

| | |
|------------------|---|
| Onderwerp: | Standpunt endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij emfyseem. |
| Samenvatting: | <p>In dit standpunt beoordeelt het CVZ of endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij emfyseem onder de te verzekeren prestaties valt.</p> <p>In het kader van het onderhoud van de diagnose-behandelcombinatie (DBC-)systematiek is niet altijd duidelijk of een innovatieve interventie tot de te verzekeren prestaties van de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet behoort. Een dergelijke onduidelijkheid is aan de orde bij de interventie BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem.</p> <p>De centrale vraag is of BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie valt onder de te verzekeren prestaties. Het antwoord op deze vraag is dat de thans beschikbare literatuur aantoont dat BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem geen klinisch relevante effectieve behandeling is voor het merendeel van de patiënten. De behandeling kan niet als effectief worden beschouwd. Om die reden valt deze indicatie-interventiecombinatie niet onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Daarom kan deze indicatie-interventiecombinatie niet verstrekt danwel vergoed worden ten laste van de basisverzekering van de Zvw. De resultaten lijken veelbelovend voor een subgroep van patiënten. Hier vindt nu onderzoek naar plaats. Indien deze resultaten positief zijn kan het CVZ zijn standpunt heroverwegen. Een door de beroepsgroep op te stellen indicatie-behandelprotocol is van belang voor de juiste uitvoering in de praktijk.</p> |
| Soort uitspraak: | SpZ = standpunt Zvw |
| Datum: | Vastgesteld op 21 december 2012 |
| Uitgebracht aan: | DBC-Onderhoud NVT NVALT ZN NPCF |
| Zorgvorm: | Medisch specialistische zorg |

Onderstaand de volledige tekst.

Standpunt endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij emfyseem

Uitgave College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Documentnummer 2012134257

Afdeling ZORG-ZA

Auteur mw. J.M. Latta

Telefoonnummer Tel. (020) 797 85 55

Inhoud:

pag.

| | |
|---|--|
| | Samenvatting |
| 1 | 1. Inleiding |
| 1 | 1.a. Aanleiding |
| 1 | 1.b. Centrale vraag |
| 1 | 1.c. Leeswijzer |
| 2 | 2. Wanneer valt een zorgvorm onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordeelt het CVZ dit? |
| 2 | 2.a. Wat zijn de criteria? |
| 2 | 2.b. Hoe toetst het CVZ? |
| 3 | 3. Voldoet de zorgvorm aan de criteria? |
| 3 | 3.a. Voldoet endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij emfyseem aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk? |
| 4 | 3.b. Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk |
| 5 | 4. Conclusie over te verzekeren zorg: standpunt |
| 6 | 5. Consequenties voor de praktijk |
| 7 | 6. Besluit CVZ |

Bijlage(n)

1. Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij emfyseem.

Samenvatting

In dit standpunt beoordeelt het CVZ of de endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij emfyseem onder de te verzekeren prestaties valt.

In het kader van het onderhoud van de diagnose-behandelcombinatie (DBC-)systematiek is niet altijd duidelijk of een innovatieve interventie tot de te verzekeren prestaties van de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet behoort. Een dergelijke onduidelijkheid is aan de orde bij de interventie BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem.

De centrale vraag is of BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie-interventiecombinatie valt onder de te verzekeren prestaties.

Het antwoord op deze vraag is dat de thans beschikbare literatuur aantoont dat BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem geen klinisch relevante effectieve behandeling is voor het merendeel van de patiënten. De behandeling kan niet als effectief worden beschouwd. Om die reden valt deze indicatie-interventiecombinatie niet onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Daarom kan deze indicatie-interventiecombinatie niet verstrekt danwel vergoed worden ten laste van de basisverzekering van de Zvw.

De resultaten lijken veelbelovend voor een subgroep van patiënten. Hier vindt nu onderzoek naar plaats. Indien deze resultaten positief zijn kan het CVZ zijn standpunt heroverwegen. Een door de beroepsgroep op te stellen indicatie-behandelprotocol is van belang voor de juiste uitvoering in de praktijk.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

In het kader van het onderhoud van de diagnose-behandelcombinatie (DBC)-systematiek is niet altijd duidelijk of een innovatieve interventie behoort tot de te verzekeren prestaties van de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet. Een innovatieve interventie is de endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij emfyseem. Het CVZ is verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een interventie behoort tot de te verzekeren prestaties (basisverzekering).

1.b. Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk en daarmee of deze indicatie- interventiecombinatie valt onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg.

1.c. Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de algemene criteria waar een interventie aan moet voldoen om onder de basisverzekering te vallen. In hoofdstuk 3 is uitgelegd dat de behoefte aan behandeling van COPD een te verzekeren risico is. Daarna wordt besproken of BLVR middels éénrichtingskleppen voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. In hoofdstuk 4 staat de conclusie en in hoofdstuk 5 ten slotte staan de gevolgen voor de uitvoeringspraktijk.

2. Wanneer valt een zorgvorm onder de te verzekeren prestaties en hoe beoordeelt het CVZ dit?

2.a. Wat zijn de criteria?

Een zorgvorm (of interventie) valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze onder andere voldoet aan de onderstaande criteria: de zorgvorm moet een behoefte aan medische zorg dekken en de zorgvorm moet bewezen effectief zijn.

Artikel 10 Zvw beschrijft het eerste criterium: het somt op voor welke risico's zorg verzekerd moet worden. Het omschrijft deze risico's als 'de behoefte aan geneeskundige zorg enz.'. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze (één van) deze risico's dekt.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering beschrijft het tweede criterium: een zorgvorm valt verder alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer het voldoet aan het criterium zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk

2.b. Hoe toetst het CVZ?

Nadat het CVZ heeft vastgesteld of een zorgvorm (één van) de risico's uit artikel 10 Zvw dekt, bepaalt het of de zorgvorm voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

De werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen, is beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. Het CVZ onderzoekt of er wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van de zorgvorm. Daarbij volgt het de principes van evidence based medicine (EBM). De EBM-methode richt zich op 'het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal.' Verder is het algemene uitgangspunt van het CVZ dat er voor een positieve beslissing over de effectiviteit medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht beschikbaar moeten zijn. Mochten dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn dan kan het CVZ beargumenteerd van dit vereiste afwijken en eventueel genoegen nemen met gegevens van een lagere bewijskracht.

3. Voldoet de zorgvorm aan de criteria?

De zorg bij COPD valt onder de geneeskundige zorg zoals huisartsen, klinisch psychologen en medisch specialisten die plegen te bieden (artikel 10 onder a Zvw en artikel 2.4, eerste lid Besluit zorgverzekering). De behoefte aan zorg bij COPD is dus een verzekerd risico. Om die reden gaat het in dit standpunt uitsluitend om de vraag of BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

3.a. Voldoet endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij emfyseem aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk?

In dit standpunt gaat het om BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem. Het CVZ heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd om te beoordelen of deze indicatie-interventiecombinatie zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Hieronder volgen de bevindingen uit dit literatuuronderzoek.

(patho)fysiologie

Emfyseem is een ernstige vorm van COPD. Dit zijn longziekten die worden gekenmerkt door een niet volledig omkeerbare en progressieve belemmering van de luchtstroom. Emfyseem ontstaat doordat de fijne architectuur en de elasticiteit van de longblaasjes verdwijnen. Dit resulteert in een verhoogde ademhalingsfrequentie en kortademigheid.

Prevalentie en incidentie

In 2003 hadden 316.400 mensen in Nederland COPD. De gemiddelde incidentie is voor 2003 geschat op 2.1 per 1.000 mannen en 2.0 per 1.000 vrouwen.

Behandeling

Behandeling bestaat uit leefstijladviezen (stoppen met roken, meer lichamelijke activiteiten), geneesmiddelen en eventueel zuurstoftoediening thuis. Voor zorgvuldig geselecteerde patiënten zijn longvolumereductiechirurgie (LVRC) en longtransplantatie (LTX) opties. Bij LVRC worden sommige van de beschadigde en extreem opgeblazen delen van de long weggenomen, waardoor meer ruimte in de borstkas wordt gecreëerd zodat de overblijvende long beter kan uitzetten en functioneren. LVRC is een intensieve, multidisciplinaire behandeling met een aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit, maar, vergeleken met conservatieve behandeling, met gunstige resultaten op de lange termijn.

Nieuwe interventie

Vanwege de hoge mortaliteit en morbiditeit die LVRC met zich meebrengt, is een alternatieve en minder invasieve techniek ontwikkeld. In plaats van chirurgisch wordt via een bronchoscoop het longvolume gereduceerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het reduceren van het totale longvolume door afsluiting van de meest aangedane longdelen middels

éénrichtingskleppen. In het literatuuronderzoek wordt deze nieuwe interventie beoordeeld op effectiviteit.

***Vraagstelling
literatuursearch***

De centrale vraag van het literatuuronderzoek luidt: Voldoet de BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk?'

Resultaat

Er is een beperkt aantal kwalitatief goede studies gevonden waarin de effectiviteit van BLVR middels éénrichtingskleppen is bepaald. Van één randomized clinical trial (RCT) is de level of evidence A. Van twee RCT's B en van vijf case series is de level of evidence C.

Deze studies laten zien dat er een licht klinisch relevant effect is op de kwaliteit van leven. Slecht twee case serie tonen een klinisch relevant effect op de uitkomstmaten longfunctie en een studie op inspanningsvermogen. Er zijn aanwijzingen dat voor een subgroep wel klinisch relevante veranderingen te behalen zijn.

Conclusie

De thans beschikbare literatuur toont aan dat de BLVR middels éénrichtingskleppen geen klinisch relevante effectieve behandeling is voor het merendeel van de patiënten.

3.b. Conclusie criterium stand van de wetenschap en praktijk

BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem voldoet niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk.

Aanbeveling

Omdat de studies suggereren dat in een subgroep grotere klinisch relevante verbeteringen te behalen zijn, adviseert het CVZ de beroepsgroep om deze subgroep goed te definiëren in een indicatieprotocol. Met behulp van dit indicatie-behandelprotocol kan vervolgens een RCT, of een cohortstudie met gematchte controlepatiënten uitgevoerd worden zodat de effectiviteit van BLVR binnen deze subgroep vastgesteld en/of bevestigd kan worden.

In Groningen loopt inmiddels een studie naar de effecten van BLVR binnen een subgroep van patiënten. Het is aan te bevelen om de resultaten van deze studie af te wachten, waarna een herbeoordeling van de conclusies kan plaatsvinden als de resultaten van deze studie hiertoe aanleiding geven.

4. Conclusie over te verzekeren zorg: standpunt

BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem voldoet niet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk. Om die reden valt deze indicatie-interventiecombinatie niet onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg.

5. Consequenties voor de praktijk

BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem valt niet onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze indicatie-interventiecombinatie kan daarom niet verstrekt danwel vergoed worden ten laste van de basisverzekering van de Zvw.

Dit standpunt is tot stand gekomen in het kader van het onderhoud van de DBC-systematiek. DBC-Onderhoud heeft laten weten de NZa te adviseren om innovatie BLVR middels éénrichtingskleppen voor patiënten met emfyseem als tijdelijke DBC op te nemen in het DBC-systematiek. Het standpunt dat de BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem niet onder de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg valt betekent dat indien er in de DBC-systematiek een aparte zorgactiviteit wordt aangemaakt voor deze behandeling de aanspraakbeperking met kleurcode rood (geen verzekerde basiszorg) moet worden aangegeven.

6. Besluit CVZ

Het CVZ heeft dit standpunt vastgesteld op 21 december 2012.

Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij emfyseem

| | |
|------------------------------|---|
| <i>Uitgave</i> | College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl |
| <i>Volgnummer</i> | 2012100361 |
| <i>Auteur</i> | Dr. I.B. de Groot, Dr. G. Ligtenberg |
| <i>Doorkiesnummer</i> | (020) 797 8637 |

Inhoudsopgave

Samenvatting

| | |
|--|----|
| 1. Inleiding | 1 |
| 1.a. Aanleiding | 1 |
| 1.b. Achtergrond | 1 |
| 1.c. Behandel mogelijkheden | 4 |
| 1.c.1. Standaardbehandeling | 4 |
| 1.c.2. Nieuwe interventie | 5 |
| 1.d. Toepassing van BLVR bij patiënten met emfyseem..... | 6 |
| 2. Zoekstrategie & Selectie van geschikte literatuur | 7 |
| 3. Resultaten..... | 9 |
| 3.a. Effectiviteit..... | 9 |
| 3.b. Resultaten RCTs | 10 |
| 3.c. Resultaten case series | 11 |
| 3.d. Standpunten en richtlijnen..... | 13 |
| 4. Bespreking..... | 13 |
| 5. Inhoudelijke consultatie..... | 16 |
| 6. Standpunt stand van de wetenschap & praktijk..... | 20 |
| 7. Literatuurlijst | 21 |
| Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit | |
| Bijlage 2: Literatuursearch kosten-effectiviteit | |
| Bijlage 3: Overzicht kenmerken studies | |
| Bijlage 4: Overzicht standpunten | |
| Bijlage 5: Lopende klinische studies | |

Samenvatting

In dit beoordelingsrapport toetst het College voor zorgverzekeringen (CVZ) of de endobronchiale longvolumreductie middels éénrichtingskleppen bij emfyseem voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee behoort tot de te verzekeren prestaties in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Indicatie

Emfyseem is een ernstige vorm van COPD. Patiënten met ernstige COPD zijn als gevolg van kortademigheid ernstig beperkt in al hun dagelijkse activiteiten. In een kleine groep patiënten met ernstig COPD is momenteel behandeling met een tweetal zeer intensieve chirurgische technieken mogelijk: longvolumreductie chirurgie (LVRC) of longtransplantatie. Bij LVRC wordt longweefsel weggehaald dat weinig functie meer heeft. De long wordt door de ingreep kleiner waardoor hyperinflatie afneemt, de ademhalingsspieren weer efficiënter kunnen werken en de kortademigheid afneemt. Door het verwijderen van (de meest slechte) delen van de emfysemateuze longen, krijgen de wat betere delen van de long meer ruimte. Hierdoor neemt de longcapaciteit toe.

Bronchoscopische longvolumreductie

Een minder invasieve techniek is om in plaats van chirurgisch, via een bronchoscoop het longvolume te reduceren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het reduceren van het totale longvolume door afsluiting van de meest aangedane longdelen middels éénrichtingskleppen.

Relevante uitkomstmaten

Om de effectiviteit van de endobronchiale longvolumreductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij patiënten met ernstig emfyseem te bepalen is een literatuursearch uitgevoerd naar toepassing van deze behandeling. De primaire uitkomstmaten zijn longfunctie, inspanningsvermogen, kwaliteit van leven en complicaties.

Kwaliteit van de studies

Er is een beperkt aantal kwalitatief goede studies gevonden waarin de effectiviteit van BLVR middels éénrichtingskleppen is bepaald. In één randomized controlled trial (RCT) werd BLVR vergeleken met sham-behandeling. De level of evidence van deze RCT is A. In twee RCTs werd de BLVR en medicamenteuze behandeling vergeleken met de standaard medicatie-behandeling. De level of evidence van deze RCTs is B. Daarnaast werden nog vijf case series gevonden, met level of evidence C.

Effectiviteit

De thans beschikbare literatuur toont aan dat BLVR middels éénrichtingskleppen geen klinisch relevante effectieve behandeling is voor het merendeel van de patiënten. Er zijn aanwijzingen dat voor een subgroep wel klinisch relevante veranderingen te behalen zijn, maar dat zal moeten worden bevestigd in nieuw onderzoek.

Conclusie

BLVR middels éénrichtingskleppen bij emfyseem voldoet niet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Inhoudelijk deskundigen

De inhoudelijk deskundigen sluiten zich aan bij de conclusie dat BLVR middels éénrichtingskleppen voor het merendeel van de patiënten niet effectief is, maar dat de behandeling voor een subgroep effectief kan zijn. De NVT is van mening dat financiering van deze behandeling vooralsnog voorbehouden moet worden voor patiënten die participeren in studieverband. De NVALT vindt echter dat de behandeling niet meer experimenteel is.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Dit rapport beschrijft het advies van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van de endobronchiale longvolume reductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij emfyseem.

Rol CVZ bij innovatieve DBC

Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose-behandel-combinatie (DBC)-systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie behoort tot de te verzekeren prestaties in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

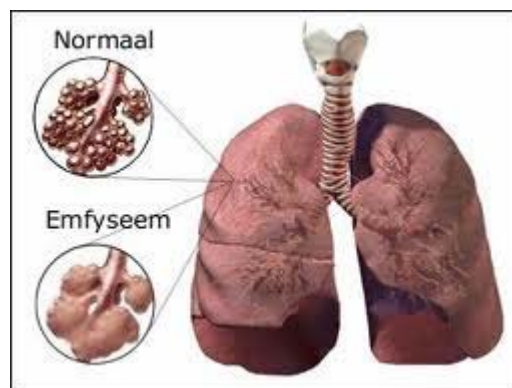
1.b. Achtergrond

Begrippen

Longemfyseem is één van de ziektebeelden vallend onder COPD (chronic obstructive pulmonary disease).¹ Dit zijn longziekten die worden gekenmerkt door een niet volledig omkeerbare en progressieve belemmering van de luchtstroom. Dit kan worden veroorzaakt door afwijkingen in de kleinere luchtwegen of door vernietiging van longparenchym; dit laatste is het overheersende proces bij longemfyseem.

(Patho)fysiologie

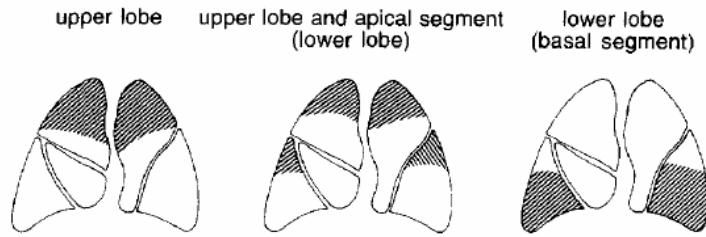
Emfyseem ontstaat doordat de fijne architectuur en de elasticiteit van de longblaasjes verdwijnen (figuur 1). Dit leidt tot luchtwegobstructie, een verminderd diffusie-oppervlak en hyperinflatie / hyperexpansie van de borst met een afgeplat diafragma en verbrede intercostale ruimtes. Dit resulteert in een verhoogde ademhalingsfrequentie en kortademigheid. Longemfyseem kenmerkt zich door progressieve kortademigheid bij inspanning. De kortademigheid treedt op bij steeds geringere activiteit.



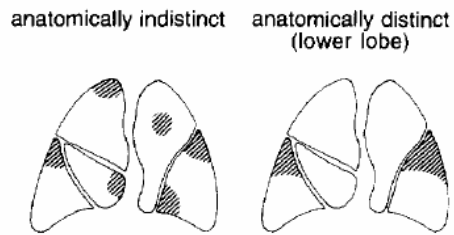
Figuur 1

| | |
|--------------------------|--|
| Oorzaken | De belangrijkste oorzaak is roken. Andere minder frequent voorkomende oorzaken zijn alpha-1-antitrypsinedeficiëntie, blootstelling aan luchtvervuiling (evt. beroepsgerelateerd), cystic fibrosis en bronchiëctasieën. ² |
| Prevalentie | In 2003 hadden 316.400 mensen in Nederland COPD. De jaarprevalentie stijgt met de leeftijd. De gemiddelde incidentie is voor 2003 geschat op 2.1 per 1000 mannen en 2.0 per 1000 vrouwen. ³ Dit zijn cijfers gebaseerd op huisartsen-registraties, en zijn waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke prevalentie en incidentie. Door het vaak sluipende beloop van COPD bezoeken niet alle patiënten hun huisarts voor deze klacht. ³ |
| Spontaan beloop | De aandoening is irreversibel, progressie kan worden vertraagd door te stoppen met roken. Uiteindelijk treedt respiratoire insufficiëntie op. |
| Diagnose emfyseem | De diagnose van COPD is gebaseerd op anamnese, specifieke klinische tekens en een beoordeling van de obstructie van de luchtwegen door spirometrie. ⁸ De meest gebruikte maat voor de longfunctie is FEV1, het volume lucht dat na volledige inspiratie geforceerd wordt uitgeademd in één seconde. De FEV1 is een belangrijke voorspeller voor overleving van COPD-patiënten. ⁴ Meestal wordt een hoogresolutie CT-scan (HRCT) van de thorax gemaakt om de aanwezigheid, omvang en verspreiding van het emfyseem te bepalen. ^{5,6,7} De ernst van het emfyseem van verschillende delen van de longen wordt berekend door de computer, gebaseerd op Röntgen demping (Hounsfield eenheden). Zo kan de heterogeniteit van de ziekte over beide longen worden vastgesteld (figuur 2). Met behulp van een CT-scan kan ook beoordeeld worden of de fissuren tussen de boven- en onderkwabben van de longen intact zijn. De omvang en verspreiding van het emfyseem kan ook worden geschat met behulp van ventilatie / perfusie scintigrafie. ⁷ |

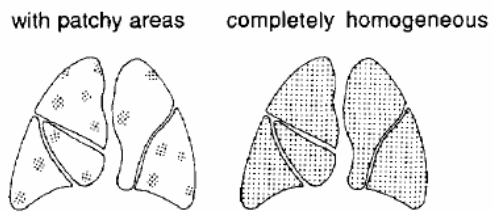
Markedly Heterogeneous



Intermediately Heterogeneous



Homogeneous



Figuur 2: spreiding van emfyseem

Ernst van COPD

De mate van ernst van COPD wordt vastgelegd met behulp van de zogenaamde GOLD-criteria.⁸

- Stadium I: Lichte COPD
Milde luchtwegobstructie ($FEV_1/FVC < 70\%$ maar $FEV_1 \geq 80\%$ van voorspeld) en meestal, maar niet altijd chronische hoestklachten en sputumproductie.
- In dit stadium is de persoon asymptomatisch.
- Stadium II: Matige COPD
De longfunctie wordt slechter ($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ van voorspeld) en er is meestal sprake van klachten zoals kortademigheid, vooral bij inspanning.
- Stadium III: Ernstige COPD
Verdere verslechtering van de luchtwegobstructie ($30\% \leq FEV_1 < 50\%$ van voorspeld) met toegenomen kortademigheid en herhaalde exacerbaties, met een duidelijke impact op de kwaliteit van leven van patiënt.
- Stadium IV: Zeer ernstige COPD
Ernstige luchtwegobstructie ($FEV_1 < 30\%$ van voorspeld) of matige luchtwegobstructie ($FEV_1 < 50\%$ van voorspeld) in combinatie met chronisch respiratoire insufficiëntie. In dit stadium is de kwaliteit van leven ernstig beperkt en exacerbaties kunnen levensbedreigend zijn.

1.c. Behandel mogelijkheden

1.c.1. Standaardbehandeling

Behandeling COPD

Behandeling bestaat uit leefstijladviezen (stoppen met roken, meer lichamelijke activiteiten), geneesmiddelen en eventueel zuurstoftoediening thuis.

De behandeling van COPD met medicatie is gebaseerd op een stapsgewijze benadering, samenhangend met de ernst van de aandoening.⁸ Veel COPD-patiënten hebben levenslang medische behandeling nodig, met meer medicatie tijdens exacerbaties. Conservatieve medische therapie bestaat uit bronchodilatoren, anti-inflammatoire middelen, zuurstof en longrevalidatie. Het doel van deze behandeling is de symptomen te verlichten, exacerbaties en verdere achteruitgang van de longfunctie te voorkomen, en de levenskwaliteit en overleving te verbeteren. Hoewel veel patiënten met COPD baat hebben bij een medische behandeling, zijn het vooral COPD-patiënten met overheersend emfyseem die er minder baat bij hebben.¹⁴

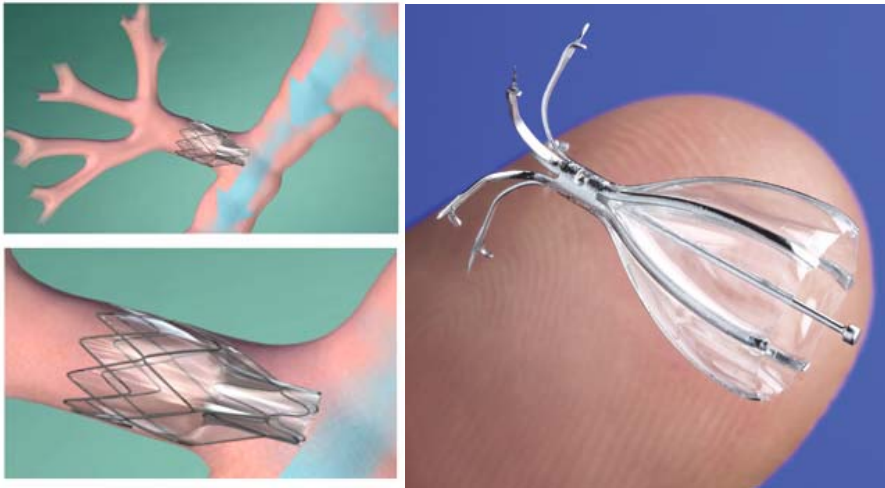
Operatieve behandeling COPD

Voor zorgvuldig geselecteerde patiënten zijn longvolumereductiechirurgie (LVRC) en longtransplantatie (LTX) opties. Bij LVRC worden sommige van de beschadigde en

extreem opgeblazen delen van de long weggenomen, waardoor meer ruimte in de borstkas wordt gecreëerd zodat de overblijvende long beter kan uitzetten en functioneren. De afplatting van de diafragmata wordt tegengegaan waardoor betere ademexcursies mogelijk zijn en de longfunctie verbetert. LVRC leidt tot een verbeterde overleving en kwaliteit van leven vergeleken met medicamenteuze therapie bij patiënten met een slechte inspanningscapaciteit^{9,10,11,12} waarbij vooral de bovenvelden¹³ zijn aangedaan. LVRC is een intensieve, multidisciplinaire behandeling met een aanzienlijke initiële mortaliteit van ± 5%, maar met gunstige resultaten op de lange termijn, vergeleken met conservatieve behandeling.^{9,10,11,12} LTX is door de schaarste aan donororganen alleen weggelegd voor zorgvuldig geselecteerde patiënten met een korte levensverwachting.

1.c.2. Nieuwe interventie

Nieuwe interventie: Vanwege de hoge mortaliteit en morbiditeit die LVRC met zich meebrengt is een alternatieve en minder invasieve manier voor het reduceren van longvolume ontwikkeld via de endobronchiale benaderingswijze. De niet-functionerende bovenste longdelen worden afgesloten met klepjes (one-way valves),¹⁴ of met lijmachtige middelen, of er kan de-inflatie worden bereikt met een bypassstent of het maken van openingen in de luchtwegen (d.m.v. de-inflatie collabeert uiteindelijk het betreffende longsegment)¹⁴. De kleppen zijn het best bestudeerd. Endobronchiale kleppen zijn éénrichtingskleppen die bronchoscopisch worden ingebracht in de luchtwegen die leiden naar emfysemateus longweefsel. De kleppen verhinderen dat lucht in de geblokkeerde segmenten kan binnenkomen terwijl gas en bronchiale secreties wel kunnen worden uitgestoten. Dit leidt tot het dichtklappen (atelectase) van de geïsoleerde segmenten, met de gewenste reductie in longvolume als gevolg. Het inbrengen van de kleppen wordt gewoonlijk uitgevoerd terwijl de patiënt onder algehele anesthesie is. De ingreep vereist enkele dagen verblijf in het ziekenhuis. De longvolumereductie procedures zijn goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA).¹³ De meeste ervaring met endobronchiale kleppen (endobronchial valves, EBVs) is opgedaan met twee verschillende kleppen: de Zephyr EBV (oorspronkelijk Emphasys Medical, actueel Pulmonx) en de Spiration, respectievelijk de Intrabronchial Valve (Spiration Inc.) (figuur 3). Het Chartis systeem is ontwikkeld om klinici te helpen bij de plaatsbepaling van kleppen om daarmee de behandeling doelmatiger te maken. Chartis wordt toegepast bij patiënten waarbij de behandelkeuze al is gemaakt.



Figuur 3: EBV (Emphasys) IBV klep (Spiration)).

1.d. Toepassing van BLVR bij patiënten met emfyseem

Buitenland

De behandeling van patiënten met ernstig emfyseem met de endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen wordt in veel landen (regulier of experimenteel) toegepast, blijkt uit internationale publicaties.

Nederland

De aanvragers van het innovatietraject hebben aangegeven dat in Nederland per jaar maximaal 800 patiënten met ernstige COPD in aanmerking komen voor BLVR.

In Nederland zijn circa 10.000 patiënten met een ernstige vorm van longemfyseem onder behandeling. Ongeveer 40% van deze patiënten (4000) heeft heterogeen emfyseem. Uit studies komt naar voren dat 20% van deze patiënten (800 patiënten) mogelijk goed reageert op bronchoscopische long volume reductie.¹⁵ De verwachting van de beroepsgroep is dat in de eerste jaren niet meer dan 100-150 patiënten op jaarbasis in aanmerking zullen komen voor de behandeling met éénrichtingskleppen.

2. Zoekstrategie & Selectie van geschikte literatuur

| | |
|---------------------------------|--|
| Vraagstelling | Voldoet de endobronchiale longvolumereductie (BLVR) middels éénrichtingskleppen bij emfyseem aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk?' |
| Literatuursearch | <p>Er is in februari 2012 een literatuursearch verricht met de zoektermen Pulmonary Disease, Chronic Obstructive, Pulmonary Emphysema, valve, bronchoscop*, BLVR. De exacte zoektermen en de resultaten zijn in bijlage 1 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.</p> <p>Er is gezocht naar literatuur vanaf 2008, omdat het CVZ ook in 2008 een standpunt over dit onderwerp heeft uitgebracht. Dit luidde: Endobronchiale longvolumereductie voldoet niet aan criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en komt om die reden niet in aanmerking voor vergoeding vanuit de basisverzekering.</p> |
| Beoordeling literatuur | In - en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde door twee reviewers onafhankelijk van elkaar op basis van de abstracts. Indien er geen consensus was is deze in samenspraak bereikt. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. |
| Classificeren literatuur | <p>Op basis van de uiteindelijke beoordeling werd elke studie ingedeeld naar de mate van bewijs volgens onderstaande classificatie (hier alleen weergegeven voor therapeutische interventies):</p> <ul style="list-style-type: none">○ A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;○ A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang;○ B: vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;○ C: niet-vergelijkend onderzoek;○ D: mening van deskundigen. <p>Ongeacht het niveau, moet het bewijs peer-reviewed gepubliceerd zijn.</p> |

***In- en
exclusiecriteria***

De volgende inclusiecriteria zijn toegepast:

- Gerandomiseerde studies
- Vergelijkende studies
- Case series / cohort studies
- Systematische reviews of meta-analyses
- Patiënten met heterogeen emfyseem
- Interventie met endobronchiale longvolume reductie, conventionele behandeling of chirurgie.
- Sample size > 10 patiënten
- Duur follow-up \geq 1 jaar

De volgende exclusiecriteria zijn toegepast:

- Andere taal dan Nederlands, Engels of Duits
- Niet-systematische reviews, indien op basis van abstracts geen relevante aanvullende gegevens worden verwacht
- Sample size \leq 10 patiënten
- Duur follow-up < 1 jaar

***Mogelijke
controlegroepen***

Aannemelijk moet worden gemaakt dat patiënten met emfyseem daadwerkelijk baat hebben bij de interventie. De nieuwe interventie dient daarom vergeleken te worden met de behandelingen die nu bij patiënten met ernstig emfyseem worden toegepast, namelijk de conventionele behandeling met medicatie. Een vergelijking met de LVRC is hoogstwaarschijnlijk niet haalbaar. De operatie is zeer belastend en een groot deel van de patiënten zal niet in aanmerking komen hiervoor.

***Relevante
uitkomstmaten***

In lijn met het in 2009 gepubliceerde rapport¹⁷ over de bronchoscopische behandeling bij patiënten met ernstig emfyseem van het Belgisch federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg, worden de volgende uitkomstmaten relevant geacht.

- *Longfunctietest (spirometrietest)*. Het meest toegepast is de geforceerde vitale capaciteit (FVC – Forced Vital Capacity). Bij deze test ademt de patiënt volledig in en blaast hij alle lucht zo snel en krachtig mogelijk uit in de spirometer. Het is een zeer belangrijke test voor het opsporen van ademhalingsziekten zoals COPD. Een belangrijke parameter van een spirometrie is de Forced Expiratory Volume₁ (FEV₁): het uitgeblazen volume tijdens de eerste seconde van de test (éénsecondewaarde). Een verandering in FEV₁ van tenminste 100-140 ml wordt door de American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) beschouwd als klinisch relevant.¹⁶

- *Six minutes walk test (6MWT)*. Dit is een klinische inspanningstest. Tijdens de 6MWT wordt de afstand gemeten die een patiënt kan lopen op een vlak, hard oppervlak in een periode van zes minuten. Het is niet bekend hoe, voor klinische doeleinden, veranderingen in de 6MWT het beste

kunnen worden uitgedrukt. Dit kan als 1) een absolute waarde, 2) een procentuele waarde of 3) een wijziging van het percentage voorspelde waarde. De ATS adviseert in de richtlijn om de verandering uit te drukken in een absolute waarde (bijvoorbeeld de patiënt liep 50 meter verder). Een verbetering van tussen de 37 en 70 meter wordt door patiënten als belangrijk gevoeld.¹⁷

- St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Dit een ziekte-specifiek instrument voor het meten van een verminderde gezondheid en het ervaren welbevinden bij patiënten met COPD. Het bevat 76 items in drie subschalen: symptomen (frequentie en ernst), activiteiten (activiteiten die leiden tot of worden beperkt door kortademigheid) en de gevolgen (sociaal functioneren, psychische stoornissen als gevolg van luchtwegaandoeningen). De totale score wordt berekend op basis van de antwoorden op alle items, en varieert van 0 (geen beperking) tot 100 (ergste beperking). Een afname van vier punten wordt beschouwd als een licht doeltreffende behandeling. Een afname van acht punten als een matig effectieve behandeling en 12 punten als een effectieve behandeling.^{18,19}

- Complicaties, zoals pneumonie, pneumothorax, COPD exacerbaties.

Standpunten & richtlijnen

Om een overzicht van standpunten van organisaties en richtlijnen voor de endobronchiale longvolumereductie bij patiënten met emfyseem te krijgen zijn de websites van de volgende organisaties doorzocht: KCE, CMS, AETNA, CIGNA, IQWiG, G-BA, LBI, NICE, GIN, CBO, de HTA-database en National Guideline Clearinghouse (NGC).

Toetsing concept rapport

Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) benaderd. Het concept rapport is ter toetsing voorgelegd aan twee door de wetenschappelijke verenigingen aangewezen inhoudelijke deskundigen in het veld. De geraadpleegde deskundigen zijn longarts en cardiothoracaal chirurg. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt.

3. Resultaten

3.a. Effectiviteit

Resultaten search effectiviteit

In het standpunt van 2008 waren acht case series opgenomen met korte termijnresultaten (< 1 jaar).^{20,21,22,23,24,25,26,27} Één studie hiervan vermeldde van 11 van de 19 patiënten de resultaten na één jaar. Deze studie is in de beoordeling meegenomen.²⁷ Het literatuuronderzoek leverde nog 27 relevante abstracts op

(bijlage 1). 21 artikelen werden uitgesloten omdat het niet-systematische reviews betrof (n = 12), studies hadden een te korte follow-up en/of een te klein aantal patiënten (n = 5), of andere reden (n = 4).

Nadere beschrijving studies

Er is een beperkt aantal kwalitatief goede studies gevonden waarin de effectiviteit van BLVR middels éénrichtingskleppen is bepaald. In één randomized controlled trial (RCT) werd BLVR vergeleken met sham-behandeling.²⁸ De level of evidence van deze RCT is A. In twee RCTs werd de BLVR en medicamenteuze behandeling vergeleken met de standaard medicatie-behandeling.^{29,30} De follow-up duur in deze studies is één jaar. De level of evidence van deze RCTs is B. Er werden nog vier case series geïdentificeerd.^{31,32,33,34} Twee van de in totaal vijf case series waren groot (n > 98) en de andere waren klein van opzet. De behandelprotocollen (aantal te plaatsen kleppen, uni- en/of bilaterale behandeling) variëren tussen studies. De gehanteerde definities wat betreft klinisch significante veranderingen in longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven variëren ook tussen de studies. Een samenvatting van de geïncludeerde studies is weergegeven in bijlage 3.

3.b. Resultaten RCTs

Ninane et al., 2012 In de multicenter geblindeerde sham gecontroleerde studie van Ninane et al.²⁸ zijn patiënten met heterogeen emfyseem gerandomiseerd voor bronchoscopie én bilateraal plaatsen van IBV kleppen (n= 37) of enkel bronchoscopie (n = 36). Een positieve responder was gedefinieerd als een verbetering van vier punten of meer op de SGRQ en een volume verandering. Na drie maanden waren er acht positieve responders (24%) in de behandelde groep en geen (0%) in de controle groep (p = 0.002). Er was een significante verschuiving in volume van de behandelde groep (gemiddeld +/- SD: -7.3 +/- 9%) van de bovenste longkwabben naar de onbehandelde longkwabben (6.7 +/- 14.5%) met een minimale verandering in de controle groep (p < 0.05). Kwaliteit van leven verbeterde in beide groepen licht (behandeling 4.3 vs. controle 3.6 punten). Er was geen verschil in complicaties tussen beide groepen. De conclusie luidde dat de behandeling met kleppen zonder complete longkwabocclusie in beide bovenste longkwabben veilig was, maar niet effectief in de meerderheid van de patiënten.

Europese VENT-trial, 2012

Herth et al.²⁹ beschrijven de resultaten van 171 patiënten met ernstig emfyseem die gerandomiseerd werden voor de BLVR met behulp van éénrichtingsventielen en medicamenteuze behandeling (n = 111) of controle behandeling (alleen medicatie) (n = 60). Bij zes maanden was er een significante verbetering ten opzichte van de controlebehandeling in inspanningsvermogen (p = 0.04) en een licht klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven (4.7 punten verschil, p = 0.047). Het verschil in longfunctie was bijna significant (p = 0.067). Bij 12 maanden

was de grootte en richting van het verschil hetzelfde als bij zes maanden. Er was geen verschil in complicaties tussen de twee groepen. Patiënten met complete fissuren én afsluiting van de longkwab toonden grotere verbeteringen in longfunctie en neigden naar grotere verbeteringen in kwaliteit van leven en inspanningsvermogen. De auteurs concluderen dat unilaterale volume reductie met behulp van endobronchiale kleppen een veilige behandeling is en superieure resultaten oplevert die gecorreleerd zijn met complete fissuren en succesvolle longkwabafsluiting.

***VS-VENT-trial,
2010***

In de gerandomiseerde trial van Sciruba et al.³⁰ werden patiënten met heterogeen emfyseem gerandomiseerd in twee groepen; BLVR met behulp van éénrichtingsventielen en medicamenteuze behandeling (n = 220) of controlebehandeling (alleen medicatie) (n = 101). De twee behandelingen werden vergeleken op longfunctie en inspanningsvermogen en een samenstelling van zes complicaties. Bij zes maanden was de longfunctie verbeterd met 4.3% in de BLVR groep en afgenomen met 2.5% in de controlegroep (p = 0.005). De BLVR groep toonde een toename in loopafstand van 2.5%; de controlegroep een afname van 3.2% (p = 0.04). Bij drie maanden was een toename van COPD exacerbaties in de BLVR groep (BLVR 7.9% vs. controle 1.1%, p = 0.03) en bloedspuwen (BLVR 6.1% vs. controle 0%, p = 0.01). Bij zes maanden was er geen verschil meer in percentage complicaties tussen de groepen (BLVR 6.1%, controle 1.2%, p = 0.08). Ook bij 12 maanden was er tussen de twee behandelgroepen geen verschil meer in complicaties (BLVR 10.3%, controle 4.6%, p = 0.17). Emfyseem heterogeniteit en complete fissuren waren geassocieerd met een toegenomen respons op de behandeling. De auteurs concluderen dat de BLVR bij heterogeen emfyseem leidt tot bescheiden verbeteringen in longfunctie, inspanningstolerantie en symptomen maar gepaard gaat met meer COPD exacerbaties en bloedspuwen de eerste drie maanden na behandeling.

3.c. Resultaten case series

Venuta, 2011

Venuta et al.³¹ evalueerden de uitkomsten van de unilaterale BLVR behandeling in patiënten (n =40) met heterogeen emfyseem. Met behulp van een hoogresolutie CT-scan (HRCT) werd de aanwezigheid van interlobulaire fissuren beoordeeld. 37.5% van de patiënten hadden zichtbare interlobulaire fissuren. 33 van de 40 patiënten hadden een follow-up van 12 maanden of langer doorgemaakt. De longfunctie, loopafstand en dyspneu scores verbeterden significant. Patiënten met zichtbare fissuren hadden functioneel voordeel. Gedurende follow-up overleed 40% van de patiënten. De auteurs concluderen dat BLVR uitvoerbaar en veilig is en dat op lange termijn duurzame verbeteringen worden bereikt. Zichtbare fissuren op HRCT is een gunstige prognostische factor.

Kotecha, 2010

Kotecha et al.³² hebben een retrospectieve cohortstudie onder

23 patiënten uitgevoerd. De veiligheid en de longfunctie werden beoordeeld na BLVR. Van 16 patiënten waren lange-termijn gegevens (> 12 maanden) beschikbaar. Er werden zowel uni- als bilaterale procedures uitgevoerd. Dertien van de zestien patiënten toonden een toename in longfunctie ($p = 0.03$), waarvan bij acht patiënten de verandering klinisch relevant was. Bij zes van de 16 patiënten bleef de verbetering aanhouden tot het einde van de studie. Drie patiënten zonder resultaat van BLVR ondergingen een longtransplantatie. Vier patiënten overleden gedurende de studie wat resulteerde in een overleving bij vijf jaar van 63%. Geen van de patiënten overleed aan complicaties gerelateerd aan de kleppen.

Sterman, 2010

In de multicenter pilot studie van Sterman et al.³³ werd de veiligheid en effectiviteit van de IBV klep onderzocht bij patiënten ($n = 91$) met ernstig emfyseem. Er was geen procedure gerelateerde mortaliteit en de 30-dagen morbiditeit en mortaliteit waren 5.5% en 1.1% respectievelijk. Pneumothorax was de meest frequent gerapporteerde device-gerelateerde complicatie en kwam vooral voor bij longkwabben die volledig afgesloten waren. In 57% van de patiënten was bij 12 maanden een klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven. Deze verbetering in kwaliteit van leven was geassocieerd met een afname in longvolume in de behandelde longkwabben zonder duidelijke atelectasis. Longfunctie en inspanningsvermogen veranderden niet. Het totale longvolume veranderde niet, maar er was een shift, een verschuiving van geïnspireerd volume naar de onbehandelde longkwabben. Gecombineerd met perfusiescanveranderingen suggereert dit dat er een verbeterde ventilatie en perfusie is in onbehandeld longparenchym. De auteurs concluderen dat BLVR een acceptabele veiligheid heeft en dat de kwaliteit van leven significant verbetert voor de meerderheid van de patiënten.

Springmeyer, 2010

In de multicenter case studie van Springmeyer et al.³⁴ werd de effectiviteit van de bilaterale BLVR bepaald in 98 patiënten. Uitkomstmaten waren onder andere kwaliteit van leven, longfunctie en loopafstand. De resultaten toonden klinisch relevante verbeteringen in kwaliteit van leven in 55.5% van de patiënten bij zes maanden. Longfunctie en loopafstand veranderden niet na de behandeling. Er werd een significante afname gevonden in 87.5% van de behandelde longkwabben (afname van 335 ml, $p < 0.01$) en een toename (374 ml, $p < 0.01$) in 94% van de onbehandelde longkwabben. Deze interlobulaire veranderingen in longvolume correleerden met kwaliteit van leven. De meest voorkomende complicatie na de procedure waren bronchospasme en pneumothorax (waarvan één fataal). Atelectase was geassocieerd met zowel complicaties als een grotere behandelrespons. Negen personen hadden atelectase (9.2%), waarvan bij vijf een pneumothorax werd geconstateerd. De associatie tussen pneumothorax en atelectase was significant ($p < 0.01$).

Patiënten met atelectase toonden klinisch relevante verbeteringen na zes maanden in longvolume, longfunctie en kwaliteit van leven. De auteurs zijn van mening dat de BLVR een hoge behandelrespons toonde met een acceptabel veiligheidsprofiel.

De Oliveira, 2006

Negentien patiënten met heterogeen emfyseem werden behandeld met BLVR in de studie van De Oliveira et al.²⁷ Na zes maanden werd er geen verandering in loopafstand waargenomen. Een klinisch relevante toename in longfunctie werd in drie van de 14 patiënten gevonden. Er was een klinisch relevante toename in kwaliteit van leven in de totale groep (n = 14) bij zes maanden. Elf van de 19 patiënten hadden een follow-up duur van 12 maanden. De longfunctie en kwaliteit van leven waren in deze patiënten na 12 maanden niet verbeterd. De meest gerapporteerde complicaties direct na de behandeling waren pneumothorax (n = 2) en bronchospasme (n = 2); gedurende follow-up was pneumonie de meeste gerapporteerde complicatie (n = 5). De auteurs concluderen dat BLVR veilig is.

3.d. Standpunten en richtlijnen

Standpunten van kenniscentra

De Amerikaanse verzekeraars Aetna, CIGNA, NICE en Anthem, de Belgische verzekeraar KCE en de Duitse verzekeraar LBI beschouwen de behandeling van longemfyseem middels endobronchiale longvolumereductie als experimenteel en vergoeden deze behandeling niet (bijlage 4).

4. Bespreking

Effectiviteit

De sham gecontroleerde studie van Ninane et al.²⁸ toonde aan dat de behandeling niet effectief is voor het merendeel van de patiënten. De twee VENT-trials tonen dat BLVR gunstiger resultaten laat zien ten opzichte van de conventionele behandeling wat betreft longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven, zowel zes als 12 maanden na behandeling. Er wordt ook een grotere afname in het volume van de behandelde longkwab en een grotere toename van de onbehandelde longkwab waargenomen in de BLVR groep dan in de controle groep. De verbeteringen in longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven zijn groter voor patiënten met complete fissuren en/of longkwabocclusie.

Echter, wanneer we klinische relevante afkappunten aanhouden zoals vermeld in hoofdstuk twee, laten de trials slechts een licht klinisch relevant verschil zien op één van de uitkomstmaten, namelijk kwaliteit van leven (zie tabel 1). Twee van de vijf case series rapporteren in ongeveer 55-57% van de patiënten ook een licht tot matig klinische relevante verbetering in kwaliteit van leven en klinisch relevante veranderingen in longfunctie. Slechts één studie laat een

klinisch relevant verschil zien in inspanningsvermogen. Binnen de groep patiënten met complete fissuren en/of longkwabocclusie lijkt het percentage patiënten met klinisch relevante verbeteringen in longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven echter groter.

Tabel 1.

| Naam auteur, jaartal | Longfunctie | Inspanningsvermogen | Kwaliteit van leven |
|--------------------------|-------------|---------------------|---|
| Nanine et al., 2012 | - | - | + 24% Lichte verbetering (4 punten) |
| Herth et al., 2012 | - | - | + Lichte verbetering (5 punten) |
| Sciabura et al., 2010 | - | - | - (minder dan 4 punten) |
| Venuta et al., 2011 | + | + | nvt |
| Kotecha et al., 2010 | + (37.5%) | - | nvt |
| Sterman et al., 2010 | - | - | + (57%) Lichte verbetering (meer dan 4 punten) |
| Springmeyer et al., 2010 | - | - | + (55.7%) Matige verbetering (8 punten) |
| De Oliveira et al., 2006 | - | - | - |

Veiligheid

De twee RCTs lieten beide zien dat in de BLVR groep vaker een pneumothorax werd gevonden. In de VS-VENT-trial hadden patiënten in de BLVR groep vaker COPD exacerbaties, dit werd echter niet gevonden in de Europese trial. In de Europese trial hadden BLVR patiënten vaker last van bloedspuwen. Er werd geen verschil gevonden in overall mortaliteit tussen de groepen. Een groot aantal kleppen moest worden verwijderd vanwege migratie, op verzoek van patiënt, of vanwege bloedspuwen. De meest gerapporteerde complicaties in de case series zijn COPD exacerbaties, pneumonie en pneumothorax.

Aanbevelingen

De thans beschikbare gegevens tonen aan dat BLVR middels éénrichtingskleppen geen klinisch relevante effectieve behandeling is voor het merendeel van de patiënten. Er zijn aanwijzingen dat voor een subgroep wel klinisch relevante veranderingen te behalen zijn. Het CVZ adviseert de beroepsgroep om deze subgroep goed te definiëren in een indicatie-behandelprotocol om vervolgens een RCT, of een cohortstudie met gematchte controlepatiënten, uit te voeren, zodat de effectiviteit van BLVR binnen deze subgroep vastgesteld en/of bevestigd kan

worden. In Groningen loopt inmiddels een studie naar de effecten van BLVR binnen een subgroep van patiënten. Het is aan te bevelen om de resultaten van deze studie af te wachten, waarna een herbeoordeling van de conclusies kan plaatsvinden als de resultaten van deze studie hiertoe aanleiding geven.

Conclusie

De thans beschikbare literatuur toont dat de endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij patiënten met emfyseem geen effectieve behandeling is.

5. Inhoudelijke consultatie

Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de Nederlandse vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT) benaderd. Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd. Van drie inhoudelijk deskundigen ontvingen we een reactie: een cardio-thoracaal chirurg en twee longartsen. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt.

NVT

De deskundige van de NVT is van mening dat door het CVZ een gedegen onderzoek is uitgevoerd naar de endobronchiale longvolumereductie bij emfyseem en de verslaglegging daarvan.

De deskundige geeft aan dat patiënten binnen de studies een grote variatie vertonen in zowel objectieve mate van ernst van het emfyseem als in de subjectieve mate ervan en stelt dat dit mogelijk een verklaring is dat de klinisch relevante veranderingen beperkt zijn. De deskundige geeft bovendien aan dat vanuit de 'wandelingen' bekend is dat infecties in de door klepjes afgesloten delen van de long veel vaker voorkomen dan in studies wordt gerapporteerd.

Reactie CVZ:

Dat gerapporteerde effecten / complicaties van behandelingen soms lijken af te wijken in de praktijk is waardevolle informatie die kan helpen bij nemen van beslissingen. Dit is ook een van de redenen waarom inhoudelijk deskundigen geraadpleegd worden.

De deskundige van de NVT is van mening dat financiering van deze behandeling dan ook vooralsnog voorbehouden moet worden voor patiënten die participeren in studieverband. Er wordt geopperd dat een gerandomiseerde studie naar de endobronchiale behandeling versus chirurgische longvolumereductie bij mensen met eindstadium longemfyseem een te overwegen optie is.

Reactie CVZ: Een RCT waarin BLVR wordt vergeleken met chirurgische longvolumereductie is hoogstwaarschijnlijk niet haalbaar. De operatie is zeer belastend en een groot deel van de patiënten zal niet in aanmerking komen hiervoor.

NVALT

De deskundige geeft aan dat onder de huidige vraagstelling niet alleen éénrichtingskleppen, maar ook de coils, sealant en thermische behandeling vallen. De uitdaging is het selecteren van de meeste geschikte methode van BLVR voor de individuele patiënt, aldus de deskundige.

Reactie CVZ:

We zijn het eens dat onder de vraagstelling zoals die

geformuleerd was ook andere technieken kunnen vallen. DBC-Onderhoud heeft het CVZ specifiek gevraagd om de (kosten) effectiviteit van BLVR middels éénrichtingskleppen te onderzoeken. De vraagstelling is daarom geherformuleerd in: 'Is de endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen een effectieve een kosteneffectieve behandeling?'. Ook de titel van het rapport is aangepast.

De deskundige geeft aan dat herhaling van de VENT-trials niet zal gebeuren of worden goedgekeurd door ethische commissies. Bovendien is hij van mening dat de twee VENT-trials al hebben aangetoond dat de behandeling effectiever is voor een specifieke groep patiënten. Volgens de deskundige is patiëntselectie de kern en dat maakt dat volgens de inhoudelijk deskundige BLVR een behandeling zal moeten worden die in enkele centra in Nederland uitgevoerd zou moeten worden. Ondersteuning van expert radiologen / radiologische analyse is nodig, gecombineerd met optimale medicamenteuze behandeling en revalidatie.

Reactie CVZ:

Meerdere studies hebben aangetoond dat de BLVR behandeling voor een subgroep van patiënten effectiever lijkt te zijn dan voor de totale populatie. Echter, ook binnen deze subgroep lijkt de behandeling niet voor iedereen tot klinisch relevante veranderingen te resulteren.

In evidence based medicine wordt kritisch gesproken over subgroepanalyses. 'Handelen op basis van subgroepanalyses kan individuele patiënten schade toebrengen'.³⁵ Daarom wordt in de literatuur door sommigen gesteld dat subgroepanalyses slechts tot hypothesen leiden die dan weer door een nieuwe studie moeten bevestigd worden.^{36,37} Om de betrouwbaarheid van subgroepanalyses te verzekeren zijn een aantal criteria opgesteld waaraan moet zijn voldaan. Zo zou de subgroepanalyse vastgelegd moeten worden tijdens de randomisatie en niet na de randomisatie.^{36,37} Dit is niet gebeurd in de VENT-trials. Daarom is het CVZ van mening dat resultaten van de huidige studies aanleiding zijn om binnen deze specifieke subgroep van patiënten nader onderzoek te verrichten.

In Groningen wordt inmiddels een onderzoek binnen een subgroep van patiënten uitgevoerd. Het CVZ wil de resultaten van deze studie afwachten en zal een herbeoordeling van de conclusies overwegen wanneer de resultaten van deze studie hiertoe aanleiding geven. Het CVZ vindt het bovendien belangrijk dat er een indicatieprotocol komt waarin goed omschreven staat welke patiënten in aanmerking komen voor deze interventie en welke niet.

NVALT

De deskundige van de NVALT is het met het CVZ eens dat uit de studies blijkt dat door middel van BLVR winst is te bereiken op het gebied van longfunctie (vooral FEV1),

inspanningstolerantie, kwaliteit van leven en zelfs overleving maar dat overall de winst beperkt blijkt te zijn en soms klinisch niet relevant.

De deskundige geeft aan dat uit alle studies echter naar voren komt dat er twee categorieën van patiënten zijn: zij die (vrijwel) geen positieve effecten ondervinden na BLVR en zij die een heel duidelijke verbetering op alle relevante parameters laten zien na interventie. De deskundige geeft aan dat dit enerzijds samenhangt met de gekozen interventie: uit een recente studie, die (nog) niet is opgenomen in het rapport blijkt nog eens dat een aangedane kwab volledig afgesloten dient te worden om effectief te kunnen zijn (Vincent Ninane, Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves *Eur Respir J* 2012 39:1319-1325).

Reactie CVZ:

Zie reactie CVZ over subgroepanalyses hierboven.

De studie van Ninane et al. is toegevoegd aan de bespreking.

Anderzijds komt heel duidelijk naar voren dat patiëntselectie cruciaal is. Er is een consistent beeld dat bij subgroepanalyse een specifieke patiëntencategorie de beste resultaten laat zien: zij die een atelectase ontwikkelen na therapie en (hiermee samenhangend) patiënten die op de high resolution CT een complete fissuur hebben. Is dit niet het geval dan speelt het fenomeen van collaterale ventilatie (CV) een rol, wat alle relevante uitkomstmaten negatief beïnvloedt.

Chartis wordt in het document genoemd als diagnostische modaliteit, die ingezet kan worden om CV uit te sluiten. Gesteld wordt dat dit slechts in een haalbaarheidsstudie is onderzocht. De deskundige wijst het CVZ erop dat zeer recent een artikel is gepubliceerd over dit systeem (Herth et al. Radiological and clinical outcomes of using chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. 2012 May 3. [Epub ahead of print]).

Reactie CVZ:

De recente studie van Herth et al. laat zien dat het met behulp van het Chartis systeem mogelijk is om de resultaten van de BLVR met éénrichtingskleppen beter te voorspellen. Deze niet-gerandomiseerde studie geeft echter geen antwoord op de vraag of met het inzetten van het Chartis systeem voorafgaand aan het plaatsen van de éénrichtingskleppen betere resultaten worden bereikt dan zonder het inzetten van dit systeem. Een onderzoek met een opzet waarmee deze vraag beantwoord kan worden blijft dan ook wenselijk. Bovendien wordt dit systeem toegepast bij patiënten waarbij de behandelkeuze (BLVR middels éénrichtingskleppen) al gemaakt is en is geen diagnostisch instrument voor patiëntselectie.

De deskundige concludeert dat gesteld kan worden dat is aangetoond dat BLVR een effectieve behandelmodaliteit kan zijn voor een kleine geselecteerde patiëntenpopulatie: patiënten met een heterogeen longemfyseem, een lage inspanningstolerantie, waarbij er geen tekenen zijn van incomplete fissuren en collaterale ventilatie, vastgesteld door een HRCT thorax en/of Chartis-diagnostiek. Hij is van mening dat er geen sprake meer is van een experimentele status van deze behandeling.

Reactie CVZ:

Het CVZ deelt de mening dat BLVR een effectieve behandelmodaliteit kan zijn voor een selectie groep patiënten, maar is vooralsnog van mening dat deze subgroep beter gedefinieerd moet worden en dat onderzoek in deze subgroep herhaald moet worden om de klinische relevante resultaten aan te tonen (zie eerder).

6. Standpunt stand van de wetenschap & praktijk

Niet conform stand van wetenschap & praktijk De thans beschikbare literatuur toont dat de endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij patiënten met emfyseem niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De endobronchiale longvolumereductie middels éénrichtingskleppen bij emfyseem is op dit moment geen onderdeel van de te verzekeren prestaties op grond van de Zorgverzekeringswet.

7. Literatuurlijst

-
- ¹ www.astmafonds.nl [assessed March 2012].
- ² Arroliga A. Lung volume reduction and bullectomy in COPD. In: Uptodate, 2012. www.uptodate.com.
- ³ Boezen HM, Postma DS, Smit HA, et al. Chronische obstructieve longziekten (COPD). Omvang van het probleem. Available from: www.nationaalkompas.nl [assessed March 2012].
- ⁴ Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- ⁵ Make BJ, Martinez FJ. Assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:884-90.
- ⁶ Weder W, Thurnheer R, Stammberger U, et al. Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. *Ann Thorac Surg* 1997;64:313-9.
- ⁷ Cederlund K, Tuyen U, Jorfeldt L. Classification of emphysema in candidates for lung volume reduction surgery; a new objective and surgically oriented model for describing CT severity and heterogeneity. *Chest* 2002; 122:590-6.
- ⁸ Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.2007. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
- ⁹ Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *New Engl J Med* 2003;348:2059-73.
- ¹⁰ Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, 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;82:431-43.
- ¹¹ Naunheim KS, Wood De, Krasna MJ, et al. Predictors of operative morbidity and mortality in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:43-53.
- ¹² Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD001001.
- ¹³ Tidwell SL, Westfall E, Dransfiels MT. Lung volume reduction for advanced emphysema. Surgical and bronchoscopic approaches. *South Med J* 2012;105:56-61.
- ¹⁴ Ingenito EP, Tsai LW. Evolving endoscopic approaches for treatment of emphysema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:181-9.
- ¹⁵ Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, et al. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010; 80(5):419-25.
- ¹⁶ Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31;(2):416-69.
- ¹⁷ Endobronchiale kleppen bij de behandeling van ernstig longemfyseem. Een "rapid" health technology assessment. KCE reports I14A, Federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg. 2009.
- ¹⁸ Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85:Supl B:25-37.
- ¹⁹ Jones PW. Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. Nedocromil Sodium. Quality of Life study Group. *Eur Respir J* 1994;7(1):55-62.
- ²⁰ Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931-3.

-
- ²¹ Snell GI, Holsworth L, Borrilli ZL, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses. A pilot study. *Chest* 2003;124:1073-80.
- ²² Yim, APC, Hwong TMT, Lee TW, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1564-73.
- ²³ Venuata F, de Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005;79:411-17.
- ²⁴ Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:453-60.
- ²⁵ Wan IY, Toma TP, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema; report on the first 98 patients. *Chest* 2006;129:518-26.
- ²⁶ Wood DE, McKenna RJ jr, Yusen RD, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.
- ²⁷ De Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment. 1-month tot 24-month endoscopic follow-up. *Chest* 2006;130:190-9.
- ²⁸ Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;30:1319-25.
- ²⁹ Herth FJF, Noppen M, Valipour A. et al. on behalf of het international VENT study Group. Efficacy of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012 Jan 26. [Epub ahead of print].
- ³⁰ Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
- ³¹ Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long term follow up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012;39(5):1084-9.
- ³² Kotecha S, Westall GP, Holsworth L, et al. Long-term outcomes from bronchoscopic lung volume reduction using a bronchial prosthesis. *Respirology* 2011;16:167-73.
- ³³ Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010;79:222-33.
- ³⁴ Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell Tk, et al. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19:247-53.
- ³⁵ Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at- but don't believe them! *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000; 1(1): 25-27.
- ³⁶ Subgroepanalyses (update). *Minerva* 2010; 9(9): 108-8.
- ³⁷ Osselen E. Subgroepanalyses: meestal niet geloofwaardig. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156:C1287

Bijlage 1: Literatuursearch effectiviteit

- **Effectiviteit**
- **Searchdatum:** 21-03-2012
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed), EMBASE en Cochrane Library

("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH] OR "Pulmonary Emphysema"[MeSH] OR "Emphysema"[MeSH] OR COPD[tiab] OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease"[tiab] OR emphysema[tiab])
AND
(valve[tiab] OR valves[tiab] OR bronchoscop*[tiab] OR bronchoscopy[mesh] OR BLVR[tiab])

| | Inclusie | Reden exclusie |
|---|----------|------------------------------|
| Trials | | |
| 1. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with zephyr valves in a european cohort. Eur Respir J 2012; aheadofprint, Jan 26. | x | |
| 2. Chung SCS, Peters MJ, Chen S, et al. Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: a pilot study. Respirology 2010; 15(7): 1079-83. | | FU < 1 jr Aantal ptn ≤ 10 |
| 3. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010; 363(13): 1233-44. | x | |
| 4. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. Eur Respir J 2012;30:1319-25. | x | |
| Reviews | | |
| 1. Tidwell SL, Westfall E, Dransfield MT. Lung volume reduction for advanced emphysema: surgical and bronchoscopic approaches. South Med J 2012; 105(1): 56-61. | | Niet systematische review |
| 2. Delage A and Marquette CH. Bronchoscopic treatments for emphysema. Rev Mal Respir 2011; 28(8): e108-e114. | | Niet systematische review |
| 3. Herth FJF, Gompelmann D, Ernst A, et al. Endoscopic lung volume reduction. Respiration 2010; 79(1): 5-13. | | Niet systematische review |
| 4. Ernst A and Anantham D. Bronchoscopic lung volume reduction. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2010; 22(4): 330-7. | | Niet systematische review |
| 5. Venuta F, Rendina EA, Coloni GF. Endobronchial treatment of emphysema with one-way valves. Thorac Surg Clin 2009; 19(2): 255-60 | | Niet systematische review |
| 6. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008; 5(4): 454-60. | | Niet systematische review |
| 7. Sahi H, Karnak D, Meli YM, et al. Bronchoscopic approach to COPD. COPD 2008; 5(2): 125-31. | | Niet systematische review |
| Overige studies | | |
| 1. Tuohy MM, Remund KF, Hilfiker R, et al. Endobronchial valve deployment in severe alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema: A case series. Clin Respir J 2012; aheadofprint, Jan 11. | | FU < 1 jr Aantal ptn ≤ 10 |
| 2. Stanzel F. [Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) in advanced pulmonary emphysema: dreams of the future or much ado about nothing?] | | Niet systematische review |
| 3. Tummino C, Maldonado F, Laroumagne S, et al. Lung Cancer following Bronchoscopic Lung Volume Reduction for Severe Emphysema: A Case and Its Management. Respiration 2011; aheadofprint, Dec. 21. | | Case report |
| 4. Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long term follow up | x | |

| | | |
|--|---|---|
| after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. Eur Respir J 2011; aheadofprint, Oct 17. | | |
| 5. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. Eur Respir J 2011; 37(6): 1346-51. | | Andere uitkomstmaat |
| 6. Venuta F, Diso D, Anile M, et al. Bronchoscopic lung volume reduction as a bridge to lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Cardiothorac Surg 2011; 39(3): 364-7. | | Aantal ptn ≤ 10 |
| 7. Smith LJ. Endobronchial valves for advanced emphysema. Thorax 2011; aheadofprint, Feb 10. Pub. type: JOURNAL ARTICLE ISSN: 1468-3296 | | Bespreking van artikel Scirba et al. |
| 8. Ernst A and Anantham D. Bronchoscopic lung volume reduction. Pulm Med 2011; 2011, 610802. | | Niet systematische review |
| 9. Kotecha S, Westall GP, Holsworth L, et al. Long-term outcomes from bronchoscopic lung volume reduction using a bronchial prosthesis. Respirology 2011; 16(1): 167-73. | x | |
| 10. Kapoor S. Endobronchial valves: an emerging therapeutic alternative to VATS for the surgical management of advanced emphysema. Int J Gen Med 2010; 3, 393. Pub. type: Journal Article ISSN: 1178-7074 | | Andere indicatie |
| 11. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. Respiration 2010; 79(3): 222-33. | x | |
| 12. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, et al. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: an update. Chest 2010; 138(2): 407-17. | | Niet systematische review |
| 13. Toma TP. Lessons from a valve trial. Respiration 2010; 79(3): 191-2. Pub. type: Comment Editorial ISSN: 1423-0356 | | Comment |
| 14. Delage A and Marquette CH. [Bronchoscopic treatment of emphysema] Traitement instrumental non chirurgical de l'emphyseme. Rev Mal Respir 2009; 26(10): 1118-26. | | Niet systematische review |
| 15. Kim V and Steiner RM. Interventional treatment options for advanced emphysema: imaging manifestations. J Thorac Imaging 2009; 24(3): 195-205. | | Niet systematische review |
| 16. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, et al. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. Thorac Surg Clin 2009; 19(2): 247. | x | |
| 17. Eberhardt R, Heussel CP, Kreuter M, et al. [Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe homogeneous lung emphysema: a pilot study] Thorac Surg Clin 2009;19:247-53. | | FU < 1 jr Aantal ptn ≤ 10 |
| 18. De Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment. 1-month tot 24-month endoscopic follow-up. Chest 2006;130:190-9. | x | |

Bijlage 2: Literatuursearch kosten-effectiviteit

- **Kosten-effectiviteit**
- **Searchdatum:** 27-03-2012
- **Zoektermen :** ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH] OR "Pulmonary Emphysema"[MeSH] OR "Emphysema"[MeSH] OR COPD[tiab] OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease"[tiab] OR emphysema[tiab]) AND (valve[tiab] OR valves[tiab] OR bronchoscop*[tiab] OR bronchoscopy[mesh] OR BLVR[tiab]) AND (economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR "cost benefit analysis"[mesh] OR cost utility[tiab] OR cost benefit[tiab] OR cost efficac*[tiab])

Bijlage 3: Overzicht kenmerken studies

| Eerste auteur, Jaar van publicatie, type onderzoek, (level of evidence). | Inclusie-criteria | Follow-up, Patiënt-kenmerken | Interventie (aantal patiënten), aantal kleppen per patiënt, soort klep | Longfunctie (FEV1) | Inspanningsvermogen (6 MWT, fietstest) | Kwaliteit van leven | Longvolume | Complicaties | Risico op bias, Commentaar |
|---|--|---|---|---|---|--|---|--|----------------------------|
| Ninane et al., 2012 Multicenter geblindeerde sham-gecontroleerde studie (A) | Ptn met heterogeen emfyseem en goed ingestelde medicatie | 3 maanden Leeftijd behandelgroep : 61jr +/- 7, controle: 62 jr +/- 6, FEV1% van voorspelde waarde: behandelgroep, 35 +/- 10, controle: 32 +/- 7. | Bronchoscopie met plaatsen van IBV kleppen (n= 37) vs. bronchoscopie (n = 36) | Na 3 mnd: Geen verschil in FEV1 tussen beide behandelgroepen. | Na 3 mnd: geen verschil in 6MWT tussen behandelgroepen. | Na 3 mnd: beide groepen lieten een significante verbetering zien. De verbetering was > 4 punten in de behandelgroep en < 4 punten in de controle groep. Of verschillen tussen groepen significant zijn wordt niet genoemd. Ptn met een COPD exacerbatie toonden een afname in kwaliteit van leven ten opzichte van baseline ptn | Responders: Aantal ptn met zowel een SGRQ verschil van > 4 punten en longvolume veranderingen > 7.5% was significant hoger in de behandelgroep (8/33 vs. 0/35, p = 0.002). De toename in volume van de behandelde longkwab en de afname in volume van de niet behandelde longkwab; hoger in de behandelgroep vs. controlegroep | Na 3 mnd: geen verschil tussen behandelgroepen. Atelectase en pneumothorax = n = 0. Cerebrovasculair incident n = 1 (niet device-gerelateerd). | Kleine studie |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------|--|--|--|--|---|--|--|---|
| | | | | | | zonder COPD exacerbatie. | (-7.3 vs. 0.7, p = 0.001 en 6.7 vs. 0.2, p = 0.027). | |
| Herth et al'. 2012 | leeftijd 40-75 jr, heterogeen emfyseem, FEV1 tussen 15-45% van de voorspeld waarde, RV > 150%, BMI < 31.1 (man) of < 32.3 (vrouw), PaCO2 < 50 mm HG en 6MWT > 140 mtr. | 12 maanden Leeftijd: BLVR: 59.7 jr +/- 7.9. controle: 60.4 jr +/- 7.4. FEV1: BLVR: 0.91 +/- 0.29, controle: 0.94 +/- 0.30. | Unilaterale endobronchiale kleplaatsing (n= 111) vs. controle behandeling (= medicatie) (n = 60) Aantal kleppen Gem. 3 (range 1-5). Zephyr, Emphasys | <u>Na 6 mnd:</u> Significante verbetering FEV1 ten gunste van BLVR. BLVR 7% (SD 20%) vs. controle 0.5% (SD 19%) (p = 0.067). <u>Na 12 mnd:</u> Significante verbetering FEV1: BLVR 6% (SD 26%) vs. controle -2% (SD 20%) (p = 0.0499). | <u>Na 6 mnd:</u> Fietstest: Significante verbetering ten gunste van BLVR: BLVR 2 W (SD 14) vs. controle -3 W (SD 10) (p = 0.004). 6MWT; toename ten opzichte van baseline voor beide groepen gelijk (BLVR 15 mtr. (SD = 91) vs. 10 mtr. (SD 78, p = 0.696). <u>Na 12 mnd:</u> Fietstest: Significante verbetering: BLVR 1 W (SD 13) vs. controle -5 W (SD 12) (p = 0.03). | <u>Na 6 mnd:</u> SGRQ: Significante verbetering ten gunste van BLVR: BLVR -5 punten (SD 14) vs. controle 0.3 (SD 13 punten), p = 0.047. | 63 ptn (BLVR:44, controle: 19) toonden volledige fissaar 53 (48%) had bewijs van afsluiting van de longkwab | Serieuze complicaties: BLVR vs. controle: geen significant verschil. COPD exacerbatie geen verschil tussen groepen. BLVR ptn: vaker pneumothorax. Incidentie van pneumonie: laag. BLVR-gerelateerde complicaties (ophoesten ventiel, aspiratie of migratie): < 3mnd: 7.2% 3-6 mnd: 0.90% 6-9 mnd: 3.6% 12 mnd: 0.9%. |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|
| Sciurba et al.². 2010 | leeftijd 40-75 jr, heterogeen emfyseem, FEV1 tussen 15-45% van de voorspelde waarde, RV > 150%, BMI < 31.1 (man) of < 32.3 (vrouw), PaCO ₂ < 50 mm HG en 6MWT > 140 mtr. | 12 maanden Leeftijd: BLVR: 65.3 jr +/- 6.83. Geslacht: BLVR: 60.4% man, controle: 48.5% man. controle: 64.9 jr +/- 5.84. FEV1: BLVR: 0.87 +/- 0.26, controle: 0.84 +/- 0.25. | Unilaterale endobronchiale klepplaatsing (N= 220) vs. controle (medicatie) (N = 101) Gem. 3.8 kleppen (range 1-9). Zephyr, Emphasys | <u>Na 6 mnd:</u> Significante verbetering FEV1 ten gunste van BLVR. BLVR 4.3% vs. controle -2.5%, p = 0.005. Ptn met grootste heterogeniteit toonden de grootste verbetering in FEV1. | <u>Na 6 mnd:</u> 6MWT: Significante verbetering ten gunste van BLVR: BLVR 2.5% vs. controle -3.2% (p = 0.04). Toename van 9.3 mtr. In BLVR groep en afname van 10.7 mtr in de controle groep (p = 0.02). Ptn met grootste heterogeniteit toonden de grootste verbetering in 6MWT | <u>Na 6 mnd:</u> significante verbetering ten gunste van BLVR: BLVR: -2.8 punten vs. controle: 0.6 punten, p = 0.04. | Afname volume van behandelde longkwab: ten gunste van BLVR groep (BLVR 378.4 ml vs. Controle 16.3ml, p < 0,002). Het verschil was nog groter in de subgroep met complete fissuren (BLVR -712.5 ml vs. controle +2.2 ml, p < 0.001). Toename volume niet behandelde longkwab: grotere toename in BLVR groep. | Geen verschil in complicaties (BLVR 6.1% vs. controle 1.2% (p = 0.08). Meest voorkomende complicatie: longontsteking (4.2%). Bloedspuwen, pneumothorax en exacerbaties van COPD kwamen vaker voor in de BLVR groep. <u>12 mnd:</u> Overall mortaliteit BLVR = controle (BLVR 3.7% vs. Controle 3.5%, p = 0.88). Kleppen werden in 31 ptn verwijderd vanwege: migratie: 8, verzoek ptn: 7 behandeling pneumonie: 3, exacerbatie COPD: 2 bloedspuwen: 1 andere | Loss to follow up: hoger in controle groep (20.8%) dan in de BLVR groep (11.8%, p = 0.04). Follow-up bronchoscopie werden vaker uitgevoerd in de BLVR groep dan in de controle groep. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|

| | | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|---|
| Venuta et al³. 2011 | Heterogeen emfyseem, FEV1 < 35%, RV > 180%. Leeftijd tussen 35-75 jr. | Mediaan 32 mnd (33 ptn FU > 12 mnd). Leeftijd: 60.5 jr +/- 9.8. Geslacht: 92.5% man. FEV1: 0.88 +/- 0.3 | Bilaterale endobronchiale klepplaatsing (N= 40) Gem. 3.6 kleppen Zephyr, Emphasys | Bij 1 en 3 mnd: Significante verbetering en dat bleef stabiel gedurende FU. Baseline 0.88 L 1 jr: 1.09 L 3 jr: 1.08 L 5 jr: 1.2 L (p = 0.004) | 6MWT: significante verbetering Gem loopafstand Baseline 286 m 1 jr: 349 m 3 jr: 355 m. 5 jr: 402 m. (p = 0.003). | Gedurende FU overleed 40% van de ptn (niet procedure-gerelateerd). Er was gedurende FU een toegenomen mortaliteit in ptn zonder zichtbare fissuren. |
| Kotecha et al⁴. 2011 | ptn die geschikt zijn voor endobronchiale klepplaatsing. | Mediaan: 64 mnd (range 15-90) Leeftijd: 61jr (46-69). Geslacht: 50% man. FEV1: 0.82 (0.37-1.07). | Uni- en bilaterale endobronchiale klepplaatsing (n= 16) Gem. 6 kleppen (range 3-11). Zephyr, Emphasys | Significante verbetering van 30.8% naar 41.1%, p = 0.03; 8 ptn hadden > 12% verbetering in FEV1. Bij einde FU: 6 van de 16 ptn hadden een verbeterde longfunctie. Geen verschil tussen ptn die uni- of | Kleine studie, kans op selectiebias | |

| | | | | | | | | | |
|---|---------------------|---|--|---|--|--|--|--|--|
| | | | | bilateraal behandeld zijn en geen relatie tussen aantal kleppen en verbetering in FEV1. | | | | | |
| Sterman et al⁵. 2010 Multicenter case series (C) | Heterogeen emfyseem | 12 maanden Leeftijd: 64.9 jr +/- 8.2. Geslacht: 95% man. FEV1: 0.87 +/- 0.25. | Bilaterale endobronchiale klepplaatsing (N= 111) Gem. 6.7 kleppen (range 3-11). Spiration IBV, Spiration | Geen significante verandering t.o.v. baseline | 6MWT; geen significante verandering Fietstest: geen significante verandering. | SGRQ: Significante verbetering t.o.v. baseline: 1 mnd: -5.2 (51% > 4 ptn verschil) 3 mnd: -5.1 (53% > 4 ptn verschil) 6 mnd: -8.2 (55% > 4 ptn verschil) 12 mnd: -9.5 (57% > 4 ptn verschil). | Afname volume van behandelde longkwab t.o.v. baseline in ml: 1 mnd: -260 3 mnd: -269 6 mnd: -294 Toename volume in niet behandelde longkwab t.o.v. baseline in ml: 1 mnd: 259 3 mnd: 248 6 mnd: 375 | Procedure gerelateerd overlijden: 0% 30-dgn morbiditeit: 5.5% 30-dgn mortaliteit: 1% Pneumothorax: 11 (12.1%) Pneumonie > 3 mnd: 6 Bronchospasme: 8 MI; 1 (dag 3) Migratie: 0 44 kleppen werden verwijderd in 16 ptn vanwege pneumonie, bronchospasme, terugkerende COPD exacerbaties of pneumothorax. | Grote studie Er werden veel kleppen verwijderd. |

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|--|--|--|--|
| Springmeyer et al⁶. 2009 Multicenter Case series (C) | Heterogeen emfyseem vooral in bovenste kwab en ernstige COPD en geschikt voor LVRC. 6MWT > 140 mtr. | 12 maanden Leeftijd: 65 jr +/- 8. Geslacht: 57% FEV1: 0.87. | Bilaterale endobronchiale klepplaatsing (N= 98) Gem. 6.7 kleppen Spiration IBV, Spiration | FEV1: veranderde van 0.87 +/- 0.25L naar 0.86 +/- 0.33. Significantie niet genoemd. | 6MWT: geen significante verandering | SGRQ: verbeterde van 57 +/- 14 punten naar 48 +/- 17 punten. Significantie niet genoemd. 55.7% had een SGRQ verbetering van ≥ 4 punten Veranderingen in SGRQ, FEV1 waren groter in de groep ptn met atelectase. | Atelectase: 9 (9.2%), waarvan 56% een pneumothorax. Behandelde longkwab was gem 335 ml afgenomen ($p < 0.01$) en 87.5% van de ptn had een afname in volume. De onbehandelde longkwabben waren 374 ml groter ($P < 0.01$) en 94% had een toegenomen volume. | Serieuze complicaties: 1 Pneumothorax: 8 (waarvan 1 fataal). Bronchospasme: 5 Klep migratie: 0 Revisie procedure: Verwijdering van 55 kleppen extra geplaatst of op een andere plek geplaatst. | Grote studie Er werden veel kleppen verwijderd. |
| De Oliveira et al⁷. 2006 Case series (C) | klinische en radiologische diagnose van heterogeen emfyseem in bovenste kwab, kortademig gedurende normale taken ondanks juiste medicatie. RV > 130% | 12 maanden (voor 11/19 patiënten) Leeftijd: 67.6 jr +/- 8.71. Geslacht: 68.4 man. FEV1 % voorspeld: 30.9 +/- 10.6. | Uni- en bilaterale endobronchiale klepplaatsing (N=19) Gem. 3.4 kleppen (range 2-5) Zephyr, Emphasys | 6 mnd: 3 van 14 ptn verbetering van 12% 12 mnd: niet verbeterd | 6 mnd: geen verbetering 12 mnd: niet vermeld | 6 mnd: verbeterd 12 mnd: niet verbeterd Dyspneu score: niet verbeterd | Atelectase: 2 Postoperatief: Pneumothorax: 2 Bronchospasme: 2 Na 1 mnd: 1 klep verplaatst, waarna verwijderd. Gedurende FU: pneumonie: 5 | Kleine studie, kans op selectiebias | |

¹ Herth FJF, Noppen M, Valipour A. et al. on behalf of the international VENT study Group. Efficacy of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012 Jan 26. [Epub ahead of print].

² Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.

³ Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long term follow up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012;39(5):1084-9.

⁴ Kotecha S, Westall GP, Holsworth L, et al. Long-term outcomes from bronchoscopic lung volume reduction using a bronchial prosthesis. *Respirology* 2011;16:167-73.

⁵ Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010;79:222-33.

⁶ Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, et al. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19:247-53.

⁷ De Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment. 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest* 2006;130:190-9.

Bijlage 4: Overzicht standpunten

| Organisatie | Omschrijving | Standpunt | Datum |
|-------------|---|---|------------|
| Aetna | Amerikaanse verzekeraar | Aetna beschouwt BLVR als experimenteel vanwege gebrek aan bewijs van effectiviteit. De BLVR procedure kan een veelbelovende behandeling voor mensen met een overheersend geavanceerde bovenste kwab emfyseem zijn, maar er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit ervan. Studies van de patiëntselectie, veiligheid, werkingsmechanisme, evenals het bepalen de korte en lange termijn effectiviteit bij patiënten met gevorderd emfyseem zijn gaande. | 2012 |
| Anthem | Amerikaanse verzekeraar | Het gebruik van endobronchiale kleppen wordt beschouwd als experimenteel en medisch niet noodzakelijk voor de behandeling van enige aandoening, inclusief maar niet beperkt tot emfyseem en pulmonale lekken. | 11-04-2012 |
| KCE | Belgisch federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg | Terugbetaling van BLVR bij patiënten met longemfyseem in de terminale fase kan momenteel niet worden ondersteund, omwille van een onvoldoende aangetoond klinisch voordeel in combinatie met potentiële ongewenste effecten en hoge kosten in verhouding tot een beperkte doeltreffendheid. Deze implantaten kunnen een groter nut hebben bij subgroepen van patiënten. Het is echter nog onduidelijk hoe deze subgroepen kunnen worden geïdentificeerd en of de klinische verbetering de mogelijke nadelen compenseren. Dit moet in die subgroepen aangetoond worden in een prospectieve RCT met ondermeer patiënt georiënteerde eindpunten. | 2009 |
| CIGNA | Amerikaanse verzekeraar | CIGNA vergoedt BLVR niet (bijvoorbeeld, bronchiale klepplaatsing, biologische longvolumereductie, bronchopulmonale fenestratie), omdat ze worden beschouwd als experimenteel en niet bewezen. | 11-15-2011 |
| LBI | Oostenrijks HTA instituut | Opname van BLVR in het pakket wordt niet aangeraden omdat de bewijslast ontbreekt. | 2010 |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence Brits onafhankelijk instituut met als doel richtlijnen en standpunten te verschaffen voor medische behandelingen | De huidige gegevens over de werkzaamheid van BLVR met luchtweg kleppen voor ernstig emfyseem tonen enige verbetering in kwaliteit van leven, maar er is onvoldoende bewijs voor verbetering in objectieve resultaten van de werkzaamheid. | 01-11-2009 |

Bijlage 5: Lopende klinische studies

Currently recruiting participants

Implantation of Endobronchial Valves Versus Intrabronchial Valves in Patients With Severe Heterogeneous Emphysema

Condition: Pulmonary Emphysema
Intervention: Device: EBV implantation, IBV implantation
Sponsor: University of Heidelberg
Enrollment: 50
Study design: Allocation: randomized,
Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
Outcome: Primary: Improvement in pulmonary function (FEV1 and RV/TLC)
Secondary: Number of severe adverse events, Evaluation of valve migration rate, Average changes in pulmonary function (FEV1, IVC, RV, TLC, RV/TLC), Average changes in 6-minute-walk-distance
Completion date: May 2012

Endoscopic Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema Due to alpha1 Antitrypsin Deficiency

Condition: Hereditary Emphysema (Alpha 1-antitrypsin Deficiency)
Intervention: Device: Implantation of intrabronchial valves (IBV) (Spiration IBV)
Sponsor: University of Heidelberg
Enrollment: 25
Study design: Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
Outcome: Primary: Improvement in pulmonary function (FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) and RV/TLC (residual volume/total lung capacity))
Secondary: Number of major complications, Evaluation of IBV migration rate, Average changes in pulmonary function (FEV1, VC (vital capacity), RV, TLC, RV/TLC), Average changes in 6-minute-walk-distance
Completion date: May 2012

Effect of Endoscopic Lung Volume Reduction (ELVR) on Pulmonary Hypertension (PH) in Patients With Severe Emphysema and Pulmonary Hypertension

Condition: COPD, Pulmonary Emphysema
Intervention: endobronchial valve implantation
Sponsor: University of Heidelberg
Enrollment: 10
Study design: Observational, prospective
Outcome: Pulmonary hypertension
Completion date: unknown

Ongoing, but not recruiting participants

De aanvragers van dit innovatietraject hebben aangegeven dat de volgende studie, gesubsidieerd door ZonMW, momenteel deelnemers aan het werven is.

Bronchosopic Lung Volume Reduction with endobronchiale valves using best responder criteria in patients with severe COPD (STELVIO trial).

Condition: patients with end-stage COPD.
Intervention: bronchosopic lung volume reduction using one-way endobronchial valves compared to usual care

Sponsor: ZonMW
Study design: Prospective study
Outcome: Primary: Improvement in pulmonary function (FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) and FVC and 6-minute-walk-distance.
Completion date: Dec 2012

A Prospective, Randomized, Controlled Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the IBV® valve System for the Treatment of Severe Emphysema

Condition: COPD, Pulmonary Emphysema
Intervention: IBV® valve System
Sponsor: Spiration, Inc.
Enrollment: 300
Study design: Allocation: randomized, double blind
Outcome: Primary: Difference between responder rates of the treatment & control groups, responders defined as subjects with clinically meaningful improvements in disease-related health status (SGRQ) & regional lung volume changes as measured by quantitative CT scan.
Secondary: The difference between average 6 minute walk test results for treatment & control groups.
Completion date: October 2015