

Aus der Medizinischen Klinik III
der Universität zu Lübeck
Direktor: PD.Dr.med.Daniel Drömann

Klinische Auswirkungen und Komplikationen der endoskopischen Lungenvolumenreduktion durch implantierte Spulen

(kumulative) Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von
Askin Gülsen
aus Lübeck

2021

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Drömann
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Cordula Stamme

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.02.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

„Schrift ist sichtbare Sprache.“

Erik Spiekermann

Inhaltsverzeichnis

Auflistung der in der Dissertation zusammengefassten Veröffentlichungen.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Übersicht über die Verfahren der endoskopischen Lungenvolumenreduktion.....	2
1.2 Patientenselektion.....	3
1.3 Prozedere.....	4
1.4 Übersicht der wichtigsten ELVR-Spulen-Studien.....	7
1.5 Verschiedene Nebenwirkungen und Komplikationen.....	8
1.6 Zielsetzung.....	9
2 Kumulativer teil der Dissertation	10
2.1 Bewertung der Behandlungsergebnisse der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsspule bei Patienten mit schwerem Emphysem.....	10
2.1.1 Zusammenfassung und Diskussion	11
2.1.2 Darstellung der Eigenleistung	12
2.2 Auswirkungen der Behandlung mit einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsspule auf die arteriellen Blutgase.....	13
2.2.1 Zusammenfassung und Diskussion	14
2.2.2 Darstellung der Eigenleistung	15
2.3 Bedeutung der bronchoskopischen Lungenvolumen-Reduktionsspulen- Therapie bei potentiellen Kandidaten für eine Lungentransplantation Zusammenfassung und Diskussion.....	16
2.3.1 Zusammenfassung und Diskussion	17
2.3.2 Darstellung der Eigenleistung	18
3 Zusammenfassende Diskussion.....	19
4 Fazit	22
5 Summary.....	23
6. Literaturverzeichnis.....	25

A. Anhang.....	
A.1 Ethikvotum.....	28
A.2 Danksagung.....	29

Auflistung der in der Dissertation zusammengefassten Veröffentlichungen

Bei der vorliegenden kumulativen Dissertation handelt es sich um eine verkürzte Darstellung der Forschungsergebnisse. Die ausführlichen Ergebnisse wurden bereits in folgenden Fachzeitschriften veröffentlicht:

Paper 1 **Gülsen A**, Sever F, Girgin P, Tamci NB, Yilmaz H. Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. Clin Respir J. **2017**;11(5):585-592.

The clinical respiratory journal (peer-reviewed journal, impact factor: 1.51)

Abstracting and Indexing Information: Science Citation Index Expanded (Clarivate Analytics), Academic Search (EBSCO Publishing), Academic Search Alumni Edition (EBSCO Publishing), Embase (Elsevier), Health & Medical Collection (ProQuest), Health Research Premium Collection (ProQuest), HEED: Health Economic Evaluations Database (Wiley-Blackwell), Hospital Premium Collection (ProQuest), Journal Citation Reports/Science Edition (Clarivate Analytics), MEDLINE/PubMed (NLM), ProQuest Central (ProQuest), SCOPUS (Elsevier).

Paper 2 **Gülsen A**. Effects of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil Treatment on Arterial Blood Gases. J Bronchology Interv Pulmonol. **2019**;26(2):90-95.

Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology: (peer-reviewed journal, impact factor: 1.37)

Abstracting and Indexing Information: Index Medicus, Embase (Elsevier), Emerging Sources Citation Index (ESCI), MEDLINE/PubMed (NLM), OVID.

Paper 3 **Gülsen A**. Importance of bronchoscopic lung volume reduction coil therapy in potential candidates for lung transplantation. Biosci Trends. **2018**;12(4):395-402.

Bioscience Trends: (peer-reviewed journal, impact factor: 1.92)

Abstracting and Indexing Information: Science Citation Index Expanded (Clarivate Analytics), Biological abstract / Clarivate analytics, BIOSIS previews / Clarivate analytics, Index Medicus, MEDLINE/PubMed (NLM), SCOPUS (Elsevier).

Abkürzungsverzeichnis

AATD	Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
ABS	Atemwegs-Bypass-Stent
ca.	circa
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DLCO	Diffusionskapazität
ELVR	endoskopische Lungenvolumenreduktion
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Forciertes Expirationsvolumen in der 1 s
GOLD	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
NPPV	nicht-invasive Überdruckbeatmung
PAP	pulmonalarterieller Druck
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
PaCO ₂	Partialdruck von Kohlendioxid im arteriellen Blut
PNX	Pneumothorax
RV	Residualvolumenkapazität
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
TDA	thermische Dampfablation
TLC	Gesamtlungenkapazität
TLD	gezielte Lungendenerverung
z. B.	zum Beispiel
6MGT	6-Minuten-Gehtest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für Patienten mit schwerem Emphysem	1
Abbildung 2: Das ELEVAIR™-System in verschiedenen Größen	4
Abbildung 3: Geeignete Bereiche für die ELVR-Spulentherapie in der Lunge.....	4
Abbildung 4: Eine Beispielspulenimplantation unter Durchleuchtung.....	5
Abbildung 5: Vor- und Nachbehandlungseffekt von ELVR-Spulen.....	6

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über endoskopische Lungenvolumenreduktionen.....	2
Tabelle 2:	Ein- und Ausschlusskriterien.	3
Tabelle 3:	Mögliche Komplikationen.....	8
Tabelle 4:	Zusammenfassung der wichtigsten Artikel zu ELVR mit Spulen.	7
Tabelle 5:	Laufende klinische Studien zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit spulen.	20

1 Einleitung

Endoskopische Lungenvolumenreduktionsverfahren (ELVR) sind seit den 2000er Jahren eine alternative Option für die Behandlung von Patienten mit schwerem Emphysem, die heutzutage mit der zunehmenden Vielfalt in diesem Bereich sehr beliebt geworden ist. Zu den ELVR-Verfahren gehören unter anderem Spulen (Coils), Ventile, Atemwegs-Bypass-Stent (ABS), thermische Dampfablation (TDA), biologische Lungenvolumenreduktion und gezielte Lungen-denervierung (TLD).¹

Ein Emphysem ist eine Erkrankung, die pathophysiologisch durch chronische Entzündung, Schädigung des Lungenparenchyms, eine dauerhafte Vergrößerung der Endbronchiolen und den Verlust der elastischen Rückstellkräfte mit daraus folgendem fortschreitendem Verlust der Atemfunktion gekennzeichnet ist.² Diese Patienten haben stereotype Befunde in der chronisch obstruktiven Lungenkrankheitsspirometrie sowie eine erhöhte Gesamtlungenkapazität (TLC) und Residualvolumen (RV). Inhalationsbehandlungen, Mukolytika, Entwöhnung von Rauchern, Atemübungen und Lungenrehabilitation, Nahrungsergänzung, Sauerstoff- und nichtinvasive mechanische Beatmung, die die klassischen Behandlungsschemata darstellen, sollen das klinische Fortschreiten und die Verschlechterung des Zustands der Patienten minimieren, aber sie eliminieren nicht die Hyperinflation der Lunge.³ Der Einsatz von nitinolbasierten endobronchialen Spulen, eines der ELVR-Verfahren, wird bei der Behandlung von entweder heterogenen oder homogenen Emphysemen angewandt.⁴ Daher wurden diese ELVR-Methoden entwickelt, um die dynamische Hyperinflation zu reduzieren. Der Behandlungsalgorithmus ist in Abbildung 1 angegeben.

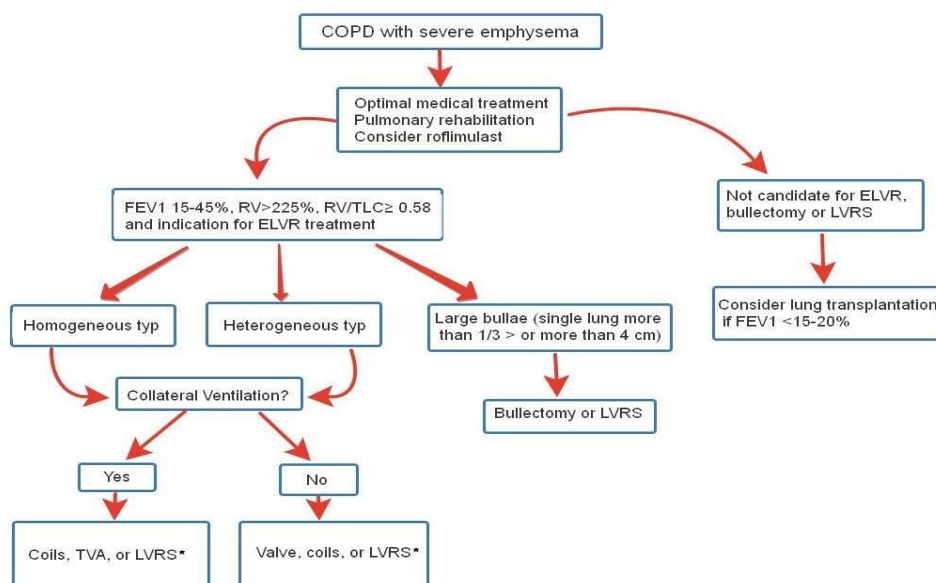


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus für Patienten mit schwerem Emphysem⁴
Quelle: aus Referenz 4.

1.1 Übersicht über die Verfahren der endoskopischen Lungenvolumenreduktion

Bei ELVR-Behandlungen wird im Allgemeinen versucht die Hyperinflation und damit RV und TLC zu reduzieren. Jede ELVR-Methode hat ihre eigenen Mechanismen, und die Methoden sind nicht für jeden Patienten geeignet. Je nach Art des Emphysems beim Patienten und seiner Position in der Lunge sowie dem Vorhandensein von Kollateral beim Patienten müssen möglicherweise verschiedene Methoden ausgewählt werden. Die Komplikationserwartung bei jeder Methode ist aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen ebenfalls unterschiedlich (Tabelle 1).

Wirkmechanismen⁶:

- a. Spulen: Verbesserung des elastischen Rückstoßes und Recoils der Lunge
- b. Ventile: wirken durch Reduzierung des Lufteinschlusses
- c. ABS: blockiert die Atemwege (ähnlich wie „Ventile“)
- d. TDA: verursacht eine lokale Entzündungsreaktion und die Entwicklung einer Atelektase im Ziellappen
- e. TLD: verringert die Bronchokonstriktion durch Störung der Nervenleitung.

Methoden	Reversibilität	Art des Emphysems	Abhängigkeit der Kollateralbeatmung	Mögliche und wichtige Komplikationen
Spulen	teilweise	homogen und heterogen	nein	-COPD-Exazerbation -Pneumonitis -Pneumothorax
Ventile	ja	homogen und heterogen	ja	-Pneumothorax, -COPD Exazerbation -Migration oder Dislokation des Ventils
ABS	ja	homogen	ja	-COPD-Exazerbation -Pneumothorax -Hämoptyse
TDA	nein	heterogen nur Oberlappen	nein	-Pneumonitis -Lokale und systemische Entzündungsreaktionen
TLD	nein	homogen und heterogen	nein	-COPD-Exazerbation -Prozedurale gastrointestinale Nebenwirkungen

Tabelle 1: Übersicht über endoskopische Lungenvolumenreduktionen⁶⁻⁸
Quelle: Eigene Darstellung.

1.2 Patientenselektion

ELVR-Spulenbehandlungen sind für Patienten mit Nachweis eines Emphysems in der Computertomographie und Nachweis einer Hyperinflation in Lungenfunktionstests ($RV / TLC > 58\%$) geeignet. Patienten, die für eine ELVR-Ventiltherapie aufgrund einer interlobaren Kollateralbeatmung nicht in Frage kommen, sind ebenfalls für ELVR-Spulenbehandlungen geeignet. Die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten sollte ebenso auf einem akzeptablen Niveau liegen, dazu sollte der 6-Minuten-Gehtest (6MGT) durchgeführt werden und das Ergebnis zwischen 150 und 450 Meter liegen.

Darüber hinaus sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten spezifisch für das Spulen-Verfahren in Tabelle 2 zusammengefasst.⁹

Indikationen	Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Tomographisch nachgewiesenes Emphysem • FEV_1: 15-45 % • $RV > 175\%$ • $TLC > 100\%$ • $RV / TLC > 58\%$ • 6-MGT: 150–450 meter • Die optimale Behandlung für COPD und den refraktären Zustand • Raucherentwöhnung für > 8 Wochen vor 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose oder Verdacht auf onkologische Erkrankung • $FEV_1 < 15\%$ (Transplantationskandidat) • Pulmonalarterieller Druck (PAP) > 50 mmHg • Diffusionskapazität (DLCO) $< 20\%$ • Asthma, Bronchiektasie • Verwendung von Antikoagulation • Häufige COPD-Exazerbationsepisoden (> 2 Krankenhausaufenthalte pro Jahr) • Aktive Raucher • Bullöse Läsion an einer einzelnen Lunge mehr als 1/3 oder mehr als 4 cm • Schwere Hyperkapnie ($PaCO_2 > 55$ mmHg) oder Hypoxämie ($PO_2 < 50$ mmHg) • Vorgeschichte von Lobektomie oder Lungenoperation • Signifikante Herzinsuffizienz • Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
<p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1: Forciertes Expirationsvolumen in der 1 s; Δ: Veränderung; RV: Residualvolumen; TLC: Totale Lungenkapazität; 6MGT: 6-Minuten-Gehtest; DLCO: Diffusionskapazität.</p>	

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien^{6,8,9}
Quelle: Eigene Darstellung.

1.3 Prozedere

ELVR-Verfahren werden im Allgemeinen unter Vollnarkose und Fluoroskopie durchgeführt. Die Spulen werden in verschiedenen Größen hergestellt, um unterschiedliche Bronchialgrößen und -längen zu berücksichtigen (Abbildung 2).



Abbildung 2: Das ELEVAIR™-System in verschiedenen Größen (100 mm, 125 mm, 150 mm)
Quelle: 2021 Copyright © Boston Scientific Corporation oder deren Tochterunternehmen.
Alle Rechte vorbehalten. Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific.

In jeder Lunge werden jedoch 8 bis 14 Spulen (durchschnittlich 10 Spulen) bronchoskopisch implantiert.^{1,3} Nach dem ersten Eingriff wird es nach durchschnittlich vier bis zwölf Wochen auf die andere Lunge aufgetragen. Die für die ELVR-Spulentherapie in der Lunge geeigneten Bereiche sind normalerweise weder zu peripher noch nahe am Hilus (Abbildung 3).¹⁰ Im Allgemeinen werden der Mittellappen (RB4/5) und das Lingualsegment (LB5) für die Behandlung nicht bevorzugt. Es ist jedoch erwünscht, dass Parenchymgewebe in den nicht behandelten Lungenregionen des Patienten intakt ist.

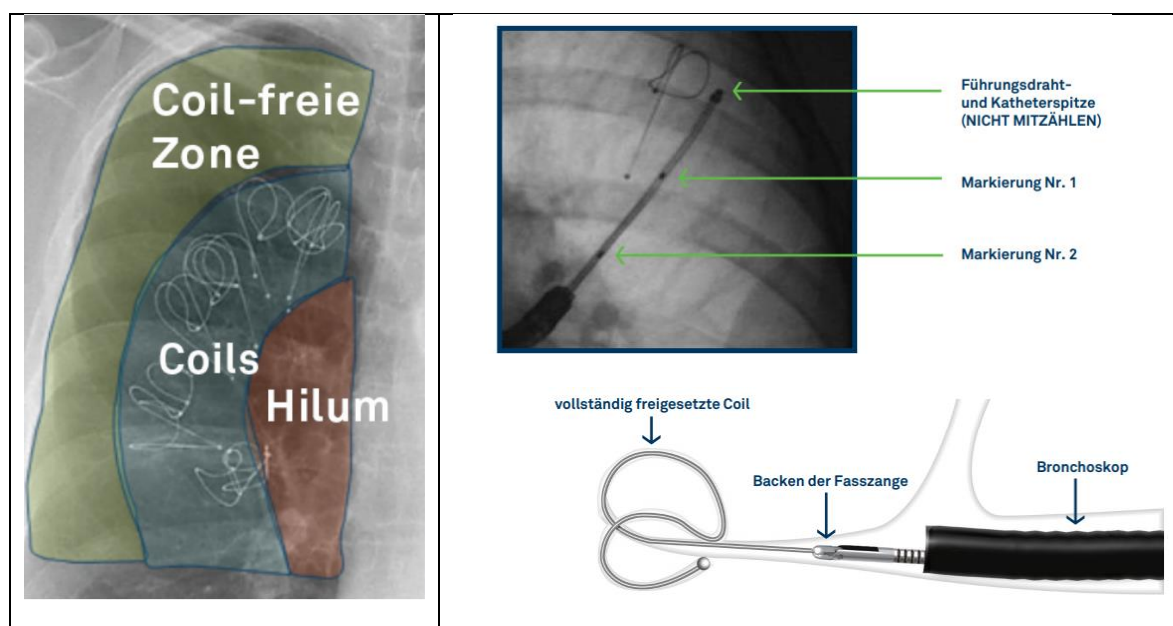


Abbildung 3: Geeignete Bereiche für die ELVR-Spulentherapie in der Lunge
Quelle: 2021 Copyright © Boston Scientific Corporation oder deren Tochterunternehmen.
Alle Rechte vorbehalten. Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific.

Bilder der Platzierung einer Spule im rechten Oberlappen unter Durchleuchtung sind in Abbildung 4 dargestellt. Das Ostium des rechten Oberlappensegments wurde mit einem Bronchoskop erreicht. Zunächst wurde die Pleura mit dem Führungsdraht erreicht und die entsprechende Position eingenommen (25-40 mm von der Pleura entfernt). Dann wurde der für die Länge des Bronchus geeignete Spulentyp ausgewählt (im Bild 125 mm). Der Katheter wird über den Führungsdraht bis zum distalen Ende geführt und der Führungsdraht wird entfernt. Die Spitze des Katheters ist röntgendicht markiert und auf dem Durchleuchtungsbild sichtbar. Die Spule wird mit dem spezifischen Lader vorgeschoben, bis sie an der Spitze des Katheters sichtbar ist. Nachdem die erste Windung der Spule geöffnet ist, wird der Katheter langsam zurückgezogen, die Spule wird weiter vorgeschoben. Nachdem die Spule vollständig geladen ist, wird eine spezielle Zange geöffnet und die Spule im Zielbereich freigegeben. In jedem Subsegment wird eine Spule platziert und die gleichen Schritte werden für die anderen zu platzierenden Spulen wiederholt.

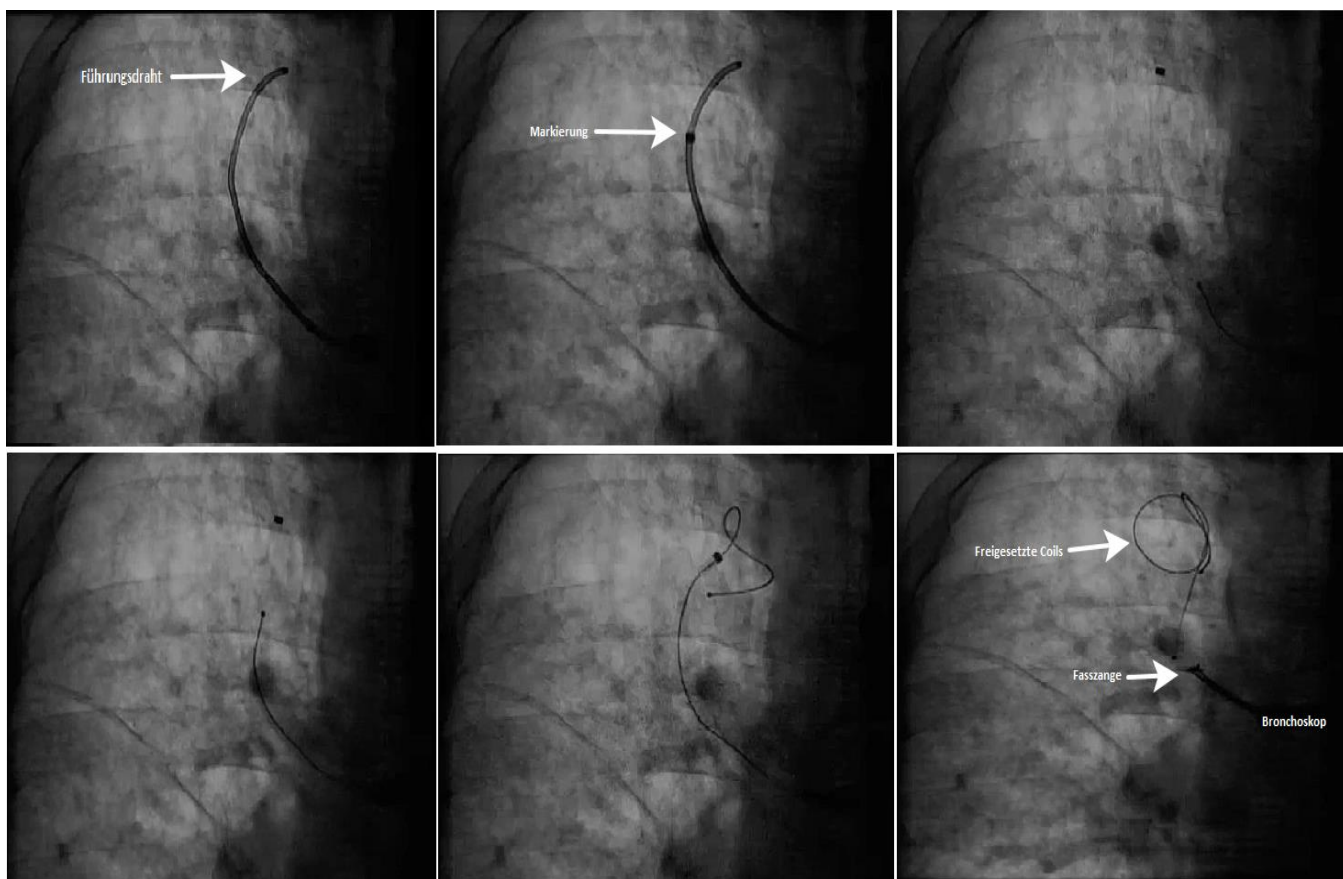


Abbildung 4: Eine Beispielspulenimplantation unter Durchleuchtung durch Dr. Gülşen
Quelle: Eigene Darstellung.

Durch diese Behandlung nehmen die elastischen Rückstellkräfte (Recoils) der Lunge zu, die dynamische Hyperinflation wird reduziert (Abbildung 5), und als Folge davon kann eine klinische Verbesserung (Spirometer, Blutgaswerte, körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität) erreicht werden.⁵ Nach Wiederherstellung der elastischen Rückstellkräfte wird ein vorzeitiger Verschluss der kleinen Atemwege verhindert und somit kommt es nicht zum Lufteinschluss. Während also das Volumen in geschädigten Lungenbereichen reduziert wird, wird eine bessere Belüftung der gesunden Lungenbereiche gewährleistet.

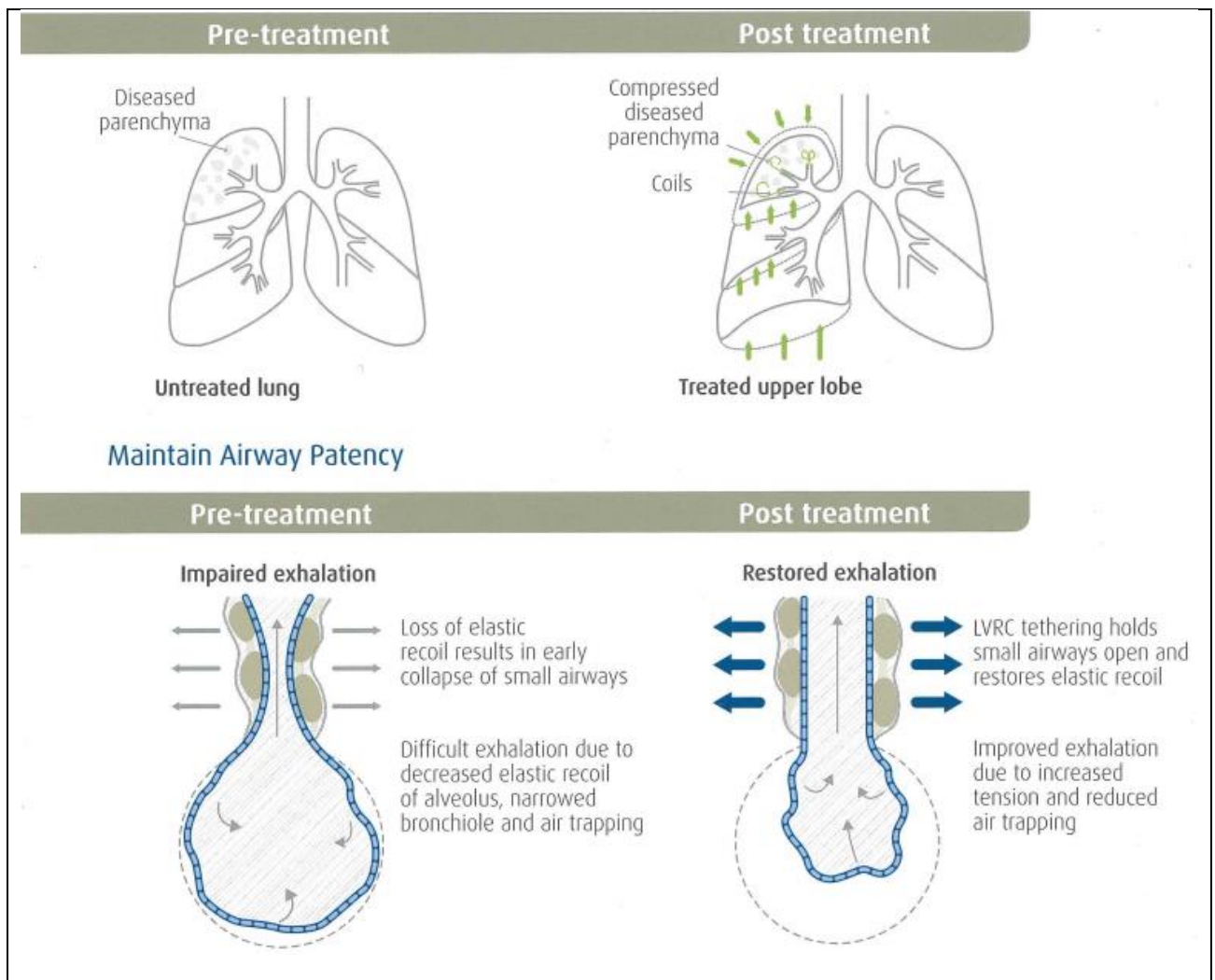


Abbildung 5: Vor- und Nachbehandlungseffekt von ELVR-Spulen

Quelle: 2021 Copyright © Boston Scientific Corporation oder deren Tochterunternehmen.

Alle Rechte vorbehalten. Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific.

1.4 Übersicht der wichtigsten ELVR-Spulen-Studien

Studien, die von 2012 bis 2019 durchgeführt wurden, zeigen, dass das mittlere FEV₁ auf 100-150 ml (3,8 - 14,9 %) ansteigt, das mittlere RV auf 320–910 ml (9,0 - 14,5%) sinkt und der mittlere 6MGT auf 10,3 - 84,4 m ansteigt. Eine Verbesserung der SGRQ-Scores, einem Fragebogen zur Lebensqualität, der die Symptombelastung bewertet, wurde ebenfalls berichtet (Tabelle 3)

Klinisches Ergebnis						Komplikationsraten			
Study	Year	ΔFEV ₁	ΔRV	Δ6MGT, m	ΔSGRQ, p	AECOPD %	PNX %	Pneumonie %	Tod %
Slebos ¹¹	2012	+14,9%	-11,4 %	+84,4	-14,9	37,5	6,2	12,5	-
Shah ¹² (RESET)	2013	+14,1%	-0,51 L	+51,1	-8,1	17,4	8,7	-	-
Klooster ¹³	2014	+0,11 L	-0,60 L	+61,0	-15,0	80,0	10,0	-	-
Zoumot ¹⁴	2015	+0,06 L	-0,32 L	+34,1	-6,1	10,8	9,6	2,4	-
Deslée ¹⁵ (REVOLENS)	2016	+0,06 L	-0,52 L	+18,0	-11,1	26,0	6,0	18,0	8,0
Sciurba ¹⁶ (RENEW)	2016	+3,8 %	-0,41 L	+10,3	-8,1	27,7	9,7	20,0	6,5
Gülsen ¹⁷	2017	+0,15 L	-14,5 %	+48,0	-10,4	41,4	0	17,0	2,0
Simon ¹⁸	2018	+0,10 L	-0,44 L	+48,0	-	46,3	-	5,6	0
Fellrath ¹⁹	2018	+0,14 L	-0,91 L	+53,4	-13,9	-	6,9	10,3	0
Bostanci ²⁰	2019	+0,10 L	-9,0 %	+53,8	-	6,5	0	4,3	0

AECOPD: akute COPD-Exazerbation; PNX: Pneumothorax, SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire Gesamtscore; m, meter; p, punkte.
Siehe Legende in Tabelle 2 für die Erweiterung der anderen Abkürzungen.

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Artikel zu ELVR-Spulen von 2012 bis 2019¹¹⁻²⁰
Quelle: Eigene Darstellung.

1.5 Verschiedene Nebenwirkungen und Komplikationen

Nach ELVR-Spulenbehandlungen wurde eine COPD-Exazerbation mit einer Rate von 41,0 % (10,8 % - 87,0 %) beobachtet, woraufhin in 14,8 % eine Pneumonie und in 5,7 % (0 % - 46,0 %) ein Pneumothorax (0 % - 11,6 %) auftrat.³ Obwohl diese Anwendungen als minimal-invasiv bezeichnet werden, können verschiedene leichte und schwere respiratorische Komplikationen beobachtet werden (Tabelle 4).⁶ Einige dieser Komplikationen treten während der Erholungsphase der Behandlung (0 bis 30 Tage) und einige während der Nachbeobachtungszeit (nach > 31 Tagen) auf.

Komplikationen
<ul style="list-style-type: none">• COPD-Exazerbation• Pneumonie / Pneumonitis• Pneumothorax• Hämoptyse (leicht oder schwer)• Schmerzen in der Brust• Schluckauf• Spulenassoziertes Aspergillom• Bronchopleurale Fistel• Spulenassozierte Trübungen und Entzündungsreaktion• Bronchiektasie• Respiratorische Insuffizienz• Dislokation der implantierten Spule

Tabelle 4: Mögliche Komplikationen⁶
Quelle: Eigene Darstellung.

1.6 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Datenauswertung von endoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren mit implantierten Spulen.

Alle Verfahren wurden zwischen April 2013 und September 2015 in der Pulmologie-Klinik der Universität Izmir Şifa durchgeführt. Die Daten der Patienten wurden digitalisiert und in der eigenen Datenbank des Krankenhauses (BIZMED-Software, Istanbul, Türkei) archiviert. Die Daten der innerhalb des oben genannten Zeitraums getätigten Transaktionen wurden von BIZMED gesammelt und nachträglich detailliert ausgewertet.

Ziel der Arbeit und der retrospektiven Analyse war es, die kurz- bis mittelfristige klinische Wirksamkeit und Sicherheit von ELVR-Behandlungen mit Spulen zu bewerten. Darüber hinaus haben wir zur Literatur beigetragen, indem wir die sich entwickelnden Komplikationen und die Prophylaxeanwendungen beobachtet haben.

Infolgedessen untersuchten wir detailliert die 6-Monats-Ergebnisse von ELVR-Behandlungen, die durch Implantation von Spulen durchgeführt wurden (Originalartikel 1)¹⁷, ihre Auswirkungen auf Blutgase (Originalartikel 2)²¹ sowie die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlungen bei Patienten, die möglicherweise Kandidaten für eine Lungentransplantation sind (Originalartikel 3)²².

2 Kumulativer Teil der Dissertation

2.1 Bewertung der Behandlungsergebnisse der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsspule bei Patienten mit schwerem Emphysem

Der Inhalt dieses Kapitels wurde veröffentlicht in:

Gulsen A, Sever F, Girgin P, Tamci NB, Yilmaz H. Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. *Clin Respir J*. 2017;11(5):585-92.

Abstract

Introduction: Bronchoscopic lung volume reduction coil (BLVR-C) implantation is an alternative therapeutic approach that can be applied together with medical treatment for patients with severe emphysema. BLVR-C is both easier and safer in terms of complications than volume reduction surgery. This study aimed to evaluate medium-term outcomes following BLVR-C treatment.

Methods: Forty patients who underwent BLVR-C between September 2013 and March 2014 were reviewed retrospectively. We compared changes between the baseline and 6-month post-procedural results with respect to pulmonary function tests, a 6-min walk test (6MWT), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) assessment test (CAT), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and pulmonary artery pressure (PAP) and arterial blood gas analyses. Secondary outcomes included procedure-related and follow-up complications.

Results: An average of 9.5 (range: 5-11) coils were placed per lung in an average procedural duration of 20.8 ± 7.0 min (range: 9-45) min. Six months after BLVR-C treatment, significant improvements were observed in patients' pulmonary function tests and quality of life. Changes were observed in the forced exhalation volume in 1 s (+150 mL), residual volume (-14.5%), 6MWT (+48 m), SGRQ (-10.5) and CAT Score (-7.5). Changes in the PAP and partial pressure of carbon dioxide values were not significant, and pneumothorax did not occur. In a 6-month follow-up, 11 cases of COPD exacerbation (41.4%), 7 cases of pneumonia (16.9%) and 1 death (2%) occurred. Treatment in 1 case was postponed because of hypotension and bradycardia during the process.

Conclusion: BLVR-C treatment appears to be effective over the medium-term and safe for patients with severe emphysema.

2.1.1 Zusammenfassung und Diskussion

Das Emphysem, das eine Manifestation der COPD ist, stellt vor allem bei rauchenden Patienten ein großes Problem dar. Diese Krankheit ist durch ganzjährige Atemwegssymptome und periodische Exazerbationen gekennzeichnet. Darüber hinaus werden bei den Patienten chronische Entzündungen und Parenchymschäden beobachtet, wodurch die Krankheit progressiv und irreversibel ist. Diese Patienten sind mit klassischen Behandlungsmethoden sehr schwer zu behandeln. Endoskopische Lungenvolumenreduktionsverfahren werden zur Behandlung empfohlen, insbesondere bei Patienten, die auf die angewandten Behandlungen nicht ansprechen und eine Hyperinflation aufweisen. Betrachtet man die gewonnenen Erkenntnisse, so stehen Spulen- und Ventilverfahren bei diesen Behandlungen an erster Stelle. Ventilbehandlungen können nicht angewendet werden, wenn eine Kollateralventilation in der Lunge der Patienten vorliegt. Spulenverfahren können unabhängig von der Kollateralventilation durchgeführt werden.

In einer Studie¹⁷ haben wir 40 Patienten retrospektiv untersucht, die sich zwischen September 2013 und März 2014 in der Türkei einer ELVR mit Spulenimplantation unterzogen. Die Ergebnisse der sechsmonatigen Periode nach der Einleitung und den Verfahren wurden verglichen. Die Literatur wurde hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien beachtet. Klinische Daten, Echokardiographie, Lungenfunktionstest und Labordaten wurden für die Analyse erfasst.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65,9 (47-83) Jahre. Nach der GOLD-Klassifikation befanden sich 35 % von ihnen im GOLD-III- und 65 % im GOLD-IV-Stadium. Als Ergebnis beobachteten wir eine Verbesserung der Atemfunktionsparameter (FEV_1 : +0,15 L, $P < 0,001$; RV: -0,82 L, $P < 0,001$), Verbesserung im 6MGT (+ 48 m, $P < 0,001$) und Verbesserung im SGRQ (+10,5 Punkte, $P < 0,001$). Verfahrensbedingte Komplikationen wie Husten (41,6 %), Brustschmerzen (25,0 %), leichte Hämoptysen (10,0 %) und Schluckauf (1,6 %) wurden beobachtet. Während der sechsmonatigen Nachbeobachtung wurden jedoch eine Exazerbation der COPD (41,4 %) und eine Pneumonie (16,9 %) beobachtet. Darüber hinaus verstarb einen Monat nach dem ersten Eingriff ein 67-jähriger ASA-4-Patient. In der Bronchiallavage-Kultur, die während des Eingriffs entnommen wurde, wurde *Acinetobacter-baumannii*-Wachstum nachgewiesen. Dieses traurige Ergebnis wurde aufgrund des Eingriffs nicht ausgewertet. Unsere Ergebnisse und Komplikationen stimmten mit der Literatur überein.

Wir fanden die Ergebnisse der ELVR-Spulenbehandlungen kurz- bis mittelfristig recht sicher und positiv. Wir stellten fest, dass das Risiko von Mortalität und Morbidität im Vergleich zu Operationen zur Lungenvolumenreduktion sehr gering ist. Im Gegensatz zu anderen Studien in der Literatur fanden wir heraus, dass diese Behandlungen das NT-ProBNP am Ende des sechsten Monats um 361,2 pg/ml (597,5 vs. 236,3 pg/ml; $P < 0,001$) reduzierten, und es gab einen Rückgang des Bedarfs an häuslicher Sauerstoffbehandlung bei 20% der Patienten. Außerdem beobachteten wir keinen Unterschied zwischen den PAP-Werten zu Beginn und nach sechs Monaten (39,0 vs. 39,1 mmHg; $P = 0,69$). Bei 10 % unserer Patienten mussten wir die Spulen während des Eingriffs ersetzen, aber wenn der Lungenumbau lange nach dem Eingriff stattfindet, ist es nicht bei allen Patienten möglich, alle Spulen vollständig zu entfernen, daher kann der Eingriff als teilweise reversibel oder irreversibel angesehen werden. Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis unserer Studie ist: Obwohl die Patienten keine klinischen Symptome haben, wurde in den Bronchiallavage-Proben, die während des Eingriffs entnommen wurden, 8,1 % Wachstum von *Pseudomonas aeruginosa* beobachtet. Diese können als kolonisierte Infektionen betrachtet werden, aber in Zukunft sollte untersucht werden, ob sie die Komplikationen bei den Patienten erhöhen.

2.1.2 Darstellung der Eigenleistung

Das Studiendesign, die Datenerfassung und -analyse, die statistische Analyse, die Interpretation von Daten, die Erstellung von Tabellen, das Senden (Vorbereitung, Schreiben, Senden und Überarbeiten) des Manuskripts wurden von mir durchgeführt. Doktor Sever trug zur Gestaltung des Artikels, der statistischen Analyse und der Interpretation der Daten bei. Darüber hinaus trugen Dr. Girgin zur Datenerfassung, Dr. Tamcı zur Datenerfassung und -überwachung und Dr. Yılmaz zur Datenerfassung und statistischen Analyse bei.

2.2 Auswirkungen der Behandlung mit einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsspule auf die arteriellen Blutgase

Der Inhalt dieses Kapitels wurde veröffentlicht in:

Gülsen A. Effects of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil Treatment on Arterial Blood Gases. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2019;26(2):90-5.

Abstract

Background: Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) coil treatment is an increasingly used treatment modality for selected severe emphysema patients in recent years. Emphysema causes dynamic hyperinflation, loss of elastic recoil, air trapping, and decreased exercise capacity in advanced stages. This process progresses over time, leading to hypoxic and hypercapnic respiratory failure. The goal of this study is to elucidate the effects of BLVR coil treatment on arterial blood gas parameters in severe emphysema patients with respiratory failure.

Methods: This is a retrospective study performed at a single pneumology center in Turkey. In total, this study included 39 patients diagnosed with severe emphysema who underwent bilateral BLVR coil treatment according to the general inclusion and exclusion criteria in the literature. The patients baseline and 12-month data were collected from medical records.

Results: Twelve months after BLVR coil treatment, significant improvements were observed in patients' pulmonary function tests, an increase in partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) from 58.05±9.36 to 73.82±13.3 (P<0.000) and decrease in partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂) of hypercapnic patients (from 51.60±4.1 to 46.55±6.6 mm Hg;P=0.001).

Conclusion: BLVR coil treatment is reliable and effective in emphysema patients who have hypoxic or mild hypercapnic respiratory failure. Besides improving lung function, BLVR coil treatment can significantly increase PaO₂ and decrease PaCO₂ in the medium term.

2.2.1 Zusammenfassung und Diskussion

Studien in der Literatur haben gezeigt, dass die ELVR-Spulentherapie kurz- bis mittelfristig (sechs bis zwölf Monate) nach der Behandlung die Lungenfunktion, Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten verbessern kann. ELVR-Behandlungen werden im Allgemeinen nicht empfohlen und sind bei Patienten mit schwerer hyperkapnischer ($\text{PaCO}_2 > 55$ mm Hg) und hypoxämischer ($\text{PaO}_2 < 45$ mm Hg) Ateminsuffizienz kontraindiziert. Die Auswirkungen der ELVR-Verfahren auf die arteriellen Blutgasparameter sind jedoch nicht vollständig untersucht worden. Aufgrund dieses Mangels an Informationen in der Literatur haben wir eine Studie geplant, die davon ausgeht, dass Patienten mit hypoxischer und chronisch hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz davon profitieren könnten. Ziel der Studie²¹ ist es, die Auswirkungen der ELVR-Spulentherapie auf arterielle Blutgasparameter bei Patienten mit schwerem Emphysem mit respiratorischer Insuffizienz zu erhellen.

In einer Studie²¹ haben wir die Auswirkungen von ELVR-Spulenimplantationen auf die Blutgaswerte untersucht. Die Daten von 39 Patienten, die zwischen April 2013 und September 2015 eine ELVR-Spulentherapie an der Pneumologie-Klinik des Izmir Şifa University Hospital erhalten hatten, wurden retrospektiv analysiert. Dazu wurden die Werte der Patienten zu Beginn und am Ende des zwölften Monats verglichen. Infolgedessen wurde auch eine signifikante Verbesserung des Sauerstoffpartialdrucks im arteriellen Blut (PaO_2) (+ 15,7 mmHg, $P < 0,001$) und der arteriellen O_2 -Sättigung (+ 5,6 %, $P < 0,001$) beobachtet. Es gab keinen Einfluss auf den arteriellen pH-Wert und den Partialdruck von Kohlendioxid im arteriellen Blut. In der Untergruppe, die leicht hyperkapnische Patienten einschloss, zeigte die Analyse eine signifikante Abnahme des PaCO_2 (von $51,6 \pm 4,1$ mmHg auf $46,5 \pm 6,6$ mmHg, $P < 0,001$) zwölf Monate nach der ELVR-Spulenimplantation. Daher wurde festgestellt, dass auch diese Patientengruppe, die sorgfältig ausgewählt werden sollte, von ELVR-Behandlungen profitieren kann. Die beobachteten Komplikationen sind der Literatur äquivalent und ähnlich.

Bei Emphysepatienten kann es im weiteren Verlauf zu einem hypoxischen oder hyperkapnischen Atemversagen kommen. Eine Langzeit-Sauerstofftherapie oder eine nicht-invasive Überdruckbeatmung (NPPV) wird als ergänzende Therapie für diese Patienten eingesetzt. Die NPPV-Behandlung wird jedoch von einigen Patienten nicht gut vertragen und birgt das Risiko zusätzlicher Komplikationen (wie Aspiration, Bindehaut- und Gesichtsschädigung, Hypotonie und Pneumothorax). Derzeit gibt es nur wenige Daten zur ELVR bei Patienten mit schwerem Emphysem und chronischer respiratorischer Insuffizienz. Nach Expertenmeinung zeigt sich, dass ELVR-Behandlungen bei Patienten mit $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg nicht empfohlen werden, da

sie die Ateminsuffizienz verschlimmern können. Daher ist diese Hypothese nicht evidenzbasiert. Die Ergebnisse unserer Studie sind ähnlich, wenn man sie mit den wenigen Daten in der Literatur vergleicht, und sie sind sehr wichtig im Hinblick auf den Nachweis des Nutzens der Behandlung in dieser Patientengruppe. Insbesondere 51,2 % der Patienten mit leichter Hyperkapnie (PaCO_2 45-55 mmHg), die unsere Untergruppe darstellt, zeigten mittelfristig eine signifikante Abnahme der PaCO_2 -Werte nach ELVR-Spulentherapie. Es besteht jedoch ein Bedarf an längerfristigen und randomisierten kontrollierten Studien, die die Wirkung von ELVR Coil-Behandlungen auf die Blutgase bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem mit Ateminsuffizienz untersuchen.

2.2.2 Darstellung der Eigenleistung

Das Studiendesign, die Datenerfassung und -analyse, die statistische Analyse, die Interpretation von Daten, die Erstellung von Tabellen, das Senden (Vorbereitung, Schreiben, Senden und Überarbeiten) des Manuskripts wurden von mir durchgeführt.

2.3 Bedeutung der bronchoskopischen Lungenvolumen-Reduktionsspulen-Therapie bei potenziellen Kandidaten für eine Lungentransplantation

Der Inhalt dieses Kapitels wurde veröffentlicht in:

Gülsen A. Importance of BLVR Coil treatment in patients with lung transplantation candidates. *Biosci Trends*. 2018, 12(4);395-402.

Abstract

Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) coil treatment is an alternative and promising treatment modality for selected severe emphysema patients. The main indication of this treatment modality is a forced expiration volume in one second (FEV₁) of 15-45% and a residual volume (RV) > 175%. The aim of this study was to investigate the efficacy of BLVR coil therapy in patients with end-stage emphysema who were potential candidates for lung transplantation and had FEV₁ values less than 25%. Twenty-one patients who underwent bilateral BLVR coil therapy between September 2013 and May 2015 were retrospectively reviewed. We compared the changes in clinical and laboratory parameters at the baseline and 12 months after the treatment. Twelve months after the bilateral BLVR coil treatment, we observed an average increase in FEV₁ (110 mL and 4.6%), a decrease in residual volume (660 mL and 33%), and an increase in 6-minute walk tests (67 m). The most common complications were chronic obstructive pulmonary disease exacerbation (47.6%) and pneumonia (23.8%). All patients tolerated the general anesthesia and procedure very well. BLVR coil therapy is safe and effective in patients with end-stage emphysema, who are potential candidates for lung transplantation within a short to medium period. The complication rates of this treatment were not different from those of the other coil treatments, and the improvements in the clinical parameters after the treatment resulted in gaining time for lung transplantation. Future research for evaluating the long-term efficacy of BLVR coil therapy in these patients is essential.

2.3.1 Zusammenfassung und Diskussion

Die ELVR mittels Spulen ist eine alternative und vielversprechende Behandlungsmodalität für ausgewählte schwere Emphysepatienten. Die Hauptindikationen für die ELVR-Behandlungsmodalitäten sind FEV_1 zwischen 15 und 45 % und $RV / TLC > 58$ % bei Patienten mit einem durch Computertomographie diagnostizierten Emphysem. Nach diesen Lungenfunktionsparametern befinden sich die Patienten im COPD GOLD Stadium III oder IV. Laut dem Pulmonary Transplantation Council der International Society for Heart and Lung Transplantation befinden sich Patienten mit einem $FEV_1 < 25$ % im Status eines „Kandidaten für eine Lungentransplantation“. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten mit langfristigem Sauerstoffbedarf und $FEV_1 < 15-20$ % in die „Lungentransplantationsliste“ aufzunehmen. Daher planen wir, die Wirksamkeit der ELVR-Spulentherapie bei Patienten mit Emphysem im Endstadium, die FEV_1 -Werte von weniger als 25 % hatten, zu untersuchen.

In einer Studie²² untersuchten wir die Auswirkungen von ELVR-Spulenimplantaten, insbesondere bei Patienten, die Lungentransplantationskandidaten sein könnten. 21 Emphysepatienten mit einem FEV_1 unter 25 % zwischen September 2013 und Mai 2015, die sich einer bilateralen ELVR-Spulentherapie unterzogen, wurden retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden 42 ELVR-Spulenbehandlungen bei 21 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $63,76 \pm 8,2$ Jahren durchgeführt. Wir verglichen die Veränderungen der klinischen und Laborparameter zu Beginn und zwölf Monate nach der Behandlung. Die mittleren FEV_1 -Werte der Patienten lagen vor der Behandlung bei $0,59 \pm 0,10$ L ($20,5$ % $\pm 3,3$). Zwölf Monate nach der bilateralen ELVR-Spulenbehandlung beobachteten wir einen durchschnittlichen Anstieg des FEV_1 ($+ 110$ ml und $+ 4,6$ %; $P < 0,001$), eine Abnahme des Residualvolumens ($- 660$ ml und $- 33$ %; $P < 0,001$) und einen Anstieg des 6-Minuten-Gehtests ($+ 67$ m; $P < 0,001$). Die häufigsten Komplikationen waren eine Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ($47,6$ %) und eine Pneumonie ($23,8$ %). Bei diesen Patienten wurde kein Pneumothorax oder Todesfälle beobachtet. Alle Patienten haben die Allgemeinanästhesie und den Eingriff sehr gut vertragen.

Die ELVR-Spulentherapie ist sicher und effektiv bei Patienten mit Emphysem im Endstadium, die kurz- bis mittelfristig potenzielle Kandidaten für eine Lungentransplantation sind. Die Komplikationsraten dieser Behandlung unterschieden sich nicht von denen der anderen Spulenbehandlungen, und die Verbesserungen der klinischen Parameter nach der Behandlung führten dazu, dass Zeit für eine Lungentransplantation gewonnen werden konnte. Die 15-Jahres-Überlebenserwartung von COPD-Patienten beträgt 5,3 % im GOLD-Stadium III und 0 % im GOLD-

Stadium IV. Abgesehen davon liegen die 2-Jahres- und 5-Jahres-Lebenserwartung für Patienten mit GOLD IV und $FEV_1 < 30\%$ bei 65 % bzw. 30 %. Daher sind die Planung und die Wartezeiten für eine Transplantation für diese Patienten sehr wichtig. Unsere Studie zeigte, dass ELVR-Spulenbehandlungen in dieser speziellen Patientengruppe die FEV_1 -Werte um 110 ml und 4,6 % erhöhten und für „Bridging“-Zwecke eingesetzt werden können und den Patienten Zeit sparen. Die einzige Studie, die als ähnlich zu unserer Studie angesehen werden kann, wurde von Simon et al.¹⁸ 2018 veröffentlicht und umfasst nur 33 Patienten. In dieser Studie wurden Patienten mit einem mittleren FEV_1 von $15 \pm 3\%$ ausgewertet, und es wurden ein Anstieg des FEV_1 um 100 ml und eine Abnahme des RV um 440 ml nach der Behandlung mit der ELVR-Spule festgestellt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Verfahren in dieser speziellen Patientengruppe wirksam und sicher ist. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sind neue Forschungsarbeiten erforderlich, um die langfristige Wirksamkeit von ELVR-Spulenverfahren bei schweren Emphysemen und potenziellen Lungentransplantationspatienten zu bewerten.

2.3.2 Darstellung der Eigenleistung

Das Studiendesign, die Datenerfassung und -analyse, die statistische Analyse, die Interpretation von Daten, die Erstellung von Tabellen, das Senden (Vorbereitung, Schreiben, Senden und Überarbeiten) des Manuskripts wurden von mir durchgeführt.

3 Zusammenfassende Diskussion

Die ELVR-Spulentherapie ist ein minimalinvasives Verfahren, das für Patienten mit schwerem Emphysem bei vorhandener Hyperinflation und bei refraktären Zuständen trotz optimaler Behandlung entwickelt wurde. Die Behandlung hat in vielen retrospektiven Studien¹⁷⁻²³ und prospektiven klinischen Studien¹³⁻¹⁶ zwischen 2012 und 2019 eine signifikante klinische Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil gezeigt.

Trotz aller vielversprechenden Ergebnisse stimmte das U.S. Food and Drug Administration (FDA) Beratungsgremium im Jahr 2018 gegen die Zulassung von Endobronchialschlingen (Elevar[®]-System) für schweres Emphysem (5 Yes, 7 No). In dieser interessanten Entscheidung wurde berichtet, dass die Coil-Therapie bei Patienten mit der angegebenen Indikation zwar sicher ist, es aber keine hinreichende Sicherheit gibt, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Studie zu diesem Thema zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Endpunkte FEV₁, 6MGD und SGRQ nach zwölf Monaten zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm. In der FDA-Entscheidung wurde berichtet, dass die Daten zur Erhaltung der pulmonalen Rehabilitation fehlten und dies ein verwirrender Faktor sein könnte.²⁵

Trotz dieser negativen Entscheidung zeigen einige Studien, die vor der Entscheidung durchgeführt wurden, weiterhin positive und vielversprechende Ergebnisse. In einer Studie von Bostanci et al.²⁰ wurde belegt, dass ELVR-Schlingenbehandlungen zusätzlich zu den Verbesserungen bei den Lungenfunktionstests zu einer Verbesserung der Angst- und Depressionswerte der Patienten führten. Eine ausführlichere Studie mit ähnlichen Ergebnissen wurde von Toker et al.²³ durchgeführt. In einer interessanten und recht aktuellen Studie wurde die Auswirkung von Endobronchialschlingen auf den Schlaf untersucht. Obwohl es keinen Effekt auf die Schlafqualität hatte, wurde berichtet, dass die Patienten die Häufigkeit der nächtlichen Atmung verringerten und sich die SGRQ-Scores verbesserten.²⁶ In unseren Studien fanden wir eine Verbesserung der klinischen Parameter wie Lungenfunktionen, 6MGT und Lebensqualität sowie eine Verbesserung der Laborparameter wie Blutgas und NT-ProBNP.^{17,21,22}

Obwohl keine Daten verfügbar sind, wird auch der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD) in klinischen Studien als Kontraindikation für ELVR-Coil-Behandlungen aufgeführt. In einer Post-hoc-Analyse der REVOLENS-Studie wurde berichtet, dass eine kleine Anzahl von Patienten (n = 6) bei einem 12-Monats-Follow-up ähnliche klinische Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse im Vergleich zu Nicht-AATD-Patienten (n = 84) aufweisen konnte.²⁷

Die meisten Studien zur Behandlung mit ELVR-Spulen haben $RV > 175\%$ als Einschlusskriterium genommen, aber die RENEW-Studie mit Subgruppenanalyse zeigte, dass die Behandlung bei schweren Emphysepatienten mit einem $RV > 225\%$ noch effektiver war.¹⁶ Dieses Ergebnis hat zur Untersuchung von Patienten als Responder und Non-Responder geführt.²⁸ Daher wurde die Bedeutung einer angemessenen Patientenauswahl für diese Behandlungen noch einmal betont.

Spulen, die in Amerika Elevair® heißen, werden in Europa als PneumRx®-Spulen bezeichnet. Nach der Entscheidung der FDA wurde ein neues Studienprotokoll (ELEVATE) erstellt, um die Patientenauswahl in Europa im Jahr 2019 zu unterstützen, und die Forschung begann; sie wird voraussichtlich im Jahr 2023 abgeschlossen sein.²⁴ Darüber hinaus wurde ein neues Gerät (LVR Reverser Cinenses®, Lifetech Scientific Co., Ltd., Shenzhen, China) entwickelt und an gesunden Schweinen getestet, das den endobronchialen Spulen ähnelt, aber Verbesserungen aufweist, um Komplikationen in der Lunge zu reduzieren.²⁹ Die ersten Ergebnisse dieses Geräts, dessen klinische Studien am Menschen noch laufen (NCT03685526), werden im Mai 2021 erwartet.

Darüber hinaus gibt es einige Studien, die in den kommenden Jahren abgeschlossen werden sollen. Die Zusammenfassung dieser klinischen Studien sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Study	n	Trial number	Estimated Study Completion Date
Lung Volume Reduction Coil Microbiome Study (LVRC-Micro)	30	NCT03010566	Jan 2020
Cinenses Lung Volume Reduction Reverser System First-in-man Study Treating Patients With Severe Emphysema	15	NCT03685526	Mai 2021
Clinical Study to Evaluate the Exercise Capacity in Patients With Severe Emphysema Treated With Coils (CYCLONE)	35	NCT02879331	Dez 2021
A Randomized Controlled Study of PneumRx Endobronchial Coil System Versus Standard-of-Care Medical Management in the Treatment of Subjects With Severe Emphysema (ELEVATE)	120	NCT03360396	Apr 2023

Tabelle 5: Laufende klinische Studien zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Coils
Quelle: Eigene Darstellung.

Wie bei allen interventionellen Verfahren können auch bei ELVR-Spulenverfahren verschiedene Komplikationen auftreten. COPD-Exazerbation und Pneumonie sind die häufigsten. In unseren Studien wurden eine COPD-Exazerbation zwischen 35,8 und 47,6 % sowie eine Pneumonie zwischen 10,2 und 23,8 % gefunden.^{17,21,22} Verschiedene erfahrene medizinische Zentren beginnen mit oralem Azithromycin 250 mg und oralem Prednisolon 30 mg 1 Tag vor dem Eingriff, um solche Komplikationen zu verhindern.⁹ Nach dem Eingriff werden Azithromycin für 30 Tage und Prednisolon für weitere 5 Tage fortgesetzt. In verschiedenen Studien wird eine bronchienerweiternde Therapie (Salbutamol / Ipratropium-Inhalation, intravenöses Theophyllin, intravenöses Prednisolon) und Levofloxacin 500 mg einige Stunden vor dem Eingriff empfohlen.³⁰

Es kann jedoch zu seltenen, aber schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen wie Pneumothorax, Aspergillose und Spulen-assoziierten systemischen Entzündungen kommen.⁶ Natürlich sollten solche Komplikationen vorbereitet und notwendige Eingriffe schnell vorgenommen werden. In unseren Studien wurde ein Pneumothorax in 0 - 2,5 % gesehen, andere Komplikationen wurden nicht beobachtet.^{17,21,22} In der Literatur wird von einem Pneumothorax mit einer Rate von 0 - 10,3 % berichtet, während die beiden anderen Komplikationen sehr selten berichtet werden.⁶ Es wird empfohlen, Patienten mit einer Aspergillose stationär zu behandeln und Voriconazol zu verabreichen.³¹ Spulen-assoziierte Trübungen und Entzündungsreaktionen sollten mit Kortikosteroiden behandelt werden, eine frühe Diagnose dieser Komplikation ist sehr wichtig für die Prognose.⁶

ELVR-Spulenbehandlungen werden bei COPD im Stadium GOLD III und IV Patienten unter Vollnarkose durchgeführt, wobei die Intubation dieser Patienten für das Verfahren natürlich auch Komplikationen wie Arytenoid-/Schleimhautverletzungen und Bronchospasmen beinhaltet.³² Bei einem unserer Patienten (2 %) musste aufgrund von Hypotonie und Arrhythmie, die sich während des Eingriffs entwickelten, die ELVR-Behandlung verschoben werden.¹⁷ In einer Studie von Arevalo-Ludeña et al. wurden I-gel supraglottische Geräte (Intersurgical Ltd, Berkshire, UK) für das ELVR-Spulenverfahren anstelle der klassischen Intubation verwendet und es wurde festgestellt, dass es in Bezug auf Nebenwirkungen recht sicher ist.³⁰

Wir haben in der Literatur genügend Wissen über Komplikationen, die sich entwickeln können. Allerdings gibt es heute keinen gemeinsamen Behandlungsplan oder Konsens, um diese zu verhindern. In diesem Jahr wurde ein Übersichtsartikel über die Behandlung und Prävention von Komplikationen veröffentlicht und es wurde betont, dass diese Frage geklärt werden sollte.⁶

4 Fazit

ELVR-Spulenbehandlungen können in ausgewählten Patientengruppen bei Patienten mit schwerem Emphysem bevorzugt werden, insbesondere bei Vorhandensein einer kollateralen Beatmung, die für eine Ventiltherapie nicht geeignet ist. Obwohl dieses Gerät von der FDA nicht zugelassen ist, kann es bei dieser ausgewählten Patientengruppe unter Berücksichtigung der Studien in der Literatur und des Nutzen-Schaden-Verhältnisses eingesetzt werden.

In den drei Studien, die wir durchgeführt haben, konnte folgende Ergebnisse festgestellt werden:

- a. ELVR-Spulenbehandlungen haben klinische Vorteile in einem Zeitraum von sechs Monaten und sind zuverlässig in Bezug auf das Komplikationsprofil.
- b. Sie liefern positive Ergebnisse auf die Blutgaswerte bei leicht hyperkapnischen Patienten (PaCO_2 45-55 mmHg).
- c. Es hat sich gezeigt, dass es klinische Vorteile in einer spezifischen Patientenpopulation mit $\text{FEV}_1 < 25\%$ (möglicher Lungentransplantationskandidat) und ähnlich wie in anderen Studien in Bezug auf das Komplikationsprofil hat.

In allen drei Studien betrug der mediane Krankenhausaufenthalt nach ELVR-Spulentherapie 1,5 bis 2,2 Tage. Unter den (Haupt-)Komplikationen der Behandlung waren COPD-Exazerbationen, gefolgt von Lungenentzündungen, am häufigsten. Zu den leichteren Komplikationen gehören Hämoptysen, Husten, Brustschmerzen und Schluckauf.

Um die vielversprechenden kurz- bis mittelfristigen Ergebnisse zu bestätigen und den Effekt der ELVR-Spulentherapie in einigen speziellen Patientengruppen zu belegen, sind prospektive, randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studien mit mehr Fällen erforderlich. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, die Patientenauswahl und die Indikationen durch die Durchführung von erweiterten Responder- und Non-Responder-Analysen zu präzisieren. Abgesehen davon besteht ein dringender Bedarf an einer Standardisierung der Prophylaxepraktiken und Behandlungsalgorithmen, um Komplikationen zu vermeiden.

Summary

Endoscopic lung volume reduction (ELVR) procedures have been an alternative option for treating patients with severe emphysema since the 2000s. Moreover, now, it has become very popular with the increasing variety in this area. ELVR procedures include coils, valves, airway bypass stent, thermal vapor ablation, biological-lung volume reduction, and targeted lung denervation. Emphysema is a disease that is pathophysiologically characterized by chronic inflammation, lung parenchymal damage, permanent enlargement of terminal bronchioles, and loss of elastic rebound followed by progressive loss of the respiratory function. These patients have classical chronic obstructive pulmonary disease spirometry findings and increased total lung capacity (TLC) and residual volume (RV) capacity. Inhaler treatments, smoking cessation, breathing exercises, nutritional support, oxygen, and non-invasive mechanical ventilation treatments, which are the classical treatment regimens, are intended to minimize clinical progression and exacerbations in patients, but they do not eliminate hyperinflation in the lungs. Nitinol-based endobronchial coils, one of the ELVR procedures, is used in the treatment of either heterogeneous or homogenous emphysema. An average of 10 coils are implanted in each lung every 4–8 weeks. With this treatment, the elastic recoil of the lungs increases, dynamic hyperinflation is reduced. As a result, clinical improvement (spirometer, blood gas, exercise capacity, and quality of life) can be obtained. Although these applications are stated as non-invasive, various mild and severe respiratory complications can be observed.

In this study¹⁷, we retrospectively examined 40 patients who underwent ELVR coil implantation in Turkey between September 2013 and March 2014. The results over the 6-month period after initiation and the procedures were compared. As a result, we reported improvements in respiratory function parameters (forced expiratory volume in 1 s [FEV₁]: +0.15 L, $P < 0.001$; RV: -0.82 L, $P < 0.001$), the 6-min walk test (6MWT) (+ 48m, $P < 0.001$), and in the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (+10.5 points, $P < 0.001$). Procedure-related complications such as cough (41.6 %), chest pain (25.0 %), mild hemoptysis (10.0%), and hiccups (1.6 %) were observed. However, during the 6-month follow-up, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation (41.4 %), pneumonia (16.9 %), and respiratory failure (14.5 %) were observed.¹⁷

The effects of ELVR coil implantations on blood gas have been studied.²¹ For this, the data of the patients at the beginning and the end of the 12th month were compared. As a result, a significant improvement in the partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) (+ 15.7 mmHg, $P < 0.001$) and arterial O₂ saturation (+ 5.6%, $P < 0.001$) were also observed. There was no effect on arterial pH and partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood. In the subgroup analysis, including mild hypercapnic patients showed a significant decrease in the

PaCO₂ (from 51.6 ± 4.1 mmHg to 46.5 ± 6.6 mmHg; $P < 0.001$) 12 months after ELVR coil implantation.

In a third study²², we looked at the effects of ELVR coil implants, particularly in patients who might be lung transplant candidates. ELVR coil applications are a method that may be beneficial in selected severe emphysema patients with hyperinflation when medical treatment is unsuccessful. The main indication for this treatment modality is that patients are in stage COPD GOLD III or IV (FEV₁ = 15-45%) and severe hyperinflation is present (RV > 175-225% and TLC > 100%). The purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of ELVR coil implantation in the medium term in patients with severe emphysema, with severely reduced FEV₁ (< 25%), and candidates for inclusion on the lung transplant list. Data from 21 patients who underwent ELVR coil implantation for severe emphysema (FEV₁ = 15-25%) and hyperinflation between 2013 and 2015 were retrospectively reviewed. Clinical findings, quality-of-life scores, and pulmonary function parameters of patients before and after 12 months of treatment were compared. One year after coil implantation, an increase (+67 m) in the patients' 6-minute walk test was noted. In addition, a significant improvement in respiratory function (average 110 ml - 4.6% increase in FEV₁) and a decrease in hyperinflation were noted. The most common complications were chronic obstructive pulmonary disease exacerbation (47.6 %) and pneumonia (23.8 %). The vital parameters of all patients remained stable during and after the procedure, so general anesthesia was well tolerated by the patients.

ELVR coil implantations have been found to be safe and effective in the short to medium term in patients with severe emphysema and who are likely to be candidates for lung transplantation over the years. The complication rates of coil treatments used in this special patient group are similar to those of the standard treatment group. In addition, the improvements in clinical and laboratory parameters help patients save time for lung transplantation. To confirm the promising short- to medium-term results and to prove the long-term effect of ELVR coil therapy in some special patient groups, prospective, randomized, controlled and multicenter studies with more cases are needed. In addition, it seems reasonable to improve the patient selection and the indications by performing extended responder and non-responder analyses. Apart from this, there is an urgent need for standardization of prophylactic practices and treatment algorithms to avoid complications.

Literaturverzeichnis


1. Slebos DJ, Ten Hacken NH, Hetzel M, Herth FJF, Shah PL. Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration*. 2018;96(1):1-11.
2. Holloway RA, Donnelly LE. Immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Mar;19(2):95-102.
3. Gülşen A. Bronchoscopic Lung Volume Reduction: A 2018 Review and Update. *Turk Thorac J*. 2018;19(3):141-9.
4. Gülşen A, Girgin AP. Endoscopic lung volume reduction in the treatment and management of COPD. *Hospital Healthcare Europe*. 2019; *Respiratory*:p3-6.
5. Garner JL, Kemp SV, Srikanthan K, Caneja C, Zoumot Z, Roberts C, Banya W, Chaudhuri R, Bicknell S, Ross E, LaPrad AS, Shah PL. 5-Year Survival after Endobronchial Coil Implantation: Secondary Analysis of the First Randomised Controlled Trial, RESET. *Respiration*. 2020;99(2):154-62.
6. Gülşen A. Bronchoscopic Lung Volume Reduction using Coil Therapy: Complications and Management. *Adv Respir Med*. 2020;88(5):433-42.
7. Iftikhar IH, Schimmel M, Sardi A, Mehta I, Gonzalez E, Musani AI. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Valves and Coils. A Network Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(11):1468-75.
8. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Valipour A, Sciurba F, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019. *Respiration*. 2019;97(6):548-557.
9. Welling JBA, Slebos DJ. Lung volume reduction with endobronchial coils for patients with emphysema. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 23):2797-805.
10. Slebos DJ, Ten Hacken NH, Hetzel M, Herth FJF, Shah PL. Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration*. 2018;96(1):1-11.
11. 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.
12. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J, et al.; RESET trial Study Group. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):233-40.
13. 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):116-25.
14. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0122656.

15. Deslée G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, et al.; REVOLENS Study Group. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(2):175-84
16. Scirba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al.; RENEW Study Research Group. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(20):2178-89.
17. Gulsen A, Sever F, Girgin P, Tamci NB, Yilmaz H. Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. *Clin Respir J*. 2017;11(5):585-92.
18. Simon M, Harbaum L, Oqueka T, Kluge S, Klose H. Endoscopic lung volume reduction coil treatment in patients with very low FEV1: an observational study. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618760133. doi: 10.1177/1753466618760133.
19. Fellrath JM, Scherer T, Franzen DP, et al. Endobronchial coil therapy in severe emphysema: 6-month outcomes from a Swiss National Registry. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 23):2711-8.
20. Bostancı K, Bilgi Z, Ömercikoğlu H, Çetinkaya Ç, Olgun Yıldızeli Ş, Yüksel M, Stamenovic D. Endobronchial coils in treatment of advanced emphysema: A single center experience. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2019;27(1):57-62.
21. Gülsen A. Effects of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil Treatment on Arterial Blood Gases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2019;26(2):90-5.
22. Gulsen A. Importance of BLVR Coil treatment in patients with lung transplantation candidates. *Biosci Trends*. 2018, 12(4);395-402.
23. Toker Ugurlu T, Ugurlu E. Impacts of Coil Treatment on Anxiety and Depression in Emphysema. *Can Respir J*. 2020 May 11;2020:4270826. doi: 10.1155/2020/4270826.
24. Herth FJF, Slebos DJ, Shah PL, et al. Protocol of a Randomized Controlled Study of the PneumRx Endobronchial Coil System versus Standard-of-Care Medical Management in the Treatment of Subjects with Severe Emphysema (ELEVATE). *Respiration*. 2019;98(6):512-20.
25. FDA Meeting of The Anesthesiology and Respiratory Therapy Devices Panel, 14 June 2018.
Website: <https://www.fda.gov/media/113827/download> (accessed on 02 April 2021).
26. Franke KJ, Domanski U, Schröder M, Nilius G. Effects of endobronchial coils for endoscopic lung volume reduction on sleep in COPD patients with advanced pulmonary emphysema. *Sleep Breath*. 2020. [Epub ahead of print].
doi: 10.1007/s11325-020-02176-0.
27. Perotin JM, Leroy S, Marquette CH, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, Barbe C, Deslee G; REVOLENS Study Group. Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3645-9.

-
28. Kloth C, Thaiss WM, Fritz J, Nikolaou K, Beer M, Hetzel J, Ioanoviciu SD, Horger M. Prediction of response to endobronchial coiling based on morphologic emphysema characterization of the lung lobe to be treated and the ipsilateral non-treated lobe as well as on functional computed tomography-data: correlation with clinical and pulmonary function. *J Thorac Dis.* 2019;11(1):93-102.
29. Hu Y, Cheng Y, Zhang H, Li A, Li S, Wang G. A New-Designed Lung-Bending Device for Bronchoscopic Lung Volume Reduction of Severe Emphysema: A Feasibility Study in Pigs. *Respiration.* 2019;97(5):444-50.
30. Arevalo-Ludeña J, Arcas-Bellas JJ, Alvarez-Rementería R, Flandes J, Morís L, Muñoz Alameda LE. A comparison of the I-Gel supraglottic device with endotracheal intubation for bronchoscopic lung volume reduction coil treatment. *J Clin Anesth.* 2016;31:137-41.
31. Plante A, Guinde J, Boudreau C, Maltais F, Martel S, Delage A, Fortin M. A Rare Complication: Development of an Aspergilloma after Endobronchial Coil Placement in a COPD Patient. *Respiration.* 2020;99(5):423-425.
32. Girgin AP, Gülşen A. (2020). Anesthesia and Airway Management in Bronchoscopic Lung Volume Reduction Treatments. In Alabaz Ö (Ed). *General Surgery.* (pp.9-17). Ankara, Academician Press. ISBN: 978-605-258-871-0.

Ethikvotum

Das vorliegende Projekt wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Sifa, Izmir / Türkei unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft und mit dem Schreiben vom 31.10.2014 als ethisch unbedenklich eingestuft (Aktenzeichen 194-60).



ŞİFA ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN ETİK KURUL BAŞVURU KARAR FORMU

1. Araştırmanın Tam Adı / Referans No: 194 –60 31.10.2014

Ağır Amfizemli Olan Hastalarda Sarmal (Coil) ile Bronkoskopik Akciğer Hacim Azaltıcı Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

2. Sorumlu Araştırmacı

Adı Soyadı	Unvanı ve Uzmanlık Alanı	Çalıştığı Kurum	Telefon ve Mail Adresi
Aşkın GÜLŞEN	Dr. / Göğüs Hastalıkları	Şifa Üniversitesi Bornova Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Buca Ek Binası	5455969708 askingulsen@hotmail.com
Sağlık Bakanlığına başvurulmasına gerek var mı?		Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input checked="" type="checkbox"/>

3. Şifa Üniversitesi Etik Kurul Başvurusu Kararı

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 29.10.2014 tarih ve 60 nolu toplantısına sunulan araştırma dosyasız ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup bilimsel ve etik ilkelere uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

4. Şifa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üye Listesi

Prof. Dr. Hüseyin VURAL
(Etik Kurul Başkanı)

Prof. Dr. Ali ALAYONT
Üye

Prof. Dr. Hakan MOLLAOĞLU
Üye

Prof. Dr. Fehmi ÖZGÜNER
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer DEMİR
Üye

Yrd. Doç. Dr. Merat YALÇIN
Üye

Alaattin ŞAHİN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Nazım İNTEPE
(Etik Kurul Başkan Yardımcısı)

Prof. Dr. Yavuz AKBAŞ
Üye

Prof. Dr. Serkan GÜÇLÜ
Üye

Doç. Dr. Mustafa GÖREGEN
Üye

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Eren AKÇİÇEK
Üye

Avukat İsmail SARI
Üye

Mehmet ÇETİK
Üye

EĞİTİM YERLEŞKESİ: Ankara Cad. No: 45 35100 Bornova / İzmir / Türkiye Tel: 0 232 308 00 00 Faks: 0 232 308 0 308 www.sifa.edu.tr

Danksagung

Herrn PD Dr. Daniel Drömann aus der Abteilung für Pneumologie der Universität zu Lübeck möchte ich außerordentlich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und für die sehr engagierte Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Ein besonderer Dank geht ebenfalls an meine Eltern und meine Familie, die mir das Studium der Medizin ermöglichten und mich auch darüber hinaus während der Anfertigung der Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich möchte zudem meiner lieben Frau Ayşen Gülşen für ihre Unterstützung zu jeder Zeit und unter allen Umständen danken.