: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen

g: Minimum; Maximum

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

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

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

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

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; IQR: inter quartile range (Interquartilsabstand); k. A.: keine Angaben; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MW: Mittelwert; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial; VATS: videoassistierte Thorakoskopie; SD: Standardabweichung

**A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 27: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie

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

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

Unterstrichen: Ergebnis einer Autorenanfrage

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CRQ: Chronic Respiratory Disease questionnaire; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NETT: National Emphysema Treatment Trial; OBEST: Overholt-Blue Cross Emphysema Surgery Trial

### **A3.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

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

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

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

#### **A3.3.3.1 Gesamtmortalität**

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

### A3.3.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 28: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber <sup>a</sup>	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Geddes 2000	hoch	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	hoch
Goldstein 2003	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Hillerdal 2005	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	unklar <sup>b</sup>	ja <sup>c</sup> / nein <sup>d</sup>	ja	ja	niedrig <sup>c</sup> / hoch <sup>d</sup>

a: Eine fehlende oder unklare Verblindung der Endpunkterheber wurde hinsichtlich der Gesamtmortalität als weniger problematisch betrachtet.  
b: keine Angaben  
c: bezüglich der Auswertung nach 3 und 24 Monaten  
d: unklare Anzahl berücksichtigter Patienten sowie diskrepante Angaben zwischen dem Anteil überlebender Patienten und den Kaplan-Meier-Kurven [69]  
CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NETT: National Emphysema Treatment Trial



### A3.3.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 29: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

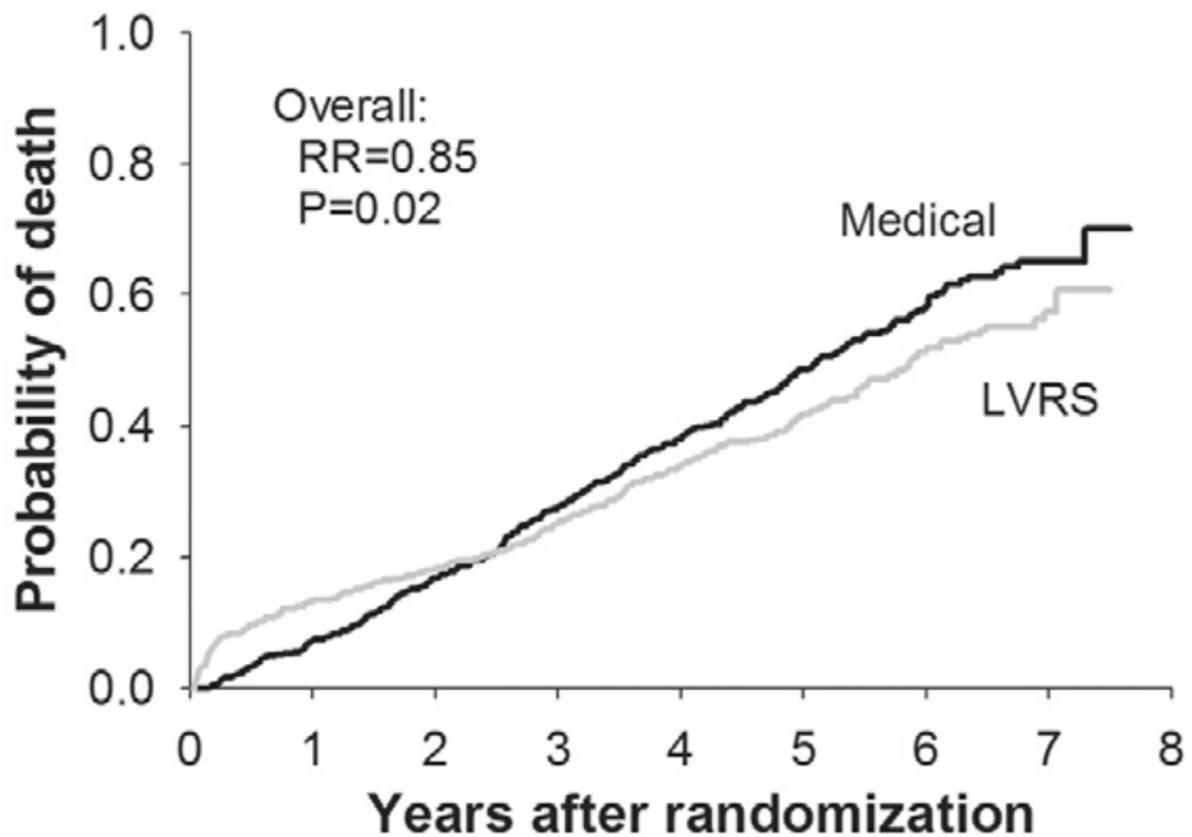
Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Todesfälle <sup>a</sup> (%)	
		Nach 3 Monaten	Nach 12 Monaten
Geddes 2000 LVRS Kontrolle	24 24	4 (17) <sup>b</sup> 1 (4) <sup>b</sup>	5 (21) 2 (8) p = 0,29 <sup>c</sup>
Goldstein 2003 LVRS Kontrolle	28 27	2 (7) <sup>b</sup> 0 (0)	4 (14) <sup>b</sup> 1 (4)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

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

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

Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die über ein Jahr nach der Randomisierung hinausgehen, wurden in 2 der 6 Studien berichtet: zum einen zu Fishman 2003 (NETT), die mit 1218 Patienten fast 80 % aller Patienten zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie einschloss, und zum anderen zu Miller 2006 (CLVR), die 62 Patienten einschloss. In beiden Studien wurden die Ergebnisse unter anderen in Form von Kaplan-Meier-Kurven berichtet (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3).

a.



**No. at risk**

LVRS	608	526	496	454	352	227	122	29
Medical	610	564	507	441	335	210	99	29

**Probability of death**

LVRS	0.13	0.18	0.25	0.34	0.42	0.52	0.57
Medical	0.08	0.17	0.28	0.38	0.49	0.58	0.65
Ratio	1.79	1.09	0.91	0.89	0.86	0.89	0.88
P	0.001	0.48	0.35	0.15	0.02	0.05	0.06

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

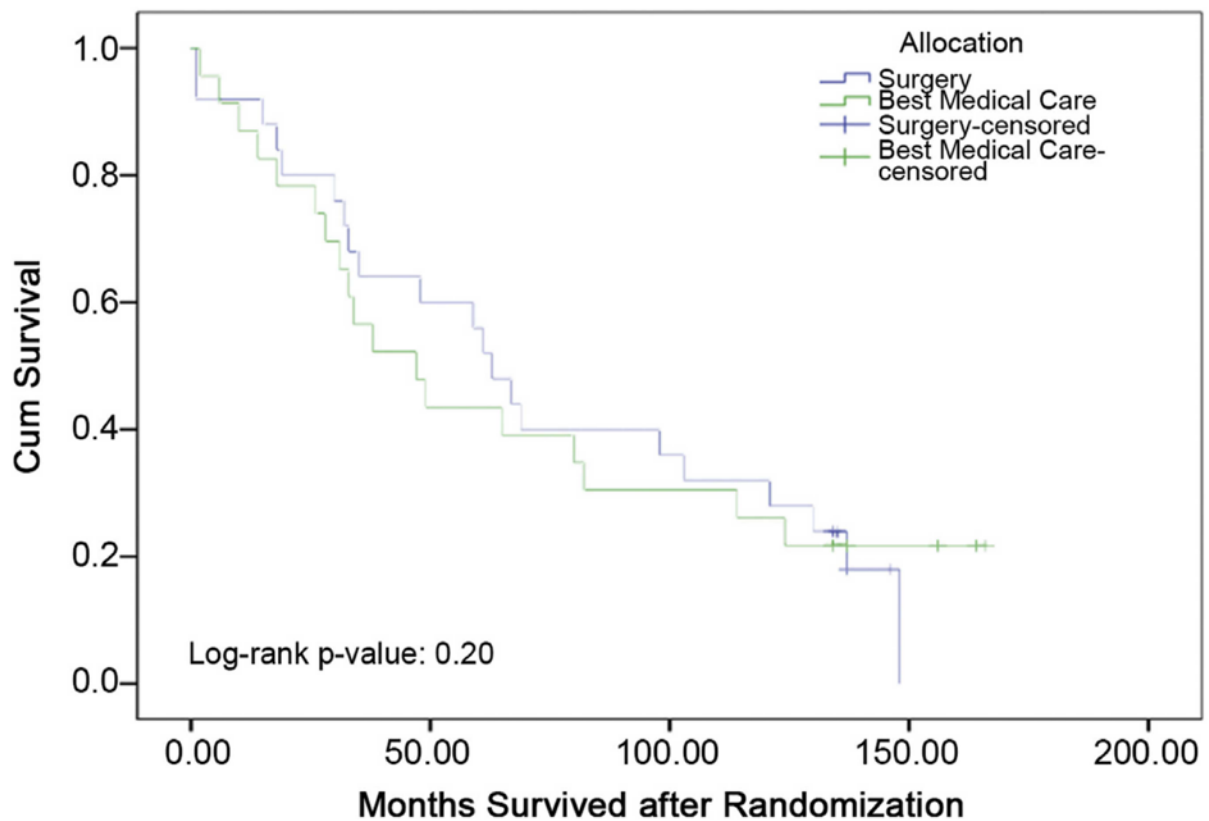


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven von Miller 2006 (CLVR) der Gesamtmortalität für bis zu 10 Jahre nach der Randomisierung (blau: LVR-Gruppe, grün: Kontrollgruppe), entnommen aus Agzarian 2013.

### Meta-Analysen sowie Effektaussagen zur Gesamtmortalität

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

LVR vs. Kontrolle

3-Monats-Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

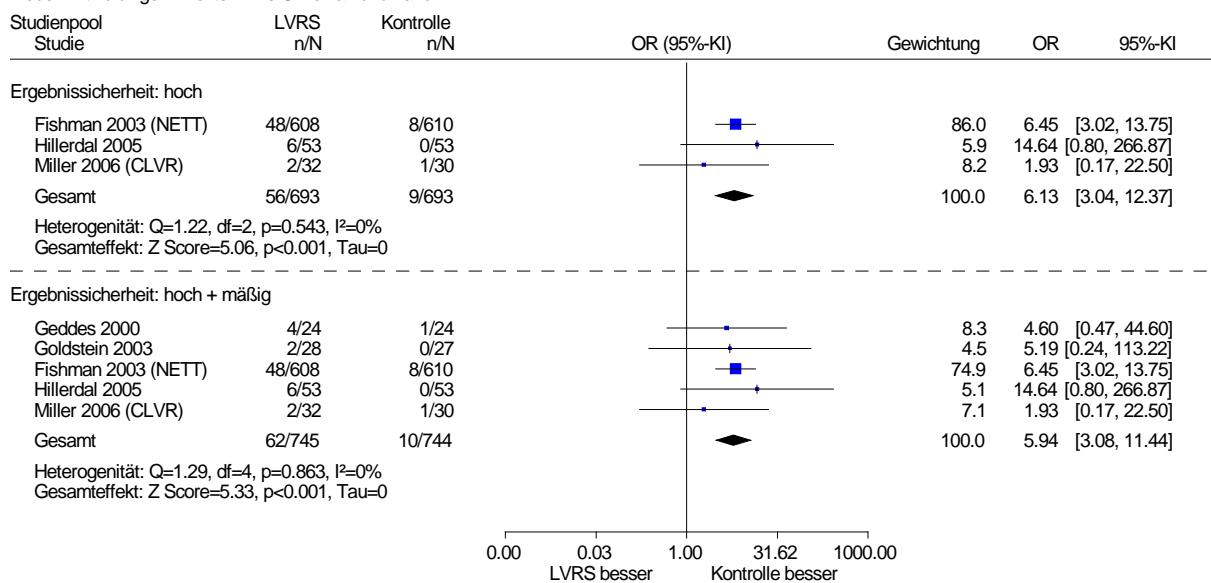


Abbildung 4: Gesamtmortalität nach 3 Monaten

LVR vs. Kontrolle

12-Monats-Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

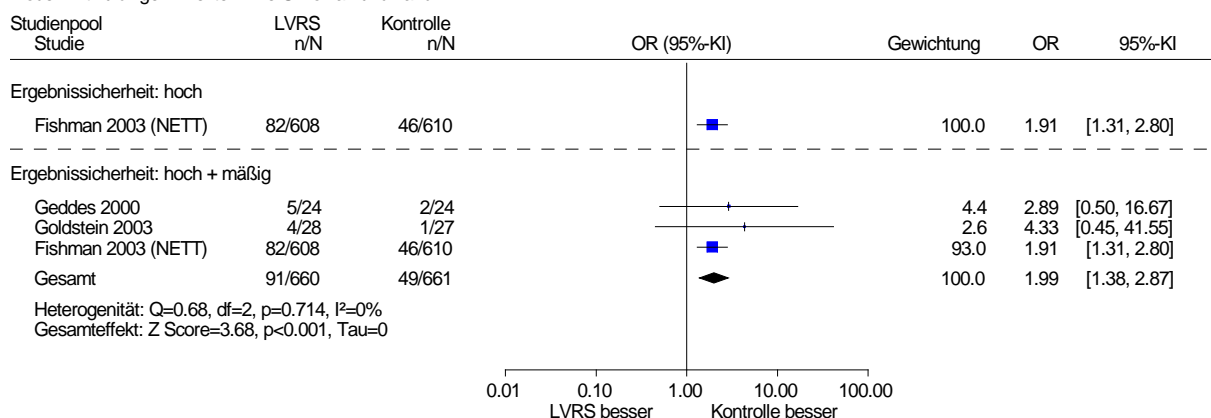


Abbildung 5: Gesamtmortalität nach 12 Monaten

Die Meta-Analyse nach 3 Monaten (5 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der LVR-Gruppe (siehe Abbildung 4). Beschränkt auf die Ergebnisse mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (3 Studien) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Meta-Analyse nach 12 Monaten (3 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der LVR-Gruppe (siehe Abbildung 5). Das Ergebnis der einzigen Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für beide Auswertungszeitpunkte wird daher ein Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität zuungunsten der LVR-Gruppe abgeleitet. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der kurzfristigen Gesamtmortalität ein Beleg für einen Schaden der LVR.

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

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

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

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

#### **A3.3.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

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

#### **A3.3.3.3 COPD-Symptome**

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich in Fishman 2003 berichtet und hier ausschließlich für die Atemnot mit dem Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego (UCSD-SOBQ). Bei dem UCSD-SOBQ handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem Patienten angeben, bei welchen Tätigkeiten sie Atembeschwerden empfinden und wie schwer diese jeweils sind [87].

Dabei lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte verwendet. Dies überschreitet die minimum important difference (MID), die mit 5 bis 7 Punkten angegeben wird [88]. Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der UCSD-SOBQ-Responderanalysen dargestellt, da in diesen alle Patienten berücksichtigt wurden, auch Patienten mit fehlenden

Werten, während in den Analysen der Mittelwertdifferenzen fehlende Werte nicht ersetzt wurden.

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

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

### A3.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 30: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

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

### A3.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 31: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim UCSD-SOBQ um mindestens 10 Punkte verbesserten (MID: 5–7 Punkte [88])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>	N	Anzahl Responder <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	521	245 (47)	519	62 (12)	6,54 [4,77; 8,98] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>d</sup>
2 Jahre	371	126 (34)	378	34 (9)	5,20 [3,44; 7,86] <sup>c</sup>	< 0,001 <sup>d</sup>
a: eigene Berechnung b: abgelesen aus Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003 c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; UCSD-SOBQ: Shortness of Breath Questionnaire der University of California, San Diego; OR: Odds Ratio						

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

### A3.3.3.4 Exazerbationen

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

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

### A3.3.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 32: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

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

### A3.3.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 33: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

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

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

### A3.3.3.5 Körperliche Belastbarkeit

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



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

In den anderen 5 Studien wurden 4 verschiedene Tests zur Ermittlung der körperlichen Belastbarkeit verwendet: der symptomlimitierte Fahrradergometertest (Goldstein 2003 und Fishman 2003 [NETT]), der Fahrradergometertest unter konstanter Belastung (Goldstein 2003), der 6-Minuten-Gehtest (Goldstein 2003, Fishman 2003 [NETT], Miller 2006 [CLVR] und OBEST) und der inkrementelle Shuttle-Gehtest (Hillerdal 2005).

Von 2 Tests – dem 6-Minuten-Gehtest sowie dem symptomlimitierten Fahrradergometertest – lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um die MID verwendet (6-Minuten-Gehtest: 30 Meter [90], symptomlimitierter Fahrradergometertest: 10 Watt [91]). Beim symptomlimitierten Fahrradergometertest wurden ausschließlich die Ergebnisse der Responderanalysen dargestellt, da in diesen mehr Patienten berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse der Responderanalysen des symptomlimitierten Fahrradergometertests wurden in Naunheim 2006 publiziert. Im Vergleich zur dort ebenfalls publizierten SGRQ(St. George Respiratory Questionnaire)-Responderanalyse wurden zum Zeitpunkt ein Jahr nach Randomisierung 14 % weniger Patienten berücksichtigt (vergleiche Abschnitt A3.3.3.10). Daher wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses der Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests ein Jahr nach Randomisierung als hoch bewertet (siehe Tabelle 34).

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

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

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

### A3.3.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 34: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Fahrradergometertest

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

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	niedrig	nein	nein <sup>b</sup> / ja <sup>c</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup> / niedrig <sup>c</sup>
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	niedrig	ja	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: keine Angaben zur Anzahl berücksichtigter Patienten</p> <p>b: Auswertung der Mittelwertdifferenzen: In beiden Behandlungsgruppen fehlen mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt.</p> <p>c: Responderanalysen: Patienten mit fehlenden Werten (verstorbene Patienten und Patienten, die nicht am Test teilnahmen) wurden als Nonresponder berücksichtigt.</p> <p>d: keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial</p>						

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Fahrradergometertest unter konstanter Belastung

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Geddes 2000	Endpunkt nicht berichtet					
Goldstein 2003	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005	Endpunkt nicht berichtet					
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: keine Angaben zur Anzahl berücksichtigter Patienten</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial</p>						

Tabelle 37: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – inkrementeller Shuttle-Gehtest

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Geddes 2000	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup>					
Goldstein 2003	Endpunkt nicht berichtet					
Fishman 2003 (NETT)	Endpunkt nicht berichtet					
Hillerdal 2005	niedrig	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	hoch
Miller 2006 (CLVR)	Endpunkt nicht berichtet					
<p>a: Die Ergebnisse dieser Publikation wurden als nicht verwertbar betrachtet, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war beziehungsweise weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.</p> <p>b: keine Angaben</p> <p>c: Es fehlen insgesamt mehr als 20 % der Werte, diese wurden nicht ersetzt.</p> <p>d: Abweichung von präspezifizierter Methodik ohne Begründung</p> <p>CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; ITT: Intention to treat; NETT: National Emphysema Treatment Trial</p>						

### A3.3.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 38: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometerstest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten (MID: 10 Watt [91])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	524	121 <sup>b</sup> (23)	523	26 <sup>b</sup> (5)	5,79 [k. A.]	< 0,001 <sup>d</sup>
3 Jahre	– <sup>e</sup>					
<p>a: keine ITT-Auswertung, Anteil fehlender Patienten unklar</p> <p>b: Eigene Berechnung, mithilfe der Angaben aus Naunheim 2006; vereinzelt treten Diskrepanzen zwischen den Angaben der verschiedenen Populationen/Subgruppen auf, da in der Publikation gerundete Prozentzahlen angegeben wurden.</p> <p>c: abgelesen aus dem Supplementary Appendix 4 von Fishman 2003</p> <p>d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])</p> <p>e: Dieses Ergebnis wurde als nicht verwertbar betrachtet, da der Anteil der Patienten, von denen kein Testergebnis vorlag – entweder weil sie vorher verstarben oder weil sie nicht am Test teilnahmen – und die daher in der Analyse als Nonresponder berücksichtigt wurden, mehr als 50 % betrug (siehe Abbildung A6a in Naunheim 2006).</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 39: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 30 Meter verbesserten (MID: 30 Meter [90])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	521	125 (24)	519	26 (5)	5,99 [3,84; 9,32] <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>
2 Jahre	371	63 (17)	378	11 (3)	k. A.	k. A.
Miller 2006 (CLVR)						
2 Jahre	32	22 (69)	30	8 (27)	k. A.	< 0,001
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; MID: minimal important difference; OR: Odds Ratio						

Tabelle 40: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

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

Tabelle 41: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung

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

Tabelle 42: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des inkrementellen Shuttle-Gehtests

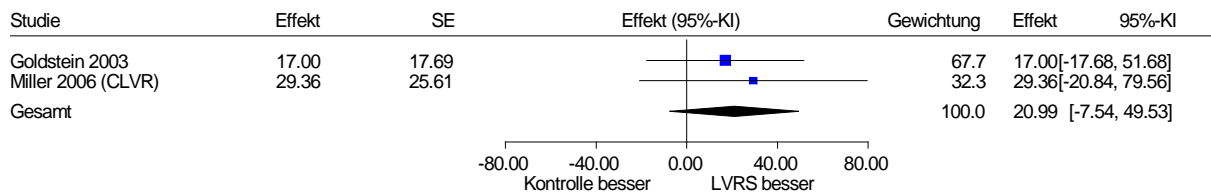
Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> LVRS (MW (SD); n/N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied LVRS-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Hillerdal 2005			
zu Studienbeginn	237 (122); 46/53	198 (104); 47/53	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	42 <sup>c</sup> (40) <sup>c</sup> ; 40/53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

### Meta-Analysen sowie Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

Im Folgenden werden die Meta-Analysen für den 6-Minuten-Gehtest präsentiert (Analysen der Mittelwertdifferenzen nach 3 und 12 Monaten sowie Responderanalysen nach 2 Jahren). Für andere Tests zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit und andere Zeitpunkte waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür entweder jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag (zum Beispiel sämtliche Responderanalysen des symptomlimitierten

Fahrradergometertests: Fishman 2003 [NETT]) oder die Angaben der Studien nicht für einen der 4 ausgewählten Auswertungszeitpunkte vorlagen.

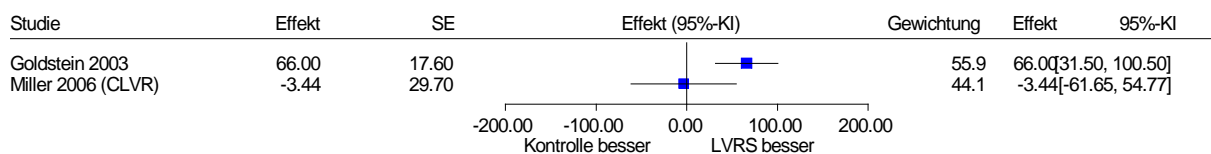
LVRS vs. Kontrolle  
6-Minuten-Gehtest, Mittelwertsdifferenzen nach 3 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.16$ ,  $df=1$ ,  $p=0.691$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.44,  $p=0.149$ ,  $Tau=0$

Abbildung 6: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 3 Monaten

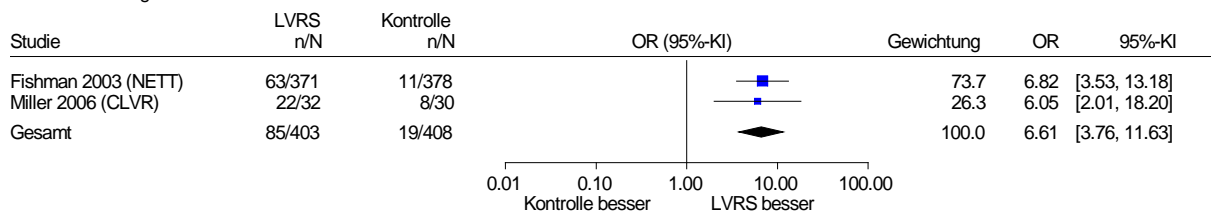
LVRS vs. Kontrolle  
6-Minuten-Gehtest, Mittelwertsdifferenzen nach 12 Monaten  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



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

Abbildung 7: Körperliche Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests nach 12 Monaten

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



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

Abbildung 8: Körperliche Belastbarkeit – Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests nach 2 Jahren

Der Übersichtlichkeit halber sind die Effektaussagen für jeden der 4 Tests zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit in der folgenden Tabelle 43 aufgeführt sowie in einer Gesamtaussage zusammengefasst – jeweils für alle 4 Auswertungszeitpunkte. Die Erläuterungen zur Ableitung der Effektaussagen finden sich in den Fußnoten.

Tabelle 43: Übersicht über die Effektaussagen je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage

Auswertungszeitpunkt	6-Minuten-Gehtest	Symptomlimitierter Fahrradergometertest	Fahrradergometertest unter konstanter Belastung	Inkrementeller Shuttle-Gehtest	Gesamtaussage zur körperlichen Belastbarkeit
3 Monate	↔ <sup>a</sup>	-	↔ <sup>b</sup>	↗ <sup>c</sup>	↗ <sup>d</sup>
12 Monate	↑ <sup>e</sup>	↑ <sup>f</sup>	↗ <sup>g</sup>	-	↑ <sup>h</sup>
3 Jahre	↑ <sup>i</sup>	-	-	-	↑ <sup>i</sup>

a: Der gemeinsame Effektschätzer der Mittelwertdifferenzen von Goldstein 2003 und Miller 2006 (CLVR) war nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 6).

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

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

d: Das Ergebnis der einen Studie (Hillerdal 2005) zum inkrementellen Shuttle-Gehtest war klinisch relevant. Die Ergebnisse der beiden anderen Studien (Goldstein 2003 und Miller 2006 [CLVR]) zum 6-Minuten-Gehtest sowie zum symptomlimitierten Fahrradergometertest gingen numerisch in die gleiche Richtung.

e: Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien Goldstein 2003 und Miller 2006 (CLVR) 12 Monate nach Randomisierung zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,046$ ), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 7). Das Ergebnis der Responderanalyse von Fishman 2003 war statistisch signifikant (siehe Tabelle 39).

f: Ergebnisse lagen ausschließlich von Fishman 2003 (NETT) vor. Das Ergebnis der Responderanalyse war statistisch signifikant (siehe Tabelle 38).

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

h: Die Ergebnisse von 2 verschiedenen Studien (Fishman 2003 [NETT] und Goldstein 2003) ergaben jeweils ein klinisch relevantes Ergebnis.

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

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

↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRs

↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRs

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

CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; KI: Konfidenzintervall; LVRs: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NETT: National Emphysema Treatment Trial

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

### A3.3.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

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



(verwertbaren) Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie.

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

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

Tabelle 44: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

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

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

Tabelle 45: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten

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

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

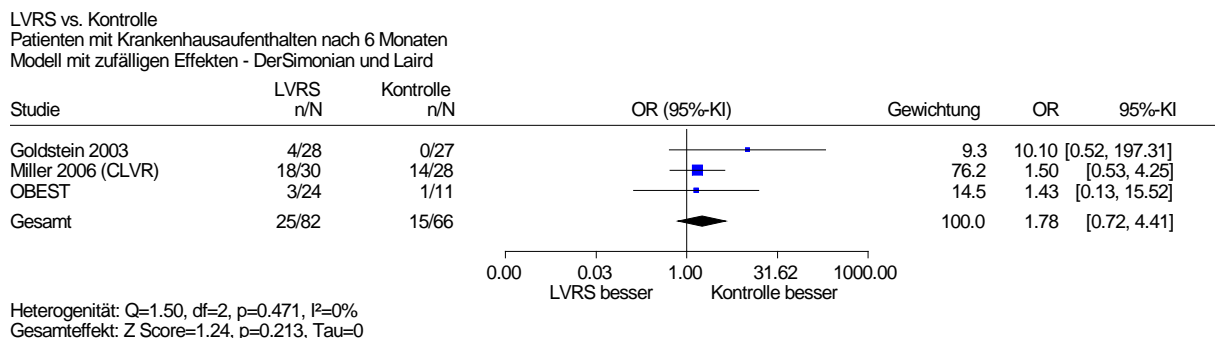


Abbildung 9: Patienten mit Krankenhausaufenthalten nach 6 Monaten

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

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

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

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

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

### A3.3.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.3.3.8 Psychische Symptome

In 2 der 17 Studienzentren der NETT-Studie wurden mithilfe des Beck Depression Inventory (BDI) [92] depressive Symptome sowie mithilfe des State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [93] die Angst der Patienten untersucht [62].

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

#### A3.3.3.8.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

Tabelle 46: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu psychischen Symptomen

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

**A3.3.3.8.2 Ergebnisse zu psychischen Symptomen**

Tabelle 47: Ergebnisse zu psychischen Symptomen – Mittelwertdifferenzen des BDI und des STAI

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

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

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

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

#### **A3.3.3.9 Kognitive Fähigkeiten**

In 2 der 17 Studienzentren der NETT-Studie wurden 6 Monate nach der Randomisierung mit 21 verschiedenen Tests (z. B. Trail Making Test, Logical Memory, Animal Naming Test) verschiedene Aspekte der Kognition untersucht [62]. Für einen einzigen Test wurde ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden (Trail Making Test A), für alle anderen Tests ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angesichts der Anzahl durchgeführter Tests ist nicht ausgeschlossen, dass das einzige statistisch signifikante Ergebnis rein zufällig zustande kam. Daher wurden die Ergebnisse der einzelnen Tests nicht extrahiert und auch das Verzerrungspotenzial nicht bewertet.

In einer weiteren Publikation zu den anderen 15 Studienzentren der NETT-Studie wurden für den Trail Making Test A und B Ergebnisse für ein Jahr und 2 Jahre nach Randomisierung berichtet [63]. Diese Ergebnisse wurden als nicht verwertbar betrachtet, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.

#### **A3.3.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

Zwei der 6 Studien ließen sich jedoch keine verwertbaren Ergebnisse entnehmen. In den Analysen von Geddes 2000 wurden weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt oder die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen betrug mehr als 15 Prozentpunkte. In Hillerdal 2005 unterschied sich die weitere Behandlung nach den ersten 3 Monaten zwischen den Behandlungsgruppen: Nur die Patienten der Kontrollgruppe erhielten weiterhin das körperliche Training. Die Ergebnisse von Hillerdal 2005 bezogen sich somit nur innerhalb der ersten 3 Monate auf einen Vergleich, der für den vorliegenden Bericht relevant ist (vergleiche Tabelle 13).

In den anderen 4 Studien wurden 3 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, 2 COPD-spezifische und ein generisches. Bei den 2 COPD-spezifischen Instrumenten handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [94] und den Chronic Respiratory Disease questionnaire (CRQ) [94], beim generischen Instrument um den Short Form Health Survey (SF-36) [95]. Der SGRQ wurde ausschließlich in der NETT-Studie verwendet, der CRQ in den Studien Goldstein 2003, Miller 2006 (CLVR) und OBEST. Ergebnisse zum SF-36 wurden berichtet für 2 Studienzentren der NETT-Studie (publiziert in Kozora 2005) sowie für Miller 2006 (CLVR) und OBEST.

Ausschließlich zum SGRQ lagen nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern aus der größten Studie – Fishman 2003 (NETT) – zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 8 Punkte verwendet. Dies entspricht dem Doppelten der MID [96]. Es wurden ausschließlich die Ergebnisse der SGRQ-Responderanalysen dargestellt, da in diesen alle Patienten berücksichtigt wurden, auch Patienten mit fehlenden Werten, während in den Analysen der Mittelwertdifferenzen fehlende Werte nicht ersetzt wurden.

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

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

### A3.3.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 48: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ

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

Tabelle 49: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ

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



Tabelle 50: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36

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

**A3.3.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Tabelle 51: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [96])

Auswertungszeitpunkt	LVRS		Kontrolle		LVRS versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Fishman 2003 (NETT)						
1 Jahr	608	243 <sup>a</sup> (40)	610	55 <sup>a</sup> (9)	6,50 [k. A.]	< 0,001 <sup>b</sup>
3 Jahre	– <sup>c</sup>					
5 Jahre	– <sup>c</sup>					
<p>a: Eigene Berechnung mithilfe der Angaben aus Naunheim 2006; vereinzelt treten Diskrepanzen zwischen den Angaben der verschiedenen Populationen / Subgruppen auf, da in der Publikation gerundete Prozentzahlen angegeben wurden.</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])</p> <p>c: Dieses Ergebnis wurde als nicht verwertbar betrachtet, da der Anteil der Patienten, von denen kein Ergebnis des Fragebogens vorlag – entweder weil sie vorher verstarben oder weil sie nicht am Test teilnahmen – und die daher in der Analyse als Nonresponder berücksichtigt wurden, mehr als 50 % betrug (siehe Abbildung A7a in Naunheim 2006).</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NETT: National Emphysema Treatment Trial; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 52: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CRQ-Mittelwertdifferenzen

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

Tabelle 53: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen

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

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 53: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

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

### Meta-Analysen und Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Tabelle 54: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage

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

a: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g: 1,24 [95 %-KI: 0,66; 1,82] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.

b: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g: 1,14 [95 %-KI: 0,56; 1,71] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.

c: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g: 0,60 [95 %-KI: 0,06; 1,15] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als nicht klinisch relevant bewertet.

d: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor; Hedges' g: 0,75 [95 %-KI: 0,203; 1,30] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende [Mittelwerte und Standardfehler aus ANCOVA]). Dieses Ergebnis wurde als klinisch relevant bewertet.

e: Ergebnisse lagen von Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Die Beurteilung der klinischen Relevanz war nicht möglich, da in beiden Studien Angaben zur Varianz fehlten. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate

f: Ergebnisse lagen von Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Diese waren nicht statistisch signifikant. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate

g: Ergebnisse lagen von Fishman 2003 (NETT), Miller 2006 (CLVR) und OBEST vor. Die Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse von Miller 2006 (CLVR) und OBEST war nicht möglich, da in beiden Studien Angaben zur Varianz fehlten. Abweichender Auswertungszeitpunkt: 6 Monate

h: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, wurde aber als nicht klinisch relevant bewertet; Hedges' g: 0,79 [95 %-KI: 0,14; 1,45] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende).

i: In keiner der 3 Studien zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis.

j: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war nicht statistisch signifikant.

k: Das Ergebnis von Fishman 2003 (NETT) war statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe, wurde aber als nicht klinisch relevant bewertet; Hedges' g: 0,65 [95 %-KI: 0,01; 1,30] (eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende).

(Fortsetzung)



Tabelle 54: Übersicht über die Effektaussagen je Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Gesamtaussage (Fortsetzung)

l: Die Ergebnisse von 3 der 4 CRQ-Subskalen zeigten klinisch relevante Ergebnisse zugunsten der LVRS-Gruppe und das Ergebnis der 4 Subskala war zwar nicht klinisch relevant, jedoch statistisch signifikant ebenfalls zugunsten der LVRS-Gruppe. Hinsichtlich der SF-36-Ergebnisse zeigten sich keine klinisch relevanten Ergebnisse; die Ergebnisse einzelner Subskalen waren statistisch signifikant zugunsten der LVRS-Gruppe. Somit zeigen die SF-36-Ergebnisse nicht in eine gegensätzliche Richtung als die CRQ-Ergebnisse.

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

n: Ergebnisse lagen ausschließlich von Goldstein 2003 vor. Der Effektschätzer lag mitsamt dem 95 %-KI oberhalb der MID von 0,5 Punkten [97] (siehe Tabelle 52).

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

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

↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der LVRS

↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der LVRS

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

BP: bodily pain; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CRQ: Chronic Respiratory Disease questionnaire; GH: general health; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MCS: Mental component summary; MH: mental health; MID: minimal important difference; NETT: National Emphysema Treatment Trial; PCS: Physical component summary; PF: physical functioning; RE: role emotional; RP: role physical; SF: social functioning; SF-36: Short Form Health Survey; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; VT: vitality

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

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

#### A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 55: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Criner 1999	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 8 Wochen Follow-up: 3 Monate	k. A.	37	USA	k. A.	primär: k. A. weitere: körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Pompeo 2000	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: keine Follow-up: 12 Monate <sup>b</sup>	01/1996 bis 01/1999	60	Italien	k. A.	primär: FEV1 und körperliche Belastbarkeit <sup>c</sup> weitere: Mortalität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit <sup>d</sup> , gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: Nach den ersten 6 Monaten wechselten 6 Patienten der Kontrollgruppe in die Prüfinterventionsgruppe.</p> <p>c: modifizierter Bruce Treadmill Test (Laufband)</p> <p>d: 6-Minuten-Gehtest</p> <p>FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); k. A.: keine Angaben</p>							

Tabelle 56: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

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

Tabelle 57: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Criner 1999	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>optimierte medizinische Therapie (Bronchodilatoren, systemische Kortikosteroide, Sauerstofftherapie)</li> <li>mindestens 6 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> <p>während Run-in-Phase (8 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24 jeweils 2-stündige Sitzungen</li> <li>pneumologische Rehabilitation (Schulung, Instruktionen (physical and respiratory care instruction), psychosoziale Unterstützung, betreutes körperliches Training durch einen Physiologen)</li> </ul>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schweres diffuses, bullöses Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> <li>Hyperinflation dokumentiert mit Thoraxröntgenaufnahme</li> <li>verminderte oder fehlende Perfusion dokumentiert mit einem quantitativen Perfusionsscan der Lunge</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atemwegsobstruktion und Hyperinflation (z. B. FEV1 &lt; 30 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren, FRC oder TLC &gt; 120 % Soll)</li> </ul>	<p>Emphysemverteilung: –<sup>b</sup></p> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>New York Heart Association Class III–IV<sup>c</sup></li> </ul>	<p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fortgesetztes Rauchen</li> </ul>
Pompeo 2000	<p>vor Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mindestens 4 Monate Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> <p>keine Run-in-Phase</p>	<p>Nachweis des Lungenemphysems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schweres heterogenes, bullöses und nicht bullöses Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> <p>Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schwere Atemwegsobstruktion (FEV1 ≤ 40 %, RV &gt; 180 %, TLC &gt; 120 %)</li> <li>DLCO &gt; 20 % Soll</li> </ul>	<p>Emphysemverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>heterogen</li> </ul> <p>sonstige:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atemnot: mMRC ≥ 3</li> <li>Alter ≤ 75 Jahre</li> <li>BMI 18 bis 29 kg/m<sup>2</sup></li> <li>ASA-Score ≤ 3</li> </ul>	keine

a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden

b: nicht als Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterium aufgeführt

c: wahrscheinlich ein Fehler, eher gemeint: GOLD-Stadium III–IV

ASA: American Society of Anesthesiology; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); DLCO: diffusion capacity of carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); FRC: functional residual capacity (funktionelle Residualkapazität); GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HR-CT: high-resolution computer tomography (hochauflösende Computertomografie); mMRC: modified Medical Research Council; RV: residual volume (Restvolumen); TLC: total lung capacity (gesamte Lungenkapazität)

Tabelle 58: Charakterisierung der Studienpopulation

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

a: Die Definitionen des homogenen Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 194).  
 b: eigene Berechnung  
 c: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen  
 k. A.: keine Angaben; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

### A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 59: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Vergleich LVRS versus pneumologische Rehabilitation

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

a: Die Chirurgen konnten nicht verblindet werden.  
 b: keine Angaben  
 LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion)

### A3.4.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

#### A3.4.3.1 Gesamtmortalität

Verwertbare Ergebnisse ließen sich ausschließlich der Studie Pompeo 2000 entnehmen.

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

##### A3.4.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 60: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

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

**A3.4.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

Tabelle 61: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

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

a: Die Mortalität wurde in den Behandlungsgruppen unterschiedlich erfasst: in der LVRS-Gruppe ab dem Zeitpunkt der Operation, in der Kontrollgruppe ab Randomisierung. Die Angaben der LVRS-Gruppe wurden dennoch verwendet unter der Annahme, dass der Eingriff zeitnah nach der Randomisierung erfolgte.  
b: Der Publikation kann nicht die Anzahl der Todesfälle pro Behandlungsgruppe entnommen werden. Zwar werden Angaben zu Todesfällen der Patienten gemacht, die eine LVRS erhielten, diese Gruppe entspricht jedoch nicht der LVRS-Gruppe, da sie 13 Cross-over-Patienten der Kontrollgruppe enthält.  
c: Beobachtungsdauer 3 Monate  
d: eigene Berechnung, asymptotisch  
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  
f: eigene Berechnung  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); OR: Odds Ratio

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

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

### A3.4.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

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

### A3.4.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich in Pompeo 2000 berichtet und hier ausschließlich für die Atemnot mit dem modified Medical Research Council(mMRC)-Fragebogen. Dabei handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in eine von 5 beschriebenen Schweregraden [98].

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

#### A3.4.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 62: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

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



### A3.4.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 63: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

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

### Effektaussagen zu COPD-Symptomen

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

### A3.4.3.4 Exazerbationen

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

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

**A3.4.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen**

Tabelle 64: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

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

**A3.4.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen**

Tabelle 65: Ergebnisse zu Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten (%) nach 6 Monaten OR [95 %-KI]; p-Wert
Pompeo 2000 LVRS pneumologische Rehabilitation	30 30 <sup>a</sup>	0 (0) 3 (10) <sup>b</sup> 0,13 [0,01; 2,61]c; 0,092d
a: 3 Patienten brachen die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); OR: Odds Ratio		

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

### A3.4.3.5 Körperliche Belastbarkeit

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

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

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

#### A3.4.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 66: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

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

Tabelle 67: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – symptomlimitierter Ergometertest

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

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

#### A3.4.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 68: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

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

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

Tabelle 69: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests beziehungsweise des symptomlimitierten Laufbandtests (Bruce Treadmill Test)

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

### Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

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

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

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests ergab sich in Pompeo 2000 nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der LVRS. Zwar gibt es hinsichtlich der MID auf Patientenebene einen Konsens zwischen der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) [90], eine MID auf Gruppenebene ist jedoch nicht berichtet. Daher wurde die klinische Relevanz mithilfe von Hedges' g beurteilt. Die Berechnung von Hedges' g ergab einen Wert von 1,12 (95 %-Konfidenzintervall [0,55; 1,69], eigene Berechnung basierend auf den Änderungen zu Studienende) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb von 0,2 lag. Daher wird dieser

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

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

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

### A3.4.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

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

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

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

Tabelle 70: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

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

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

Tabelle 71: Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit Krankenhausaufenthalten <sup>a</sup> nach 6 Monaten (%) Peto OR [95 %-KI]; p-Wert
Pompeo 2000		
LVRS	30	2 (7) <sup>c</sup>
pneumologische Rehabilitation	30 <sup>b</sup>	4 (13) <sup>c</sup>
0,48 [0,09; 2,57] <sup>d</sup> ; 0,528 <sup>e</sup>		
a: in der LVRS-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach LVRS b: 3 Patienten brachen die Studie im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach der Randomisierung ab. c: eigene Berechnung d: eigene Berechnung, asymptotisch e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); OR: Odds Ratio		

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

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

#### A3.4.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den Studien keine Daten berichtet.

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

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### A3.4.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.4.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

In der anderen Studie (Pompeo 2000) wurden 3 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, ein COPD-spezifisches und 2 generische. Bei dem COPD-spezifischen Instrument handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [94], bei den 2 generischen Instrumenten um den SF-36 [95] und das Nottingham Health Profile (NHP) [99].

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

#### A3.4.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 72: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität

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



**A3.4.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Tabelle 73: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

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

Tabelle 74: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Scores LVRS</b> (MW (SE); n/N)	<b>Scores pneumologische Rehabilitation</b> (MW (SE); n/N)	<b>Gruppenunterschied LVRS-pneumologische Rehabilitation</b> (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>PCS<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	34,1 (1,0); 30/30	34,8 (1,5); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	42,0 (1,6); 28/30	37,6 (1,3); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,01
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>MCS<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Physical functioning<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	31,6 (3,8); 30/30	37,1 (4,4); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	60,5 (4,9); 28/30	43,6 (4,9); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,001
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Role physical<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	25,8 (7,7); 30/30	27,5 (7,3); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	41,9 (9,0); 28/30	39,6 (8,5); 27/30	k. A. [k. A.]; p ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Bodily pain<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	68,5 (6,0); 30/30	64,5 (6,9); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	85,7 (4,2); 28/30	69,9 (6,8); 27/30	k. A. [k. A.]; p ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>General health<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	44,5 (2,6); 30/30	44,1 (2,9); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	62,5 (2,5); 28/30	46,5 (3,2); 27/30	k. A. [k. A.]; p < 0,001
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Vitality<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	58,0 (3,1); 30/30	50,1 (2,8); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	62,1 (2,7); 28/30	51,8 (2,6); 27/30	k. A. [k. A.]; p ≥ 0,05
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Social functioning<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	62,5 (3,0); 30/30	60,4 (3,7); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	83,0 (2,8); 28/30	66,8 (4,3); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,004
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<b>Role emotional<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	41,1 (7,0); 30/30	48,8 (7,7); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	82,1 (6,0); 28/30	61,9 (7,5); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,02
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – SF-36-Mittelwertdifferenzen (Fortsetzung)

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Scores LVRS</b> (MW (SE); n/N)	<b>Scores pneumologische Rehabilitation</b> (MW (SE); n/N)	<b>Gruppenunterschied LVRS-pneumologische Rehabilitation</b> (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>Mental health<sup>a</sup></b>			
zu Studienbeginn	61,0 (3,9); 30/30	55,3 (4,8); 30/30	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	71,2 (3,5); 28/30	54,2 (4,7); 27/30	k. A. [k. A.]; 0,003
nach 12 Monaten	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
<p>a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.  k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MCS: Mental component summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; PCS: Physical component summary; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form Health Survey</p>			

Tabelle 75: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Pompeo 2000 – NHP-Mittelwertdifferenzen

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

### **Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

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

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

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

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

#### A3.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Tabelle 76: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 77: Therapieschemata und Angaben zu den betrachteten Vergleichen

Studie	Therapie in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
McKenna 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation<sup>a</sup> nach LVRS bis zu 2 bis 3 Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unilaterale LVRS mit VATS mittels Stapler von 20 bis 30 % der Lunge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unilaterale LVRS mit VATS mittels Laser<sup>b</sup> bis zur maximalen Schrumpfung der emphysematisch veränderten Lungenbereiche</li> </ul>	unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser
McKenna 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rauchentwöhnung</li> <li>▪ Bronchodilatoren</li> <li>▪ Sauerstofftherapie (arterielle Sauerstoffsättigung <math>\geq 90</math> %)</li> <li>▪ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit VATS von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bilaterale LVRS mit MS von 20 bis 35 % jedes Lungenflügels<sup>c</sup></li> </ul>	bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler
<p>a: unter anderem Schulung zu richtigen Atemtechniken, Angstbewältigung, Stretching und Kräftigungsübungen, Treppensteigen und Laufen auf einem Laufband</p> <p>b: Nd:YAG-Laser (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) mit 10 Watt</p> <p>c: In der Designpublikation war angegeben, dass ca. 25 bis 30 % jedes Lungenflügels entfernt werden sollten [61].</p> <p>LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); MS: mediane Sternotomie; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>				

Tabelle 78: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

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

(Fortsetzung)



Tabelle 78: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden

b: keine weiteren Angaben

c: vor Rehabilitation nach Gabe von Bronchodilatoren

d: retrospektiv festgelegt anhand einer geplanten Interimsanalyse

e: In die Studie wurden 10 Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen [64].

6-MWD: six-minute walk distance (6-Minuten-Gehstrecke); BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CT: computer tomography (Computertomografie); DLCO: diffusion capacity of carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); NETT: National Emphysema Treatment Trial; RV: residual volume (Restvolumen); TLC: total lung capacity (gesamte Lungenkapazität); VATS: videoassistierte Thorakoskopie

Tabelle 79: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem <sup>a</sup> (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser							
McKenna 1996							
VATS, Stapler	39	66 (8)	18 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0)	0 (0)	k. A.
VATS, Laser	33	69 (6)	21 <sup>b</sup>		0 (0)	0 (0)	
bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler							
McKenna 2004							
VATS	71	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>f</sup>	k. A.
MS	77						
<p>a: Die Definitionen des homogenen Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 194).</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren die Patienten beider Behandlungsgruppen im Durchschnitt älter als 65 Jahre (siehe Tabelle 26).</p> <p>d: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren in beiden Behandlungsgruppen mehr als 35 % der Patienten weiblich (siehe Tabelle 26).</p> <p>e: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) hatten in beiden Behandlungsgruppen mehr als 45 % der Patienten ein homogenes Lungenemphysem (siehe Tabelle 26).</p> <p>f: In der gesamten NETT-Kohorte (1218 Patienten) waren insgesamt 16 Patienten (1 %) mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eingeschlossen (siehe Tabelle 26).</p> <p>k. A.: keine Angaben; MS: mediane Sternotomie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>							

**A3.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 80: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

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

### A3.5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

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

#### A3.5.3.1 Gesamtmortalität

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

##### A3.5.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 81: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

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

### A3.5.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 82: Ergebnisse zur Gesamtmortalität bis zu 1 Jahr nach Randomisierung

Studie	N	Anzahl Todesfälle <sup>a</sup> (%)			
		Nach 1 Monat	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
<b>unilaterale VATS mittels Stapler versus unilaterale VATS mittels Laser</b>					
McKenna 1996					
VATS, Stapler	39	1 (3) <sup>b</sup>	1 (3) <sup>b</sup>	1 (3) <sup>b</sup>	- <sup>e</sup>
VATS, Laser	33	0 (0)	3 (9) <sup>b</sup> OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,03; 2,66] <sup>c</sup> ; 0,263 <sup>d</sup>	3 (9) <sup>b</sup> OR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,03; 2,66] <sup>c</sup> ; 0,263 <sup>d</sup>	
<b>bilaterale VATS mittels Stapler versus bilaterale MS mittels Stapler</b>					
McKenna 2004					
VATS	71	- <sup>f</sup>	- <sup>g</sup>	k. A.	k. A.
MS	77				
<p>a: Die Mortalität wurde in beiden Behandlungsgruppen ab dem Zeitpunkt der Operation erfasst.  b: eigene Berechnung  c: eigene Berechnung, asymptotisch  d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]).  e: Beobachtungsdauer 6 Monate  f: keine verwertbaren Ergebnisse, da nur der p-Wert (p = 0,39) berichtet wurde  g: keine verwertbaren Ergebnisse, da nur berichtet wurde, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MS: mediane Sternotomie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; VATS: videoassistierte Thorakoskopie</p>					

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

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

### A3.5.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

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

### A3.5.3.3 COPD-Symptome

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

### A3.5.3.4 Exazerbationen

Zu Exazerbationen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.5 Körperliche Belastbarkeit

Zur körperlichen Belastbarkeit wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

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

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

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

Tabelle 83: Verzerrungspotenzial – unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 84: Atemversagen sowie Reoperation erfordernde Luftlecks während des Krankenhausaufenthalts

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

Tabelle 85: Weaning-Versagen (failure to wean) innerhalb der ersten 30 Tage ab dem Zeitpunkt der Operation

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten n/N	Anzahl Patienten mit Weaning-Versagen (%)
McKenna 2004		
VATS	k. A./71	0 (0)
MS	77/77	6 <sup>a</sup> (7,8)
		0,018 <sup>b</sup>
a: eigene Berechnung b: p-Wert, eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; MS: mediane Sternotomie; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; VATS: videoassistierte Thorakoskopie		

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

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

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

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

### A3.5.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

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

#### A3.5.3.7.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Tabelle 86: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

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



### A3.5.3.7.2 Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

Tabelle 87: Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer

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

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

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

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

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### A3.5.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien keine Daten berichtet.

### **A3.6 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen**

#### **A3.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Es wurden 6 verschiedene Studien zu 4 verschiedenen Vergleichen identifiziert, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten.

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

Tabelle 88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator <sup>a</sup>	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>							
Herth 2012 (VENT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 bis 8 Wochen Follow-up: 12 Monate	k. A.	171	Europa	Emphasys Medical <sup>c</sup>	primär: FEV1, 6-Minuten-Gehtest <sup>d</sup> weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Scirba 2010 (VENT)	parallel, unverblindet, multizentrisch	Run-in-Phase: 6 bis 8 Wochen Follow-up: 12 Monate	12/2004 bis 04/2006	321	USA	Emphasys Medical <sup>c</sup>	primär: FEV1, 6-Minuten-Gehtest <sup>d</sup> weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>							
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	parallel, doppelt verblindet	Run-in-Phase: keine Follow-up: 3 Monate	03/2012 bis 09/2013	50	Großbritannien	Imperial College London	primär: FEV1 weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 88: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

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

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

c: 2009 von Pulmonx Inc. gekauft

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

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

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

g: 2010 von Olympus gekauft

CT: computer tomography (Computertomografie); EBV: endobronchiale Ventile; FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire

Tabelle 89: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Therapieziel, medizinische Betreuung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, medizinische Betreuung	Betrachteter Vergleich
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012 und Scieurba 2010 (VENT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Raucherentwöhnung</li> <li>▫ Bronchodilatoren</li> <li>▫ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> <li>▫ pneumologische Rehabilitation</li> <li>▫ Sauerstofftherapie</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 30, 90, 180 und 365 Tage nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▫ unilaterale BLVR mit Ventilen<sup>a</sup> unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle im oberen oder unteren Lungenlappen</li> <li>▫ kurz vor BLVR: Beginn einer 8-tägigen systemischen Antibiotika-Prophylaxe<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisiten 2 bis 3 sowie 7 bis 10 Tage nach BLVR</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studienvisite zeitgleich mit BLVR im Prüfinterventionsarm</li> <li>▫ Telefonvisiten 2 bis 3 sowie 7 bis 10 Tage nach der ersten Studienvisite</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen + konservative Therapie vs. konservative Therapie
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie: k. A.<sup>c</sup></li> <li>▪ Betreuung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Telefonanruf 30 Tage nach Bronchoskopie</li> <li>▫ Studienvisite 3 Monate nach Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Sedierung</li> <li>▫ unilaterale BLVR mit Ventilen<sup>a</sup> unter bronchoskopischer (visueller) Kontrolle</li> </ul> </li> <li>▪ Therapieziel:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ vollständige Okklusion des Ziellungenlappens</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sham-Bronchoskopie unter Sedierung</li> </ul> </li> <li>▪ Betreuung:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine weitere</li> </ul> </li> </ul>	unilaterale BLVR mit Ventilen vs. Sham-Bronchoskopie

(Fortsetzung)

Tabelle 89: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 89: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich (Fortsetzung)

a: Die endobronchialen Ventile bestehen aus 2 miteinander verbundenen Teilen: einem Ventil aus Silikon und einem stentähnlichen Halter aus Nitinol, der mit Silikon beschichtet ist.  
b: innerhalb der ersten 24 Stunden intravenös, anschließend oral  
c: Es ist anzunehmen, dass die Patienten die konservative Therapie fortführten, die sie vor dem Einschluss in die Studie durchführten.  
d: Die intrabronchialen Ventile bestehen aus einem schirmchenähnlichen Nitinolrahmen, der mit einem Polymer beschichtet ist.  
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; vs.: versus



Tabelle 90: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012 und Scirba 2010	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>mindestens 4 Monate vor dem Screening und während des Screenings Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (6 bis 8 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>pneumologische Rehabilitation<sup>b</sup>, 12 bis 18 Sitzungen mit 2 Sitzungen/Woche (körperliches Training der Extremitäten [Ausdauer, Kräftigung])</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 &gt; 15 % und ≤ 45 % Soll</li> <li>TLC &gt; 100 %</li> <li>RV &gt; 150 %</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>DLCO ≥ 20 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>heterogen</li> <li>keine maximale Zerstörung des Lungenflügels, der nicht behandelt werden soll</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>körperliche Belastbarkeit: 6-MWD ≥ 150 m nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>Alter 40 bis 75 Jahre</li> <li>BMI ≤ 31,1 kg/m<sup>2</sup> (Männer) beziehungsweise ≤ 32,3 kg/m<sup>2</sup> (Frauen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 1 Lungeninfektion im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte</li> <li>aktive Lungeninfektion zum Screening-Zeitpunkt</li> <li>Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>optimale medizinische Therapie, unter anderem inhalierte Kortikosteroide und anticholinerge Medikamente</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1 &lt; 50 % Soll<sup>c</sup></li> <li>TLC &gt; 100 % Soll</li> <li>RV &gt; 150 % Soll</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-Schweregrads: k. A.	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>heterogen</li> </ul> weitere Emphysemmerkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>intakte interlobare Fissuren</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>Atemnot: MRC-Score 3 bis 5</li> <li>körperliche Belastbarkeit: 6-MWD &lt; 450 m</li> </ul>	keine

(Fortsetzung)

Tabelle 90: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 90: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

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

Tabelle 91: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit ober-lappenbetontem Lungenemphysem/unter-lappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit vollständigen Fissuren (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrucher (Anzahl [%])
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>									
Herth 2012 (VENT) BLVR mit EBV	111	60 (8)	32 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	81 <sup>b</sup> (73 <sup>b</sup> )/30 <sup>b</sup> (27) <sup>b</sup>	44 (40) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	13 <sup>b, f</sup> (12) <sup>b</sup>
Kontrolle	60	60 (7)	20 <sup>b</sup>			k. A.	19 (32) <sup>b</sup>		2 <sup>b, f</sup> (3) <sup>b</sup>
Sciurba 2010 (VENT) BLVR mit EBV	220	65 (7)	40 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	164 <sup>b, d</sup> (77) <sup>b, d</sup> /50 <sup>b</sup>	79 <sup>e</sup> (36) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	26 <sup>b, f</sup> (12) <sup>b</sup>
Kontrolle	101	65 (6)	51 <sup>b</sup>			k. A.	42 <sup>e</sup> (42) <sup>b</sup>		21 <sup>b, f</sup> (21) <sup>b</sup>
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>									
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi) BLVR mit EBV	25	62 (7)	32 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	24 <sup>b</sup> (96) <sup>b</sup> /1 <sup>b</sup> (4) <sup>b</sup>	25 (100) <sup>b</sup>	k. A.	0 (0)
Sham	25	63 (8)	44 <sup>b</sup>			k. A.	25 (100) <sup>b</sup>		1 <sup>g</sup> (4) <sup>b</sup>
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>									
Ninane 2012 BLVR mit IBV	37	61 (7)	38 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>h</sup>	37 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	2 (5) <sup>b</sup>
Sham	36	62 (6)	44 <sup>b</sup>			36 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>			1 (3) <sup>b</sup>
Wood 2014 BLVR mit IBV	142	65 (6)	43	k. A.	0 (0) <sup>h</sup>	142 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	14 (10) <sup>b</sup>
Sham	135	65 (6)				135 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>			0 (0) <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 91: Charakterisierung der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit-erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysema (Anzahl [%])	Patienten mit ober-lappenbetontem Lungenemphysema/unter-lappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit vollständigen Fissuren (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrucher (Anzahl [%])
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>									
Eberhardt 2012									
IBV, unilateral	11	63 (8)	45 <sup>b</sup>	k. A.	0 (0) <sup>c</sup>	6 (55)/5 (45)	k. A.	k. A.	0 (0)
IBV, bilateral	11	64 (8)				5 (45)/6 (55)			0 (0)
<p>a: Die Definitionen des homogenen beziehungsweise ober- und unterlappenbetonten Lungenemphysems unterschieden sich zwischen den Studien (siehe Tabelle 194).</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: aus den Ein- und / oder Ausschlusskriterien geschlossen</p> <p>d: bezogen auf die 214 Patienten, die mit Ventilen behandelt wurden</p> <p>e: Die Fissurenintegrität konnte nicht für alle Patienten erhoben werden. In der EBV-Gruppe fehlte diese Angabe für 12 Patienten (5 %), in der Kontrollgruppe für 8 Patienten (8 %).</p> <p>f: Patienten, die die Einwilligungsermächtigung zurückzogen und solche, die ohne offizielle Rücknahme der Einwilligungsermächtigung ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr an der Studie teilnahmen (lost to follow-up).</p> <p>g: Dieser Patient nahm nicht mehr an der Studie teil, weil sein Gesundheitszustand dies nicht zuließ.</p> <p>h: geschlossen aus der Angabe, dass ausschließlich Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem eingeschlossen wurden, und unter der Annahme, dass oberlappenbetonte Emphyseme eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme darstellen</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>									

**A3.6.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 92: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>							
Herth 2012 (VENT)	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein	nein	ja	ja	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein	nein	ja	ja	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>							
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>							
Ninane 2012	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	nein	ja	ja	hoch
Wood 2014	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	ja	nein	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>							
Eberhardt 2012	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: keine Angaben b: Es fehlte die Angabe, ob die Umschläge blickdicht und versiegelt gewesen waren. EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile							

### **A3.6.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

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

Es wurden 4 verschiedene Vergleiche untersucht: 1) EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie, 2) EBV, unilateral versus Sham, 3) IBV, bilateral versus Sham sowie 4) IBV, unilateral versus IBV, bilateral. Die Vergleiche EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie und EBV, unilateral versus Sham werden gemeinsam betrachtet, da in beiden Vergleichsgruppen keine zusätzliche Therapie zum Einsatz kam (EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie).

Ausschließlich für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie waren Subgruppenanalysen ausschließlich für die Endpunkte Gesamtmortalität, Exazerbationen sowie Pneumothoraxe möglich, deren Ergebnisse im Abschnitt A3.6.3.11 zusammengefasst sind.

#### **A3.6.3.1 Gesamtmortalität**

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

### A3.6.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 93: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

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



### A3.6.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 94: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Anzahl Patienten n/N	Anzahl Todesfälle (%) <sup>a</sup>			
		Nach 1 Monat	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>					
Herth 2012					
EBV	111/111	0 (0)	1 (1)	3 (3) <sup>b</sup>	6 (5)
Kontrolle	60/ 60	1 (2) <sup>b</sup>	1 (2)	3 <sup>b, c</sup> (5) <sup>b</sup>	4 (7)
Sciurba 2010					
EBV	214/220	0 (0)	2 (1)	6 (3)	8 (4)
Kontrolle	87/101	0 (0)	0 (0)	0 (0) <i>p = 0,187</i>	3 (4) <i>p = 0,88<sup>d</sup></i>
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>					
Davey 2015					
EBV	25/25	1 (4) <sup>b</sup>	2 (8) <sup>b</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
Sham	25/25	0 (0)	0 (0)		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>					
Ninane 2012					
IBV	37/37	0 (0)	1 (3) <sup>b</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
Sham	36/36	0 (0)	0 (0)		
Wood 2014					
IBV	142/142	1 (1)	3 (2) <sup>b</sup>	6 (4)	– <sup>i</sup>
Sham	135/135	1 (1)	1 (1)	1 (1) OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,45 [0,70; 16,90] <sup>g</sup> ; 0,116 <sup>h</sup>	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>					
Eberhardt 2012					
IBV, unilateral	11/11	0 (0)	0 (0)	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
IBV, bilateral	11/11	0 (0)	0 (0)		
<p>a: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n).  b: eigene Berechnung  c: In der Publikation wurden andere Angaben berichtet: Im Zeitraum von 6 Monaten nach Randomisierung trat in der Kontrollgruppe laut Tab. 4 nur ein Todesfall auf, während laut Abbildung 1 2 Todesfälle auftraten.  d: Log-rank-Test  e: Beobachtungsdauer 3 Monate  f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  g: eigene Berechnung, asymptotisch  h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  i: Beobachtungsdauer 6 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; OR: Odds Ratio</p>					

## Meta-Analysen sowie Effektaussagen zur Gesamtmortalität

### EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

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

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie

3-Monats-Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

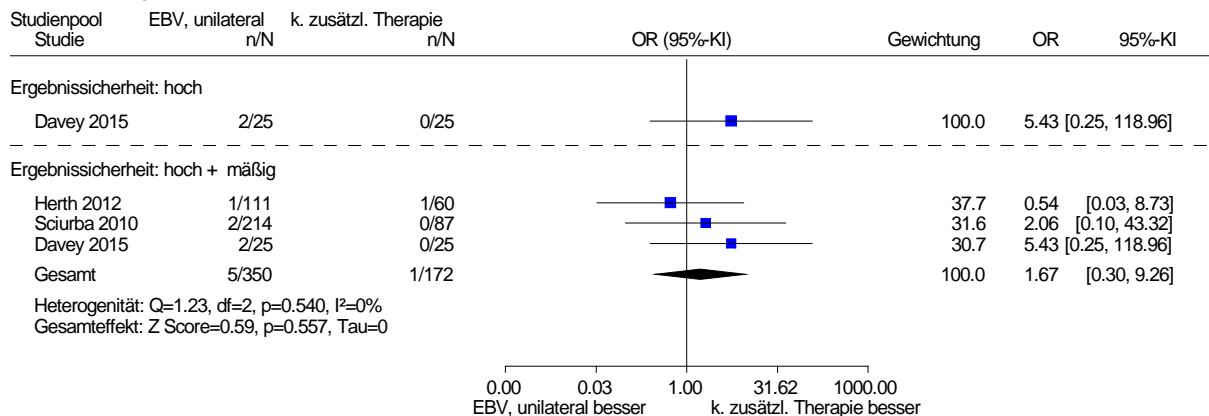


Abbildung 10: Gesamtmortalität nach 3 Monaten

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie

6-Monats-Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

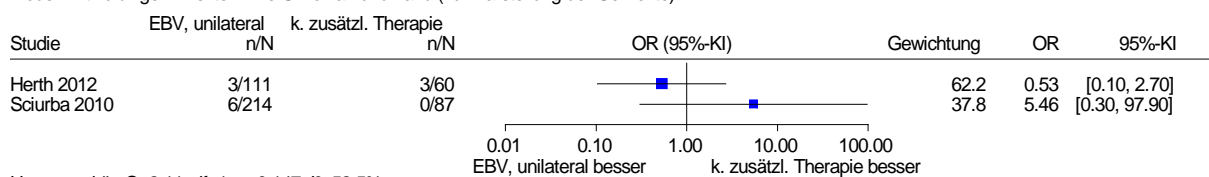


Abbildung 11: Gesamtmortalität nach 6 Monaten

EBV, unilateral vs. keine zusätzliche Therapie

12-Monats-Mortalität

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

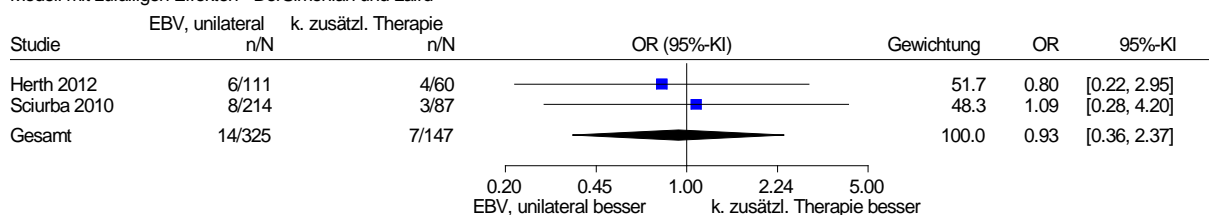


Abbildung 12: Gesamtmortalität nach 12 Monaten

Die Meta-Analyse nach 3 Monaten (3 Studien) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2

überdeckte (siehe Abbildung 10). Auch beschränkt auf das Ergebnis mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (eine Studie) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und auch hier überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 (siehe Abbildung 10). Die Meta-Analyse nach 6 Monaten (2 Studien) zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,147$ ), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 11). Die Meta-Analyse nach 12 Monaten (2 Studien) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 12).

Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergibt sich daher für alle 3 Auswertungszeitpunkte kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Gleichzeitig wird die Datenlage für die Auswertungszeitpunkte nach 3 und 12 Monaten jeweils als unzureichend bewertet. In der Gesamtschau aller Auswertungszeitpunkte ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage.

### **IBV, bilateral versus Sham**

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

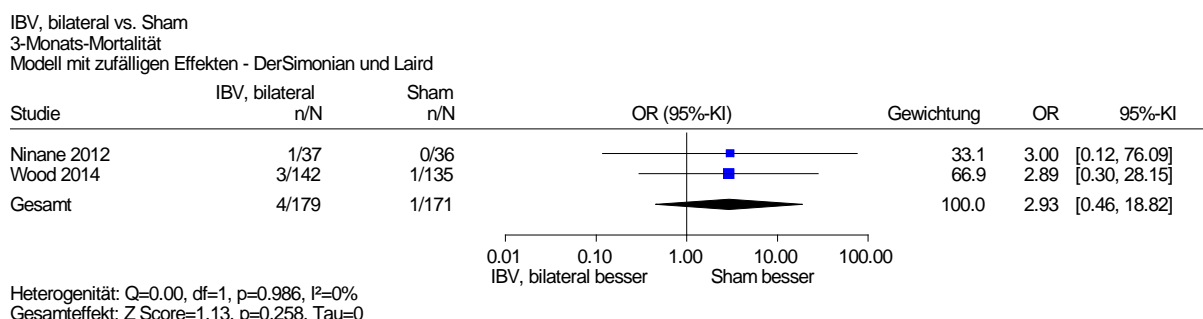


Abbildung 13: Gesamtmortalität nach 3 Monaten

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

**IBV, unilateral versus IBV, bilateral**

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

**A3.6.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

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

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

**A3.6.3.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität**

Tabelle 95: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	Endpunkt nicht berichtet					
Scirba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	Endpunkt nicht berichtet					
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	Endpunkt nicht berichtet					
Wood 2014	Endpunkt nicht berichtet					
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	Endpunkt nicht berichtet					
a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %). EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat						

### A3.6.3.2 Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität

Tabelle 96: Ergebnisse zur kardiovaskulären Morbidität nach 12 Monaten

Studie	N	Anzahl Patienten mit Herzinsuffizienz (%)	Anzahl Patienten mit TIA (%)	Anzahl Patienten mit Schlaganfall (%)
Sciurba 2010				
EBV	214	1 (0)	0 (0)	1 (0)
Kontrolle	87	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		p = 0,495		p > 0,999

EBV: endobronchiale Ventile; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; p: p-Wert; TIA: transitorische ischämische Attacke

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

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

### A3.6.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die jeweils mit dem modifizierten MCR (mMRC) (5 Studien) beziehungsweise mit dem MRC (eine Studie) erfasst wurde. Bei dem mMRC und dem MRC handelt es sich jeweils um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in eine von 5 beschriebenen Schweregraden [98].

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

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

### A3.6.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 97: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

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

### A3.6.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

#### Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 98: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen beziehungsweise MRC-Mediandifferenzen

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

Tabelle 99: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens einen Schweregrad verbesserten

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Sciurba 2010, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	162	47 (29)	67	11 (16)	2,08 [1,00; 4,32]	0,049 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	2,22 [0,94; 5,23]	0,067
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,76 [0,84; 3,68]	0,132
Sciurba 2010, nach 12 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	159	45 (28)	66	14 (21)	1,47 [0,74; 2,90]	0,176 <sup>e</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	1,60 [0,72; 3,55]	0,249
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,33 [0,67; 2,64]	0,419
<p>a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>b: Eigene Berechnung, asymptotisch; im Statistical Analysis Report war ein anderer p-Wert angegeben, der mit dem einseitigen Fisher's exakten Test berechnet wurde: <math>p = 0,031</math>.</p> <p>c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>e: Fisher's exakter Test, einseitig</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; mMRC: modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						



**Vergleich IBV, bilateral versus Sham**

Tabelle 100: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

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

**Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral**

Tabelle 101: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen

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

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

Auswertungs-zeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	9 (82) <sup>a</sup>	11	<u>3</u> (27) <sup>a</sup>	12,00 [1,58; 91,08] <sup>b</sup>	0,013 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) <u>Unterstrichen</u> : Ergebnis einer Autorenanfrage CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; mMRC: modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

## Effektaussagen zu COPD-Symptomen

### *EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie*

Bei Davey 2015 zeigte sich 3 Monate nach Randomisierung hinsichtlich der MRC-Mediandifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Scirba 2010 war das Ergebnis der mMRC-Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten statistisch signifikant. Auch das Ergebnis der Responderanalyse nach 6 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens einen Schweregrad zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch wurden in beiden Gruppen mehr als 25 % der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob der Effekt robust ist. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daher wird der Effekt nach 6 Monaten als nicht relevant bewertet.

Das Ergebnis der Mittelwertdifferenzen nach 12 Monaten sowie das Ergebnis der Responderanalyse nach 12 Monaten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich der Atemnot nach 3, 6 und 12 Monaten kein Anhaltspunkt für einen (klinisch relevanten) Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten.

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie.

### ***IBV, bilateral versus Sham***

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

### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

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

#### **A3.6.3.4 Exazerbationen**

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

### A3.6.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 103: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 9 (8 %), Kontrollgruppe: 12 (20 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>c: keine Angaben</p> <p>d: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.6.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 104: Ergebnisse zu Exazerbationen

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

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Ergebnisse zu Exazerbationen (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung, asymptotisch  
b: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  
c: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.  
d: eigene Berechnung  
e: Beobachtungsdauer 3 Monate  
f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  
g: Es wurden lediglich die Ereigniszahlen berichtet. In der IBV-Gruppe traten 95 Exazerbationen auf, in der Sham-Gruppe 51 Exazerbationen (Werte selbst berechnet).  
h: Beobachtungsdauer 6 Monate  
i: Es wurden lediglich die Ereigniszahlen berichtet. In beiden Behandlungsgruppen traten jeweils 2 Exazerbationen auf.  
j: Resultat aus eigener Berechnung für 1 versus 1, 1 versus 2 und 2 versus 2 Patienten mit Ereignis, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  
*Kursiv:* Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile;  
IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

Tabelle 105: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	14 <sup>c</sup> (13)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	6 <sup>c</sup> (10) k. A.; 0,804		
Sciurba 2010				
EBV	214	23 <sup>c</sup> (11)	35 <sup>c</sup> (16)	50 <sup>c</sup> (23)
Kontrolle	87	1 <sup>c</sup> (1) k. A.; 0,004	6 <sup>c</sup> (7) 2,64 [1,07; 6,52]; 0,031	9 <sup>c</sup> (10) 2,64 [1,24; 5,65]; 0,010
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25 <sup>d</sup>	k. A.	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
Sham	25			
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	k. A.	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
Sham	36			
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	7 <sup>c</sup> (5)	– <sup>g</sup>
Sham	135		2 <sup>c</sup> (2) 3,45 [0,70; 16,90]; 0,116	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  c: Exazerbationen, die als SUE berichtet wurden  d: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66Tage nach der Intervention.  e: Beobachtungsdauer 3 Monate  f: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  g: Beobachtungsdauer 6 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

## Meta-Analysen sowie Effektaussagen zu Exazerbationen

### EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

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

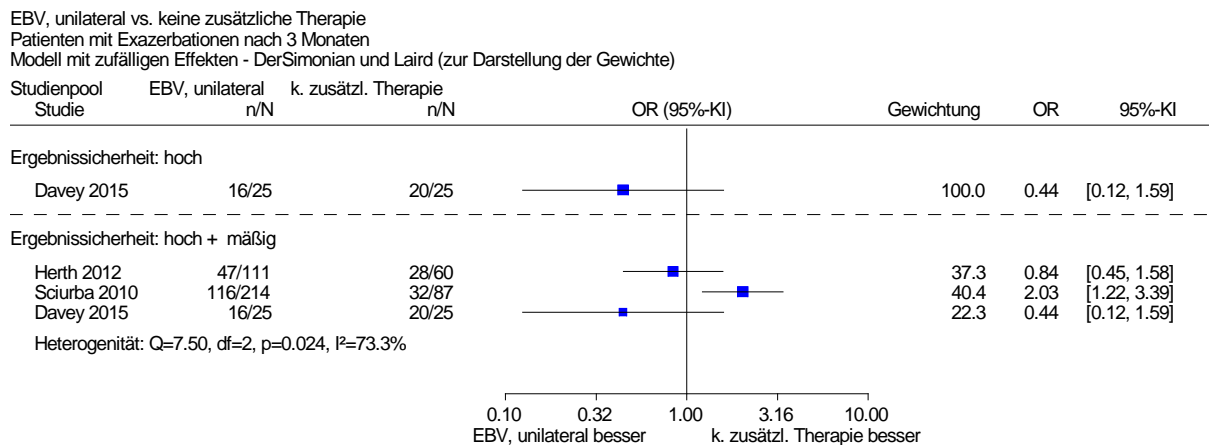


Abbildung 14: Patienten mit Exazerbationen nach 3 Monaten

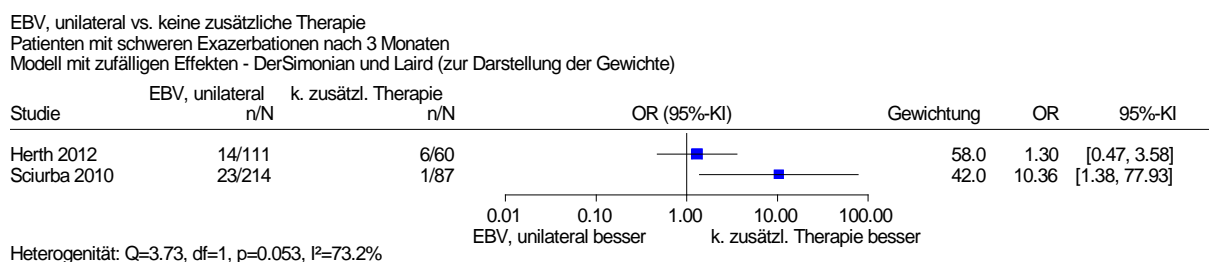


Abbildung 15: Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen nach 3 Monaten

Die Meta-Analysen hinsichtlich der Exazerbationen (3 Studien) beziehungsweise schwerwiegender Exazerbationen (2 Studien) für 3 Monate nach Randomisierung zeigten jeweils eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,024$  beziehungsweise  $p = 0,053$ ), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15). Hinsichtlich der Exazerbationen zeigte sich beschränkt auf das Ergebnis mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (eine Studie) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 14).

Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen sowie der schwerwiegenden Exazerbationen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen nach 3 Monaten.

Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Sciurba 2010 vor. Zu beiden Zeitpunkten zeigte der Effektschätzer jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der



bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen. Zwar lagen sowohl von Herth 2012 als auch Scirba 2010 Angaben der aufeinanderfolgenden Quartale innerhalb eines Jahres nach Randomisierung vor, aus diesen konnten jedoch nicht abgeleitet werden, ob sich die bedeutsame Heterogenität nach 3 Monaten auch in den metaanalytischen Zusammenfassungen von Herth 2012 und Scirba 2010 nach 6 und 12 Monaten fortsetzte beziehungsweise ob der gemeinsame Schätzer statistisch signifikant war. Daher wird die Ableitung der Beleglage allein auf Basis der Ergebnisse von Scirba 2010 vorgenommen.

Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen sowie der schwerwiegenden Exazerbationen nach 6 und 12 Monaten jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie.

### ***IBV, bilateral versus Sham***

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

### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

In Eberhardt 2012 zeigte sich weder hinsichtlich der Exazerbationen noch hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichzeitig wird die Datenlage wegen der sehr geringen Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis ( $\leq 3$ ) als unzureichend bewertet (siehe Tabelle 104 und Tabelle 105). Somit ergibt sich hinsichtlich der Exazerbationen sowie der schwerwiegenden Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen 3 Monate nach Randomisierung. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ist bei unzureichender Datenlage für eine der beiden BLVR-Varianten nicht ableitbar.

### **A3.6.3.5 Körperliche Belastbarkeit**

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

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

Von 2 Tests – dem 6-Minuten-Gehtest sowie dem symptomlimitierten Fahrradergometertest – lagen für 3 der 4 Vergleiche (mit Ausnahme der Vergleichs IBV, bilateral versus Sham) nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der

Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung verwendet, die der MID entspricht beziehungsweise diese überschreitet (6-Minuten-Gehtest: 30 Meter beziehungsweise 15 Prozentpunkte<sup>1</sup> [90]; symptomlimitierter Fahrradergometertest: 10 Watt [91]; Fahrradergometertest unter konstanter Belastung: 105 Sekunden [101]).

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

---

<sup>1</sup> Bei einer durchschnittlichen 6-Minuten-Gehstrecke zu Studienbeginn von 340 m entspricht dies im vorliegenden Fall einer durchschnittlichen Verbesserung um etwa 51 m (siehe Tabelle 108).

### A3.6.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 106: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja <sup>c</sup> / unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 23 (20,7 %), Kontrollgruppe: 5 (8,3 %). Diese Patienten wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>c: selbst berechnete Responderanalysen des 6-Minuten-Gehtests sowie des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 6 Monaten</p> <p>d: selbst berechnete Responderanalyse des symptomlimitierten Fahrradergometertests nach 12 Monaten: Der Gesamtanteil an Patienten mit fehlenden Beobachtungen, die in der Auswertung ersetzt wurden, beträgt mehr als 30 % (98/321).</p> <p>e: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 4 (10,8 %), Kontrollgruppe: 2 (5,6 %).</p> <p>d: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in der Auswertung nicht ersetzt wurden: EBV-Gruppe: 22 (15,5 %), Kontrollgruppe: 2 (1,5 %).</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat</p>						

### A3.6.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

#### Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 107: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> EBV, unilateral (MW (SD); N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>			
Herth 2012			
zu Studienbeginn	341 (108); 110	360 (117); 60	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	15 <sup>c</sup> (91) <sup>c</sup> ; 88	10 <sup>c</sup> (78) <sup>c</sup> ; 55	k. A. [k. A.]; 0,696
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	333,9 (87,4); 220	350,9 (83,2); 101	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	9,3 <sup>c,d</sup> [–0,5; 19,1] <sup>c,e</sup> ; 220 <sup>f</sup>	–10,7 <sup>c,d</sup> [–29,6; 8,1] <sup>c,e</sup> ; 101 <sup>f</sup>	19,1 <sup>g</sup> [1,3; 36,8]; 0,02
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	342 (94); 25	334 (81); 25	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	25 <sup>c,d</sup> (7; 64) <sup>c,h</sup> ; 25	3 <sup>c,d</sup> (–14; 20) <sup>c,h</sup> ; 25	k. A. [k. A.]; 0,012
<p>a: alle Angaben in Metern  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  d: Median  e: 95 %-KI  f: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation).  g: Mediandifferenz  h: Interquartilsabstand</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht beziehungsweise dem Statistical Analysis Report  EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: ausgewertete Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Tabelle 108: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 15 % verbesserten beziehungsweise um mindestens 30 Meter verbesserten (MID: 30 Meter [90])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Sciurba 2010, nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 15 % <sup>a</sup>						
vollständig beobachtet <sup>b</sup>	178	45 (25)	73	13 (18)	1,56 [0,78; 3,11]	0,133 <sup>c</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,74 [0,80; 3,78]	0,161
Ersetzungsstrategie 2 <sup>e</sup>	220	-	101	-	1,45 [0,72; 2,89]	0,296
Sciurba 2010, nach 12 Monaten – Verbesserung um mindestens 15 % <sup>a</sup>						
vollständig beobachtet <sup>b</sup>	174	34 (20)	75	10 (13)	1,58 [0,74; 3,39]	0,159 <sup>c</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,66 [0,70; 3,94]	0,247
Ersetzungsstrategie 2 <sup>e</sup>	220	-	101	-	1,45 [0,67; 3,13]	0,343
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015, nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 30 Meter						
vollständig beobachtet	25	10 <sup>f</sup> (40) <sup>g</sup>	25	4 <sup>f</sup> (16) <sup>g</sup>	3,50 [0,92; 13,31] <sup>h</sup>	0,065 <sup>i</sup>
<p>a: Bei einer durchschnittlichen 6-Minuten-Gehstrecke zu Studienbeginn von 340 m entspricht dies einer durchschnittlichen Verbesserung um etwa 51 m.</p> <p>b: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>c: Fisher's exakter Test, einseitig</p> <p>d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>e: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>f: abgelesen aus Abbildung 6 von Zoumot 2015</p> <p>g: eigene Berechnung</p> <p>h: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>i: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; EBV: endo-bronchiale Ventile; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 109: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des symptomlimitierten Fahrradergometertests

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

Tabelle 110: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim symptomlimitierten Fahrradergometerstest zur Ermittlung der maximalen Belastbarkeit um mindestens 10 Watt verbesserten (MID: 10 Watt [91])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Sciurba 2010, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	166	41 (25)	69	9 (13)	2,19 [1,00; 4,79]	0,051 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	2,34 [0,94; 5,85]	0,069
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	1,86 [0,84; 4,11]	0,123
Sciurba 2010, nach 12 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	154	34 (22)	69	6 (9)	2,98 [1,19; 7,46]	0,020 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	2,89 [0,97; 8,61]	0,056
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	2,31 [0,91; 5,88]	0,078
<p>a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>b: eigene Berechnung; im Statistical Analysis Report war ein anderer p-Wert angegeben, der mit dem einseitigen Fisher's exakten Test berechnet wurde: p = 0,032 (6 Monate) beziehungsweise p = 0,011 (12 Monate)</p> <p>c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>						

Tabelle 111: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung<sup>a</sup>

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

Tabelle 112: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung um mindestens 105 Sekunden verbesserten (MID: 105 Sekunden [101])

Auswertungs- zeitpunkt	EBV, unilateral		Sham		EBV, unilateral versus Sham	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Davey 2015						
nach 3 Monaten	23	10 (43)	24	2 (8)	8,46 [1,60; 44,76]	0,008
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; EBV: endo- bronchiale Ventile; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						



### Vergleich IBV, bilateral versus Sham

Tabelle 113: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

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

### Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral

Tabelle 114: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

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

Tabelle 115: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Anteil der Patienten, die sich beim 6-Minuten-Gehtest um mindestens 30 Meter verbesserten (MID: 30 Meter [90])

Auswertungszeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	7 (64) <sup>a</sup>	11	1 (9) <sup>a</sup>	17,50 [1,60; 191,89] <sup>b</sup>	0,009 <sup>c</sup>

a: eigene Berechnung  
 b: eigene Berechnung, asymptotisch  
 c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  
 CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio

### Meta-Analysen und Effektaussagen zur körperlichen Belastbarkeit

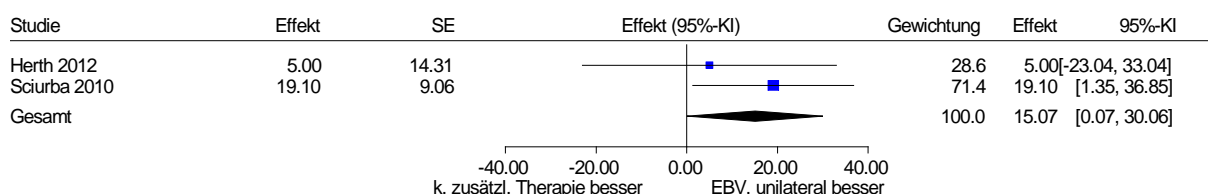
Zur körperlichen Belastbarkeit konnten 2 Meta-Analysen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie zu den Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests sowie des symptomlimitierten Fahrradergometertests jeweils 6 Monate nach Randomisierung durchgeführt werden. Für andere Zeitpunkte dieses Vergleichs waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie (Sciurba 2010 beziehungsweise Davey 2015) vorlag. Für andere Vergleiche bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen, Tests und Zeitpunkte waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür pro Auswertungszeitpunkt jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag.

#### EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

##### 6-Minuten-Gehtest

Bei Davey 2015 zeigte sich 3 Monate nach Randomisierung hinsichtlich der Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Dagegen zeigte das Ergebnis der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (30 Meter) keinen statistisch signifikanten Unterschied; das Ergebnis fiel allerdings numerisch zugunsten der EBV-Gruppe aus.

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



Heterogenität:  $Q=0.69$ ,  $df=1$ ,  $p=0.405$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.97$ ,  $p=0.049$ ,  $Tau=0$

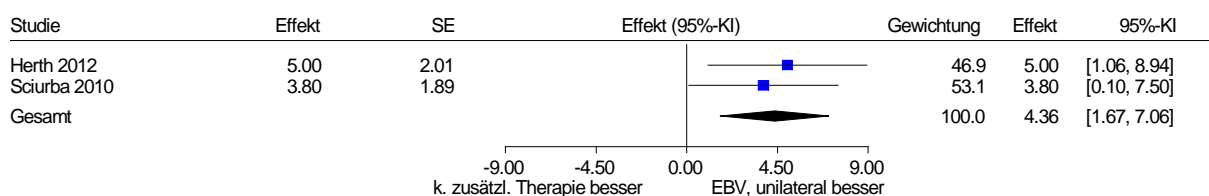
Abbildung 16: 6-Minuten-Gehtest nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 und Scirba 2010 zum 6-Minuten-Gehtest nach 6 Monaten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 16). Dagegen zeigten die Ergebnisse der Responderanalysen von Scirba 2010 mit dem Responsekriterium Verbesserung um 15 % (im vorliegenden Fall durchschnittlich ca. 51 Meter; MID: 30 Meter) nach 6 und 12 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Jedoch wurden in den Responderanalysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 20 % der Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob diese Ergebnisse robust sind. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Da die Responderanalyse mit einem Responsekriterium durchgeführt wurde, das größer war als die MID, lässt sich die klinische Relevanz des Effekts nicht abschließend beurteilen.

Daher lässt sich aus den vorliegenden Daten hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests nach 3, 6 und 12 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten.

#### Symptomlimitierter Fahrradergometertest

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



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

Abbildung 17: Symptomlimitierter Fahrradergometertest nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 und Scirba 2010 zum symptomlimitierten Fahrradergometertest nach 6 Monaten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 17). Das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers lag deutlich unterhalb der MID auf Patientenebene von 10 Watt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hinsichtlich des Anteils der Patienten, die sich um mindestens 10 Watt verbesserten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Die Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (10 Watt) von Scirba 2010 nach 6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während die entsprechende Responderanalyse nach 12 Monaten statistisch

signifikant zugunsten der EBV-Gruppe war. Jedoch wurden in den Analysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 25 % der Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob die Effekte robust sind. Es wurden die beiden oben genannten Ersetzungsstrategien angewendet. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daher wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht robust eingestuft. In der Gesamtschau der Ergebnisse wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht relevant bewertet.

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

#### *Fahrradergometertest unter konstanter Belastung*

Bei Davey 2015 zeigte sich beim Fahrradergometertest unter konstanter Belastung sowohl in der Analyse der Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (105 Sekunden) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Daher ergibt sich hinsichtlich des Fahrradergometertests unter konstanter Belastung ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 3 Monate nach Randomisierung.

Tabelle 116: Übersicht über die Effektaussagen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie je Test zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie Gesamtaussage

Auswertungszeitpunkt	6-Minuten-Gehtest	Symptomlimitierter Fahrradergometertest	Fahrradergometertest unter konstanter Belastung	Gesamtaussage zur körperlichen Belastbarkeit
3 Monate	↔ <sup>a</sup>	-	↑ <sup>b</sup>	↑ <sup>c</sup>
6 Monate	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	-	↔
12 Monate	↔ <sup>e</sup>	↔ <sup>e</sup>	-	↔

a: Ergebnisse lagen ausschließlich von Davey 2015 vor. Das Ergebnis der Responderanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied; das Ergebnis fiel allerdings numerisch zugunsten der EBV-Gruppe aus.  
b: Ergebnisse lagen ausschließlich von Davey 2015 vor. Das Ergebnis der Responderanalyse war statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe.  
c: Das Ergebnis der Responderanalyse von Davey 2015 zum Fahrradergometertest unter konstanter Belastung war statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe. Das Ergebnis der gleichen Studie zum 6-Minuten-Gehtest ging numerisch in die gleiche Richtung.  
d: Die Meta-Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 und Scirba 2010 sowie die Responderanalyse von Scirba 2010 zeigten keine statistisch signifikanten und gleichzeitig klinisch relevanten Unterschiede.  
e: Die Responderanalyse von Scirba 2010 zeigte keinen robusten statistisch signifikanten Unterschied.  
EBV: endobronchiale Ventile

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie.

### ***IBV, bilateral versus Sham***

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

### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (30 Meter) nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung 3 Monate nach Randomisierung. Insgesamt ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Patienten mit unilateraler IBV-Einlage ableitbar.

### **A3.6.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie**

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

Tabelle 117: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse, die den Studien entnehmbar waren, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten

Studie	SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise –infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>								
Herth 2012 (VENT)	nein	ja	ja	ja / ja	nein <sup>a</sup>	ja / ja	nein	nein
Sciurba 2010 (VENT)	nein	ja	ja	ja / ja	nein <sup>a</sup>	ja / ja	ja	nein
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>								
Davey 2015	nein	nein	nein	nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>								
Ninane 2012	ja	ja	nein	ja / nein	ja / ja	ja / ja	nein	nein
Wood 2014	ja	ja	nein	ja / ja	nein / ja	nein / ja	nein	nein
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>								
Eberhardt 2012	ja	ja	ja	ja / ja	ja / ja	ja / nein	ja	nein
a: Es wurden ausschließlich die Lungenentzündungen distal der Ventile berichtet. EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; sw: schwerwiegend; UE: unerwünschtes Ereignis; VENT: Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial								

Im Folgenden wird zunächst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie dargestellt. Es folgt – sortiert nach Art des unerwünschten Ereignisses – eine vollständige überwiegend<sup>2</sup> tabellarische Darstellung der Ergebnisse, die im direkten Anschluss soweit möglich metaanalytisch zusammengefasst werden.

<sup>2</sup> In Fällen, in denen keine Ereignisse auftraten, wird dies in Textform festgehalten.

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

Tabelle 118: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>c</sup>	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten vor: EBV-Gruppe: 9 (8 %), Kontrollgruppe: 12 (20 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die in den Analysen nicht berücksichtigt wurden: EBV-Gruppe: 6 (2,7 %), Kontrollgruppe: 14 (13,9 %).</p> <p>c: keine Angaben</p> <p>d: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben: EBV-Gruppe: 14 (9,9 %), Kontrollgruppe: 1 (0,7 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>BeLieVeR-HiFi: Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat; VENT: Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial</p>						

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

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 119: Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE)

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	7 (19) <sup>c</sup>	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>
Sham	36	4 (11) <sup>c</sup>		
		1,87 [0,50; 7,03]; 0,528		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	20 (14)	— <sup>e</sup>
Sham	135		5 (4)	
			4,26 [1,55; 11,71]; 0,003	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	1 (9)	— <sup>f</sup>	— <sup>f</sup>
IBV, bilateral	11	2 (18)		
		0,45 [0,03; 5,84]; 0,590		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  c: eigene Berechnung  d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  e: Beobachtungsdauer 6 Monate  f: Beobachtungsdauer 3 Monate  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				



**Atemversagen**

Tabelle 120: Anzahl Patienten mit mindestens einem Fall von Atemversagen

Studie	N	Anzahl Patienten mit Atemversagen (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	4 (4)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	1 (2)		
		k. A.; 0,66		
Sciurba 2010				
EBV	214	3 (1)	5 (2)	7 (3)
Kontrolle	87	0 (0)	1 (1)	3 (4)
		k. A.; 0,56	2,06 [0,24; 17,87]; 0,532	0,95 [0,24; 3,75]; 0,963
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	4 (3)	– <sup>d</sup>
Sham	135		0 (0)	
			8,81 [0,47; 165,12]; 0,054	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
IBV, bilateral	11	2 (18)		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  a: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.)  d: Beobachtungsdauer 6 Monate  e: Beobachtungsdauer 3 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

**Empyeme**

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

**Hämoptysen**

Tabelle 121: Anzahl Patienten mit mindestens einer Hämoptyse

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Hämoptyse (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012 EBV Kontrolle	111 60	6 (5) 1 (2) k. A.; 0,42	k. A.	k. A.
Scirba 2010 EBV Kontrolle	214 87	63 (29) 2 (2) k. A.; < 0,001	78 (36) 2 (2) 24,38 [5,84; 101,80]; < 0,001	91 (43) 2 (2) 31,44 [7,54; 131,14]; < 0,001
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012 IBV Sham	37 36	1 (3) <sup>c</sup> 0 (0) k. A.; > 0,99	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
Wood 2014 IBV Sham	142 135	k. A.	1 (1) 0 (0)	– <sup>e</sup>
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012 IBV, unilateral IBV, bilateral	11 11	0 (0) 0 (0)	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  c: eigene Berechnung  d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  e: Beobachtungsdauer 6 Monate  f: Beobachtungsdauer 3 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;  OR: Odds Ratio</p>				

Tabelle 122: Anzahl Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hämoptyse

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Hämoptyse <sup>a</sup> (%) OR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	0 (0)	2 <sup>d</sup> (2)	k. A. <sup>e</sup>
Kontrolle	60	0 (0)	0 (0) k. A.; 0,542	
Sciurba 2010				
EBV	214	13 <sup>d</sup> (6)	18 <sup>d</sup> (8)	26 <sup>d</sup> (12)
Kontrolle	87	0 (0) 11,72 [0,69; 199,44]; 0,019	0 (0) k. A.; 0,002	0 (0) 24,60 [1,48; 408,35]; < 0,001
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Wood 2014				
IBV	142	0 (0)	0 (0)	– <sup>f</sup>
Sham	135	0 (0)	0 (0)	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>e</sup>	– <sup>g</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: Hämoptysen, die als SUE klassifiziert wurden  b: eigene Berechnung, asymptotisch  c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  d: Ein Patient hatte eine massive Hämoptyse (definiert als Aushusten einer Blutmenge <math>\geq 300 \text{ cm}^3</math> oder in Atemversagen resultierend).  e: In den letzten beiden Quartalen traten in der EBV-Gruppe bei jeweils einem Patienten mindestens eine schwerwiegende Hämoptyse auf, während in der Kontrollgruppe keine schwerwiegenden Hämoptysen auftraten.  f: Beobachtungsdauer 6 Monate  g: Beobachtungsdauer 3 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>				

### Lungenentzündungen beziehungsweise -infektionen

Tabelle 123: Anzahl Patienten mit mindestens einer Lungenentzündung beziehungsweise -infektion

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Lungenentzündung beziehungsweise -infektion (%)		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25 <sup>a</sup>	2 (8) <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
Sham	25	0 (0)		
		p = 0,49		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	— <sup>d</sup>	— <sup>d</sup>
Sham	36	0 (0)		
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.                      b: eigene Berechnung                      c: Beobachtungsdauer 3 Monate                      d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht                      EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p>				

Tabelle 124: Anzahl Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Lungenentzündung

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Lungenentzündung (%) Peto OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	1 (1)	– <sup>d</sup>
Sham	135		2 (2)	
			0,49 [0,05; 4,71]; 0,600	
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	0 (0)	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  c: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  c: Beobachtungsdauer 6 Monate  e: Beobachtungsdauer 3 Monate  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

**Pneumothoraxe**

Tabelle 125: Anzahl Patienten mit mindestens einem Pneumothorax

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Pneumothorax (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	5 <sup>c</sup> (5)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	0 <sup>c</sup> (0) k. A.; 0,164		
Sciurba 2010				
EBV	214	9 <sup>c</sup> (4)	9 <sup>c</sup> (4)	10 <sup>c</sup> (5)
Kontrolle	87	1 <sup>c</sup> (1) k. A.; 0,455	2 <sup>c</sup> (2) 1,87 [0,39; 8,82]; 0,482	2 <sup>c</sup> (2) 2,08 [0,45; 9,71]; 0,370
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>				
Davey 2015				
EBV	25 <sup>d</sup>	2 (8) <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
Sham	25	1 (4) <sup>e</sup> k. A.; > 0,99		
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– <sup>g</sup>	– <sup>g</sup>
Sham	36	0 (0)		
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>				
Eberhardt 2012				
IBV, unilateral	11	1 (9)	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
IBV, bilateral	11	0 (0)		
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  c: beinhaltet die folgenden Definitionen: „Pneumothorax with air leak &gt; 7 days“, „expanding Pneumothorax“ und „stable Pneumothorax“  d: 2 Patienten starben 3 beziehungsweise 66 Tage nach der Intervention.  e: eigene Berechnung  f: Beobachtungsdauer 3 Monate  g: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

Tabelle 126: Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Pneumothorax

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Pneumothorax (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>		
		nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>				
Herth 2012				
EBV	111	5 <sup>c</sup> (5)	k. A.	k. A.
Kontrolle	60	0 <sup>c</sup> (0) k. A.; 0,164		
Sciurba 2010				
EBV	214	8 <sup>c</sup> (4)	9 <sup>c</sup> (4)	10 <sup>c</sup> (5)
Kontrolle	87	1 <sup>c</sup> (1) k. A.; 0,455	2 <sup>c</sup> (2) 1,87 [0,39; 8,82]; 0,482	2 <sup>c</sup> (2) 2,08 [0,45; 9,71]; 0,370
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>				
Ninane 2012				
IBV	37	0 (0)	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
Sham	36	0 (0)		
Wood 2014				
IBV	142	k. A.	3 (2)	– <sup>e</sup>
Sham	135		0 (0) 6,80 [0,35; 132,88]; 0,107	
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  c: beinhaltet die folgenden Definitionen: „Pneumothorax with air leak &gt; 7 days“, „expanding Pneumothorax“ und „stable Pneumothorax“  d: Die Erhebung der Daten zum betrachteten randomisierten Vergleich war nur bis zu 3 Monate nach Studienbeginn möglich, da anschließend auch die Patienten der Kontrollgruppe die EBV-Intervention erhielten.  e: Beobachtungsdauer 6 Monate  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>				

## Krankenhausaufenthalte

Tabelle 127: Anzahl Patienten mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt aus jeglicher Ursache

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt <sup>a</sup> (%)	N	Patienten mit mindestens 1 Krankenhausaufenthalt <sup>a</sup> (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Sciurba 2010						
nach 6 Monaten	214	58 (27)	87	14 (16)	1,94 [1,02; 3,70] <sup>b</sup>	0,045 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	214	85 (40)	87	22 (25)	1,95 [1,12; 3,39] <sup>b</sup>	0,018 <sup>c</sup>
a: in der EBV-Gruppe nur die Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach dem Eingriff b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

In Eberhardt 2012 traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.

## Meta-Analysen sowie Effektaussagen zu weiteren unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie

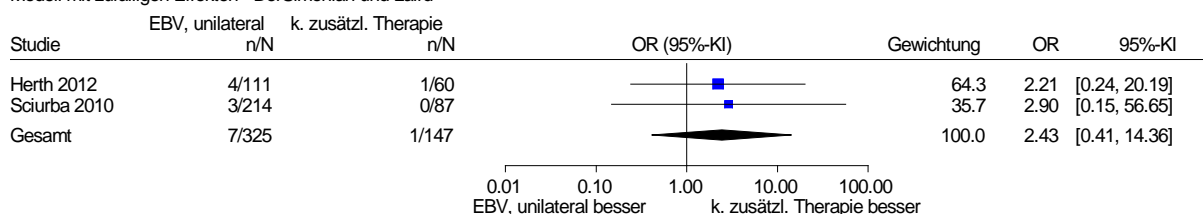
Im Folgenden werden die Meta-Analysen zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie jeweils 3 Monate nach Randomisierung der folgenden unerwünschten Ereignisse präsentiert: Atemversagen, Hämoptysen sowie Pneumothoraxe (alle sowie schwerwiegende). Für schwerwiegende Hämoptysen wird eine Meta-Analyse 6 Monate nach Randomisierung präsentiert. Für andere Zeitpunkte dieses Vergleichs waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie (Sciurba 2010) vorlag. Für die unerwünschten Ereignisse, für die in der Meta-Analyse keine bedeutsame Heterogenität vorlag (p-Wert für Heterogenität  $\geq 0,2$ ), wurden die Effektaussagen der späteren Zeitpunkte auf Basis von Sciurba 2010 abgeleitet.

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



### Atemversagen

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



Heterogenität:  $Q=0.02$ ,  $df=1$ ,  $p=0.885$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.98,  $p=0.327$ , Tau=0

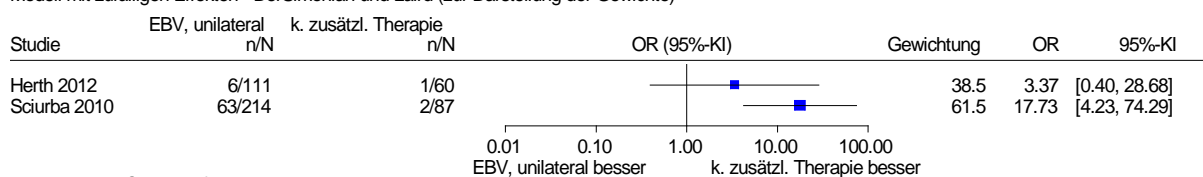
Abbildung 18: Atemversagen nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse von Herth 2012 und Sciurba 2010 zu Atemversagen nach 3 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt, da das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 18). Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Sciurba 2010 vor. Zu beiden Zeitpunkten zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 120).

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

### Hämoptysen und schwerwiegende Hämoptysen

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



Heterogenität:  $Q=1.65$ ,  $df=1$ ,  $p=0.199$ ,  $I^2=39.5\%$

Abbildung 19: Hämoptysen nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die metaanalytische Zusammenfassung von Herth 2012 und Sciurba 2010 zu Hämoptysen nach 3 Monaten zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,199$ ), sodass die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (siehe Abbildung 19). Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Sciurba 2010 vor. Aufgrund des gleichartigen Verlaufs des Anteils an Patienten mit Hämoptysen und schwerwiegenden Hämoptysen (vergleiche Tabelle 121 und

Tabelle 122) erscheint es plausibel, dass sich die Heterogenität hinsichtlich der Hämoptysen nach 3 Monaten nicht im darauffolgenden Auswertungszeitpunkt fortsetzte. Daher erscheint es plausibel, die Effektaussagen hinsichtlich der Hämoptysen zu den Auswertungszeitpunkten 6 und 12 Monate nach Randomisierung jeweils ausschließlich auf Basis des Ergebnisses von Scirba 2010 abzuleiten. Zu beiden Zeitpunkten zeigte der Effektschätzer in Scirba 2010 jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen (siehe Tabelle 121).

Zusammenfassend ergab sich daher für Hämoptysen nach 3 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen, während sich nach 6 und 12 Monaten jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ergab.

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

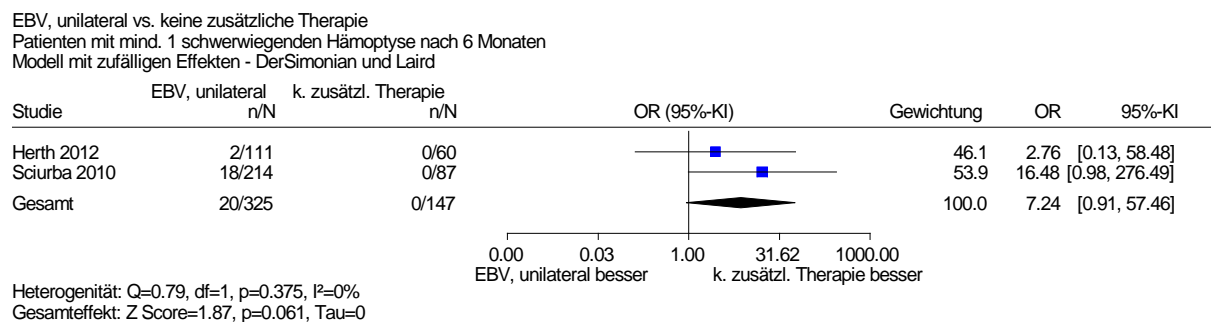


Abbildung 20: Schwerwiegende Hämoptysen nach 6 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse von Herth 2012 und Scirba 2010 zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten zeigte jedoch keine bedeutsame Heterogenität und keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 20). Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 12 Monate nach Randomisierung lag ausschließlich das Ergebnis von Scirba 2010 vor. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der EBV-Gruppe (siehe Tabelle 122).

Zusammenfassend ergab sich daher für schwerwiegende Hämoptysen nach 3 und 6 Monaten jeweils kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen, während sich nach 12 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit endobronchialen Ventilen ergab.

### ***Pneumothoraxe und schwerwiegende Pneumothoraxe***

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

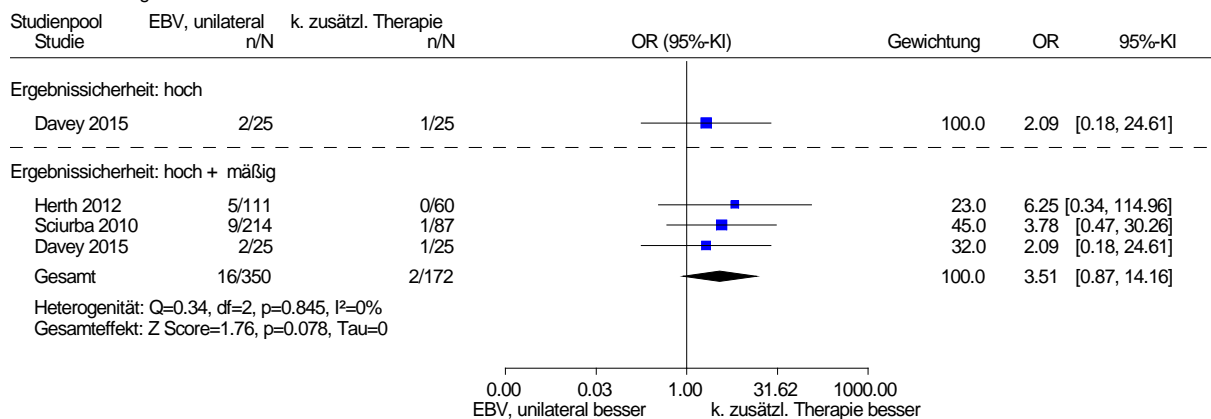


Abbildung 21: Pneumothoraxe nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

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

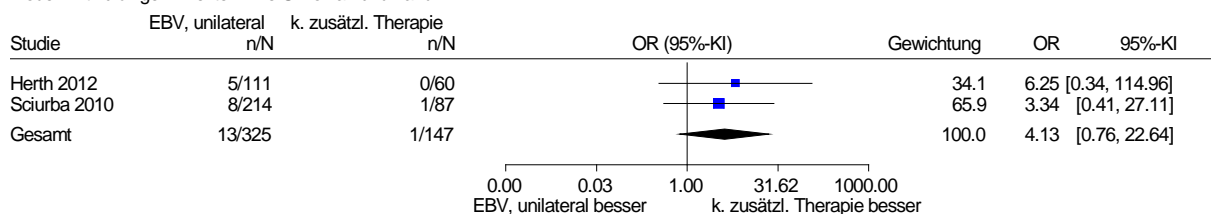


Abbildung 22: Schwerwiegende Pneumothoraxe nach 3 Monaten; EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analysen zu Pneumothoraxen (3 Studien) sowie schwerwiegenden Pneumothoraxen (2 Studien) nach 3 Monaten zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22). Hinsichtlich der Pneumothoraxe zeigte sich auch beschränkt auf das Ergebnis mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (eine Studie) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei hier das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Abbildung 21). Hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte 6 und 12 Monate nach Randomisierung lag jeweils ausschließlich das Ergebnis von Sciurba 2010 vor. Zu beiden Zeitpunkten zeigten sich sowohl hinsichtlich der Pneumothoraxe als auch der schwerwiegenden Pneumothoraxe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 125 und Tabelle 126).

Zusammenfassend ergab sich daher sowohl für Pneumothoraxe als auch schwerwiegende Pneumothoraxe nach 3, 6 und 12 Monaten jeweils kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Hinsichtlich der Pneumothoraxe nach 3 Monaten wird gleichzeitig eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Tabelle 128: Übersicht über die Effektaussagen zu den unerwünschten Ereignissen, die in den Studien berichtet wurden, die bronchoskopische LVR-Verfahren mit Ventilen untersuchten

SUE	Atemversagen	Empyeme	Hämoptysen (alle / sw)	Lungenentzündungen beziehungsweise –infektionen (alle / sw)	Pneumothoraxe (alle / sw)	Krankenhausaufenthalte	UEs, die zum Abbruch der Studie führten	Gesamtaussage zu weiteren unerwünschten Ereignissen und Komplikationen der Therapie
<b>EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie</b>								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
-	(↔) <sup>a</sup>	(↔)	↑↓ / ↑↓	(↔) / -	(↔) / ↔	-	-	↔
Auswertungszeitpunkt 6 Monate								
-	↔	(↔)	↘ / ↔	-	↔ / ↔	↘	-	↔
Auswertungszeitpunkt 12 Monate								
-	↔	(↔)	↘ / ↘	-	↔ / ↔	↘	-	↘
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
↔	(↔)	-	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	-	-	↔ <sup>b</sup>
Auswertungszeitpunkt 6 Monate								
↘	(↔)	-	(↔) / (↔)	- / (↔)	- / (↔)	-	-	↘ <sup>b</sup>
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>								
Auswertungszeitpunkt 3 Monate								
(↔)	(↔)	(↔)	(↔) / (↔)	(↔) / (↔)	(↔) / -	(↔)	-	(↔)
a: Das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio überdeckte sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 (siehe Abbildung 18) b: Maßgeblich ist das Ergebnis der SUE-Gesamtrate. -: Es lagen keine Daten vor beziehungsweise die Daten waren nicht verwertbar. ↘: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen LVR mit Ventilen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beziehungsweise der bronchoskopischen LVR mit Ventilen mit unilateraler Ventileinlage mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion des behandelten Lungenlappens (Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral) ↑↓: Datenlage heterogen und keine gleichgerichteten Effekte, deshalb kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen (↔): kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen; Datenlage unzureichend EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; LVR: Lungenvolumenreduktion; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis								

In der Gesamtschau ergibt sich hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ein Anhaltspunkt für einen Schaden der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie sowie für die bilaterale IBV versus Sham.

Kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ergibt sich für den Vergleich von unilateraler versus bilateraler IBV, jedoch bei unzureichender Datenlage.

#### **A3.6.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer**

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### **A3.6.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)**

Zu psychischen Symptomen wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### **A3.6.3.9 Kognitive Fähigkeiten**

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in den Studien keine Daten berichtet.

#### **A3.6.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In allen eingeschlossenen Studien mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten abbilden.

Es wurden 3 verschiedene Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, 2 COPD-spezifische und ein generisches. Bei den 2 COPD-spezifischen Instrumenten handelte es sich um den St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [94] und den Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) [102], beim generischen Instrument um den SF-36 [103]. Der SGRQ wurde in allen Studien verwendet, der CAT ausschließlich in Davey 2015. Ergebnisse zum SF-36 wurden berichtet in Ninane 2012 und Wood 2014. Die Ergebnisse von Wood 2014 wurden jedoch als nicht verwertbar betrachtet, da die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile in den Gruppen mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

Zum SGRQ und zum CAT lagen für alle 4 Vergleiche nicht nur Ergebnisse der Mittelwertdifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Beim SGRQ wurde als Responsekriterium eine Verbesserung um mindestens 4 oder 8 Punkte verwendet, beim CAT eine Verbesserung um mindestens 2 Punkte. Dies entspricht jeweils mindestens der MID [96,104].

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

### A3.6.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 129: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Herth 2012 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
Sciurba 2010 (VENT)	hoch	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	hoch
<b>IBV, bilateral versus Sham</b>						
Ninane 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	ja	hoch
Wood 2014	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
<b>IBV, unilateral versus IBV, bilateral</b>						
Eberhardt 2012	hoch	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: keine Angaben</p> <p>b: Für mindestens 10 (9,0 %) Patienten der EBV-Gruppe und 2 (3,3 %) Patienten der Kontrollgruppe lagen keine Beobachtungen vor. Diese Patienten wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt.</p> <p>c: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>d: Analyse der Mittelwertdifferenzen nach 6 Monaten und selbst berechnete Responderanalysen: Der Gesamtanteil an Patienten mit fehlenden Beobachtungen, die in der Auswertung ersetzt wurden, beträgt mehr als 30 % (101/321 beziehungsweise 111/321).</p> <p>e: Patienten der EBV-Gruppe, die Ventile aushusteten beziehungsweise bei denen ein Pneumothorax auftrat, wurden entblindet. 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe husteten Ventile aus und bei 2 Patienten trat ein Pneumothorax auf. Somit wurden mindestens 4 (16 %) der Patienten der EBV-Gruppe entblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>f: Hinsichtlich des SGRQ fehlen Angaben zu fehlenden Werten und deren Ersetzung. Es erscheint plausibel, dass der Anteil fehlender Werte im Bereich der beiden anderen Fragebögen lag (mMRC und SF-36) und daher geringfügig war.</p> <p>BeLieVeR-HIFi: Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures; EBV: endobronchiale Ventile; IBV: intrabronchiale Ventile; ITT: Intention to treat; mMRC: modified Medical Research Council; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SF-36: Short Form Health Survey; VENT: Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial</p>						

### A3.6.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

#### Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Tabelle 130: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> EBV, unilateral (MW (SD); N)	Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>			
Herth 2012			
zu Studienbeginn	59 (13); 111	56 (18); 60	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	–5 <sup>c</sup> (14) <sup>c</sup> ; k. A.	0,3 <sup>c</sup> (13) <sup>c</sup> ; k. A.	k. A. [k. A.]; 0,047
nach 12 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
Sciurba 2010			
zu Studienbeginn	51,5 (13,9); 203	50,1 (12,3); 89	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	–2,8 <sup>c</sup> [–4,7; –1,0] <sup>c, d</sup> ; 220 <sup>e</sup>	0,6 <sup>c</sup> [–1,8; 3,0] <sup>c, d</sup> ; 101 <sup>e</sup>	–3,4 [–6,6; –0,3]; 0,04
nach 12 Monaten	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>			
Davey 2015			
zu Studienbeginn	67,8 (13,2); 25	70,7 (12,5); 25	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–4,4 <sup>c, g</sup> (–16,9; 6,8) <sup>c, h</sup> ; 23	–3,6 <sup>c, g</sup> (–7,7; 2,6) <sup>c, h</sup> ; 24	k. A. [k. A.]; 0,345
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  d: 95 %-KI  e: Fehlende Beobachtungen wurden ersetzt (multiple Imputation).  f: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da weniger als 70 % der Patienten berücksichtigt wurden.  g: Median  h: Interquartilsabstand  <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht  EBV: endobronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			



Tabelle 131: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte beziehungsweise um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [96])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Kontrolle		EBV, unilateral versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>EBV, unilateral plus konservative Therapie versus konservative Therapie</b>						
Sciurba 2010, nach 6 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	158	49 (31)	62	7 (11)	3,53 [1,50; 8,31]	0,001 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	3,85 [1,35; 10,99]	0,012
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	2,68 [1,13; 6,37]	0,025
Sciurba 2010, nach 12 Monaten – Verbesserung um mindestens 8 Punkte						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	149	49 (32)	61	6 (10)	4,49 [1,81; 11,15]	$p < 0,001^b$
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	220	-	101	-	4,54 [1,47; 14,04]	0,009
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	220	-	101	-	3,13 [1,25; 7,85]	0,015
<b>EBV, unilateral versus Sham</b>						
Davey 2015, nach 3 Monaten – Verbesserung um mindestens 4 Punkte						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	23	11 (48)	24	11 (46)	1,08 [0,34; 3,41] <sup>e</sup>	0,946 <sup>f</sup>
<p>a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen.</p> <p>b: Fisher's exakter Test, einseitig</p> <p>c: Eigene Berechnung; Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>d: Eigene Berechnung; Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Werte asymptotisch.</p> <p>e: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Statistical Analysis Report</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>						

Tabelle 132: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – CAT-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> EBV, unilateral (Median (IQR); N)	Scores <sup>a</sup> Sham (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied EBV, unilateral-Sham (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Davey 2015			
zu Studienbeginn	24 (5); 25	27 (5); 25	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–2 <sup>c</sup> (–7; 3) <sup>c</sup> ; 23	0 <sup>c</sup> (–2; 2) <sup>c</sup> ; 24	k. A. [k. A.]; 0,227
a: Skala von 0 bis 40; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn CAT: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; EBV: endobronchiale Ventile; IQR: inter quartile range (Interquartilsabstand); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten			

Tabelle 133: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim CAT um mindestens 2 Punkte verbesserten (MID: 2 Punkte [104])

Auswertungszeitpunkt	EBV, unilateral		Sham		EBV, unilateral versus Sham	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Davey 2015, nach 3 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a</sup>	23	13 (57)	24	7 (29)	3,16 [0,95; 10,54] <sup>b</sup>	0,062 <sup>b</sup>
Ersetzungsstrategie 1 <sup>c</sup>	25	-	25	-	2,79 [0,83; 9,34]	0,097
Ersetzungsstrategie 2 <sup>d</sup>	25	-	25	-	2,89 [0,87; 9,62]	0,084
a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvisite erschienen. b: eigene Berechnung, asymptotisch c: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen als Nonresponder berücksichtigt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Wert asymptotisch. d: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Wert asymptotisch. CAT: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test; EBV: endobronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

**Vergleich IBV, bilateral versus Sham**

Tabelle 134: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD); n/N)	Scores <sup>a</sup> Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied IBV, bilateral–Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>IBV-Ventile, bilateral versus Sham</b>			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	61 (11); 37/37	60 (13); 36/36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–4,3 <sup>c</sup> (16,2) <sup>c</sup> ; k. A./37	–3,6 <sup>c</sup> (10,7) <sup>c</sup> ; k. A./36	–0,70 [–7,13; 5,73]; 0,829 <sup>d</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	54,8 (15,5); k. A./142	57,1 (15,2); k. A./135	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	2,2 <sup>c</sup> (16,4) <sup>c</sup> ; 121/142	–1,4 <sup>c</sup> (11,3) <sup>c</sup> ; 133/135	3,6 <sup>c</sup> [0,04; 7,07] <sup>e</sup> ; p ≤ 0,05
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn d: eigene Berechnung t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen e: eigene Berechnung f: 95 %-Kreditintervall (Bayessche Berechnung) IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 135: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [96])

Auswertungszeitpunkt	IBV, bilateral		Sham		IBV, bilateral versus Sham	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Wood 2014, nach 6 Monaten						
vollständig beobachtet <sup>a, b</sup>	121	39 (32)	133	53 (40)	0,72 [0,43; 1,20]	0,208
Ersetzungsstrategie 1 <sup>e</sup>	142	-	135	-	0,76 [0,45; 1,26]	0,284
Ersetzungsstrategie 2 <sup>f</sup>	142	-	135	-	1,13 [0,70; 1,83]	0,612
a: Die Anzahl der Patienten berücksichtigt nicht die Patienten, die den Fragebogen nicht ausfüllten, zum Beispiel weil sie verstarben oder nicht zur Studienvsitere erschienen. b: eigene Berechnung, asymptotisch e: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen entsprechend dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Wert asymptotisch. f: Eigene Berechnung: Patienten mit fehlenden Werten wurden in der Interventionsgruppe als Responder berücksichtigt, in der Kontrollgruppe als Nonresponder. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst; p-Wert asymptotisch. IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

Tabelle 136: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	Scores IBV, bilateral (MW (SD)); n/N	Scores Sham (MW (SD)); n/N	Gruppenunterschied IBV, bilateral-Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
<b>PCS<sup>a</sup></b>			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	33 (7); 37/37	34 (7); 36/36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	33 (8); 35/37	34 (8); 35/36	–1,00 [–4,82; 2,82]; 0,603 <sup>c</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	33,0 (7,8); k. A./142	31,3 (7,8); k. A./135	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
<b>MCS<sup>a</sup></b>			
Ninane 2012			
zu Studienbeginn	41 (12); 37/37	41 (10); 36/36	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	41 (13); 35/37	42 (11); 35/36	–1,00 [–6,74; 4,74]; 0,729 <sup>c</sup>
Wood 2014			
zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Keine Angaben zur Spannweite der Skala; höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung.  b: nicht relevant  c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen  d: Die Ergebnisse wurden nicht dargestellt, da der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.  IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental component summary; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten;  PCS: Physical component summary; SD: Standardabweichung</p>			

**Vergleich IBV, unilateral versus IBV, bilateral**

Tabelle 137: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Median-differenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> IBV, unilateral (MW (SD)); n/N	Scores <sup>a</sup> IBV, bilateral (MW (SD)); n/N	Gruppenunterschied IBV, unilateral-IBV, bilateral (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Eberhardt 2012			
zu Studienbeginn	59,0 (16,3); 11/11	58,8 (14,2); 11/11	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–11,8 <sup>c</sup> (10,6) <sup>c</sup> ; k. A./11	2,1 <sup>c</sup> (8,5) <sup>c</sup> ; k. A./11	–15,6 [–22,6; –6,3]; 0,010
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IBV: intrabronchiale Ventile; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 138: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [96])

Auswertungszeitpunkt	IBV, unilateral		IBV, bilateral		IBV, unilateral versus IBV, bilateral	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Eberhardt 2012						
nach 3 Monaten	11	9 (82) <sup>a</sup>	11	2 (18) <sup>a</sup>	20,25 [2,32; 176,79] <sup>b</sup>	0,004 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) <u>Unterstrichen</u> : Ergebnis einer Autorenanfrage CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; IBV: intrabronchiale Ventile; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

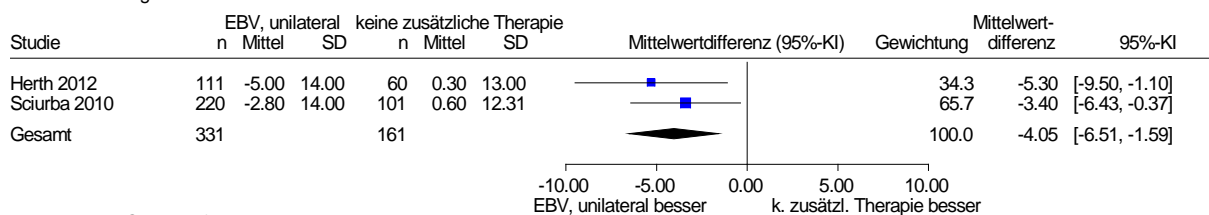
**Meta-Analysen und Effektaussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte eine Meta-Analyse zum Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie zu den SGRQ-Mittelwertdifferenzen 6 Monate nach Randomisierung durchgeführt werden. Für andere Zeitpunkte dieses Vergleichs waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie (Sciurba 2010) vorlag. Für andere Vergleiche bronchoskopischer LVR-Verfahren mit Ventilen, Tests und Zeitpunkte waren keine Meta-Analysen möglich, da hierfür pro Auswertungszeitpunkt jeweils nur das Ergebnis einer einzigen Studie vorlag.

### ***EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie***

Bei Davey 2015 zeigte sich 3 Monate nach Randomisierung weder hinsichtlich der Mediandifferenzen (SGRQ und CAT) noch der Responderanalysen mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (SGRQ: 4 Punkte; CAT: 2 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch wurden in den Analysen insgesamt 6 % der Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob dieses Ergebnis robust ist. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien beider Zeitpunkte waren jeweils ebenfalls nicht statistisch signifikant. Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen 3 Monate nach Randomisierung.

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



Heterogenität:  $Q=0.52$ ,  $df=1$ ,  $p=0.472$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-3.23,  $p=0.001$ ,  $Tau=0$

Abbildung 23: SGRQ nach 6 Monaten; Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie

Die Meta-Analyse nach 6 Monaten (2 Studien) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe (siehe Abbildung 23). Die Berechnung von Hedges' g des gemeinsamen Effektschätzers ergab einen Wert von  $-0,30$  (95 %-KI  $[-0,49; -0,11]$ ) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls nicht oberhalb von  $-0,2$  lag. Daher wird dieser Effekt als nicht relevant bewertet. Dagegen zeigten die Ergebnisse der Responderanalysen von Sciurba 2010 nach 6 und 12 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um das Doppelte der MID (8 Punkte) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der EBV-Gruppe. Jedoch wurden in den Analysen beider Zeitpunkte insgesamt mehr als 30 %, aber weniger als 50 % der Patienten nicht berücksichtigt. Zur Ersetzung dieser nichtberücksichtigten Patienten wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten als Nonresponder berücksichtigt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst. Die Responderanalysen auf Basis der beiden Ersetzungsstrategien

beider Zeitpunkte waren jeweils ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der EBV-Gruppe. Somit wird der statistisch signifikante Effekt der Responderanalysen von Scirba 2010 (mit ungefähr 2 Dritteln der Patienten der beiden VENT-Studien) nach 6 und 12 Monaten jeweils als robust eingestuft. Bezüglich des Zeitpunkts nach 6 Monaten weist zudem die Analyse der Mittelwertdifferenzen von Herth 2012 einen größeren statistisch signifikanten Effekt auf als die Analyse der Mittelwertdifferenzen von Scirba 2010 und dies sowohl hinsichtlich der Lage des Effektschätzers als auch der Lage des 95 %-Konfidenzintervalls.

Zusammengefasst lässt sich somit aus den vorliegenden Daten hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 6 Monaten ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ableiten, während sich nach 12 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der EBV-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergibt. In der Gesamtschau lässt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Hinweis auf einen Nutzen der unilateralen EBV versus keine zusätzliche Therapie ableiten.

### ***IBV, bilateral versus Sham***

Hinsichtlich der SGRQ-Mittelwertdifferenzen zeigte sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) kein statistisch signifikanter Unterschied, während sich nach 6 Monaten (Wood 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der IBV-Gruppe zeigte. Das Ergebnis der Responderanalyse von Wood 2014 nach 6 Monaten mit dem Responsekriterium Verbesserung um die MID (4 Punkte) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Jedoch wurden in der Analyse ungefähr 15 % der Patienten der IBV-Gruppe nicht berücksichtigt, während aus der Kontrollgruppe nur 2 % der Patienten fehlten. Daher wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um zu prüfen, ob dieses Ergebnis verlässlich ist. Es wurden 2 verschiedene Ersetzungsstrategien angewendet: Zum einen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten gemäß dem Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt und zum anderen wurden alle Patienten mit fehlenden Werten der Interventionsgruppe als Responder berücksichtigt, in der Kontrollgruppe als Nonresponder<sup>3</sup>. Bei beiden Ersetzungsstrategien wurden die Varianzen gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [100]) angepasst. Auch die Responderanalysen der beiden Ersetzungsstrategien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Somit zeigte sich in keiner Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Mittelwertdifferenzen der SF-36-Domänen PCS und MCS zeigten sich nach 3 Monaten (Ninane 2012) keine statistisch signifikanten Unterschiede, während in Wood 2014 keine (verwertbaren) Ergebnisse zum SF-36 berichtet wurden.

---

<sup>3</sup> Angesichts des Unterschieds hinsichtlich des Anteils nicht berücksichtigter Patienten in den Behandlungsgruppen sowie des numerischen Unterschieds zugunsten der Kontrollgruppe in der berichteten Analyse erschien es nicht sinnvoll, Patienten beider Gruppen mit fehlenden Werten als Nonresponder zu berücksichtigen, da das Ergebnis in diesem Fall ebenfalls mindestens numerisch zugunsten der Kontrollgruppe ausfallen würde.

Daher lässt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 3 und 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ableiten.

### ***IBV, unilateral versus IBV, bilateral***

In Eberhardt 2012 zeigte sich sowohl hinsichtlich der SGRQ-Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um das Doppelte der MID (8 Punkte) nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung. Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Effekt 3 Monate nach Randomisierung und ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der Gruppe mit unilateraler Ventilbehandlung im Vergleich zu einer bilateralen Ventilbehandlung.

### **A3.6.3.11 Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen (SGA) waren ausschließlich für den Vergleich EBV, unilateral versus keine zusätzliche Therapie ausschließlich für das vorab geplante Subgruppenmerkmal Vorliegen kollateraler Ventilation möglich, welches über die Beurteilung der Fissurenintegrität ermittelt wurde: Eine hohe kollaterale Ventilation (Luftaustausch zwischen den Lungenlappen), welche die Okklusion des behandelten Lungenlappens durch die Ventile aufhebt, tritt auf, wenn die Fissuren unvollständig sind [8]. Für die anderen Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen waren keine SGA für das Subgruppenmerkmal Fissurenintegrität möglich, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden beziehungsweise innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen.

Zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, spezielle Patientengruppen sowie Emphysem-Typ konnten für keinen der Vergleiche mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen SGA durchgeführt werden, da sich die in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien diesbezüglich nicht unterschieden beziehungsweise innerhalb der einzelnen Studien keine Daten nach (diesen) Subgruppen getrennt vorlagen.

Die SGA für die Fissurenintegrität waren ausschließlich für die Endpunkte Gesamtmortalität, Exazerbationen sowie Pneumothoraxe jeweils für den Zeitpunkt 3 Monate nach Randomisierung möglich. Für keinen dieser 3 Endpunkte ergaben die Interaktionstests einen Hinweis darauf, dass die Fissurenintegrität ein Effektmofikator ist.



### A3.7 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Spiralen

#### A3.7.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Shah 2013 [RESET]) charakterisiert. Darin erfolgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

Tabelle 139: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien- design	Studiendauer	Rekru- tierungs- zeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durch- führung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Shah 2013 (RESET)	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: keine Follow-up: 1 Jahr <sup>b</sup>	<i>12/2009 bis 12/2011<sup>c</sup></i>	47	Großbritannien	PneumRx	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität weitere: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: 3 Monate nach der .letzten (meist der 2.) Behandlung konnten die Patienten der Kontrollgruppe in die Prüfinterventionsgruppe (bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mit Spiralen) wechseln, daher sind nur die Ergebnisse bis zu diesem Zeitpunkt (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) relevant.</p> <p>c: laut Publikation 01/2010 bis 10/2011</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p>							

Tabelle 140: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Shah 2013 (RESET)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ beste medizinische Therapie (keine weiteren Angaben)</li> <li>▪ Follow-up-Telefonate 1 Woche nach BLVR mit Spiralen beziehungsweise nach den Studienvisiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▪ unilaterale BLVR mit Spiralen unter radiologischer Kontrolle</li> </ul> bei stabilen Patienten 1 Monat nach BLVR (21 von 23 Patienten) <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▪ BLVR des kontralateralen Lungenflügels mit Spiralen unter radiologischer Kontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienvisiten zeitgleich mit gleichem zeitlichen Abstand (1 Monat) zu den BLVR-Terminen der Prüfinterventionsgruppe</li> </ul>	BLVR mit Spiralen + konservative Therapie vs. konservative Therapie
<p>a: Bei einem Patienten entschieden sich die behandelnden Ärzte gegen die Behandlung des kontralateralen Lungenflügels mit Spiralen. Ein weiterer Patient brach die Studie ab.                      BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; vs.: versus</p>				

Tabelle 141: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Shah 2013 (RESET)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A. zur Therapie</li> <li>▪ mindestens 8 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> keine Run-in-Phase	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 ≤ 45 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO ≥ 20 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Einschränkung</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: mMRC-Score ≥ 2</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWD &gt; 140 m</li> <li>▪ Alter ≥ 35 Jahre</li> </ul>	keine

a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden

b: oder vergleichbare Immunosuppressiva

6-MWD: six-minute walk distance (6-Minuten-Gehstrecke); COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); DLCO: diffusion capacity of carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); HR-CT: high-resolution computer tomography (hochauflösende Computertomografie); k. A.: keine Angaben; mMRC: modified Medical Research Council

Tabelle 142: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Shah 2013 (RESET)							
BLVR mit Spiralen	23	62 (7)	48	k. A.	11 (48)	k. A.	1 <sup>b</sup> (4)
Kontrolle	24	65 (9)	29 <sup>a</sup>		20 (87)		1 <sup>c</sup> (4)
a: eigene Berechnung b: Dieser Patient brach die Studie nach dem 30 Tage-Follow-up nach der 1. BLVR ab. c: Dieser Patient brach die Studie vor Behandlungsbeginn ab. <i>Kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							

### A3.7.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 143: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Shah 2013 (RESET)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

### A3.7.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit Spiralen untersuchte, berichtete Ergebnisse für einen Auswertungszeitpunkt: 4 Monate nach Randomisierung (3 Monate nach der letzten Behandlung).

#### A3.7.3.1 Gesamtmortalität

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

##### A3.7.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 144: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienbene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Shah 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

##### A3.7.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Shah 2013 traten während des Studienzeitraums (ungefähr 4 Monate) in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle auf. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ist bei unzureichender Datenlage nicht ableitbar.

#### A3.7.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Shah 2013 keine verwertbaren Daten berichtet.

#### A3.7.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in eine von 5 beschriebenen Schweregraden [98].

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

**A3.7.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen**

Tabelle 145: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2013	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch

a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.  
ITT: Intention to treat

**A3.7.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen**

Tabelle 146: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> Spiralen (MW (SD); N)	Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW (SD); N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2013			
zu Studienbeginn	k. A. <sup>b</sup> ; 23	k. A. <sup>c</sup> ; 23	– <sup>d</sup>
zu Studienende <sup>e</sup>	–0,33 <sup>f</sup> [–0,70; 0,05] <sup>f, g</sup> ; 23	0,15 <sup>f</sup> [–0,22; 0,52] <sup>f, g</sup> ; 23	–0,48 [–0,95; 0,00]; 0,049 <sup>h</sup>
zu Studienende <sup>e</sup>	–0,24 <sup>f</sup> [–0,57; 0,09] <sup>f, g</sup> ; 23	–0,09 <sup>f</sup> [–0,44; 0,26] <sup>f, g</sup> ; 23	–0,15 [–0,60; 0,30]; 0,502 <sup>i</sup>

a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  
b: Zu Studienbeginn wiesen 9, 12 beziehungsweise 2 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2, 3 beziehungsweise 4 auf.  
c: Zu Studienbeginn wiesen 17 beziehungsweise 6 Patienten einen mMRC-Atemnot-Grad von 2 beziehungsweise 3 auf.  
d: nicht relevant  
e: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  
f: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  
g: 95 %-KI  
h: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum  
i: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn  
Kursiv: nach Angaben des Studienberichts  
ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich zu Studienende (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) mit der primär geplanten Analyse ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde. Allerdings bestand zu Studienbeginn ein großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: In der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde, wiesen deutlich mehr Patienten eine starke Atemnot auf als in der Kontrollgruppe. In der Analyse der Mittelwertdifferenzen zu Studienende, in der nach den

Werten zu Studienbeginn adjustiert wurde, ergab sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Somit ergaben die beiden verschiedenen Analysen kein einheitliches Bild.

Zusammenfassend lässt sich daher aus den vorliegenden Daten hinsichtlich der Atemnot zu Studienende (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ableiten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

### A3.7.3.4 Exazerbationen

In Shah 2013 wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

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

#### A3.7.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 147: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

### A3.7.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 148: Ergebnisse zu Exazerbationen

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Exazerbation <sup>a</sup> (%)	
		OR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>	
		Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage)	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung) <sup>d</sup>
Shah 2013			
Spiralen	23	2 (9) <sup>e</sup>	2 (9) <sup>e</sup>
Kontrolle	23	1 (4) <sup>e</sup>	2 (9) <sup>e</sup>
		2,10 [0,18; 24,87]; 0,679	1,00 [0,13; 7,78]; > 0,999

a: Exazerbationen, die als SUE berichtet wurden  
b: eigene Berechnung, asymptotisch  
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  
d: Zeitraum ungefähr 2 Monate; Zeitpunkt ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  
e: eigene Berechnung  
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen und gleichzeitig wird eine unzureichende Datenlage festgestellt, da das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckte (siehe Tabelle 148). Insgesamt lässt sich für die Exazerbationen bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie ableiten.

### A3.7.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Shah 2013 wurde die körperliche Belastbarkeit mithilfe des 6-Minuten-Gehtests untersucht.

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



### A3.7.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 149: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Shah 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

### A3.7.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Tabelle 150: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Gehstrecke <sup>a</sup> Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen- Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2013			
Studienbeginn	293,74 (75,46) <sup>b</sup> ; 23	346,22 (110,91) <sup>b</sup> ; 23	– <sup>c</sup>
Studienende <sup>d</sup>	52,98 <sup>e</sup> [29,18; 76,78] <sup>e</sup> ; 23	–17,41 <sup>e</sup> [–41,21; 6,39] <sup>e</sup> ; 23	70,39 [40,10; 100,68]; < 0,001 <sup>f</sup>
Studienende <sup>d</sup>	51,15 <sup>e</sup> [27,65; 74,66] <sup>e</sup> ; 23	–12,39 <sup>e</sup> [–36,61; 11,83] <sup>e</sup> ; 23	63,55 [32,57; 94,53]; < 0,001 <sup>g</sup>
a: alle Angaben in Metern b: Standardabweichung c: nicht relevant d: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung e: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn f: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum g: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten			

Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit zeigte sich sowohl in der primär geplanten Analyse als auch in der Analyse, in der nach den Werten zu Studienbeginn adjustiert wurde, zu Studienende (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde. Das 95 %-Konfidenzintervall des gemeinsamen Effektschätzers beider Analysen lag komplett oberhalb der MID auf Patientenebene von 30 Metern [90], sodass davon ausgegangen werden kann, dass auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, die sich um mindestens 30 Meter verbesserten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Daher wird dieser Effekt als relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Spiralen. Da für die BLVR mit Spiralen anders als in den übrigen Vergleichen lediglich Daten zu einem sehr frühen Auswertungszeitpunkt vorlagen, wurde dieser Hinweis auf einen Effekt insgesamt zu einem Anhaltspunkt für einen Nutzen der BLVR mit Spiralen zusammengefasst.

### A3.7.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe, Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

In Shah 2013 wurden keine Ergebnisse berichtet zum Auftreten von Empyemen sowie zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten beziehungsweise zum Abbruch der Studie führten.

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

#### A3.7.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 151: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Shah 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

### A3.7.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 152: Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 SUE (%) zu Studienende (3 Monate nach letzter Behandlung) <sup>a</sup>
Shah 2013		
Spiralen	23	8 <sup>b</sup> (35)
Kontrolle	23	3 (13)
OR [95 %-KI]; p-Wert: 3,56 [0,80; 15,72] <sup>c</sup> ; 0,110 <sup>d</sup>		
<p>a: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  b: Bei 7 dieser Patienten traten SUE innerhalb der ersten 7 Tage auf.  c: eigene Berechnung, asymptotisch  d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  <i>Kursiv:</i> Ergebnis einer Herstelleranfrage  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

In Shah 2013 trat im Studienverlauf in keiner der beiden Interventionsgruppen bei Patienten Atemversagen auf. In Shah 2013 traten im Studienverlauf in keiner der beiden Interventionsgruppen bei Patienten Hämoptysen auf, die als SUE klassifiziert wurden. Hämoptysen, die nicht als SUE klassifiziert wurden, traten ausschließlich in der Prüfinterventionsgruppe auf (eine Hämoptyse bei einem Patienten).

Tabelle 153: Ergebnisse zu Pneumothoraxen

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%) OR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>	
		Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage)	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach letzter Behandlung) <sup>c</sup>
<b>Pneumothoraxe</b>			
Shah 2013 Spiralen	23	4 (17) <sup>d</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	0 (0)
		10,85 [0,55; 214,13]; 0,042	
<b>Pneumothoraxe, die als SUE berichtet wurden</b>			
Shah 2013 Spiralen	23	2 (9) <sup>d</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	0 (0)
		5,47 [0,25; 120,37]; 0,204	
<p>a: eigene Berechnung, asymptotisch; Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])  c: Zeitraum ungefähr 2 Monate; Zeitpunkt ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  d: eigene Berechnung</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 154: Ergebnisse zu Lungenentzündungen

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	
		Erholungsphase nach den Behandlungen (jeweils 30 Tage)	nach Erholungsphase bis zur 2. Behandlung beziehungsweise Studienende (3 Monate nach 2. Behandlung) <sup>a</sup>
<b>Lungenentzündungen</b>			
Shah 2013 Spiralen	23	1 (4) <sup>b</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	1 (4) <sup>b</sup>
<b>Lungenentzündungen, die als SUE berichtet wurden</b>			
Shah 2013 Spiralen	23	1 (4) <sup>b</sup>	0 (0)
Kontrolle	23	0 (0)	1 (4) <sup>b</sup>
<p>a: Zeitraum ungefähr 2 Monate; Zeitpunkt ungefähr 4 Monate nach Randomisierung  b: eigene Berechnung</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>			

Hinsichtlich der Gesamtrate der SUE, des Atemversagens, Hämoptysen, schwerwiegender Pneumothoraxe sowie Lungenentzündungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich aller Pneumothoraxe zeigte sich während der Erholungsphasen (jeweils 30 Tage nach dem Eingriff) ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,042$ ) zuungunsten der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde. Allerdings ist festzuhalten, dass dieses Ergebnis aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten sehr unpräzise ist, sodass Zweifel am Vorliegen eines Effekts bestehen. Im Zeitraum zwischen sowie nach den Erholungsphasen dagegen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtrate der SUE, Atemversagen, Hämoptysen, schwerwiegender Pneumothoraxe sowie Lungenentzündungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. Ausschließlich hinsichtlich aller Pneumothoraxe ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Spiralen.

Zusammengefasst ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der beiden Behandlungsoptionen. In der Gesamtschau lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ableiten.

#### **A3.7.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer**

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Shah 2013 keine Daten berichtet.

#### **A3.7.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)**

Zu psychischen Symptomen wurden in Shah 2013 keine Daten berichtet.

#### **A3.7.3.9 Kognitive Fähigkeiten**

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Shah 2013 keine Daten berichtet.

#### **A3.7.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In Shah 2013 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [94] erfasst.

Hierzu lag nicht nur das Ergebnis der Mittelwertdifferenzen vor, sondern es wurden zusätzlich 2 Analysen zum Anteil der Patienten berichtet, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte beziehungsweise um mindestens 8 Punkte verwendet. Dies entspricht der MID beziehungsweise überschreitet diese [96].

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

### A3.7.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 155: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienbene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Shah 2013	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch. ITT: Intention to treat						

### A3.7.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 156: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> Spiralen (MW [95 %-KI]; N)	Scores <sup>a</sup> Kontrolle (MW [95 %-KI]; N)	Gruppenunterschied Spiralen – Kontrolle (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2013			
Studienbeginn	65,17 (8,68) <sup>b, c</sup> ; 23	53,12 (13,81) <sup>c, d</sup> ; 23	– <sup>e</sup>
Studienende <sup>f</sup>	–9,11 <sup>g</sup> [–14,59; –3,62] <sup>g</sup> ; 23	1,43 <sup>g</sup> [–4,05; 6,92] <sup>g</sup> ; 23	–10,54 [–17,52; –3,56]; 0,004 <sup>h</sup>
Studienende <sup>f</sup>	–8,11 <sup>g</sup> [–13,83; –2,39] <sup>g</sup> ; 23	0,25 <sup>g</sup> [–5,58; 6,07] <sup>g</sup> ; 23	–8,36 [–16,24; –0,47]; 0,038 <sup>i</sup>
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: laut Studienbericht 64,26 (8,74) c: Standardabweichung d: laut Studienbericht 52,46 (13,98) e: nicht relevant f: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung g: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn h: primär geplante Analyse: ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum i: ANCOVA, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire			

Tabelle 157: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte beziehungsweise 8 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [96])

Auswertungszeitpunkt	Spiralen		Kontrolle		Spiralen versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Shah 2013, Verbesserung um 4 Punkte						
zu Studienende <sup>a</sup>	23	15 (65)	23	5 (22)	6,75 [1,82; 25,03] <sup>b</sup>	0,003 <sup>c</sup>
Shah 2013, Verbesserung um 8 Punkte						
zu Studienende <sup>a</sup>	23	13 (57)	23	3 (13)	8,67 [2,00; 37,58] <sup>b</sup>	0,002 <sup>c</sup>
a: ungefähr 4 Monate nach Randomisierung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]); in der Publikation wurde ein p-Wert von 0,01 berichtet. CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

Zu Studienbeginn zeigte sich ein deutlicher Unterschied bezüglich des SGRQ-Gesamtscores zwischen den Behandlungsgruppen von ungefähr 12 Punkten (siehe Tabelle 156), wobei die Interventionsgruppe die schlechteren Werte aufwies. Sowohl mit der primär geplanten Analyse (ANCOVA (Analysis of Covariance) mit Adjustierung nach Studienzentrum) als auch der Analyse, in der in der ANCOVA nach den Werten zu Studienbeginn adjustiert wurde, zeigte sich zu Studienende (ungefähr 4 Monate nach Randomisierung) ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Gruppe, die mit Spiralen behandelt wurde.

Neben dem Gruppenunterschied basierend auf den Mittelwertdifferenzen wurden zwei Responderanalysen publiziert, die als Responsekriterium eine Verbesserung im SGRQ um 4 beziehungsweise 8 Punkte zugrunde legten. Der beobachtete Gruppenunterschied zu Baseline mit 12 Punkten übersteigt die verwendeten Responsekriterien deutlich. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich dieser beobachtete Effekt allein durch die Unterschiede zu Studienbeginn erklären lässt. Beide Responderanalysen werden daher für die Beurteilung der Relevanz des Effekts als nicht geeignet eingestuft.

Daher wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) aus der ANCOVA mit Adjustierung der Werte zu Studienbeginn berechnet. Diese ergab einen Wert von  $-0,60$  (95 %-KI  $[-1,19; -0,01]$ ) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb von  $-0,2$  lag. Daher wird dieser Effekt nicht als relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Spiralen ableiten.

### A3.8 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Polymerschaum

#### A3.8.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Come 2015 [ASPIRE]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

Tabelle 158: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungs-zeitraum	Patientenzahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Come 2015 (ASPIRE)	parallel, unverblindet	Run-in-Phase: 8–10 Wochen Follow-up: 12 Monate <sup>b</sup>	09/2012 bis 11/2013	95	weltweit	Aeris Therapeutics	primär: FEV1 weitere: Gesamtmortalität, Atemnot, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE, SUE
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten.</p> <p>b: Die Studie wurde jedoch aus finanziellen Gründen vorzeitig abgebrochen, sodass die Patienten unterschiedlich lange nachbeobachtet wurden. Der Publikation konnten keine ausreichenden Angaben zur Beobachtungsdauer entnommen werden: weder Angaben zur Beobachtungsdauer pro Patient noch die mediane Beobachtungsdauer.</p> <p>FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							



Tabelle 159: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie	Betrachteter Vergleich
Come 2015 (ASPIRE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optimale medizinische Therapie entsprechend der GOLD-Leitlinie 2013 [105]:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Raucherentwöhnung</li> <li>▫ Bronchodilatoren</li> <li>▫ Prednisolon bei Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko</li> <li>▫ Antibiotika, oral (für den Bedarfsfall)</li> <li>▫ Impfung (Grippeviren, Pneumokokken)</li> </ul> </li> <li>▪ pneumologische Rehabilitation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bronchoskopie unter Sedierung oder Vollnarkose</li> <li>▪ bilaterale BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum<sup>a</sup></li> <li>▪ kurz vor BLVR: Beginn einer 7-tägigen Behandlung mit ausschleichendem Corticosteroidstoß und systemischer Antibiotika-Prophylaxe</li> <li>▪ nach BLVR: 3 Tage nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine weitere</li> </ul>	BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum + konservative Therapie vs. konservative Therapie
BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; GOLD: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; vs.: versus				

Tabelle 160: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Come 2015 (ASPIRE)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 1 Monat optimierte medizinische Therapie (Bronchodilatoren, systemische Kortikosteroide<sup>b</sup>, Sauerstofftherapie, Impfung [Grippeviren, Pneumokokken])</li> <li>▪ mindestens 16 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (8 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation, mindestens 12 Sitzungen (körperliches Training [kardiopulmonales, Kräftigung], Schulung [Medikamente inklusive Anwendung, Tabakentwöhnung, Erkennen der Symptome von Exazerbationen, COPD-bezogene Ernährung])</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fortgeschrittenes Lungenemphysem dokumentiert mit CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 &lt; 50 % Soll nach Gabe von Bronchodilatoren</li> <li>▪ FEV1/FVC &lt; 70 %</li> <li>▪ TLC &gt; 100 %</li> <li>▪ RV &gt; 150 %</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO ≥ 20 % und ≤ 60 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ oberlappenbetont</li> <li>▪ 2 behandelbare Lungenabschnitte im Oberlappen beider Lungenflügel</li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: mMRC-Score ≥ 2 nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>▪ körperliche Belastbarkeit: 6-MWD ≥ 150 m nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>▪ Alter ≥ 40 Jahre</li> <li>▪ BMI: 15 bis 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ früheres Rauchen: ≥ 20 Packjahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 3 Exazerbationen im Jahr vor dem Screening, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten</li> <li>▪ 1 Exazerbation innerhalb 8 Wochen vor dem Screening, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte</li> <li>▪ Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</li> </ul>
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: &lt; 20 mg Prednison (oder vergleichbar) mit Ausnahme einer akuten Exazerbation</p> <p>6-MWD: six-minute walk distance (6-Minuten-Gehstrecke); BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CT: computer tomography (Computertomografie); DLCO: diffusion capacity of carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); FVC: forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität); mMRC: modified Medical Research Council; RV: residual volume (Restvolumen); TLC: total lung capacity (gesamte Lungenkapazität)</p>				

Tabelle 161: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (Median [IQR])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleit-erkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit ober-lappenbetontem Lungenemphysem <sup>a</sup> /unter-lappenbetontem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Come 2015 (ASPIRE)	61	65 (58–69)	43 <sup>a</sup>	k. A.	0 (0) <sup>b</sup>	61 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	1 <sup>d</sup> (2)
BLVR mit AeriSeal-Polymerschaum	34	64 (58–69)	38 <sup>a</sup>			34 (100) <sup>c</sup> /0 (0) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>	1 (3)
Kontrolle								
<p>a: eigene Berechnung                      b: Dies wurde geschlossen aus der Angabe, dass ausschließlich Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem eingeschlossen wurden, und unter der Annahme, dass oberlappenbetonte Emphyseme eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme darstellen.                      c: aus den Ein- und Ausschlusskriterien geschlossen                      d: Dieser Patient brach die Studie vor der BLVR ab.                      BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; IQR: inter quartile range (Interquartilsabstand); k. A.: keine Angaben</p>								

**A3.8.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Tabelle 162: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Come 2015 (ASPIRE)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

### **A3.8.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit Polymerschaum untersuchte, berichtete Ergebnisse für 3 Auswertungszeitpunkte: 3 und 6 Monate nach Randomisierung sowie zum vorzeitigen Studienabbruch.

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wurden zum Zeitpunkt der Auswertung nicht alle randomisierten Patienten 3 beziehungsweise 6 Monate nachbeobachtet, sodass die Anzahl der ausgewerteten Patienten zu den beiden Auswertungszeitpunkten geringer ist als die Anzahl der randomisierten Patienten. Es wird davon ausgegangen, dass die Randomisierung auf die Behandlungen adäquat erfolgte sowie dass die ausgewerteten Patienten zu bestimmten Beobachtungszeitpunkten jeweils vollständig berichtet sind, das heißt Abweichungen zur Gesamtzahl sich allein aufgrund der in allen Gruppen gleichermaßen variablen Nachbeobachtungszeiträume ergeben (nicht durch selektives Berichten beziehungsweise Studienabbrucher) und angenommen, dass alle randomisierten Patienten, die für den jeweiligen Auswertungszeitpunkt ausreichend lange nachbeobachtet wurden, in die Auswertung eingingen. Laut Studienprotokoll sollte für die Schadensendpunkte die as-treated-Population (Patienten der Interventionsgruppe, die für die Behandlung vorbereitet wurden, sowie alle randomisierten Patienten der Kontrollgruppe) verwendet werden. (vergleiche Abschnitte A3.8.3.3, A3.8.3.5 und A3.8.3.10 mit Abschnitt A3.8.3.6). Für die Endpunkte COPD-Symptome, körperliche Belastbarkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht die Anzahl ausgewerteter Patienten des Auswertungszeitpunkts nach 6 Monaten der eben dieser Anzahl ausgewerteter Patienten in der as-treated-Population. Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts nach 3 Monaten ist die Anzahl verfügbarer Patienten unklar. Jedoch erscheint es unter Annahme eines gleichmäßigen Rekrutierungsverlaufs plausibel, dass weniger als 30 % der verfügbaren Patienten fehlen.

#### **A3.8.3.1 Gesamtmortalität**

In Come 2015 wurde die Gesamtmortalität ausschließlich für den Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie berichtet. Dieses Ergebnis ist nicht verwertbar, da es sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen bezieht. Daher liegen keine verwertbaren Daten vor.

#### **A3.8.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Come 2015 keine verwertbaren Daten berichtet.

#### **A3.8.3.3 COPD-Symptome**

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der

belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in eine von 5 beschriebenen Schweregraden [98].

Hierzu lagen nicht nur die Ergebnisse der Mediandifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium ist die Verbesserung um mindestens einen Schweregrad anzusehen.

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

### A3.8.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 163: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
<p>a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung  b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, nicht angegeben.  c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt.  d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.  ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ITT: Intention to treat</p>						

### A3.8.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen

Tabelle 164: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mediandifferenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> Polymerschaum (Median (IQR); N)	Scores <sup>a</sup> Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Polymerschaum – Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	3,0 (2,0; 3,0); 61	2,0 (2,0; 3,0); 34	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–1,0 <sup>c</sup> (–2,0; 0) <sup>c</sup> ; 34	0 <sup>c</sup> (–0,8; 0,8) <sup>c</sup> ; 23	k. A. [k. A.]; 0,005
nach 6 Monaten	–1,0 <sup>c</sup> (–1,0; 0) <sup>c</sup> ; 21	0 <sup>c</sup> (–1,0; 0) <sup>c</sup> ; 13	k. A. [k. A.]; 0,57
<p>a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  IQR: inter quartile range (Interquartilsabstand); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; mMRC: modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p>			

Tabelle 165: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patienten, die sich beim mMRC um mindestens einen Schweregrad verbesserten

Auswertungszeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
nach 3 Monaten	34	19 <sup>a</sup> (55,9)	23	6 <sup>a</sup> (26,1)	3,59 [1,14; 11,34] <sup>b</sup>	0,027 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	21	11 <sup>a</sup> (52,4)	13	5 <sup>a</sup> (38,5)	1,76 [0,43; 7,19] <sup>b</sup>	0,568 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; mMRC: modified Medical Research Council; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich des mMRC zeigten sich nach 3 Monaten, jedoch nicht nach 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe – dies sowohl mit der Analyse der Mediandifferenzen als auch der Responderanalyse mit dem Responsekriterium Verbesserung um mindestens einen Schweregrad.

Somit ergibt sich hinsichtlich des mMRC nach 3 Monaten ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum, während sich nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen ergibt. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Atemnot als berichtetes COPD-Symptom kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie.

#### A3.8.3.4 Exazerbationen

In Come 2015 wurde nicht berichtet, bei wie vielen Patienten pro Behandlungsgruppe Exazerbationen auftraten. Hinsichtlich schwerwiegender Exazerbationen wurde zwar die Anzahl betroffener Patienten pro Behandlungsgruppe für aufeinanderfolgende Monate berichtet, jedoch fehlt die Angabe, wie viele Patienten jeweils ausgewertet wurden. Daher liegen keine verwertbaren Daten vor.

#### A3.8.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Come 2015 wurde die körperliche Belastbarkeit mithilfe des 6-Minuten-Gehtests untersucht.

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

**A3.8.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit**

Tabelle 166: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	hoch
a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, nicht angegeben. c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt. ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ITT: Intention to treat						

**A3.8.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit**

Tabelle 167: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mediandifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	6-Minuten-Gehstrecke <sup>a</sup> Polymerschaum (Median (IQR); N)	6-Minuten-Gehstrecke <sup>a</sup> Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Polymerschaum– Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	313 (236; 363); 61	293 (247;420); 34	– <sup>b</sup>
nach 6 Monaten	31,0 <sup>c</sup> (0; 41,3) <sup>c</sup> ; 21	–22,0 <sup>c</sup> (–41,3; 9,3) <sup>c</sup> ; 13	k. A. [k. A.]; 0,019
a: alle Angaben in Metern b: nicht relevant c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn IQR: inter quartile range (Interquartilsabstand); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten			

Hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests zeigte sich nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Polymerschaumgruppe. Die Angaben der medianen Änderungen im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn zeigen zwar, dass sich die Hälfte der Patienten der Polymerschaumgruppe ( $\geq 10$ ) um mindestens die MID von 30 Metern [90] verbesserte, während sich in der Kontrollgruppe weniger als ein Viertel der Patienten ( $< 4$ ) um mindestens 30 Meter verbesserte. Aus diesem Mindestunterschied hinsichtlich der Responderanteile zwischen den Behandlungsgruppen lässt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt ableiten.

Somit ergibt sich hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests nach 6 Monaten kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen. Es lässt



sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Polymerschaum versus keine zusätzliche Therapie ableiten.

#### **A3.8.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie**

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe, Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

In Come 2015 wurde die Anzahl Patienten mit SUE pro Behandlungsgruppe sowie die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), die zum Abbruch der Studie führten, nicht berichtet. Zu Empyemen, Hämoptysen, schwerwiegenden Hämoptysen, Pneumothoraxen und Lungenentzündungen wurden keine verwertbaren Ergebnisse berichtet. Zwar wurde die Anzahl betroffener Patienten pro Behandlungsgruppe separat für aufeinanderfolgende Monate berichtet, jedoch fehlt die Angabe, wie viele Patienten jeweils ausgewertet wurden. Daher liegen für diese UEs jeweils keine verwertbaren Daten vor. Weiterhin wurden Ergebnisse für Atemversagen und UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, für den Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs der Studie berichtet. Diese Ergebnisse sind nicht verwertbar, da sie sich auf den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Stichtag mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten innerhalb der Gruppen beziehen. Für Atemversagen liegen keine Ergebnisse zu anderen Auswertungszeitpunkten vor, sodass für dieses UE keine verwertbaren Daten vorliegen.

Verwertbare Ergebnisse wurden ausschließlich berichtet für UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, für den Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung. Die Auswertung der UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, erfolgte in der as-treated-Population, die laut Studienprotokoll alle Patienten der Kontrollgruppe beinhalteten sollte sowie alle Patienten der Polymerschaumgruppe, die mit Polymerschaum behandelt wurden. In den Auswertungen dieses UEs sind somit nahezu alle randomisierten Patienten enthalten. Es fehlt maximal ein Patient aus der Polymerschaumgruppe (der eine Patient der Polymerschaumgruppe, der seine Einverständniserklärung zurückzog).

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

### A3.8.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 168: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie – unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist problematisch, da die Entscheidung für einen Krankenhausaufenthalt nicht nach prospektiv festgelegten (objektiven), sondern subjektiven Kriterien erfolgte. ITT: Intention to treat						

### A3.8.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 169: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten

Studie / Auswertungszeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Come 2015						
6 Monate	21	13 <sup>b</sup> (62) <sup>b</sup>	13	3 <sup>b</sup> (23) <sup>b</sup>	5,42 [1,14; 25,83] <sup>c</sup>	0,030 <sup>d</sup>
a: Unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, asymptotisch d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Hinsichtlich der Anzahl von Patienten mit UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten der Polymerschaumgruppe nach 6 Monaten. Somit ergibt sich hinsichtlich der UEs, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten.

Daher ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Polymerschaum nach 6 Monaten sowie zum Zeitpunkt des Studienabbruchs. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Schaden der BLVR mit Polymerschaum im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie.

#### **A3.8.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer**

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

#### **A3.8.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)**

Zu psychischen Symptomen wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

#### **A3.8.3.9 Kognitive Fähigkeiten**

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Come 2015 keine Daten berichtet.

#### **A3.8.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In Come 2015 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire [94] erfasst.

Hierzu lagen nicht nur die Ergebnisse der Mediandifferenzen vor, sondern zusätzlich Analysen zum Anteil der Patienten, die sich in einem klinisch relevanten Ausmaß verbesserten. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte verwendet. Dies entspricht der MID [96].

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

### A3.8.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 170: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Come 2015	niedrig	ja	ja <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
<p>a: hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 6 Monate nach Randomisierung  b: Hinsichtlich des Auswertungszeitpunkts 3 Monate nach Randomisierung wurde die Anzahl der Patienten, diesen Auswertungszeitpunkt der Studie erreicht haben, wurde nicht angegeben.  c: Statt der geplanten ANCOVA wurde ein nichtparametrischer Test durchgeführt.  d: Die fehlende Verblindung der Patienten und behandelnden Personen ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.  ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse); ITT: Intention to treat</p>						

### A3.8.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 171: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Median-differenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> Polymerschaum (Median (IQR); N)	Scores <sup>a</sup> Kontrolle (Median (IQR); N)	Gruppenunterschied Polymerschaum – Kontrolle (Mediandifferenz [95 %-KI]; p-Wert)
Come 2015			
zu Studienbeginn	54 (46; 65); 61	58 (45; 74); 34	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–11 <sup>c</sup> (–18; –1) <sup>c</sup> ; 34	–4 <sup>c</sup> (–6; 3) <sup>c</sup> ; 23	k. A. [k. A.]; 0,026
nach 6 Monaten	–12 <sup>c</sup> (–22; –5) <sup>c</sup> ; 21	–3 <sup>c</sup> (–5; 1) <sup>c</sup> ; 13	k. A. [k. A.]; 0,007
<p>a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.  b: nicht relevant  c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn  IQR: inter quartile range (Interquartilsabstand); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p>			

Tabelle 172: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Anteil der Patienten, die sich beim SGRQ um mindestens 4 Punkte verbesserten (MID: 4 Punkte [96])

Auswertungs-zeitpunkt	Polymerschaum		Kontrolle		Polymerschaum versus Kontrolle	
	N	Anzahl Responder (%)	N	Anzahl Responder (%)	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Come 2015						
nach 3 Monaten	34	20 <sup>a</sup> (58,8)	23	11 <sup>a</sup> (47,8)	1,56 [0,54; 4,52]	0,569
nach 6 Monaten	21	16 <sup>a</sup> (76,2)	13	6 <sup>a</sup> (46,2)	3,73 [0,85; 16,44]	0,079
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unabhängiger exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; MID: minimal important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire						

Hinsichtlich des SGRQ zeigten sich in den Analysen der Mediandifferenzen nach 3 und 6 Monaten statistisch signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Polymerschaumgruppe. Dagegen zeigten sich in den Responderanalysen (Responsekriterium: Verbesserung um mindestens die MID, also 4 Punkte) keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Daher wird der Effekt jeweils beider Zeitpunkte als nicht relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Effekt und insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen.

### A3.9 Bronchoskopische LVR-Verfahren mit Airway-Bypass-Stents

In den folgenden 4 Tabellen wird zunächst die eingeschlossene Studie (Shah 2011 [EASE]) charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der Therapieschemata, eine Kurzbeschreibung der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Beschreibung der in der Studie untersuchten Population.

#### A3.9.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 173: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien-design	Studiendauer	Rekrutierungs-zeitraum	Patienten-zahl (randomisiert)	Ort der Durchführung	Initiator	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
Shah 2011 (EASE)	parallel, doppelt verblindet	Run-in-Phase: 6–10 Wochen Follow-up: 12 Monate	10/2006 bis 04/2009	315	weltweit	Broncus Technologies <sup>b</sup>	primär: kombinierter Endpunkt aus FVC und mMRC, kombinierter Endpunkt aus 5 schweren Komplikationen <sup>c</sup> weitere: Gesamtmortalität, Atemnot, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten</p> <p>b: Broncus Medical seit 2012 nach Zusammenschluss mit anderen Firmen</p> <p>c: schwere Hämoptyse, Atemversagen mit der Notwendigkeit von Beatmung für mehr als 24h, Lungeninfektion oder COPD-Exazerbation mit mehr als 7 Tagen Krankenhausaufenthalt, Pneumothorax über mehr als 7 Tage, Drainage erforderlich, Tod innerhalb von 30 Tagen nach LVR beziehungsweise innerhalb der Erstaufnahme und Tod aufgrund einer Atemwegserkrankung</p> <p>COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); EASE: Exhale airway stents for emphysema; FVC: forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität); LVR: Lungenvolumenreduktion; mMRC: modified Medical Research Council</p>							

Tabelle 174: Therapieschemata und Angaben zum betrachteten Vergleich

Studie	Therapie, Schulung, medizinische Betreuung in beiden Gruppen	Prüfinterventionsgruppe Therapie, Schulung	Vergleichsinterventionsgruppe Therapie, Schulung	Betrachteter Vergleich
Shah 2011 (EASE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach dem Eingriff pneumologische Rehabilitation über mindestens 8 Wochen mit mindestens 10 Sitzungen (keine weiteren Angaben zur Begleittherapie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchoskopie unter Vollnarkose</li> <li>▫ bilaterale BLVR mit maximal 6 Exhale airway-Stents<sup>a</sup> unter radiologischer Kontrolle<sup>b</sup></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sham-Bronchoskopie unter Vollnarkose</li> </ul> </li> </ul>	BLVR mit Exhale airway-Stents + konservative Therapie vs. Sham-Bronchoskopie + konservative Therapie
<p>a: Die Exhale airway-Stents bestehen aus Edelstahl umhüllt von einem Silikonmantel, der mit Paclitaxel beschichtet ist, um das Einwachsen von fibrotischem oder anderem Gewebe in das Stentlumen zu verhindern. Die Stents werden in künstliche Öffnungen eingesetzt, die mit einer transbronchialen Dilatationsnadel erzeugt werden.</p> <p>b: Stents konnten in den oberen oder unteren Lungenlappen beider Lungenflügel, nicht aber den mittleren Lungenlappen des rechten Lungenflügels eingesetzt werden. Pro Lungenlappen wurden maximal 2 Stents eingesetzt.</p> <p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale airway stents for emphysema; vs.: versus</p>				

Tabelle 175: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Vorbehandlung (vor Randomisierung)	Diagnose schweres Lungenemphysem	Zusätzliche wesentliche Einschlusskriterien	Zusätzliche wesentliche Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Shah 2011 (EASE)	vor Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 8 Wochen vor dem Screening Abstinenz vom Tabakrauchen</li> </ul> während Run-in-Phase (6 bis 10 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pneumologische Rehabilitation, 16 bis 20 Sitzungen mit 2 bis 3 Sitzungen/Woche</li> </ul>	Nachweis des Lungenemphysems: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lungenemphysem dokumentiert mit HR-CT</li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des COPD-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FEV1 ≤ 50 % Soll oder FEV1 &lt; 1 L<sup>b</sup></li> <li>▪ FEV1/FVC &lt; 70 %<sup>b</sup></li> <li>▪ RV &gt; 180 %<sup>b</sup></li> <li>▪ RV/TLC ≥ 0,65<sup>b</sup></li> </ul> Lungenfunktionsparameter zur Beschreibung des Emphysem-Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLCO ≥ 15 %</li> </ul>	Emphysemverteilung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ homogen<sup>c</sup></li> </ul> sonstige: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemnot: mMRC-Score ≥ 2 nach pneumologischer Rehabilitation</li> <li>▪ Alter ≥ 35 Jahre</li> <li>▪ BMI &lt; 31,1 (Männer) oder &lt; 32,3 (Frauen)</li> <li>▪ früheres Rauchen: ≥ 20 Packjahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 3 Lungeninfektionen im letzten Jahr, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten</li> <li>▪ 1 Lungeninfektion innerhalb 30 Tagen vor der Randomisierung, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte</li> </ul>
<p>a: über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>b: nach Gabe von Bronchodilatoren</p> <p>c: Ein Unterschied von weniger als 2 bezüglich des Grades der emphysematischen Zerstörung der Lunge zwischen den Lungenlappen mit einem Gesamtscore von ≥ 8. Dabei wurden die oberen und unteren Lungenlappen eingeteilt nach dem Grad der emphysematischen Zerstörung der Lunge in Grad 0, 1 (1 bis 25 %), 2 (26 bis 50 %), 3 (51 bis 75 %) oder 4 (76 bis 100 %).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); DLCO: diffusion capacity of carbon monoxide (Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität); EASE: Exhale airway stents for emphysema; FEV1: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); FVC: forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität); HR-CT: high-resolution computer tomography (hochauflösende Computertomografie); mMRC: modified Medical Research Council; RV: residual volume (Restvolumen); TLC: total lung capacity (gesamte Lungenkapazität)</p>				



Tabelle 176: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Randomisierte Patienten (Anzahl)	Alter in Jahren (MW [SD])	Geschlecht weiblich (%)	Patienten mit Begleiterkrankungen (Anzahl [%])	Patienten mit homogenem Lungenemphysem (Anzahl [%])	Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (Anzahl [%])	Studienabbrecher (Anzahl [%])
Shah 2011 (EASE)							
BLVR mit Exhale airway-Stents	208	64 (7)	50 <sup>a</sup>	k. A.	208 (100) <sup>b</sup>	k. A.	3 (1) <sup>a</sup>
Sham-Bronchoskopie	107	65 (7)	48 <sup>a</sup>		107 (100) <sup>b</sup>		5 (5) <sup>a</sup>
a: eigene Berechnung b: aus den Einschlusskriterien geschlossen BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale airway stents for emphysema; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung							

### A3.9.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Tabelle 177: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Randomisierungssequenz adäquat erzeugt	Adäquate Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Shah 2011 (EASE)	ja	ja	ja	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a: Die Rekrutierung wurde anhand einer geplanten Interimsanalyse abgebrochen, deren Methodik unklar ist. Die Auswertungen waren nicht für die erfolgten Interimsanalysen adjustiert. EASE: Exhale airway stents for emphysema							

### A3.9.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die eingeschlossene Studie, die die bronchoskopische LVR mit Airway-Bypass-Stents untersuchte, berichtete Ergebnisse für 4 Auswertungszeitpunkte: 1, 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde die Ableitung der Effektaussagen auf die folgenden 3 Zeitpunkte beschränkt: 3, 6 und 12 Monate nach Randomisierung. Die Auswahl der Auswertungszeitpunkte hatte keinen Einfluss auf die Beleglage hinsichtlich eines der patientenrelevanten Endpunkte.

#### A3.9.3.1 Gesamtmortalität

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

##### A3.9.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 178: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	unklar <sup>a, b</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Anzahl der Patienten vor, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben oder wegen der Entscheidung für eine Lungentransplantation lost to follow-up waren: Stent-Gruppe: 4 (1,9 %), Kontrollgruppe: 8 (7,5 %). Es ist unklar, ob diese Patienten in der Auswertung adäquat berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

### A3.9.3.1.2 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 179: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie	N	Anzahl Todesfälle (%) OR [95 %-KI]; p-Wert		
		Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
<b>Exhale airway stent versus Sham</b>				
Shah 2011				
Airway-bypass	208	1 <sup>a</sup> (0,5)	6 (2,9)	14 <sup>a</sup> (6,7)
Sham	107	2 <sup>a</sup> (1,9)	4 (3,7)	7 <sup>a</sup> (6,5)
		0,25 [0,02; 2,83] <sup>b</sup> ; 0,310 <sup>c</sup>	0,76 [0,21; 2,77] <sup>b</sup> ; 0,736 <sup>c</sup>	1,03 [0,40; 2,64] <sup>b</sup> ; 0,977 <sup>c</sup>
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung, asymptotisch c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio				

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Zu allen 3 Zeitpunkten überdeckte das 95 %-Konfidenzintervall des Effektschätzers für das Odds Ratio sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2. Somit ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen festgestellt. In der Gesamtschau lässt sich bei unzureichender Datenlage kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass Stents ableiten.

### A3.9.3.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wurden in Shah 2011 keine verwertbaren Daten berichtet.

### A3.9.3.3 COPD-Symptome

Ergebnisse zu COPD-Symptomen wurden ausschließlich zur Atemnot berichtet, die mit dem mMRC erfasst wurde. Bei dem mMRC handelt es sich um die Einordnung der belastungsabhängigen Atemnot durch den Patienten in eine von 5 beschriebenen Schweregraden [98].

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

**A3.9.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu COPD-Symptomen**

Tabelle 180: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>c: 24 (11,5 %) Patienten wurden im Verlauf der ersten 6 Monate durch Aushusten von Stents erblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts Atemnot problematisch.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**A3.9.3.3.2 Ergebnisse zu COPD-Symptomen**

Tabelle 181: Ergebnisse zur Atemnot – mMRC-Mittelwertdifferenzen

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> Airway-Bypass-Stents (MW (SD); n/N)	Scores <sup>a</sup> Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	2,64 (0,62); 208/208	2,65 (0,57); 107/107	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	–0,53 <sup>c</sup> (0,9) <sup>c</sup> ; k. A./208	–0,42 <sup>c</sup> (0,9) <sup>c</sup> ; k. A./107	–0,11 [–0,32; 0,10]; 0,305 <sup>d</sup>
nach 6 Monaten	–0,47 <sup>c</sup> (1,0) <sup>c</sup> ; 195/208	–0,22 <sup>c</sup> (0,9) <sup>c</sup> ; 90/107	–0,25 [–0,49; –0,01]; 0,044 <sup>d</sup>
nach 12 Monaten	–0,41 <sup>c</sup> (1,0) <sup>c</sup> ; k. A./208	–0,25 <sup>c</sup> (1,0) <sup>c</sup> ; k. A./107	–0,16 [–0,39; 0,07]; 0,180 <sup>d</sup>
<p>a: Skala von 0 bis 4, höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung.</p> <p>b: nicht relevant</p> <p>c: Änderung im Vergleich zum Wert zu Studienbeginn</p> <p>d: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen</p> <p>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mMRC: modified Medical Research Council; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Hinsichtlich der Atemnot zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ausschließlich nach 6 Monaten, nicht aber nach 3 und 12 Monaten. Die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) ergab einen Wert von –0,26 (95 %-KI [–0,51; –0,01]) und somit ein Ergebnis, bei dem die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb von –0,2 lag. Daher wird dieser Effekt nicht als klinisch relevant bewertet.

Somit ergibt sich hinsichtlich der Atemnot für keinen der 3 Zeitpunkte ein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass Stents ableiten.

### A3.9.3.4 Exazerbationen

In Shah 2011 wurden Ergebnisse zu Exazerbationen berichtet, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Diese werden im Folgenden als schwerwiegende Exazerbationen bezeichnet.

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

#### A3.9.3.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 182: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

### A3.9.3.4.2 Ergebnisse zu Exazerbationen

Tabelle 183: Ergebnisse zu schwerwiegenden Exazerbationen

Studie	N	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	Anzahl Patienten mit schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die keinen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten (%) OR [95 %-KI]; p-Wert	
			nach 6 Monaten	nach 6 Monaten
Shah 2011				
Airway-bypass	208	22 (10)	33 (16)	52 (25)
Sham	107	9 (8)	9 (8)	18 (17)
		1,29 [0,57; 2,90] <sup>a</sup> ; 0,616 <sup>b</sup>	2,05 [0,94; 4,47] <sup>a</sup> ; 0,070 <sup>b</sup>	1,65 [0,91; 2,99] <sup>a</sup> ; 0,104 <sup>b</sup>
a: eigene Berechnung, asymptotisch b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89]) CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio				

Weder hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten, noch hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen, die keinen Krankenhausaufenthalt > 7 Tage erforderten, zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede.

Somit ergibt sich hinsichtlich der schwerwiegenden Exazerbationen oder Infektionen kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass Stents ableiten.

### A3.9.3.5 Körperliche Belastbarkeit

In Shah 2011 wurde die körperliche Belastbarkeit mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt.

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

**A3.9.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit**

Tabelle 184: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – 6-Minuten-Gehtest

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	nein	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**A3.9.3.5.2 Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit**

Tabelle 185: Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit – Mittelwertdifferenzen des 6-Minuten-Gehtests

Zeitpunkt	Scores <sup>a</sup> Airway-Bypass- Stents (MW (SD); n/N)	Scores <sup>a</sup> Sham (MW (SD); n/N)	Gruppenunterschied Airway- Bypass-Stents – Sham (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	302 (88); 208/208	297 (85); 107/107	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	310 (105); k. A./208	307 (85); k. A./107	3,00 [–20,10; 26,10]; 0,799 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	295 (105); 195/208	296 (90); 90/107	–1,00 [–26,22; 24,22]; 0,938 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	281 (109); k. A./208	297 (94); k. A./107	–16,00 [–40,38; 8,38]; 0,198 <sup>c</sup>
<p>a: alle Angaben in Metern</p> <p>b: nicht relevant</p> <p>c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen</p> <p>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung</p>			

Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit, die mit dem 6-Minuten-Gehtest ermittelt wurde, zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass Stents ableiten.

**A3.9.3.6 Weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie**

Es wurden die folgenden weiteren unerwünschten Ereignisse betrachtet: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Atemversagen, Empyeme, Hämoptysen, Pneumothoraxe,

Lungenentzündungen, unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.

In Shah 2011 wurde die Anzahl Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden unerwünschten Ereignissen berichtet: schwerwiegende Fälle von Atemversagen, schwerwiegende Hämoptysen sowie schwerwiegende Pneumothoraxe.

Darüber hinaus wurden Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt berichtet, in den die folgenden 5 SUE eingingen: (1) Atemversagen, welches eine mechanische Beatmung für mehr als 24 Stunden erforderte, (2) schwerwiegender Pneumothorax, welcher eine Thoraxdrainage für mehr als 7 Tage erforderte, (3) massive Hämoptyse ( $\geq 200$  ml geschätzter Blutverlust oder Bluttransfusion erfordern, arterielle Embolisierung erfordern oder chirurgische oder endoskopische Behandlung erfordern), (4) Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt für mehr als 7 Tage erforderten sowie (5) Tod innerhalb der ersten 30 Tage und Tod nach den ersten 30 Tagen aus respiratorischer Ursache.

In Shah 2011 wurde die Anzahl Patienten pro Behandlungsgruppe mit folgenden unerwünschten Ereignissen nicht berichtet: SUE, Emphyeme, Lungenentzündungen sowie unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten beziehungsweise zum Abbruch der Studie führten.

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

### A3.9.3.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 186: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
a: Es liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %). ITT: Intention to treat						



### A3.9.3.6.2 Ergebnisse zu weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Tabelle 187: Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt aus 5 SUE nach 6 Monaten

Studie	Anzahl ausgewerteter Patienten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis <sup>a</sup> (%) nach 6 Monaten
Shah 2011 Airway-bypass Kontrolle	208 107	30 (14) 12 (11) OR [95 %-KI]; p-Wert: 1,33 [0,65; 2,73] <sup>b</sup> ; 0,448 <sup>c</sup>
<p>a: kombinierter Sicherheitsendpunkt aus 5 SUE: (1) Atemversagen, welches eine mechanische Beatmung für mehr als 24 Stunden erforderte, (2) schwerwiegender Pneumothorax, welcher eine Thoraxdrainage für mehr als 7 Tage erforderte, (3) massive Hämoptyse (<math>\geq 200</math> ml geschätzter Blutverlust oder Bluttransfusion erforderlich, arterielle Embolisierung erforderlich oder chirurgische oder endoskopische Behandlung erforderlich), (4) Exazerbationen oder Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt für mehr als 7 Tage erforderten, (5) Tod innerhalb der ersten 30 Tage und nach den ersten 30 Tagen Tod aus respiratorischer Ursache</p> <p>b: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio</p> <p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 188: Ergebnisse zu schwerwiegenden Fällen von Atemversagen nach 6 Monaten

Studie	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Fall von Atemversagen <sup>a</sup> (%) nach 6 Monaten
<b>Exhale airway stent versus Sham</b>		
Shah 2011 Airway-bypass Sham	208 107	4 (2) 0 (0) OR [95 %-KI]; p-Wert: 4,73 [0,25; 88,70] <sup>b</sup> ; 0,163 <sup>c</sup>
<p>a: welches eine mechanische Beatmung für mehr als 24 Stunden erforderte</p> <p>b: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])</p> <p>CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio</p>		

Tabelle 189: Ergebnisse zu schwerwiegenden Hämoptysen nach 6 Monaten

Definition	Airway-bypass		Sham		Airway-bypass versus Sham	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Shah 2011						
massive Hämoptyse <sup>a</sup>	208	1 (1)	107	0 (0)	k. A.	k. A.
schwerwiegende Hämoptyse <sup>b</sup>		1 (1)		0 (0)		
a: $\geq 200$ ml geschätzter Blutverlust oder Bluttransfusion erforderlich, arterielle Embolisierung erforderlich oder chirurgische oder endoskopische Behandlung erforderlich						
b: ohne massive Hämoptysen						
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Tabelle 190: Ergebnisse zu schwerwiegenden Pneumothoraxen nach 6 Monaten

Definition	Airway-bypass		Sham		Airway-bypass versus Sham	
	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	N	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Shah 2011						
schwerwiegender Pneumothorax, Drainage erforderlich <sup>a</sup>	208	2 (1)	107	0 (0)	k. A.	k. A.
schwerwiegender Pneumothorax, keine Drainage erforderlich		3 (1)		1 (1)		
a: für mehr als 7 Tage						
b: eigene Berechnung, asymptotisch						
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [89])						
CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio						

Für keines der unerwünschten Ereignisse mit verwertbaren Ergebnissen (kombinierter Endpunkt aus 5 SUE, schwerwiegende Fälle von Atemversagen, schwerwiegende Hämoptysen sowie schwerwiegende Pneumothoraxe) zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Hinsichtlich schwerwiegender Fälle von Atemversagen, schwerwiegender Hämoptysen sowie schwerwiegender Pneumothoraxe wurde zusätzlich eine unzureichende Datenlage festgestellt.

Zusammengefasst ergibt sich hinsichtlich der weiteren unerwünschten Wirkungen und Komplikationen der Therapie kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass Stents ableiten.

### A3.9.3.7 Krankenhausaufenthaltsdauer

Zur Krankenhausaufenthaltsdauer wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

### A3.9.3.8 Psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst)

Zu psychischen Symptomen wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

### A3.9.3.9 Kognitive Fähigkeiten

Zu kognitiven Fähigkeiten wurden in Shah 2011 keine Daten berichtet.

### A3.9.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Shah 2011 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem COPD-spezifischen St. George Respiratory Questionnaire [94] erfasst.

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

#### A3.9.3.10.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 191: Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Shah 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup> / unklar <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch
<p>a: Bezüglich der Ergebnisse nach 6 Monaten liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Patientenanteile vor, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden: Stent-Gruppe: 13 (6,3 %), Kontrollgruppe: 17 (15,9 %).</p> <p>b: Bezüglich der Ergebnisse nach 3 und 12 Monaten liegen keine Angaben zu fehlenden Werten vor.</p> <p>c: 24 (11,5 %) Patienten wurden im Verlauf der ersten 6 Monate durch Aushusten von Stents erblindet. Dies ist wegen der Subjektivität des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität problematisch.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**A3.9.3.10.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Tabelle 192: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SGRQ-Mittelwert-differenzen

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Scores<sup>a</sup> Airway-Bypass-Stents</b> (MW (SD); n/N)	<b>Scores<sup>a</sup> Sham</b> (MW (SD); n/N)	<b>Gruppenunterschied Airway-Bypass-Stents – Sham</b> (MD [95 %-KI]; p-Wert)
Shah 2011			
zu Studienbeginn	56,6 (12,9); 208/208	58,04 (13,25); 107/107	– <sup>b</sup>
nach 3 Monaten	54 (16); k. A./208	56 (17); k. A./107	–2,00 [–5,83; 1,83]; 0,305 <sup>c</sup>
nach 6 Monaten	55 (17); 195/208	57 (14); 90/107	–2,00 [–6,04; 2,04]; 0,331 <sup>c</sup>
nach 12 Monaten	56 (16); k. A./208	58 (15); k. A./107	–2,00 [–5,67; 1,67]; 0,284 <sup>c</sup>
a: Skala von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine schlechtere Bewertung. b: nicht relevant c: eigene Berechnung, t-Test für den Vergleich der MW beider Gruppen k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: ausgewertete Patienten; N: randomisierte Patienten; SD: Standardabweichung			

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede. Somit ergibt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer der Behandlungsoptionen. Insgesamt lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der BLVR mit Airway-Bypass Stents ableiten.

## A4 Kommentare

### A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 20 systematische Übersichten identifiziert [31-33,106-122]. Die nachfolgende Betrachtung der Ergebnisse anderer systematischer Übersichten beschränkt sich auf die qualitativ hochwertigsten und/oder aktuellsten systematischen Übersichten (siehe Übersicht in Tabelle 193).

Tabelle 193: Auswahl betrachteter systematischer Übersichten pro LVR-Verfahren

Systematische Übersicht	chirurgische LVR	Varianten der chirurgischen LVR	Bronchoskopische LVR mit Ventilen	Bronchoskopische LVR mit Spiralen	Bronchoskopische LVR mit Polymerschäum	Bronchoskopische LVR mit Airway-bypass-Stents
Tiong 2006 [31]	x	x				
Huang 2011 [115]	x	x				
Pertl 2014 [121]			x	x	x	x
Breuer 2014 [117]			x			
Riise 2013 [116]			x			
NICE 2014 [120]				x		

LVR: Lungenvolumenreduktion; NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Beide systematischen Übersichten zu Vergleichen mit chirurgischen LVR-Verfahren – der Cochrane-Review Tiong 2006 [31] sowie die systematische Übersicht Huang 2011 [115] – untersuchten sowohl den Vergleich LVRS versus konservative Therapie als auch Vergleiche von LVRS-Varianten.

Sowohl Tiong et al. 2006 als auch Huang et al. 2011 stimmen im Wesentlichen mit dem Fazit des vorliegenden Berichts überein: Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die LVRS im Vergleich zur konservativen Therapie trotz der erhöhten Kurzzeitmortalität von Vorteil ist, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und / oder der körperlichen Belastbarkeit. Auch bezüglich der betrachteten Vergleiche von LVRS-Varianten – LVRS mit Laser versus LVRS mit Stapler sowie VATS versus MS – wurden wie im vorliegenden Bericht keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen festgestellt.

In beiden systematischen Übersichten wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie aufgegriffen. Während Tiong et al. 2006 in Übereinstimmung mit der Sichtweise im vorliegenden Bericht erklärten, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie vorsichtig interpretiert werden sollten, griffen Huang et al. 2011 diese ohne

explizite Kritik auf. Eine kritische Auseinandersetzung mit den Subgruppenanalysen der NETT-Studie erfolgt im Kapitel 5.

Alle 3 systematischen Übersichten zu Vergleichen mit bronchoskopischen LVR-Verfahren mit Ventilen – der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 [121], der österreichische HTA-Bericht Breuer 2014 [117] sowie der schwedische HTA-Bericht Riise 2013 [116] – kamen ähnlich wie der vorliegende Bericht zu dem Ergebnis, dass die bronchoskopische LVR mit Ventilen im Großen und Ganzen den Patienten keine klinisch relevanten Verbesserungen bringt bei häufigerem Auftreten unerwünschter Ereignisse [116,117,121]. Einzig hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kam der vorliegende Bericht anders als die 3 genannten HTA-Berichte zu dem Schluss, dass ein Hinweis auf einen Nutzen der bronchoskopischen LVR mit Ventilen vorliegt, wenn die Ventile unilateral mit dem Ziel eingesetzt werden, eine vollständige Okklusion des behandelten Lungenlappens zu erreichen.

Zur bronchoskopischen LVR mit Spiralen liegen 2 höherwertige und aktuelle systematische Übersichten vor: In der systematischen Übersicht des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) von 2014 [120] wurde darauf hingewiesen, dass die aktuelle Datenlage sowohl quantitativ als auch qualitativ limitiert sei und daher die bronchoskopische LVR mit Spiralen nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte. Im Wesentlichen geht der Unterschied zwischen NICE- und IQWiG-Bericht auf die Bewertung der einzig verfügbaren Studie Shah 2013 zurück, die in beiden Berichten eingeschlossen wurde. Im Gegensatz zum vorliegenden Bericht sieht NICE die qualitative Aussagesicherheit der Studie Shah 2013 als gering an. Der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 kam zu dem Schluss, dass eine Bewertung der bronchoskopischen LVR mit Spiralen nicht möglich sei, da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten [121]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Shah 2013 erst nach dem Screening-Zeitraum dieser systematischen Übersicht publiziert wurde.

Auch zur bronchoskopischen LVR mit Polymerschaum konnte der DIMDI-HTA-Bericht Pertl 2014 keine geeigneten Studien identifizieren, sodass eine Bewertung dieser Methode nicht möglich war [121]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die einzige relevante Studie zu diesem LVR-Verfahren – Come 2015 – erst nach dem Screening-Zeitraum dieser systematischen Übersicht publiziert wurde.

Das Ergebnis des DIMDI-HTA-Berichts Pertl 2014 zur bronchoskopischen LVR mit Airway-Bypass-Stents stimmt mit dem Fazit des vorliegenden Berichts überein, dass sich für dieses bronchoskopische LVR-Verfahren im Vergleich zu keiner zusätzlichen Therapie kein Nutzen zeigte [121].

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Laut der GOLD 2016 ist die LVRS im Vergleich zur konservativen Therapie in der Subgruppe der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem sowie geringer körperlicher Belastbarkeit am effektivsten insbesondere hinsichtlich der Gesamtmortalität, wohingegen die LVRS in der Subgruppe der Patienten mit einem FEV1-Wert  $\leq 20\%$  Soll

und entweder einem homogenen Lungenemphysem oder einer  $DLCO \leq 20\%$  Soll in einer höheren Mortalität resultiere [1]. Laut einer Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sollte die LVRS Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem sowie geringer körperlicher Belastbarkeit angeboten werden [2]. Beide Leitlinien beziehen sich dabei auf die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der NETT-Studie, die im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt wurden und im Kapitel 5 kritisch diskutiert werden.

Hinsichtlich der bronchoskopischen LVR-Verfahren sind laut GOLD 2016 weitere Studien erforderlich, um das optimale LVR-Verfahren sowie die geeignetste Patientenpopulation zu identifizieren, sodass diese ausschließlich im Rahmen von Studien angewendet werden sollten [1]. Da die letztverfügbare Version der deutschen COPD-Leitlinie aus dem Jahr 2007 stammt [2], erübrigt sich eine Diskussion der Leitliniensaussagen zur bronchoskopischen LVR.

### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

#### **Publication Bias**

Die Sichtung der systematischen Übersichten, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, ergab Hinweise auf 3 potenziell relevante Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie: Goodnight 2001 [34], Lomas 1999 [123] sowie Vaughan 2004 [124]. Die Studienregisterrecherche ergab eine weitere potenziell relevante Studie zu diesem Vergleich: NCT00018525 [125]. Zu keiner der 4 Studien wurden mit der bibliografischen Recherche Vollpublikationen identifiziert.

Es ist anzunehmen, dass es sich bei Vaughan 2004 und Lomas 1999 um die gleiche Studie handelt, da beide Studienregistereinträge in wesentlichen Punkten übereinstimmen: Bei beiden handelt es sich um einen multizentrischen RCT zum Vergleich LVRS versus keine LVRS, der in Großbritannien geplant und im National Research Register registriert wurde (siehe Tabelle 15). Da das britische National Research Register zum jetzigen Zeitpunkt nicht mehr aktiv ist, konnten Inhalt und Status dieses Studienregistereintrags nicht geprüft werden. Somit ist unklar, ob diese Studie abgeschlossen wurde. Weiterhin ist unklar, ob und wenn ja, wie viele Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden. Allerdings erscheint es vor dem Hintergrund, dass diese Studie nicht als eine internationale, sondern eine mit 6 britischen Zentren geplant war [126], wahrscheinlich, dass die Zahl eingeschlossener Patienten ungefähr in der Größenordnung der 5 kleineren Studien zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie lag, also zwischen 35 und 106 Patienten.

Der Studienregistereintrag NCT00018525 (siehe Tabelle 17) stimmt hinsichtlich Ort und Zeitraum der Studiendurchführung mit Goodnight 2001 (siehe Tabelle 15) überein, sodass trotz unbeantworteter Autorenanfrage (siehe Kapitel A7) zu vermuten ist, dass sich beide Quellen auf dieselbe Studie beziehen. Angesichts des Alters des Abstracts von Goodnight 2001 ist davon auszugehen, dass diese Studie zum jetzigen Zeitpunkt abgeschlossen ist. Die Sichtung des Abstracts ergab, dass 60 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

Angesichts der Gesamtzahl der im Bericht eingeschlossenen Patienten zum Vergleich LVRS versus keine zusätzliche Therapie (n = 1524) wird insgesamt davon ausgegangen, dass die Ergebnisse des vorliegenden Berichts zu diesem Vergleich durch die fehlenden Publikationen zu diesen 2 bis 4 potenziell relevanten Studien nicht nennenswert verzerrt wurden.

### **Arten der Einteilung der Emphysemverteilung in den eingeschlossenen Studien und Subgruppenanalysen nach Emphysemverteilung**

Über die in Kapitel 5 dargelegten nicht verwertbaren SGA der NETT- und der VENT-Studie hinaus war eine SGA abhängig von der Emphysemverteilung denkbar. Diese Emphysemverteilung wurde in den eingeschlossenen Studien, sofern angegeben, im Wesentlichen danach unterschieden, ob das Emphysem homogen oder heterogen in der Lunge verteilt war (Goldstein 2003, Fishman 2003 [NETT], Herth 2012 [VENT], Sciurba 2010 [VENT] und Shah 2011 [EASE]) beziehungsweise danach, ob das Emphysem vornehmlich in einem der Lungenlappen vorlag (Prädominanz) oder nicht (Geddes 2000, Fishman 2003 [NETT], OBEST, Ninane 2012, Wood 2014, Eberhardt 2012 und Come 2015). Einzig in der NETT-Studie wurden Emphyseme sowohl in homogene versus heterogene als auch in oberlappenbetonte versus nicht oberlappenbetonte Emphyseme eingeteilt. In keiner dieser Studien (einschließlich der NETT-Studie) wurde jedoch angegeben, wie zwischen dem Vorliegen einer Prädominanz und dem Fehlen derselben unterschieden wurde. Die Begriffe „Prädominanz“ und „oberlappenbetont“ legen nahe, dass Emphyseme mit einer Prädominanz in einem der Lungenlappen (zum Beispiel oberlappenbetonte Emphyseme) als eine Teilmenge der heterogenen Emphyseme zu verstehen sind und somit oberlappenbetonte Emphyseme keine homogenen Emphyseme sind. Diese Interpretation gilt jedoch nicht für die NETT-Studie. So wiesen nach den Angaben von Fishman 2003 innerhalb der Nichthochrisikogruppe nahezu 30 % der Patienten mit einem oberlappenbetonten Lungenemphysem ein homogenes Lungenemphysem auf und umgekehrt wurde bei ungefähr 45 % der Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem dieses gleichzeitig als oberlappenbetont eingestuft.

Gemeinsam ist allen Definitionen (siehe Tabelle 194) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem, dass hinsichtlich der Schwere des Emphysems nicht der absolute Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen bestimmt wurde, sondern die Schwere des Emphysems der betrachteten Lungenbereiche kategorisiert und anschließend der Abstand zwischen den Kategorien bestimmt wurde. Dieses Vorgehen führte dazu, dass einige Emphyseme als heterogen eingestuft wurden, die tatsächlich eine homogene Verteilung aufwiesen, und dass umgekehrt einige Emphyseme als homogen eingestuft wurden, die tatsächlich eine heterogene Verteilung aufwiesen. Aufgrund dieser variierenden und nicht trennscharfen Definition von homogenen und heterogenen Emphysemen wurde auf eine eigene Berechnung von Subgruppenergebnissen anhand der Emphysemverteilung verzichtet.



**Einteilung der Emphysemverteilung in homogene versus heterogene Emphyseme**

Tabelle 194: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem

Studie	Goldstein 2003	Fishman 2003 (NETT)	Herth 2012 und Scirba 2010 (VENT)	Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	Shah 2011 (EASE)
Untersuchtes LVR-Verfahren	LVRs	LVRs	BLVR mit EBV, unilateral	BLVR mit EBV, unilateral	BLVR mit Airway-bypass-Stents
Betrachtete Lungenbereiche	die obere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (es ist unklar, ob diese deckungsgleich mit den oberen und unteren Lungenlappen waren)	die obere, mittlere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (diese waren nicht deckungsgleich mit den Lungenlappen)	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel	die obere, mittlere und untere Lungenzone beider Lungenflügel (es ist unklar, ob diese deckungsgleich mit den Lungenlappen waren)	der obere und untere Lungenlappen beider Lungenflügel
Bestimmung der Schwere des Emphysems in den betrachteten Lungenbereichen	Der Emphysemgrad der wurde visuell eingestuft auf einer 6-stufigen Skala: kein Emphysem, leicht, leicht bis mittel, mittel, mittelschwer und schwer.	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0%, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt. Der auf diese Weise ermittelte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0%, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde visuell geschätzt. Dieser geschätzte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0%, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.	Der Anteil des emphysematisch zerstörten Lungengewebes wurde per HR-CT bestimmt. Der auf diese Weise ermittelte Prozentwert wurde anschließend in eine 5-stufige Likert-Skala (0 bis 4) übersetzt: 0 = 0%, 1 = 1 bis 25 %, 2 = 26 bis 50 %, 3 = 51 bis 75 %, 4 = 76 bis 100 %.

(Fortsetzung)

Tabelle 194: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

Studie	Goldstein 2003	Fishman 2003 (NETT)	Herth 2012 und Sciruba 2010 (VENT)	Davey 2015 (BeLieVeR-HiFi)	Shah 2011 (EASE)
Definition des heterogenen beziehungsweise homogenen Emphysems	Ein Lungenemphysem wurde dann als heterogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen der oberen und der unteren Lungenzone beider Lungenflügel mindestens 2 Punkte betrug.	Ein Lungenemphysem dann als heterogen eingestuft, wenn der visuell geschätzte Unterschied zwischen den 3 Zonen in beiden Lungenflügeln mindestens 2 Punkte betrug.	Ein Lungenemphysem wurde dann als heterogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen dem oberen und dem unteren Lungenlappen beider Lungenflügel mindestens 1 Punkt betrug.	Ein Lungenemphysem dann als homogen eingestuft, wenn der visuell geschätzte Unterschied zwischen den 3 Zonen in beiden Lungenflügeln weniger als 1 Punkt betrug.	Ein Lungenemphysem wurde dann als homogen eingestuft, wenn der Unterschied zwischen dem oberen und dem unteren Lungenlappen mindestens eines der beiden Lungenflügel weniger als 2 Punkte betrug.
Mindestens erforderlicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als heterogen	21 Prozentpunkte (zum Beispiel: 20 % = Stufe 1 versus 41 % = Stufe 3) <sup>a</sup> .	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)	1 Prozentpunkt (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 26 % = Stufe 2)	1 Prozentpunkt (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 26 % = Stufe 2)	26 Prozentpunkte (zum Beispiel: 25 % = Stufe 1 versus 51 % = Stufe 3)
Höchst-möglicher Unterschied zwischen den betrachteten Lungenbereichen zur Einstufung eines Emphysems als homogen	39 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 40 % = Stufe 2) <sup>a</sup>	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)	24 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 25 % = Stufe 1)	24 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 25 % = Stufe 1)	49 Prozentpunkte (zum Beispiel: 1 % = Stufe 1 versus 50 % = Stufe 2)
Einstufung hybrider Emphyseme <sup>b</sup>	heterogen	heterogen	heterogen	heterogen	homogen

(Fortsetzung)

Tabelle 194: Vergleichende Gegenüberstellung der Definitionen (soweit vorhanden) zur Unterscheidung zwischen dem heterogenen und dem homogenen Lungenemphysem (Fortsetzung)

a: unter der Annahme, dass die Stufen 1 bis 5 hinsichtlich des Emphysemgrads äquidistant sind (jeweils den gleichen Abstand zueinander aufweisen)  
b: homogen auf der einen und heterogen auf der kontralateralen Seite der Lunge  
BeLieVeR-HiFi: Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures; BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; EASE: Exhale airway stents for emphysema; EBV: endobronchiale Ventile; HR-CT: high-resolution computer tomography (hochauflösende Computer-tomografie); LVRS: lung volume reduction surgery (chirurgische Lungenvolumenreduktion); NETT: National Emphysema Treatment Trial; VENT: Endobronchial Valve for Emphysema PalliatioN Trial

## A5 Literatur

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease [online]. 2016 [Zugriff: 18.01.2016]. URL: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report%202016.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report%202016.pdf).
2. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61(5): e1-40.
3. Corris PA. Quality of life and predictions of survival in patients with advanced emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5(4): 659-671.
4. Biedermann A, Köhnlein T. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: eine versteckte Ursache der COPD; Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(26): A1828-A1832.
5. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-1575.
6. Lingemann J. Lungenemphysem COPD: Definition, Diagnostik und Therapien [online]. 02.2015 [Zugriff: 23.02.2015]. (Patienten schreiben für Patienten; Band 3). URL: <http://www.lungenemphysem-copd.de/pages/public/informationen/literatur/broschueren--flyer/eigene-broschueren/lungenemphysem-copd.pdf>.
7. Artmann F, Hader C, Rühle KH, Rasche K. Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2009; 35(1): 10-17.
8. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoskopische Volumenreduktion bei COPD: eine kritische Bestandsaufnahme. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(49): 827-833.
9. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 1.
10. Falkenstern-Ge RF, Ingerl H, Kohlhäufel M. Severe emphysema treated by endoscopic bronchial volume reduction with lung sealant (AeriSeal). *Case Rep Pulmonol* 2013; 2013: 361391.
11. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-1083.
12. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-2073.

13. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-443.
14. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2007.
15. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1233-1244.
16. Lee SM, Wise R, Sternberg AL, Tonascia J, Piantadosi S. Methodologic issues in terminating enrollment of a subgroup of patients in a multicenter randomized trial. *Clin Trials* 2004; 1(3): 326-338.
17. Ware JH. The National Emphysema Treatment Trial: how strong is the evidence? *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2055-2056.
18. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciruba FC, Decamp MM et al. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 937-946.
19. PneumRx. Lung volume reduction coil treatment in patients with emphysema (RENEW) study: full text view [online]. In: [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov). 10.10.2014 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608490>.
20. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
23. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
24. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.

26. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
28. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HIFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70(3): 288-290.
29. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998): 1066-1073.
30. Hopkinson N. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HIFi trial): Version 2 [online]. 03.06.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf\\_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf).
31. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
32. Berger RL, Wood KA, Cabral HJ, Goodnight-White S, Ingenito EP, Gray A et al. Lung volume reduction surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Treat Respir Med* 2005; 4(3): 201-209.
33. Medical Services Advisory Committee. Lung volume reduction surgery: assessment report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2001. (MSAC Applications; Band 1011). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/\\$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf).
34. Goodnight-White S, Jones JW, Baaklini WA, Soltero E, Smithwick P, Sharafkhaneh A et al. Lung volume reduction surgery (LVRS) in patients with severe emphysema: 1 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(Conference Abstracts): A486.
35. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Emphysema Treatment Trial (NETT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.04.2009 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606>.
36. Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.11.2013 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292>.

37. Imperial College London. Bronchoscopic lung volume reduction for patients with emphysema [online]. In: ISRCTN Registry. 19.08.2013 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN04761234>.
38. Heidelberg University. Unilateral versus bilateral endoscopic lung volume reduction a comparative case study: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.04.2011 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852>.
39. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.08.2009 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584>.
40. Spiration. European multi-center post market study of the IBV Valve System: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.06.2009 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880724>.
41. Broncus Technologies. EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2011 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612>.
42. PneumRx. Randomized comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to standard of care for the treatment of emphysema (RESET Study): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2014 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334307>.
43. Spiration. Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the IBV Valve system for the treatment of severe emphysema (IBV Valve): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.02.2013 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007>.
44. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1334-1342.
45. Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, Schneiter D, Weder W, Kohler M. Lung volume reduction surgery and improvement of endothelial function and blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(3): 307-314.
46. Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C et al. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(2): 175-184.
47. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 15.02.2016 [Epub ahead of print].

48. Klooster K, Ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-2335.
49. Spiration. A prospective, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the performance of the IBV Valve System for the treatment of severe emphysema: final european study clinical report; revision AA [unveröffentlicht]. 2011.
50. PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: study CLN0008-01; final report [unveröffentlicht]. 2014.
51. Emphasys Medical. Vent pivotal trial: endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial; study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
52. Emphasys Medical. VENT: study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2008.
53. Emphasys Medical. International endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (Zephyr EBV Europe): study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
54. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (VENT): Zephyr-EVB Europe; study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2007.
55. Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. A randomised controlled study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and Intact interlobar Fissures: the BeLieVeR-HiFi study. *Efficacy and Mechanism Evaluation* 2015; 2(5): 1-34.
56. Strange C, Herth FJF, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 10.
57. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 239-245.
58. Lim E, Ali A, Cartwright N, Sousa I, Chetwynd A, Polkey M et al. Effect and duration of lung volume reduction surgery: mid-term results of the Brompton trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(3): 188-192.
59. Goldstein RS, Todd TRJ, Guyatt G, Keshavjee S, Dolmage TE, Van Rooy S et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(5): 405-410.
60. Dolmage TE, Waddell TK, Maltais F, Guyatt GH, Todd TRJ, Keshavjee S et al. The influence of lung volume reduction surgery on exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 269-274.



61. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116(6): 1750-1761.
62. Kozora E, Emery CF, Ellison MC, Wamboldt FS, Diaz PT, Make B. Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest* 2005; 128(4): 2653-2663.
63. Kozora E, Emery CF, Zhang L, Hoth KF, Murphy J, Make B. Sequential cognitive skills in emphysema patients following lung volume reduction surgery: a 2-year longitudinal study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(6): 386-391.
64. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 241-251.
65. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-169.
66. Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE, Jorfeldt L, Nilsson F et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128(5): 3489-3499.
67. Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Goeree R, Higgins D, Cox PG et al. A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1): 314-320.
68. Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.
69. Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(4): 1217-1222.
70. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2018-2027.
71. Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 948-953.
72. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P et al. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 275-280.

73. McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, Mullin M, Singh N, Peters H et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 317-321.
74. Brenner M, McKenna R Jr, Gelb A, Osann K, Schein MJ, Panzera J et al. Objective predictors of response for staple versus laser emphysematous lung reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1295-1301.
75. McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M, Deschamps C, Kaiser L, Lee SM et al. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350-1360.
76. Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) investigational plan / study protocol [online]. 22.10.2004 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4405b1-04-Clinical%20Study%20Protocol.pdf>.
77. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1319-1325.
78. Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014; 21(4): 288-297.
79. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJF. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142(4): 900-908.
80. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 233-240.
81. PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: CLN0008-01.p.D; clinical trial protocol; version 2 [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3\\_RESET\\_STUDY\\_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf](http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3_RESET_STUDY_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf).
82. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-662.
83. Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for hyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): clinical protocol [online]. 15.01.2013 [Zugriff: 24.09.2015]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/46/3/651.long>.

84. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti E, Voelker K, Levine B et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.
85. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 2): S77-S121.
86. Canadian Thoracic Society Workshop Group. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* 1992; 147(4): 420-428.
87. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. *Chest* 1998; 113(3): 619-624.
88. Ries AL. Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. *COPD* 2005; 2(1): 105-110.
89. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
90. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1447-1478.
91. Sutherland ER, Make BJ. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *COPD* 2005; 2(1): 137-141.
92. Beck AT, Steer RA. Beck depression inventory manual. San Antonio: Psychological Corporation; 1987.
93. Ramanaiah NV, Franzen M, Schill T. A psychometric study of the State-Trait Anxiety Inventory. *J Pers Assess* 1983; 47(5): 531-535.
94. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-887.
95. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
96. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
97. Schunemann HJ, Puhan M, Goldstein R, Jaeschke R, Guyatt GH. Measurement properties and interpretability of the chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). *COPD* 2005; 2(1): 81-89.
98. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-586.

99. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34(4): 281-286.
100. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
101. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31(2): 416-469.
102. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-654.
103. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. SF-12v2: how to score version 2 of the SF-12 health survey (with a supplement documenting version 1). Lincoln: QualityMetric; 2002.
104. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 195-203.
105. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 347-365.
106. Licker M, Spiliopoulos A, Gressier M, Clergue F. Surgery for lung volume reduction [Französisch]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18(2): 196-210.
107. Young J, Hyde C, Fry Smith A, Gold L. Lung volume reduction surgery for chronic obstructive pulmonary disease with underlying severe emphysema: a west midlands development and evaluation committee report. Birmingham: University of Birmingham; 1999. URL: <http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/1999/lungvolreport.pdf>.
108. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ, Smith JA, Matar KS, Snell GI et al. Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 641-648.
109. Mark D. Lung volume reduction surgery for severe emphysema. TEC Assessment Program 2003; 18(17): 1-21.
110. Banerjee S, Babidge W, Miller J, Smith J, Noorani HZ, Cuncins Hearn A et al. Comparison of lung volume reduction surgery with medical management for emphysema. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004. (Technology Reports; Band 48). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176\\_lvrs\\_tr\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176_lvrs_tr_e.pdf).

111. Banerjee S, Babidge W, Cuncins Hearn A, Miller J, Noorani HZ, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema [online]. 11.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Overviews; Band 17). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/410\\_LVRS\\_to\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/410_LVRS_to_e.pdf).
112. Banerjee S, Babidge W, Noorani HZ, Cuncins Hearn A, Miller J, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema: systematic review of studies comparing different procedures [online]. 08.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Reports; Band 57). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176a\\_lvrs\\_tr\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176a_lvrs_tr_e.pdf).
113. Brabandt H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid health technology assessment [online]. 16.07.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. (KCE Reports; Band 114C). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20091027339.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027339.pdf).
114. Herranz M, Atienza G. Endobronchial valves in the treatment of diffuse heterogeneous-type pulmonary emphysema [Spanisch] [online]. 04.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: [http://www.sergas.es/docs/avalia-t/ct2009\\_04\\_valvulas\\_eb.pdf](http://www.sergas.es/docs/avalia-t/ct2009_04_valvulas_eb.pdf).
115. Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 148.
116. Riise GC, Bergh C, Dellborg C, Liljegren A, Svanberg T, Thylén A et al. Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [online]. 04.2013 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Endobronchial%20lung%20volume%20reduction%20in%20patients%20with%20severe%20chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease%202013-04-18.pdf>.
117. Breuer J, Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem: systematischer Review [online]. 03.2014 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD\\_20\\_Update2014.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD_20_Update2014.pdf).
118. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 481-491.
119. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2014; 11(4): 237-245.
120. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema: interventional procedures programme [online]. 04.2014 [Zugriff: 30.01.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>.

121. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT. Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem [online]. 2014 [Zugriff: 02.02.2016]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 131). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta349\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf).
122. Choi M, Lee WS, Lee M, Jeon K, Sheen S, Jheon S et al. Effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction using unilateral endobronchial valve: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 703-710.
123. Lomas DA. A multi-centre randomised controlled trial of lung volume reduction surgery in patients with extensive emphysema. London: National Research Register; 1999.
124. Vaughan R. A multi-centre randomised controlled trial comparing lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation with pulmonary rehabilitation alone, in patients with extensive emphysema. London: National Research Register; 2004.
125. VA Office of Research and Development. Lung Volume Reductions Surgery (LVRS) Study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.01.2009 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018525>.
126. Sharples L, Lomas D, Caine N, Wells F. Lung-volume reduction. *Lancet* 2001; 357(9268): 1621.
127. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
128. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### **Come 2015 (ASPIRE)**

Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for hyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): clinical protocol [online]. 15.01.2013 [Zugriff: 24.09.2015]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/46/3/651.long>.

Aeris Therapeutics. Study of the AeriSeal System for HyPerInflation Reduction in Emphysema (ASPIRE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.11.2013 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449292>.

Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-662.

#### **Criner 1999**

Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2018-2027.

#### **Davey 2015 (BeLieVeR-HIFi)**

Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HIFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2015; 70(3): 288-290.

Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998): 1066-1073.

Hopkinson N. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HIFi trial): Version 2 [online]. 03.06.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf\\_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf](http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0020/81704/PRO-10-90-10.pdf).

Imperial College London. Bronchoscopic lung volume reduction for patients with emphysema [online]. In: ISRCTN Registry. 19.08.2013 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN04761234>.

Zoumot Z, Davey C, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD et al. A randomised controlled study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and Intact interlobar Fissures: the BeLieVeR-HIFi study. *Efficacy and Mechanism Evaluation* 2015; 2(5): 1-34.

### **Eberhardt 2012**

Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJF. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142(4): 900-908.

Heidelberg University. Unilateral versus bilateral endoscopic lung volume reduction a comparative case study: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.04.2011 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995852>.

### **Fishman 2003 (NETT)**

Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 116(6): 1750-1761.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-2073.

Kozora E, Emery CF, Ellison MC, Wamboldt FS, Diaz PT, Make B. Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest* 2005; 128(4): 2653-2663.

Kozora E, Emery CF, Zhang L, Hoth KF, Murphy J, Make B. Sequential cognitive skills in emphysema patients following lung volume reduction surgery: a 2-year longitudinal study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31(6): 386-391.

Lee SM, Wise R, Sternberg AL, Tonascia J, Piantadosi S. Methodologic issues in terminating enrollment of a subgroup of patients in a multicenter randomized trial. *Clin Trials* 2004; 1(3): 326-338.

National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-1083.

National Heart, Lung, and Blood Institute. National Emphysema Treatment Trial (NETT): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.04.2009 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000606>.

Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-443.

Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 241-251.

Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-169.



### **Geddes 2000**

Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 239-245.

Lim E, Ali A, Cartwright N, Sousa I, Chetwynd A, Polkey M et al. Effect and duration of lung volume reduction surgery: mid-term results of the Brompton trial. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(3): 188-192.

### **Goldstein 2003**

Dolmage TE, Waddell TK, Maltais F, Guyatt GH, Todd TRJ, Keshavjee S et al. The influence of lung volume reduction surgery on exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 269-274.

Goldstein RS, Todd TRJ, Guyatt G, Keshavjee S, Dolmage TE, Van Rooy S et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(5): 405-410.

### **Hillerdal 2005**

Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, Skoogh BE, Jorfeldt L, Nilsson F et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128(5): 3489-3499.

### **McKenna 1996**

Brenner M, McKenna R Jr, Gelb A, Osann K, Schein MJ, Panzera J et al. Objective predictors of response for staple versus laser emphysematous lung reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1295-1301.

McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, Mullin M, Singh N, Peters H et al. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 317-321.

### **McKenna 2004**

McKenna RJ Jr, Benditt JO, DeCamp M, Deschamps C, Kaiser L, Lee SM et al. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1350-1360.

### **Miller 2006 (CLVR)**

Agzarian J, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(4): 1217-1222.

Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.

Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Goeree R, Higgins D, Cox PG et al. A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1): 314-320.

### **Ninane 2012**

Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1319-1325.

Spiration. European multi-center post market study of the IBV Valve System: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.06.2009 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880724>.

Spiration. A prospective, randomized, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the performance of the IBV Valve System for the treatment of severe emphysema: final european study clinical report; revision AA [unveröffentlicht]. 2011.

### **OBEST**

Miller JD, Berger RL, Malthaner RA, Celli BR, Goldsmith CH, Ingenito EP et al. Lung volume reduction surgery vs medical treatment: for patients with advanced emphysema. *Chest* 2005; 127(4): 1166-1177.

### **Pompeo 2000**

Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Elia S, Mineo D, Bollero P et al. Impact of lung volume reduction surgery versus rehabilitation on quality of life. *Eur Respir J* 2004; 23(2): 275-280.

Pompeo E, Marino M, Nofroni I, Matteucci G, Mineo TC. Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(3): 948-953.

### **Shah 2011 (EASE)**

Broncus Technologies. EASE Trial: Exhale Airway Stents for Emphysema: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.01.2011 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391612>.

Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti E, Voelker K, Levine B et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.

Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 1.

### **Shah 2013 (RESET)**

PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: CLN0008-01.p.D; clinical trial protocol; version 2 [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: [http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3\\_RESET\\_STUDY\\_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf](http://www.interventionalbronchoscopy.co.uk/Research/Entries/2013/6/3_RESET_STUDY_files/RESET%20Study%20Protocol%20on%20LVRC%27s.pdf).

PneumRx. Randomized comparison of the PneumRx, Inc. lung volume reduction coil to standard of care for the treatment of emphysema: study CLN0008-01; final report [unveröffentlicht]. 2014.

PneumRx. Randomized comparison of the RePneu Lung Volume Reduction Coil (LVRC) to standard of care for the treatment of emphysema (RESET Study): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.01.2014 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334307>.

Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 233-240.

### **VENT: Herth 2012 und Sciruba 2010**

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) investigational plan / study protocol [online]. 22.10.2004 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4405b1-04-Clinical%20Study%20Protocol.pdf>.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.08.2009 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129584>.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (VENT): Zephyr-EVB Europe; study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. International endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial (Zephyr EBV Europe): study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Emphasys Medical. Vent pivotal trial: endobronchial Valve for Emphysema palliation Trial; study G020230; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Emphasys Medical. VENT: study G020230; statistical analysis report of safety and effectiveness [unveröffentlicht]. 2008.

Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1334-1342.

Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1233-1244.

Strange C, Herth FJF, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 10.

#### **Wood 2014**

Spiration. Clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of the IBV Valve system for the treatment of severe emphysema (IBV Valve): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.02.2013 [Zugriff: 09.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475007>.

Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, Elstad MR, Coxson HO, Chan A et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014; 21(4): 288-297.

#### **A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Banerjee S, Babidge W, Cuncins Hearn A, Miller J, Noorani HZ, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema [online]. 11.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Overviews; Band 17). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/410\\_LVRS\\_to\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/410_LVRS_to_e.pdf).
2. Banerjee S, Babidge W, Miller J, Smith J, Noorani HZ, Cuncins Hearn A et al. Comparison of lung volume reduction surgery with medical management for emphysema. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2004. (Technology Reports; Band 48). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176\\_lvrs\\_tr\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176_lvrs_tr_e.pdf).
3. Banerjee S, Babidge W, Noorani HZ, Cuncins Hearn A, Miller J, Smith J et al. Lung volume reduction surgery for emphysema: systematic review of studies comparing different procedures [online]. 08.2005 [Zugriff: 02.02.2016]. (Technology Reports; Band 57). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176a\\_lvrs\\_tr\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/176a_lvrs_tr_e.pdf).
4. Berger RL, Wood KA, Cabral HJ, Goodnight-White S, Ingenito EP, Gray A et al. Lung volume reduction surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Treat Respir Med* 2005; 4(3): 201-209.
5. Brabandt H, Neyt M. Endobronchial valves in the treatment of severe pulmonary emphysema: a rapid health technology assessment [online]. 16.07.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. (KCE Reports; Band 114C). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20091027339.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027339.pdf).

6. Breuer J, Nachtnebel A. Endobronchiale Ventilimplantation bei Lungenemphysem: systematischer Review [online]. 03.2014 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD\\_20\\_Update2014.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1028/1/DSD_20_Update2014.pdf).
7. Choi M, Lee WS, Lee M, Jeon K, Sheen S, Jheon S et al. Effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction using unilateral endobronchial valve: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 703-710.
8. Herranz M, Atienza G. Endobronchial valves in the treatment of diffuse heterogeneous-type pulmonary emphysema [Spanisch] [online]. 04.2009 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: [http://www.sergas.es/docs/avalia-t/ct2009\\_04\\_valvulas\\_eb.pdf](http://www.sergas.es/docs/avalia-t/ct2009_04_valvulas_eb.pdf).
9. Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 148.
10. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 481-491.
11. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2014; 11(4): 237-245.
12. Licker M, Spiliopoulos A, Gressier M, Clergue F. Surgery for lung volume reduction [Französisch]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18(2): 196-210.
13. Mark D. Lung volume reduction surgery for severe emphysema. *TEC Assessment Program* 2003; 18(17): 1-21.
14. Medical Services Advisory Committee. Lung volume reduction surgery: assessment report. Canberra: Commonwealth of Australia; 2001. (MSAC Applications; Band 1011). URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/\\$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/30B2431500241D03CA2575AD0082FDB8/$File/1011%20-%20Lung%20Volume%20Reduction%20Surgery%20Report.pdf).
15. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema: interventional procedures programme [online]. 04.2014 [Zugriff: 30.01.2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-IP1183>.
16. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT. Operative und minimalinvasive Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit Lungenemphysem [online]. 2014 [Zugriff: 02.02.2016]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 131). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta349\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta349_bericht_de.pdf).

17. Riise GC, Bergh C, Dellborg C, Liljegren A, Svanberg T, Thylén A et al. Endobronchial lung volume reduction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease [online]. 04.2013 [Zugriff: 02.02.2016]. URL: <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-report%20Endobronchial%20lung%20volume%20reduction%20in%20patients%20with%20severe%20chronic%20obstructive%20pulmonary%20disease%202013-04-18.pdf>.
18. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ, Smith JA, Matar KS, Snell GI et al. Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 641-648.
19. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
20. Young J, Hyde C, Fry Smith A, Gold L. Lung volume reduction surgery for chronic obstructive pulmonary disease with underlying severe emphysema: a west midlands development and evaluation committee report. Birmingham: University of Birmingham; 1999. URL: <http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/1999/lungvolreport.pdf>.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**

#### **E3**

1. Emirgil C, Sobol BJ, Norman J, Moskowitz E, Goyal P, Wadhvani B. A study of the long-term effect of therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1969; 47(3): 367-377.
2. Hazelrigg SR, Boley TM, Naunheim KS, Magee MJ, Lawyer C, Henkle JQ et al. Effect of bovine pericardial strips on air leak after stapled pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(6): 1573-1575.
3. Pompeo E, Rogliani P, Tacconi F, Dauri M, Saltini C, Novelli G et al. Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(1): 47-54.e1.
4. Rathinam S, Naidu BV, Nanjaiah P, Loubani M, Kalkat MS, Rajesh PB. BioGlue and Peristrips in lung volume reduction surgery: pilot randomised controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 37.
5. Santambrogio L, Nosotti M, Baisi A, Bellaviti N, Pavoni G, Rosso L. Buttressing staple lines with bovine pericardium in lung resection for bullous emphysema. *Scand Cardiovasc J* 1998; 32(5): 297-299.

6. Stammberger U, Klepetko W, Stamatis G, Hamacher J, Schmid RA, Wisser W et al. Buttressing the staple line in lung volume reduction surgery: a randomized three-center study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(6): 1820-1825.

7. Vanni G, Tacconi F, Sellitri F, Ambrogi V, Mineo TC, Pompeo E. Impact of awake videothoroscopic surgery on postoperative lymphocyte responses. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(3): 973-978.

#### **E4**

1. Come CE, Divo MJ, San Jose Estepar R, Sciruba FC, Criner GJ, Marchetti N et al. Lung deflation and oxygen pulse in COPD: results from the NETT randomized trial. *Respir Med* 2012; 106(1): 109-119.

2. Criner GJ, Belt P, Sternberg AL, Mosenifar Z, Make BJ, Utz JP et al. Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise. *Chest* 2009; 135(5): 1268-1279.

3. Deslee G, Barbe C, Bourdin A, Durand-Zaleski I, Dutau H, Jolly D et al. Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in emphysema: STIC REVOLENS [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2012; 29(9): 1157-1164.

4. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J et al. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas exchange in patients with severe emphysema. *Chest* 2005; 128(5): 3221-3228.

5. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R, Murray S, Curtis JL et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(5): 491-499.

6. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2092-2102.

7. Ramsey SD, Blough DK, Sullivan SD. A forensic evaluation of the National Emphysema Treatment Trial using the expected value of information approach. *Med Care* 2008; 46(5): 542-548.

8. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007; 131(3): 823-832.

9. Ramsey SD, Sullivan SD, Kaplan RM. Cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 406-411.

10. Ramsey SD, Sullivan SD, Kaplan RM, Wood DE, Chiang YP, Wagner JL. Economic analysis of lung volume reduction surgery as part of the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3): 995-1002.

11. Snyder ML, Goss CH, Neradilek B, Polissar NL, Mosenifar Z, Wise RA et al. Changes in arterial oxygenation and self-reported oxygen use after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 339-345.

12. Valipour A, Herth FJ, Eberhardt R, Shah PL, Gupta A, Barry R et al. Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 190.

## **E5**

1. Abdul Aziz KA, Oey IF, Waller DA, Morgan MD, Steiner MC, Singh SJ. Lung volume reduction surgery: the first 200 operations in a UK centre; the benefits of a multidisciplinary strategy and minimally invasive approach. *Thorax* 2010; 65(Suppl 4): A137-A138.

2. André S, Correia JM, Cruz J, De Abreu MC. Emphysema and lung volume reduction surgery: a case report [Portugiesisch]. *Rev Port Pneumol* 2004; 10(2): 155-164.

3. Appleton S, Adams R, Porter S, Peacock M, Ruffin R. Sustained improvements in dyspnea and pulmonary function 3 to 5 years after lung volume reduction surgery. *Chest* 2003; 123(6): 1838-1846.

4. Armstrong HF, Dussault NE, Thirapatarapong W, Lemieux RS, Thomashow BM, Bartels MN. Ventilatory efficiency before and after lung volume reduction surgery. *Respir Care* 2015; 60(1): 63-71.

5. Ashino Y, Chida M, Suzuki S, Nasu G, Isogami K, Kubo H et al. Lung function after lobectomy in chronic pulmonary emphysema [Japanisch]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991; 39(9): 1752-1757.

6. Ayed AK, Al-Shawaf E. A survey of 150 video-assisted thoracoscopic procedures in Kuwait. *Med Princ Pract* 2004; 13(3): 159-163.

7. Bagley PH, Davis SM, O'Shea M, Coleman AM. Lung volume reduction surgery at a community hospital: program development and outcomes. *Chest* 1997; 111(6): 1552-1559.

8. Baysungur V, Tezel C, Ergene G, Sevilgen G, Okur E, Uskul B et al. The autologous pleural buttressing of staple lines in surgery for bullous lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38(6): 679-682.

9. 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* 23.12.2014 [Epub ahead of print].

10. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J, Lafontaine E, Leblanc P, Passerini L. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest* 2002; 121(6): 1898-1910.

11. Bellemare F, Couture J, Cordeau MP, Leblanc P, Lafontaine E. Anatomic landmarks to estimate the length of the diaphragm from chest radiographs: effects of emphysema and lung volume reduction surgery. *Chest* 2001; 120(2): 444-452.



12. Boley TM, Reid A, Manning B, Markwell S, Vassileva C, Hazelrigg S. Sternotomy or thoracoscopy: pain and postoperative complications after lung volume reduction surgery. *Chest* 2010; 138(4): 827A.
13. Boley TM, Reid AJ, Manning BT, Markwell SJ, Vassileva CM, Hazelrigg SR. Sternotomy or bilateral thoracoscopy: pain and postoperative complications after lung-volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(1): 14-18.
14. Brenner M, McKenna RJ Jr, Chen JC, Osann K, Powell L, Gelb AF et al. Survival following bilateral staple lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 115(2): 390-396.
15. Brochard L, Piquet J, Baldeyrou P, Lecocguic Y, Murciano D, Grenier P et al. Evaluation of the efficacy of the surgical treatment of panlobular emphysema [Französisch]. *Rev Mal Respir* 1986; 3(4): 187-194.
16. Cassart M, Hamacher J, Verbandt Y, Wildermuth S, Ritscher D, Russi EW et al. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1171-1175.
17. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1028-1032.
18. Champion JK, McKernan JB. Bilateral thoracoscopic stapled volume reduction for bullous vs diffuse emphysema. *Surg Endosc* 1998; 12(4): 338-341.
19. Choong CK, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Davis GE, Patterson GA et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1323-1331.
20. Chung SCS, Peters MJ, Chen S, Emmett L, Ing AJ. Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: a pilot study. *Respirology* 2010; 15(7): 1079-1083.
21. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(9): 791-798.
22. Dahan M, Salerin F, Berjaud J, Renella Coll J, Gaillard J. Value of hemodynamics in the surgical indications of emphysema [Französisch]. *Ann Chir* 1989; 43(8): 669-672.
23. Date H, Goto K, Souda R, Endou S, Aoe M, Yamashita M et al. Predictors of improvement in FEV1 (forced expiratory volume in 1s) after lung volume reduction surgery. *Surg Today* 2000; 30(4): 328-332.
24. Dauriat G, Mal H, Jebrak G, Brugière O, Castier Y, Camuset J et al. Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficient patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(2): 201-206.

25. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Moretti M, Mercadante E, Mohsen I et al. Bullectomy is comparable to lung volume reduction in patients with end-stage emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(3): 357-362.
26. Decker MR, Levenson GE, Jaoude WA, Maloney JD. Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(6): 2651-2658.e1.
27. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014; 69(11): 980-986.
28. Falk JA, Martin UJ, Scharf S, Criner GJ. Lung elastic recoil does not correlate with pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest* 2007; 132(5): 1476-1484.
29. Falkenstern-Ge RF, Ingerl H, Kohlhäufel M. Treatment of severe advanced emphysema with volume reduction using lung sealant: a case report of 2 patients. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013; 20(1): 58-62.
30. Fischel RJ, McKenna RJ Jr, Gelb A, Singh N, Brenner M. Insight on emphysema: the first 300 cases of surgical treatment. *West J Med* 1998; 169(2): 74-77.
31. Friscia ME, Zhu J, Kolff JW, Chen Z, Kaiser LR, Deutschman CS et al. Cytokine response is lower after lung volume reduction through bilateral thoracoscopy versus sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1): 252-256.
32. Gaissert HA, Trulock EP, Cooper JD, Sundaresan RS, Patterson GA. Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111(2): 296-306.
33. Ginsburg ME, Thomashow BM, Yip CK, DiMango AM, Maxfield RA, Bartels MN et al. Lung volume reduction surgery using the NETT selection criteria. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(5): 1556-1560.
34. Gompelmann D, Eberhardt R, Ernst A, Hopkins P, Egan J, Stanzel F et al. The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013; 86(4): 324-331.
35. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJF. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010; 80(5): 419-425.
36. Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, Snell G, Hopkins P, Baker K et al. Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012; 83(5): 400-406.
37. Goto Y, Kohzuki M, Meguro M, Kurosawa H. Long-term beneficial effects of lung volume reduction surgery on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 213(2): 157-166.

38. Grosse U, Hetzel J, Gundel L, Gatidis S, Syha R, Schabel C et al. Impact of endobronchial coiling for lung volume reduction on pulmonary volume and attenuation: preinterventional and postinterventional computed tomography-quantification using separate lobe measurements. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38(5): 779-785.
39. Hamacher J, Bloch KE, Stammberger U, Schmid RA, Laube I, Russi EW et al. Two years' outcome of lung volume reduction surgery in different morphologic emphysema types. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(5): 1792-1798.
40. Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, Ten Hacken NH, Slebos DJ. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* 2015; 20(2): 319-326.
41. Hazelrigg SR, Boley TM, Magee MJ, Lawyer CH, Henkle JQ. Comparison of staged thoracoscopy and median sternotomy for lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(4): 1134-1139.
42. Hernández-Gutiérrez JM, Nodal-Ortega J, Martínez-Alfonso MA, Torres-Peña R, Sarduy-Paneque M. Video-assisted thoracic surgery: applications and perspectives [Spanisch]. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2012; 71(3): 212-218.
43. Herth F, Nitschmann S. Lungenvolumenreduktion mittels Stent bei Lungenemphysem: Exhale-Airway-Stents-for-Emphysema-Studie (EASE). *Internist (Berl)* 2013; 54(3): 373-375.
44. Herth FJF, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4(4): 225-231.
45. Hida W, Kurosawa H, Ogawa H, Mizusawa A, Oikawa M, Ebihara S et al. Relief of dyspnea after lung volume reduction in patients with pulmonary emphysema [Japanisch]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1996; 34(Suppl): 169-171.
46. Hogg JC, Chu FSF, Tan WC, Sin DD, Patel SA, Pare PD et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5): 454-459.
47. Hooten WM, Karanikolas M, Swarm R, Huntoon MA. Postoperative pain management following bilateral lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33(5): 591-596.
48. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1346-1351.
49. Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T et al. Small, moderate, and large changes, and the minimum clinically important difference in the University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire. *COPD* 2014; 11(1): 26-32.

50. Iaitskii NA, Varlamov VV, Gorbunkov SD, Akopov AL, Chernyi SM, Lukina OV et al. Results of surgical treatment of generalized emphysema of the lungs [Russisch]. *Vestn Khir Im I I Grek* 2014; 173(2): 9-13.
51. Ingenito EP, Loring SH, Moy ML, Mentzer SJ, Swanson SJ, Reilly JJ. Physiological characterization of variability in response to lung volume reduction surgery. *J Appl Physiol* 2003; 94(1): 20-30.
52. Iwasaki A, Shirakusa T. Long-term outcomes and possibility of LVRS [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 2003; 61(12): 2200-2204.
53. Iwasaki A, Yosinaga Y, Kawahara K, Shirakusa T. Evaluation of lung volume reduction surgery (LVRS) based on long-term survival rate analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51(5): 277-282.
54. Jorgensen K, Houltz E, Westfelt U, Nilsson F, Schersten H, Ricksten SE. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124(5): 1863-1870.
55. Juan Samper G, Ramon Capilla M, Canto Armengod A, Lloret Perez T, Rubio Gomis E, Fontana Sanchis I et al. Body mass, dyspnea, and quality of life as success predictors in emphysema surgery for reduction of pulmonary volume [Spanisch]. *Rev Clin Esp* 2004; 204(12): 626-631.
56. Kaczka DW, Ingenito EP, Body SC, Duffy SE, Mentzer SJ, DeCamp MM et al. Inspiratory lung impedance in COPD: effects of PEEP and immediate impact of lung volume reduction surgery. *J Appl Physiol* 2001; 90(5): 1833-1841.
57. Kaiwa Y, Kurokawa Y. Lung volume reduction surgery for chronic pulmonary emphysema in elderly patients [Japanisch]. *Kyobu Geka* 2005; 58(8 Suppl): 709-713.
58. Keller CA, Naunheim KS, Osterloh J, Krucylak PE, Baudendistel L, McBride L et al. Hemodynamics and gas exchange after single lung transplantation and unilateral thoracoscopic lung reduction. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(2): 199-208.
59. Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, Kerstjens HA, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014; 88(2): 116-125.
60. Ko CY, Waters PF. Lung volume reduction surgery: a cost and outcomes comparison of sternotomy versus thoracoscopy. *Am Surg* 1998; 64(10): 1010-1013.
61. Kotloff RM, Tino G, Bavaria JE, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM et al. Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema: a comparison of median sternotomy and thoracoscopic approaches. *Chest* 1996; 110(6): 1399-1406.
62. Kotloff RM, Tino G, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM, Kaiser LR et al. Comparison of short-term functional outcomes following unilateral and bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113(4): 890-895.

63. Kushibe K, Kawaguchi T, Kimura M, Takahama M, Tojo T, Taniguchi S. Exercise capacity after lobectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(3): 398-401.
64. Lammi MR, Marchetti N, Barnett S, Criner GJ. Heterogeneity of lung volume reduction surgery outcomes in patients selected by use of evidence-based criteria. *Ann Thorac Surg* 2013; 95(6): 1905-1911.
65. Lederer DJ, Thomashow BM, Ginsburg ME, Austin JHM, Bartels MN, Yip CK et al. Lung-volume reduction surgery for pulmonary emphysema: improvement in body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after 1 year. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(6): 1434-1438.
66. Magnussen H, Kramer MR, Kirsten AM, Marquette C, Valipour A, Stanzel F et al. Effect of fissure integrity on lung volume reduction using a polymer sealant in advanced emphysema. *Thorax* 2012; 67(4): 302-308.
67. Malthaner RA, Miller JD. Lung volume reduction surgery: results of a Canadian pilot study. *Can J Surg* 2000; 43(5): 377-383.
68. Mattioli G, Buffa P, Granata C, Fratino G, Rossi G, Ivani G et al. Lung resection in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 1998; 13(1): 10-13.
69. McKenna RJ Jr, Brenner M, Fischel RJ, Gelb AF. Should lung volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1331-1338.
70. McKeough ZJ, Alison JA, Bayfield MS, Bye PTP. Supported and unsupported arm exercise capacity following lung volume reduction surgery: a pilot study. *Chron Respir Dis* 2005; 2(2): 59-65.
71. Mercer K, Follette D, Breslin E, Allen R, Hosono A, Volz B et al. Comparison of functional state between bilateral lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation: a six-month followup study. *Int J Surg Investig* 1999; 1(2): 139-147.
72. Meyers BF, Yusef RD, Guthrie TJ, Patterson GA, Lefrak SS, Davis GE et al. Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(3): 829-835.
73. Miao JB, Hou SC, Li H, Hu B, Wang TY. Clinical study of inflammatory factors in sputum induced early after lung volume reduction surgery. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(18): 1796-1799.
74. Miller JD, Malthaner RA, Goldsmith CH, Cox G, Higgins D, Stubbing D et al. Lung volume reduction for emphysema and the Canadian Lung Volume Reduction Surgery (CLVR) Project. *Can Respir J* 1999; 6(1): 26-32.
75. Mineo D, Ambrogi V, Frasca L, Cufari ME, Pompeo E, Mineo TC. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on glycolipidic hormones. *Chest* 2008; 134(1): 30-37.

76. Mineo D, Ambrogi V, Lauriola V, Pompeo E, Mineo TC. Recovery of body composition improves long-term outcomes after lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2010; 36(2): 408-416.
77. Mineo TC, Pompeo E. Long-term results of tailored lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Clin Ter* 2007; 158(2): 127-133.
78. Mineo TC, Pompeo E, Rogliani P, Villaschi S, Pistolese C, Simonetti G. Thoracoscopic reduction pneumoplasty for severe emphysema: do pleural adhesions affect outcome? *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47(5): 288-292.
79. Montresor E, Fichera M, Bertrand C, Abrescia F, Modena S, Briani F et al. Bullous emphysema of the lung (our experience) [Italienisch]. *Chir Ital* 1989; 41(4-6): 180-191.
80. Munro PE, Bailey MJ, Smith JA, Snell GI. Lung volume reduction surgery in Australia and New Zealand: six years on; registry report. *Chest* 2003; 124(4): 1443-1450.
81. Nathan SD, Edwards LB, Barnett SD, Ahmad S, Burton NA. Outcomes of COPD lung transplant recipients after lung volume reduction surgery. *Chest* 2004; 126(5): 1569-1574.
82. Naunheim KS, Hazelrigg SR, Kaiser LR, Keenan RJ, Bavaria JE, Landreneau RJ et al. Risk analysis for thoracoscopic lung volume reduction: a multi-institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(6): 673-679.
83. Naunheim KS, Kaiser LR, Bavaria JE, Hazelrigg SR, Magee MJ, Landreneau RJ et al. Long-term survival after thoracoscopic lung volume reduction: a multiinstitutional review. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2026-2031.
84. O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Criner GJ. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115(1): 75-84.
85. Oey IF, Lau K, Waller D. An initial experience with a synthetic self-adhesive patch (tissuepatch3) in video-assisted thoracoscopic lung volume reduction surgery (VAT LVRS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(Suppl 1): S12.
86. Oey IF, Morgan MDL, Spyt TJ, Waller DA. Staged bilateral lung volume reduction surgery: the benefits of a patient-led strategy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 846-852.
87. Oey IF, Waller DA, Bal S, Singh SJ, Spyt TJ, Morgan MDL. Lung volume reduction surgery: a comparison of the long term outcome of unilateral vs. bilateral approaches. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(4): 610-614.
88. Ono M, Shindo G, Yagyuu K, Furuse A, Teramoto N, Fukuchi Y. Successful surgical repair of emphysematous giant bullae of the elderly with severely depressed pulmonary function [Japanisch]. *Kyobu Geka* 1993; 46(13): 1166-1169.
89. Orre L, Ivert T. Lung volume reduction surgery must be performed on strict indications, Swedish experiences confirm report on negative results in some patients [Schwedisch]. *Lakartidningen* 2002; 99(43): 4271-4273.

90. Palla A, Desideri M, Rossi G, Bardi G, Mazzantini D, Mussi A et al. Elective surgery for giant bullous emphysema: a 5-year clinical and functional follow-up. *Chest* 2005; 128(4): 2043-2050.
91. Pompeo E, Mineo TC. Awake thoracoscopic bullaplasty. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(Suppl 1): S26.
92. Pompeo E, Mineo TC. Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anaesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(Suppl 2): S73.
93. Pompeo E, Mineo TC. Long-term outcome of staged versus one-stage bilateral thoracoscopic reduction pneumoplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(4): 627-633.
94. Pompeo E, Mineo TC. Two-year improvement in multidimensional body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after nonresectional lung volume reduction surgery in awake patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(6): 1862-1869.
95. Pompeo E, Tacconi F, Frasca L, Mineo TC. Awake thoracoscopic bullaplasty. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(6): 1012-1017.
96. Pompeo E, Tacconi F, Mineo TC. Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(4): e51-e58.
97. Porter SH, Ruffin RE, Pfitzner J, Peacock M, Southcott AM, Homan S. Videoscopic lung volume reduction surgery in an Australian public teaching hospital. *Aust N Z J Med* 2000; 30(2): 202-208.
98. Provencher S, Deslauriers J. Late complication of bovine pericardium patches used for lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(6): 1059-1061.
99. Puc MM, Sonnad SS, Shrager JB. Early outcomes after bilateral thoracoscopy versus median sternotomy for lung volume reduction. *Innovations (Phila)* 2010; 5(2): 97-102.
100. Refaely Y, Dransfield M, Kramer MR, Gotfried M, Leeds W, McLennan G et al. Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 20-27.
101. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest* 2007; 131(4): 1108-1113.
102. Roviario GC, Varoli F, Vergani C, Maciocco M. State of the art in thoracoscopic surgery: a personal experience of 2000 videothoracoscopic procedures and an overview of the literature. *Surg Endosc* 2002; 16(6): 881-892.
103. Senbaklavaci O, Wisser W, Jandrasits O, Ozpeker C, Wolner E, Klepetko W. Ergebnisse der lungenvolumenreduzierenden Operation bei diffusem Lungenemphysem. *Chirurg* 1999; 70(8): 909-914.

104. Serna DL, Brenner M, Osann KE, McKenna RJ Jr, Chen JC, Fischel RJ et al. Survival after unilateral versus bilateral lung volume reduction surgery for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(6): 1101-1109.
105. Sexton P, Garrett JE, Rankin N, Anderson G. Endoscopic lung volume reduction effectively treats acute respiratory failure secondary to bullous emphysema. *Respirology* 2010; 15(7): 1141-1145.
106. Sharafkhaneh A, Goodnight-White S, Officer TM, Rodarte JR, Boriek AM. Altered thoracic gas compression contributes to improvement in spirometry with lung volume reduction surgery. *Thorax* 2005; 60(4): 288-292.
107. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJF, Kerstjens HAM. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142(3): 574-582.
108. Soon SY, Saidi G, Ong MLH, Syed A, Codispoti M, Walker WS. Sequential VATS lung volume reduction surgery: prolongation of benefits derived after the initial operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(1): 149-153.
109. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009; 19(2): 247-253.
110. Sugi K, Kaneda Y, Murakami T, Esato K. The outcome of volume reduction surgery according to the underlying type of emphysema. *Surg Today* 2001; 31(7): 580-585.
111. Tacconi F, Pompeo E, Mineo TC. Duration of air leak is reduced after awake nonresectional lung volume reduction surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(5): 822-828.
112. Teschler H, Stamatis G. NETT bestätigt klare Überlebensvorteile durch Lungenvolumenreduktion beim apikal betonten Emphysem mit eingeschränkter Belastungskapazität. *Pneumologie* 2003; 57(7): 361-362.
113. Thomas P, Massard G, Porte H, Doddoli C, Ducrocq X, Conti M. A new bioabsorbable sleeve for lung staple-line reinforcement (FOREseal): report of a three-center phase II clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(6): 880-885.
114. Travaline JM, Furukawa S, Kuzma AM, O'Brien GM, Criner GJ. Bilateral apical vs nonapical stapling resection during lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 114(4): 981-987.
115. Tutic M, Ullrich E, Kestenholz P, Opitz I, Russi EW, Weder W. Risk of lung volume reduction surgery in an established program. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13(Suppl 1): S57.
116. Vaughan P, Oey IF, Steiner MC, Morgan MDL, Waller DA. A prospective analysis of the inter-relationship between lung volume reduction surgery and body mass index. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(6): 839-842.



117. Vejlsted H, Halkier E. Surgical improvement of patients with pulmonary insufficiency due to localized bullous emphysema or giant cysts. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33(6): 335-336.
118. Wakabayashi A. Unilateral thoracoscopic laser pneumoplasty of diffuse bullous emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5(4): 833-850.
119. Weder W, Tutic M, Lardinois D, Jungraithmayr W, Hillinger S, Russi EW et al. Persistent benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(1): 229-236.
120. Weinstein MS, Martin UJ, Crookshank AD, Chatila W, Vance GB, Gaughan JP et al. Mortality and functional performance in severe emphysema after lung volume reduction or transplant. *COPD* 2007; 4(1): 15-22.
121. Wilkens H, Demertzis S, König J, Leitnaker CK, Schäfers HJ, Sybrecht GW. Lung volume reduction surgery versus conservative treatment in severe emphysema. *Eur Respir J* 2000; 16(6): 1043-1049.
122. Wisser W, Senbaklavaci O, Ozpeker C, Ploner M, Wanke T, Tschernko E et al. Is long-term functional outcome after lung volume reduction surgery predictable? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(6): 666-672.
123. Wisser W, Tschernko E, Senbaklavaci O, Kontrus M, Wanke T, Wolner E et al. Functional improvement after volume reduction: sternotomy versus videoendoscopic approach. *Ann Thorac Surg* 1997; 63(3): 822-827.
124. Young J, Fry-Smith A, Hyde C. Lung volume reduction surgery (LVRS) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with underlying severe emphysema. *Thorax* 1999; 54(9): 779-789.

## E6

1. Amin S, Abrazado M, Storer T, Cooper CB. Changes in dynamic hyperinflation and dead space ventilation after bronchial valve placement. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): A3579.
2. Armstrong HF, Dussault NE, Thirapatarapong W, Bartels MN. Does lung volume reduction surgery improve ventilatory efficiency? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1): A4321.
3. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical. A systematic review of lung volume reduction surgery. Stepney: ASERNIP -S; 1999.
4. Babidge W. A systematic review of lung volume reduction surgery (update and re-appraisal). Stepney: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical; 2000.

5. Bartels MN, Gerardo RE, Layton AM, Downey JA, Demeersman RE. Effects on ventilation of lung volume reduction surgery in emphysema. *FASEB J* 2009; 23(Suppl): 955.10.
6. Benzo R, Heinzer R, Kaplan R, Martinez F, Wise R, Make B et al. Effect of lung volume reduction surgery (LVRS) on the decline of health related quality of life (HRQL). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 2(Abstract Issue): A812.
7. Coxson HO, Springmeyer S, Nader DA, Elstad MR, Chan A, Gonzalez X. Bronchial valve treatment of emphysema: lung volume reduction in a double-blind randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(1): A2903.
8. Daies MG, Koyama H, Hensel DM, Pastorino U, Pepper J, Goldstraw P et al. Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema: results of a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A585.
9. Dolmage TE, Goldstein RS, Todd TR, Guyatt G, Rooy S, Krip B et al. The influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on exercise in patients with COPD [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
10. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heußel CP, Herth FJF. Unilateral vs. bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema: a comparative randomised case study [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
11. Elstad MR, Nader D, Ninane V, Gonzalez X, Springmeyer SC. Bronchial valve treatment of emphysema-reducing pneumothorax by allowing collateral ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5856.
12. Ernst A, Herth FJ, McLennan G, Kovitz KL, Marquette C, Goldin J. Contribution of technical success of valve placement to functional outcome in endobronchial lung volume reduction [Poster]. American Thoracic Society International Conference; 16.-21.05.2008; Toronto, Kanada.
13. Ferrer NB, Marmay AJ, Gaughan JP, DeCamp M, Krasna M, Mosenifar Z. Changes in respiratory muscle strength after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5422.
14. Goldstein RS, Todd TRJ, Keshavjee S, Dolmage TE, Rooy S, Guyatt GH et al. The influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
15. Goldstraw P, Davies MG, Koyama H, Hansell DM, Bott J, Argent P et al. Lung volume reduction surgery in pulmonary emphysema: results of a randomised, controlled trial. *Thorax* 1999; 54(Suppl 3): A4.

16. Goodnight White S, Jones JW, Baaklini WA, Soltero E, Smithwick P, Sharafkhaneh A et al. Lung volume reduction surgery (LVRS) in patients with severe emphysema: 1 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A486.
17. Herth FJ, Marquette C, Ernst A, Gasparini S, Valipour A, Criner GJ et al. Endobronchial valves for emphysema palliation trial: the Euro vent trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): A1566.
18. Hopkins P, Chambers D, Carle A, Holsworth L, Westall G, Snell G. Vapor trial: 12 months efficacy and safety following endoscopic thermal vapor ablation (intervaportm) for heterogeneous emphysema. *Respirology* 2012; 17(Suppl 1): 15.
19. Hopkins P, Lowe N, Chambers D, Williams T, Westall G, Carle A. The vapor dose effect of bronchoscopic thermal vapor ablation in patients with upper lobe predominant emphysema. *Respirology* 2011; 16(Suppl s1): 14.
20. Institute for Clinical Systems Improvement. Lung volume reduction surgery for emphysema. Bloomington: ICSI; 2003.
21. Kim V, Criner G, Chatila W, Martin U, Krachman S. Effects of lung volume reduction surgery (LVRS) on the correlation between awake gas exchange and nocturnal oxygenation in patients with severe emphysema [Poster]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.
22. Kretschman D, Kim V, DeCamp M, Gaughan J, Criner GJ. Improved ventilatory efficiency (VE/VCO<sub>2</sub>) after LVRS is associated with weight gain. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5176.
23. Lopez-Porras M, Congregado M, Moreno-Merino S, Trivino A, Cozar F, Gallardo G et al. Comparative study of staple-line buttress in preventing air leaks. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(Suppl 1): S30.
24. Martinez FJ, Andrel A, Benditt J, Naunheim K, Criner G, Make B et al. Six month change in modified BODE (mBODE) predicts mortality after lung volume reduction surgery (LVRS). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(Abstract Issue): A118.
25. Martinez FJ, Andrel A, Benditt J, Naunheim K, Make B, Criner G et al. Change in modified BODE (mBODE) in severe emphysema patients treated medically or with lung volume reduction surgery (LVRS). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(Abstract Issue): A119.
26. McKeough ZJ, Alison JA, Bye PT, Bayfield MS. The effect of lung volume reduction surgery (LVRS) on arm exercise capacity and resting energy expenditure [Poster]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA.
27. Mysore S, Tiong LU, Carson KV, Hensley MJ, Smith BJ, Davies H. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema: a Cochrane meta-analysis. *Respirology* 2013; 18(Suppl s2): 19.

28. Ninane V. European multicenter blinded and randomized study design to evaluate the effectiveness of bronchoscopic airway valve placement for the treatment of advanced emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30(Suppl 51): 106s.
29. Ninane V, Bezzi M, Geltner C, Gottlieb J, Seijo L, Munavvar M et al. The European multicenter, single blinded and randomized study of bronchial valves for the treatment of advanced emphysema: procedural results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5164.
30. Ninane V, Bezzi M, Geltner C, Gottlieb J, Seijo L, Munavvar M et al. Initial safety evaluation of a European multicenter, single blinded and randomized study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A1498.
31. Ninane V, Geltner C, Gottlieb J, Welte T, Rosell A, Seijo L et al. Update on the European multicenter, blinded and randomized study of bronchoscopic placement of valves for the treatment of severe emphysema [Poster]. *European Respiratory Society Annual Congress*; 04.-08.10.2008; Berlin, Deutschland.
32. Ramsey SD, Kaplan RM, Schwartz JS. Economic analysis of lung volume reduction surgery as part of the national emphysema treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A786.
33. Robbins HY, Bulman WA, Jellen PA, Brogan FL, Ginsburg ME, Sonett J. Improved outcomes after lung volume reduction after NETT. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(1): A5417.
34. Slebos DJ, Shah PL, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K, Russell ME et al. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: CT analysis shows stent-based regional changes mediate early benefit & later loss [Poster]. *European Respiratory Society Annual Congress*; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
35. Slebos DJ, Shah PL, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K, Russell ME et al. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: proof of initial bronchoscopic lung volume reduction [Poster]. *European Respiratory Society Annual Congress*; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
36. Stanzel F, Gesierich W, Hetzel M, Deslee G, Kessler R, Witt C et al. 12-month effectiveness data in 85 patients treated bilaterally with LVRC. *Chest* 2012; 142(4 Suppl 1): 743A.
37. Stein K. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. London: Bazian; 2002.
38. Sybrecht GW, Shah P, Slebos DJ, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K. Exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: safety and procedural outcomes for airway bypass [Poster]. *European Respiratory Society Annual Congress*; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.

39. Sybrecht GW, Shah P, Slebos DJ, Cardoso PFG, Levine B, Voelker K. First release of EASE (Exhale Airway Stents for Emphysema) randomized trial of airway bypass in homogeneous emphysema [Poster]. European Respiratory Society Annual Congress; 18.-22.09.2010; Barcelona, Spanien.
40. Voelker KG, Horiuchi TK, Ferreira GJ, Morgan KJ, Olajide A. Airway bypass for severe homogenous emphysema: initial experience in one U.S. center. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(Meeting Abstracts): A4390.
41. Washko GR, Abu Hijleh MA, Berkowitz D, Bezzi M, Bhatt SP, Cases E. Results of the ASPIRE endoscopic lung volume reduction trial at study termination. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(1): A6562.
42. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Reilly JJ. The effect of lung volume reduction surgery on acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Poster]. American Thoracic Society 103rd International Conference; 18.-23.05.2007; San Francisco, USA.
43. Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Caudhuri R, Singh S, Bicknell S. 6 and 12 month outcomes following RePneu bronchoscopic lung volume reduction coil treatment. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 464s.
44. Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Chaudhuri R, Bicknell S, Hopkinson N et al. Randomized controlled trial of RePneu endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET). *Chest* 2012; 142(4 Suppl 1): 1024A.
45. Zoumot Z, Kemp S, Chaudhuri R, Caneja C, Bicknell S, Hopkinson N et al. Outcomes of the RePneu endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (reset) trial. *Thorax* 2012; 67(Suppl 2): A27-A28.
46. Zoumot Z, Kemp SV, Caneja C, Hopkinson NS, Singh S, Shah PL. Preliminary medium-term follow-up data from a single centre experience of a randomised controlled crossover study of the lung volume reduction coils. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(1): A3583.

## **E7**

1. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118(3): 518-528.
2. Benzo R, Farrell MH, Chang CCH, Martinez FJ, Kaplan R, Reilly J et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(3): 239-246.
3. Blough DK, Ramsey S, Sullivan SD, Yusen R. The impact of using different imputation methods for missing quality of life scores on the estimation of the cost-effectiveness of lung-volume-reduction surgery. *Health Econ* 2009; 18(1): 91-101.
4. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciruba FC, Decamp MM et al. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 937-946.

5. Chandra D, Wise RA, Kulkarni HS, Benzo RP, Criner G, Make B et al. Optimizing the 6-min walk test as a measure of exercise capacity in COPD. *Chest* 2012; 142(6): 1545-1552.
6. Criner GJ, Scharf SM, Falk JA, Gaughan JP, Sternberg AL, Patel NB et al. Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 253-260.
7. Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 393-405.
8. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, Krasna MJ, Wood DE, Meli YM et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 197-206.
9. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, Make BJ, Sciruba FC, McCormack MC et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2008; 134(3): 497-506.
10. Edwards MA, Hazelrigg S, Naunheim KS. The National Emphysema Treatment Trial: summary and update. *Thorac Surg Clin* 2009; 19(2): 169-185.
11. Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, Make BJ, Emery CF, Diaz PT et al. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2345-2353.
12. Hensley M, Coughlan JL, Gibson P. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001001.
13. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Erratum: "Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis" (*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 481-491). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 685.
14. Kaplan RM, Ries AL, Reilly J, Mohsenifar Z. Measurement of health-related quality of life in the national emphysema treatment trial. *Chest* 2004; 126(3): 781-789.
15. Kaplan RM, Sun Q, Naunheim KS, Ries AL. Long-term follow-up of high-risk patients in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(5): 1782-1789.
16. Kaplan RM, Sun Q, Ries AL. Quality of well-being outcomes in the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2015; 147(2): 377-387.
17. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM Jr, Criner GJ. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(11): 1109-1116.

18. Leroy S, Marquette CH. VENT: international study of bronchoscopic lung volume reduction as a palliative treatment for emphysema [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2004; 21(6 Pt 1): 1144-1152.
19. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Bollero P, Mineo D, Nofroni I. Body weight and nutritional changes after reduction pneumoplasty for severe emphysema: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124(4): 660-667.
20. Mohsenifar Z, Lee SM, Diaz P, Criner G, Scirba F, Ginsburg M et al. Single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a predictor of PaO<sub>2</sub>, maximum work rate, and walking distance in patients with emphysema. *Chest* 2003; 123(5): 1394-1400.
21. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the national emphysema treatment trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Cardpulm Rehabil* 2000; 20(1): 24-36.
22. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, DeCamp MM Jr, Ginsburg ME, McKenna RJ Jr et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(1): 43-53.
23. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(4): 784-790.
24. Sanchez PG, Kucharczuk JC, Su S, Kaiser LR, Cooper JD. National Emphysema Treatment Trial redux: accentuating the positive. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(3): 564-572.
25. Sutherland ER, Make BJ. Maximum exercise as an outcome in COPD: minimal clinically important difference. *COPD* 2005; 2(1): 137-141.
26. Valipour A, Herth FJF, Burghuber OC, Criner G, Vergnon JM, Goldin J et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 387-396.
27. Washko GR, Martinez FJ, Hoffman EA, Loring SH, Estepar RSJ, Diaz AA et al. Physiological and computed tomographic predictors of outcome from lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(5): 494-500.
28. Zoumot Z, Kemp SV, Singh S, Bicknell SR, McNulty WH, Hopkinson NS et al. Endobronchial coils for severe emphysema are effective up to 12 months following treatment: medium term and cross-over results from a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122656.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen**

##### **E5**

1. Bloch KE, Georgescu CL, Russi EW, Weder W. Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(5): 845-854.
2. Brantigan OC. The surgical treatment of pulmonary emphysema. *W V Med J* 1954; (5): 283-285.
3. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, Polkey MI, Dusmet M, Lim E et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med* 2014; 14(2): 122-127.
4. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(5): 1319-1329.
5. Fiorelli A, Petrillo M, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Frongillo E, De Felice A et al. Quantitative assessment of emphysematous parenchyma using multidetector-row computed tomography in patients scheduled for endobronchial treatment with one-way valves/dagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 19(2): 246-255.
6. Gelb AF, Zamel N, McKenna RJ Jr, Brenner M. Mechanism of short-term improvement in lung function after emphysema resection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 945-951.
7. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19(4): 524-530.
8. Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, Valipour A, Ernst A, Criner GJ et al. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014; 87(6): 485-491.
9. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1259-1266.
10. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 302-308.
11. Herth FJ, Ernst A, Baker KM, Egan JJ, Gotfried MH, Hopkins P et al. Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 397-405.



12. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal). *Respiration* 2011; 82(1): 36-45.
13. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ et al. Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration* 2014; 88(1): 52-60.
14. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest* 2012; 142(5): 1111-1117.
15. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema. *Chest* 2013; 144(5): 1677-1680.
16. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1984-1990.
17. Mineo TC, Pompeo E, Mineo D, Ambrogi V, Ciarapica D, Polito A. Resting energy expenditure and metabolic changes after lung volume reduction surgery for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(4): 1205-1211.
18. National Institute for Clinical Excellence. Lung volume reduction surgery for advanced emphysema: understanding NICE guidance; information for people considering the procedure, and for the public; information from Interventional Procedure Guidance 114. London: NICE; 2005. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg114/resources/lung-reduction-volume-surgery-for-advanced-emphysema-304015645>.
19. Park TS, Hong Y, Lee JS, Lee SM, Seo JB, Oh YM et al. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valves in patients with heterogeneous emphysema: report on the first Asian cases. *J Korean Med Sci* 2014; 29(10): 1404-1410.
20. Pertl D, Eisenmann A, Holzer U, Renner AT, Valipour A. Effectiveness and efficacy of minimally invasive lung volume reduction surgery for emphysema. *GMS Health Technol Assess* 2014; 10: Doc01.
21. Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J III, Ferson PF et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1095-1099.
22. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1326-1333.

23. Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, Thomson KR, Kalff V, Smith JA et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003; 124(3): 1073-1080.
24. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 1993-1998.
25. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna RJ Jr, Ost DE et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79(3): 222-233.
26. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003; 361(9361): 931-933.
27. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De GT, D'Andrilli A et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39(5): 1084-1089.
28. Venuta F, De GT, Rendina EA, Ciccone AM, Diso D, Perrone A et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(2): 411-416.
29. Votruba J, Collins J, Herth FJ. Successful treatment of ventilator dependent emphysema with Chartis treatment planning and endobronchial valves. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2(8): 285-287.

## **E6**

1. Davey C, Zoumot Z, McNulty W, Jordan S, Carr DH, Rubens M et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (BeLieVeR- HIFi). *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): Abstract 1773.
2. Deslee G, Blaas S, Gesierich W, Herth F, Hetzel J, Marquette CH et al. Lung volume reduction coil (LVRC) treatment is safe and effective in heterogeneous and homogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2013; 42(Suppl 57): 2289.
3. Gesierich W, Kraft M, Behr J. Pneumothorax in treatment of severe emphysema with endobronchial valves. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P3703.
4. Gompelmann D, Eberhardt R, Goldin J, Slebos DJ, Gesierich W, Pfeifer M et al. Endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Coil-Implantation bei Patienten mit schwerem heterogenem Lungenemphysem und inkompletten Fissuren: eine retrospektive Analyse. *Pneumologie* 2012; 66(Suppl 1): 428.
5. Gompelmann D, Herth FJ, Heussel CP, Hoffman H, Dienemann H, Eberhard R. Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie. *Pneumologie* 2014; 68(Suppl 1): V454.

6. Herth F, Raffy P, Schuhmann M, Oguz I, Gompelmann D, Eberhardt R. CT predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment: comparison with chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(Meeting Abstracts): A2432.
7. Herth FJ, Eberhard R, Ernst A, Snell G, Ficker JH, Wagner M et al. The efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) in patients with upper lobe emphysema: the impact of heterogeneity of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(Meeting Abstracts): A5167.
8. Hetzel M, Bartscher E, Merk T, Muradov A, Willems P, Veitshans S et al. Reversibilität der Implantation von RePneu Coils. *Pneumologie* 2013; 67(Suppl 1): 314.
9. Hopkins P, Herth F, Snell G, Baker K, Witt C, Gotfried M et al. Associations among one-year efficacy outcomes following endoscopic thermal vapor ablation (InterVaporT) for heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 40(Suppl 56): 4725.
10. Hornemann K, Gompelmann D, Herth F, Heussel CP, Hoffman H, Eberhardt R. Lung volume reduction surgery (LVRS) after endoscopic lung volume reduction (ELVR) in severe emphysema: a case series. *Eur Respir J* 2012; 40(Suppl 56): 2945.
11. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Kaukel P, Heussel CP et al. Severe heterogeneous emphysema treated unilaterally with endobronchial coils in patients with bilaterally incomplete fissures: aiming for long lasting endoscopic lung volume reduction (ELVR); is effectiveness sustained at one year follow-up? *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P3706.
12. Marchetti N, Krahnke J, Kaufman T, Chandra D, Herth F, Shah PL et al. Treatment of advanced homogenous emphysema with endobronchial coils compared to NETT subjects who received LVRS or medical therapy. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): 4638.
13. McNulty W, Zoumot Z, Kemp S, Caneja C, Shah PL. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation (BIABI) for the treatment of severe bullous emphysema. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): 1776.

## **E7**

1. Pietzsch JB, Garner A, Herth FJ. Cost-effectiveness of endobronchial valve therapy for severe emphysema: a model-based projection based on the VENT study. *Respiration* 2014; 88(5): 389-398.

## A7 Zusammenfassende Dokumentation der Autorenanfragen

Tabelle 195: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie / systematische Übersicht	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Eberhardt 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wieviele Patienten in der Gruppe mit bilateraler BLVR mit Ventilen verbesserten sich um &gt; 1 Punkt beim mMRC beziehungsweise &gt; 8 Punkte beim SGRQ?</li> </ul>	ja	Zusendung der Daten
Fishman 2003 (NETT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bitte um Studienprotokoll und vollständigen Studienbericht</li> </ul>	nein	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie wurde gewährleistet, dass die Behandlungszuteilung verdeckt war?</li> </ul>	ja	Die Behandlungszuteilung war in einer Software verschlüsselt und wurde erst nach Feststellung der Eignung des jeweiligen Patienten offengelegt.
Miller 2006 (CLVR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie wurden die qualitätsadjustierten Werte berechnet?</li> </ul>	nein	-
NTR2876 (STELVIO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden?</li> </ul>	ja	Zusendung eines Abstracts mit Ergebnissen und der Information, dass das Manuskript mit den Ergebnissen der Studie zur Veröffentlichung eingereicht wurde
NCT01457833	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden?</li> </ul>	ja	Das Follow-up ist noch nicht erreicht, weshalb noch keine Daten vorliegen.
Goodnight 2001/ NCT00018525	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Vollpublikation der Studie Goodnight 2001 gerechnet werden?</li> <li>Handelt es sich bei Goodnight 2001 und NCT00018525 um die gleiche Studie?</li> </ul>	nein	-
Tiong 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aus welcher NETT-Publikation wurde geschlossen, dass die Behandlungszuteilung der NETT adäquat war?</li> </ul>	nein	-
NCT01528267	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wann kann mit einer Publikation der Ergebnisse gerechnet werden?</li> </ul>	nein	-
<p>BLVR: bronchoskopische Lungenvolumenreduktion; CLVR: Canadian Lung Volume Reduction; NETT: National Emphysema Treatment Trial; mMRC: modified Medical Research Council; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire</p>			

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2015 April 10

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [127] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [127] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Lung Emphysema/
2	Emphysema/
3	emphysema*.ti,ab.
4	or/1-3
5	Lung Resection/
6	Bronchoscopy/
7	Thorax Surgery/
8	Lung Emphysema/su, th
9	Emphysema/su, th
10	Drug Eluting Stent/
11	(lung* adj3 reduction*).ti,ab.
12	bronchoscop*.ti,ab.
13	or/5-12
14	"lung volume reduction*".ti.
15	(random* or double-blind*).tw.
16	placebo*.mp.
17	or/15-16
18	meta analysis*.mp.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	(4 and 13) or 14
23	22 and (17 or 21)
24	23 not MEDLINE*.cr.

## 2. MEDLINE

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to April Week 1 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 10, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 10, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [127] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [128] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Pulmonary Emphysema/
2	*Emphysema/
3	emphysema*.ti,ab.
4	or/1-3
5	Pneumonectomy/
6	Bronchoscopy/
7	Thoracic Surgery, Video-Assisted/
8	*Pulmonary Emphysema/su, th
9	*Emphysema/su, th
10	*Drug-Eluting Stents/
11	*"Prostheses and Implants"/
12	(lung* adj3 reduction*).ti,ab.
13	bronchoscop*.ti,ab.
14	or/5-13
15	"lung volume reduction*".ti.
16	randomized controlled trial.pt.
17	controlled clinical trial.pt.
18	randomized.ab.
19	placebo.ab.
20	drug therapy.fs.
21	randomly.ab.
22	trial.ab.
23	groups.ab.
24	or/16-23

#	Searches
25	exp animals/ not humans.sh.
26	24 not 25
27	meta analysis.mp.pt.
28	search*.tw.
29	review.pt.
30	or/27-29
31	or/26,30
32	(4 and 14) or 15
33	and/31-32

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search emphysema*[tiab]
#2	Search (lung*[tiab] AND reduction*[tiab])
#3	Search bronchoscop*[tiab]
#4	Search "lung volume reduction*" [ti]
#5	Search (#1 AND (#2 OR #3)) OR #4
#6	Search #5 not medline[sb]
#7	Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti]
#8	Search search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab]
#9	Search #6 AND (#7 OR #8)

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 2 of 4 April 2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] this term only
#2	MeSH descriptor: [Emphysema] this term only
#3	emphysema*:ti,ab
#4	emphysema*
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	MeSH descriptor: [Pneumonectomy] this term only
#8	MeSH descriptor: [Bronchoscopy] this term only
#9	MeSH descriptor: [Thoracic Surgery, Video-Assisted] this term only
#10	MeSH descriptor: [Pulmonary Emphysema] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
#11	MeSH descriptor: [Emphysema] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU, Therapy - TH]
#12	MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] this term only
#13	MeSH descriptor: [Prostheses and Implants] this term only
#14	(lung* near/3 reduction*):ti,ab
#15	bronchoscop*:ti,ab
#16	(lung* near/3 reduction*)
#17	bronchoscop*
#18	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #16 or #17
#20	“lung volume reduction”:ti
#21	(#5 and #18) or #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#22	(#6 and #19) or #20 in Other Reviews and Technology Assessments



## A8.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
emphysema AND ("lung volume reduction" OR valve OR "Drug-Eluting Stent" OR aeriseal)

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
emphysema AND lung volume reduction
emphysema AND valve
emphysema AND Drug Eluting Stent
emphysema AND aeriseal