

DISSERTATION

Beurteilung der endoskopischen Lungenvolumenreduktionstherapie in
einer Patientengruppe mit sehr fortgeschrittener COPD.

-

Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction
with one-way valves in patients with a very low FEV1

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Lino Sgarbossa

Erstbetreuung: PD Dr. med. Ralf-Harto Hübner

Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Pathophysiologie	4
1.2 Klinik/Symptomatik	7
1.3 Diagnostik	8
1.4 Schweregrade	11
1.5 Therapie	11
1.6 Chirurgische Lungenvolumenreduktion	15
1.7 Endobronchiale Lungenvolumenreduktion	16
1.8 Lungenemphysemregister e.V.	18
1.9 Zielsetzung	18
2 Methodik	19
2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	19
2.2 Behandlung	19
2.3 Statistik	20
3 Ergebnisse	22
4 Diskussion	31
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	31
4.2 Interpretation der Ergebnisse	31
4.3 Limitationen der Studie	36
5 Schlussfolgerungen	37
Literaturverzeichnis	38
Eidesstattliche Versicherung	46

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	47
Druckexemplar der Publikation.....	49
Lebenslauf.....	59
Komplette Publikationsliste.....	59
Danksagung.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika	23
Tabelle 2: Vergleich der Baseline zu Follow-ups für Patient*innen mit FEV1 ≤ 20%	25
Tabelle 3: Vergleich der Baseline zu Follow-ups für Patient*innen mit FEV1 21-45%	26
Tabelle 4: Veränderung der Lungenfunktion nach drei Monaten	27
Tabelle 5: Veränderung der Lungenfunktion nach sechs Monaten	28
Tabelle 6: Komplikationen in den ersten drei Monaten nach Intervention	29
Tabelle 7. Komplikationen drei bis sechs Monate nach Intervention	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT-Thorax Aufnahme eines Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem.	10
Abbildung 2: Bronchoskopisch implantiertes Einwegventil.	16
Abbildung 3: CT-Thorax nach Ventileinlage mit Atelektase im rechten Unterlappen	17

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EBV	Endobronchiale Einwegventile
CT	Computertomographie
AAT	Alpha-1-Antitrypsin
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
RV	Residualvolumen
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid
mMRC	Modified Medical Research Council
CAT	COPD Assessment Test
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
6-MGT	6-Minuten-Gehtest
BMI	Body-Mass-Index
AECOPD	Akute Exazerbation der COPD
3moFU	Drei-Monats-Verlaufskontrolle
6moFU	Sechs-Monats-Verlaufskontrolle

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Lungenvolumenreduktion (LVR) mit endobronchialen Einwegventilen (EBV) ist eine etablierte Therapieform bei schwerem Lungenemphysem zur Verbesserung der Lungenfunktion, körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität. Oft werden Patient*innen mit sehr niedriger Einsekundenkapazität ($FEV1 \leq 20\%$) allerdings nicht in die großen randomisierten Studien mit aufgenommen. Ziel dieser Dissertation ist der Vergleich von klinischen Ergebnissen nach Ventil-Therapie in Bezug auf die Baseline- $FEV1$.

Methoden:

Alle Daten stammen aus dem Lungenemphysemregister e.V., einer prospektiven multi-zentrischen Beobachtungsstudie nach LVR. Es wurden abhängig von der Baseline $FEV1$ zwei Gruppen gebildet: $FEV1 \leq 20\%$ und $FEV1 21-45\%$. Prätherapeutisch, nach drei und sechs Monaten wurden die Lungenfunktion, 6-Minuten-Gehtest, Lebensqualität und Komplikationen erfasst.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 298 Fälle untersucht, davon 33 Patient*innen mit einer $FEV1 \leq 20\%$ und 265 mit einer $FEV1 21-45\%$. Das mittlere Alter der $FEV1 \leq 20\%$ Gruppe war $61,2 \pm 7,0$ Jahre, in der $FEV1 21-45\%$ Gruppe war es $66,6 \pm 7,2$ Jahre ($p < 0,001$). Weitere signifikanten Unterschiede in der Baseline waren das Geschlecht ($FEV1 \leq 20\%$: 76% männlich vs. $FEV1 21-45\%$: 47% männlich; $p = 0,007$) und der BMI ($FEV1 \leq 20\%$: $22,8 \text{ kg/m}^2$ vs. $FEV1 21-45\%$: $25,0 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,026$). Beide Gruppen zeigten eine signifikante Verbesserung der $FEV1$, RV, 6-MGT, mMRC und CAT bis zu sechs Monate nach Intervention. Nur in der $FEV1 21-45\%$ Gruppe verbesserten sich Parameter für pCO_2 , DLCO und SGRQ signifikant. Zu den häufigsten Komplikationen der ersten drei Monate zählte der Pneumothorax ($FEV1 \leq 20\%$: 7,7% vs. $FEV1 21-45\%$: 22,1%; $p = 0,624$). Nach den ersten drei Monaten war die AECOPD die häufigste Komplikation ($FEV1 \leq 20\%$: 17,6% vs. $FEV1 21-45\%$: 4,4%; $p = 0,065$). Während dieses Zeitraumes kam es zu signifikant mehr Pneumonien in der $FEV1 \leq 20\%$ Gruppe ($FEV1 \leq 20\%$: 17,6% vs. $FEV1 21-45\%$: 1,3%; $p = 0,011$). In der $FEV1 21-45\%$ Gruppe gab es zwei Todesfälle im Beobachtungszeitraum. Es kam zu keinem Todesfall in der $FEV1 \leq 20\%$ Gruppe.

Schlussfolgerung:

Diese Studie zeigt, dass auch bei sehr niedriger $FEV1$ in der Baseline Messung die Behandlung mit EBV ein vielversprechendes Verfahren mit gutem Sicherheitsprofil ist.

Abstract

Introduction:

Lung volume reduction (LVR) with endobronchial one-way valves (EBV) is an established treatment in patients with severe emphysema which improves lung function, exercise capacity, and quality of life. However, patients with very low one-second capacity ($FEV1 \leq 20\%$) are often excluded from large randomized trials in the past. The aim of this study is to compare clinical outcomes after therapy with valves in relation to baseline FEV1.

Methods:

All data were obtained from the Lungenemphysemregister e.V., a prospective multicenter observational study for patients receiving LVR. Two groups were formed depending on baseline FEV1: $FEV1 \leq 20\%$ and $FEV1 21-45\%$. At baseline, after three and six months we recorded the lung function, 6-minute walking test, quality of life and complications.

Results:

298 cases were analyzed. Of these 33 patients had an $FEV1 \leq 20\%$ and 265 an $FEV1 21-45\%$. The mean age of the $FEV1 \leq 20\%$ group was 61.2 ± 7.0 years, in the $FEV1 21-45\%$ group, it was 66.6 ± 7.2 ($p < 0.001$). Other significant differences at baseline were gender ($FEV1 \leq 20\%$: 76% male vs. $FEV1 21-45\%$: 47% male; $p = 0.007$) and BMI ($FEV1 \leq 20\%$: 22.8 kg/m² vs. $FEV1 21-45\%$: 25.0 kg/m²; $p = 0.026$). Both groups showed significant improvement in FEV1, RV, 6-MGT, mMRC, and CAT up to six months after the intervention. Parameters for pCO₂, DLCO and SGRQ only did improve significantly in the $FEV1 21-45\%$ group. The most frequent complications in the first three months included pneumothorax in both groups ($FEV1 \leq 20\%$: 7.7% vs. $FEV1 21-45\%$: 22.1%; $p = 0.624$). After the first three months, AECOPD was the most common complication ($FEV1 \leq 20\%$: 17.6% vs. $FEV1 21-45\%$: 4.4%; $p = 0.065$). During this period, there were significantly more cases of pneumonia in the $FEV1 \leq 20\%$ group ($FEV1 \leq 20\%$: 17.6% vs. $FEV1 21-45\%$: 1.3%; $p = 0.011$). There were two deaths in the $FEV1 21-45\%$ group during the observation period. No deaths were recorded in the $FEV1 \leq 20\%$ group.

Conclusion:

This study shows that even with very low FEV1 in the baseline, treatment with EBV is a promising procedure with a good safety profile.

1 Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist charakterisiert durch eine progrediente, nicht vollständig reversible, Atemflussbehinderung.^{1,2} Im Verlauf der Erkrankung kommt es unter anderem zu einer progressiven Abnahme der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1), einer Zunahme des Residualvolumens (RV) und zu einer sowohl statischen als auch dynamischen Hyperinflation der Lunge.³ Es zeigen sich oft chronische Entzündungsprozesse im Lungengewebe, vor allem im Bereich der kleinen Atemwege.⁴ Diese Entzündungen werden meist durch inhalative Noxen ausgelöst, allen voran durch das Rauchen, welches eine Hauptursache für die Entstehung einer COPD darstellt.^{5,6} Allerdings entwickeln nur circa 20% aller Raucher*innen eine COPD. Generell ist die Ätiologie multifaktoriell, sodass auch eine generelle Luftverschmutzung und genetische Erkrankungen, wie der Alpha-1-Antitrypsin-(AAT-)Mangel, einen Einfluss auf die Entstehung der Krankheit haben können.¹

Die COPD ist eine häufige chronische Erkrankung der Lunge, welche weltweit verbreitet ist.^{2,3} Allein in Deutschland leiden etwa 13% der Bevölkerung über 40 Jahre unter dieser Erkrankung.⁷ Obwohl noch mehr Männer als Frauen von der Erkrankung betroffen sind, steigt der Anteil der Frauen in den letzten Jahren an, unter anderem durch eine Zunahme des Zigarettenrauchens unter Frauen.³ Eine Herausforderung bezüglich der Erhebung dieser Zahlen ist allerdings die hohe Dunkelziffer. Vor allem in jüngeren Patient*innen mit wenig ausgeprägten Symptomen und einem geringen Bildungsgrad ist die COPD oft stark unterdiagnostiziert.^{3,8} Aufgrund dieser hohen Prävalenz ist die COPD eine der führenden Gründe für Morbidität und Mortalität weltweit. Im Jahr 2017 belegt die COPD weltweit den dritten Platz auf der Liste der Todesursachenstatistik mit circa 3,2 Millionen Todesfällen.⁹ Fast 80% der COPD Fälle weltweit treten in Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen auf.^{10,11} Oft gibt es in diesen Ländern signifikante Risikofaktoren wie Luftverschmutzung, berufliche Belastungen, schwere kindliche Infektionen des Respirationstraktes und Tuberkulose.¹⁰ Diesen Risiken wird meist nicht adäquat begegnet, weder von Regierungen, Gesundheitssystemen oder Patient*innen selbst, was zu einer Unterversorgung in diesen Ländern führen kann.¹⁰ Die Kosten für das Gesundheitssystem sind enorm, allein in der EU werden pro COPD-Patient*in pro Jahr bis zu 10.701 Euro ausgegeben.¹²

1.1 Pathophysiologie

Die COPD ist gekennzeichnet durch eine chronische Inflammation der kleinen Atemwege, der Alveolen und der kleinen Blutgefäße.^{1,3} Eine Schädigung von epithelialen Zellen der Atemwege, z. B. durch das Rauchen, triggert eine unspezifische Immunantwort durch die Freisetzung von endogenen intrazellulären Molekülen und den sogenannten Danger-associated-molecular-patterns (DAMPs). Diese Muster werden von Pattern Recognition Receptors (PPRs) wie den auf anderen Epithelzellen sitzenden Toll-like Receptors 4 und 2 erkannt. Durch die ausgelösten Signalkaskaden werden verschiedenste proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet, unter ihnen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und die Interleukine (IL) 1 und 8.^{13,14} Die Schwere der klinischen Atemflussbehinderung ist assoziiert mit dem Ausmaß der hierauf folgenden Infiltration der Lunge durch neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten.^{4,15} In Fällen schwerer COPD bilden die Lymphozyten lymphatische Aggregate um die kleinen Atemwege, was auf eine adaptive Immunantwort oder eine autoimmune Reaktion hindeuten könnte.^{15–18}

Diese chronische Inflammation führt zu Umbauprozessen in den kleinen Atemwegen (≤ 2 mm) der Lunge, was der Auslöser einer Atemflussbehinderung ist. Es kommt zu einer Zunahme der Wanddicke, unter anderem im Rahmen einer zunehmenden Fibrosierung durch aktivierte Fibroblasten.¹⁹ Hyun-Kyoung Koo et al. konnten mittels neuer CT-Protokolle zeigen, dass bereits in Patientengruppen mit leichter COPD die Anzahl von terminalen Bronchiolen um 40% reduziert ist.²⁰ Zusätzlich zu diesen strukturellen Veränderungen kommt es auch zu einer funktionellen Obstruktion der Atemwege. Die chronische Inflammation der Mukosa und des Drüsengewebes kann zu einer mukoziliären Dysfunktion mit Mukus-Hypersekretion führen.²¹

Das Lungenemphysem stellt eine weitere wichtige Komponente in der Pathogenese der COPD dar und ist für etwa fünf Prozent aller Tode weltweit verantwortlich.²² Es ist gekennzeichnet durch die Prozesse der Zerstörung von alveolären Lufträumen und des Parenchyms, welche zu einer rarefizierten Lungen- und Gefäßstruktur führen.^{15,23} Diese irreversible Erweiterung von kleinen Lufträumen, distal der Bronchioli terminales, führt unter anderem zu einer Überblähung bzw. einer Hyperinflation der Lunge. Infolgedessen vermindert sich die verfügbare Gasaustauschfläche für die Oxygenierung des Blutes.²⁴ Hierdurch kommt es zu einer Verminderung des Sauerstoffangebotes an das Blut und einer hypoxischen Insuffizienz (Hypoxämie). Das Lungenemphysem wird in mehre-

re Subtypen aufgeteilt, welche mittels einer CT-Untersuchung voneinander unterschieden werden können.

Am häufigsten ist das zentroazinäre (auch zentrilobuläre) Lungenemphysem. Dieser Subtyp ist stark mit dem Rauchen assoziiert und tritt meist in COPD-Patient*innen auf.²² Kennzeichnend ist die pathologische Zunahme von zentroazinären Lufträumen, wobei der Effekt am stärksten in den proximalen respiratorischen Bronchiolen zu beobachten ist.²³ Die distalen Alveolargänge und Alveolarsäcke bleiben unverändert. Durch diese Krankheitsprogression, ausgehend von dem zentrolobulären Anteil, bleibt das Lung parenchym in den umgebenden perilobulären Gebieten meist lang erhalten. Das Ausmaß der Erkrankung unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Lungenlappen und ist in der Regel in den Oberlappen der Lunge am größten.²³

Ein weiterer Subtyp stellt das panazinäre (auch panlobuläre) Lungenemphysem dar. Diese Emphysemform ist charakterisiert durch eine gleichmäßige Erweiterung der Lufträume beginnend an den respiratorischen Bronchiolen bis zu den Alveolarsäcken.²³ Vor allem Patientengruppen mit einem AAT-Mangel weisen ein solches panazinäres Lungenemphysem auf.²² Im Vergleich mit dem zentroazinären Lungenemphysem zeigt sich, dass das panazinäre Emphysem bevorzugt in den Unterlappen der Lunge auftritt. Des Weiteren kommt es beim panazinären Lungenemphysem weniger häufig zur Formation von Bullae als bei dem zentroazinären Lungenemphysem.²³

In dem paraseptalen Lungenemphysem sind die emphysematösen Veränderungen subpleural meist an der dorsalen Oberfläche der Oberlappen lokalisiert.^{22,23} In der Regel tritt diese Form gemeinsam mit anderen Emphysemformen auf und ist auch mit dem Rauchen assoziiert.²² Insbesondere das Rauchen von Marihuana kann zu schweren Verläufen führen.²² Diese Patient*innen sind meist asymptomatisch, weisen aber durch die subpleurale Lokalisation ein erhöhtes Pneumothorax-Risiko auf.²³

Physiologischerweise werden in der Lunge Proteasen aus neutrophilen Granulozyten freigesetzt. Besonders hervorzuheben ist hierbei die neutrophile Elastase. In der gesunden Lunge werden diese Proteasen durch Proteaseninhibitoren wieder neutralisiert. Der wichtigste Inhibitor der neutrophilen Elastase ist hierbei das AAT, welches der Entstehung eines Lungenemphysems entgegenwirkt.²² Entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Proteaseninhibitoren mit Überwiegen der Proteasen, kommt es zu einer enzymatischen Zerstörung des Lungengerüsts und damit zu einem Lungenemphysem. Dieses Ungleichgewicht ist begründet durch eine gesteigerte Proteasenaktivi-

tät und einem Mangel an Proteaseninhibitoren. Eine verstärkte Proteasenaktivität lässt sich immer dann beobachten, wenn vermehrt aktivierte neutrophile Granulozyten in das Lungengewebe infiltrieren, wie es zum Beispiel bei der COPD durch die chronische Entzündung der Fall ist.¹⁵

Die klassische Ursache eines Mangels von Proteaseninhibitoren ist der autosomal-kodominant vererbte AAT-Mangel, der genotypisch wegen der Punktmutation im Z-Allel auch als PiZZ-Genotyp bezeichnet wird. Durch die Mutation kommt es zu einer Strukturänderung (sogenanntes Misfolding) des Proteins und somit zu einer eingeschränkten Freisetzung von AAT aus dem Golgi-Apparat.²⁵ Dies führt zu einer Akkumulation des fehlgefalteten AAT in den Hepatozyten und geringeren AAT-Plasmaspiegeln im Blut.^{25,26} Mit fehlender Inhibition der neutrophilen Elastase entwickelt ein Großteil der Betroffenen ein manifestes panazinäres Lungenemphysem bereits im mittleren Erwachsenenalter, wenn sie rauchen. Zusätzlich kommt es durch die Akkumulation des fehlerhaften Proteins in den Hepatozyten in bis zu 10% dieser Patient*innen schon im Kleinkindesalter zu einem Ikterus. Des Weiteren hat diese Patientengruppe ein erhöhtes Risiko im Verlauf eine juvenile Leberzirrhose und/oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln.²⁶

Die heterozygote leichte Form des AAT-Mangels (PiMZ-Genotyp) ist deutlich häufiger, wobei etwa 7% der Bevölkerung betroffen sind. Ohne das Einwirken von pulmonalen Noxen weisen die Betroffenen eine normale Lebenserwartung auf. Wenn sie allerdings Noxen wie zum Beispiel dem Rauchen ausgesetzt sind, zeigt auch diese Gruppe eine Disposition zur Entwicklung einer manifesten COPD.²⁶

Die häufigste Ursache für eine COPD ist allerdings nicht genetisch, sondern bedingt durch das Einwirken von exogenen Noxen. Allen voran ist hierbei das Zigarettenrauchen zu erwähnen, aber auch andere Ursachen wie offene Feuerstellen oder eine hohe Feinstaubbelastung können eine COPD mitverursachen.¹ Durch eingeatmete Oxidantien und dem damit einhergehenden oxidativen Stress wird AAT in der Lunge inaktiviert.²⁷ Raucher können daher auch mit normalen oder hohen AAT-Serumspiegeln eine COPD entwickeln.²⁸

In der Literatur werden neben diesen etablierten Mechanismen auch noch andere Faktoren vorgeschlagen. Tudor et al. schlagen vor, dass neben dem Protease-Antiprotease Ungleichgewicht und dem oxidativen Stress auch eine vermehrte Apoptose eine wichtige Rolle beim Untergang des Lungengewebes spielt.²⁹ Auch autoimmune Komponenten, Assoziationen von Malnutrition und eine verminderte Regenerationsfähigkeit der

Atemwegsepithelien werden für die Entstehung des Lungenemphysems vorgeschlagen.^{15,25} Des Weiteren hypothetisieren Agusti und Noell, dass eine eingeschränkte frühe Lungenentwicklung (Rauchen von Elternteilen, Frühgeburt, etc.) einen Einfluss auf die Krankheitslast des Individuums hat.³⁰

1.2 Klinik/Symptomatik

Klinisch präsentieren sich COPD-Patient*innen typischerweise mit den Symptomen Husten mit Auswurf und einer Belastungsdyspnoe bzw. einer zunehmenden Einschränkung ihrer körperlichen Belastbarkeit. Neben diesen Hauptsymptomen fallen häufig eine Fatigue, ein Gewichtsverlust, Depressionen und Angst auf. Der Entstehung einer manifesten COPD kann eine chronische, nichtobstruktive Bronchitis vorausgehen.³ Eine chronische Bronchitis ist gekennzeichnet durch das morgendliche Abhusten von Sputum und kann noch reversibel sein. Zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung der Symptomatik sind verschiedene Fragebögen und Skalen entwickelt worden, unter ihnen der COPD-Assessment-Test (CAT) und der modified Medical Research Council Scale (mMRC). Der CAT beinhaltet acht Fragen zu Hustenfrequenz, Auswurfsmenge, Engegefühl in der Brust, Luftnot beim Treppengang, Einschränkung in der häuslichen Aktivität, Zuversicht das Haus zu verlassen, Schlaf und Energie.³¹ Es kann jeweils auf einer Antwortskala zwischen sechs Möglichkeiten ausgewählt werden, von „keine Einschränkung“ zu „starke Einschränkung“. Insgesamt können bis zu 40 Punkte auf einer Symptomskala erreicht werden.³¹ Der mMRC dient zur Erfassung der Dyspnoe und bietet fünf Antwortmöglichkeiten auf einer Skala von null bis vier Punkten. Er reicht von null Punkten mit „Atemnot nur bei außergewöhnlicher Belastung“ bis zu vier Punkten bei „Atemnot beim An- und Ausziehen, Patient[*in] zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen“. Diese Fragebögen bieten Ärzten und Ärztinnen die Möglichkeit, sich schnell, objektiv und reliabel einen Überblick über die Beschwerden der Erkrankten zu verschaffen.³¹

Eine relevante Komplikation der COPD sind rezidivierende akute Exazerbationen (AECOPD). Hierbei handelt es sich um eine über mindestens 24 Stunden anhaltende Verschlechterung des respiratorischen Zustandes, die eine intensivere Therapie nötig macht.⁹ Zu den Leitsymptomen zählen verstärkter Husten, Zunahme des Auswurfs und eine kaum auf die Basistherapie ansprechende Luftnot. Zusätzlich wird oft eine Brustenge angegeben. In besonders schweren Fällen der AECOPD kommt es zu einer zentralen Zyanose mit Tachypnoe, peripheren Ödemen und Bewusstseinsstörungen

bis hin zum Tod.¹ Diese akuten Verschlechterungen werden meist durch bestimmte Trigger ausgelöst. Z. B. lässt sich bei vielen COPD-Patient*innen ein viraler oder bakterieller Infekt als Trigger der AECOPD identifizieren.⁹ Weitere Trigger sind Feinstaub, Kälte und Hitze.³² Generell stellt jede AECOPD eine unmittelbare Behandlungsindikation dar, da sich die bereits eingeschränkte Lungenfunktion bei dieser zusätzlichen Belastung rapide verschlechtern kann.⁹

Zusätzlich sind COPD-Erkrankte oft von Komorbiditäten betroffen, wie von kardiovaskulären Erkrankungen, Osteoporose, Muskelschwäche, Depressionen und Bronchialkarzinomen.³ Neben dem Rauchen ist auch eine körperliche Inaktivität ein weiterer Risikofaktor für das Entstehen der Komorbiditäten.³ Die meisten Betroffenen, vor allem jene mit einer mittleren Ausprägung der COPD, versterben eher durch diese Komorbiditäten. Kardiovaskuläre Erkrankungen und das Bronchialkarzinom sind für den größten Teil der Mortalität verantwortlich. Erst in fortgeschrittenen Stadien der COPD überwiegen die respiratorischen Gründe als Hauptursache der Mortalität.³ Interessanterweise zeigen COPD-Patient*innen, bei denen die emphysematöse Komponente im Vordergrund steht, ein höheres Risiko für Osteoporose, Muskelschwäche und Bronchialkarzinome auf als Patientengruppen mit einem Überwiegen der obstruktiven Komponente.³

1.3 Diagnostik

Die Diagnostik der COPD ist auf drei Säulen aufgebaut: Der Anamnese, der Klinik und der Lungenfunktionsuntersuchung.^{1,33} In der Anamnese sollte erfasst werden, ob es zu einer vermehrten Exposition gegenüber Zigarettenrauch, Feinstaub oder vergleichbaren exogenen Noxen gekommen ist. Beim Zigarettenrauch ist eine Quantifizierung des Zigarettenkonsums in sogenannten pack-years etabliert.¹ Auch rezidivierende bronchopulmonale Infekte, schwere Infekte im Kindesalter und ein schlecht versorgtes Asthma bronchiale sind mit einer geringen Lungenfunktion im Erwachsenenalter assoziiert, welche die Entstehung einer COPD begünstigt.³¹ Zusätzlich ist relevant, ob es in der Familienanamnese bereits Hinweise auf chronische Lungenerkrankungen gibt.

Für die Klinik der Patient*innen kann sich an den CAT- und mMRC-Fragebögen orientiert werden. Die Hauptsymptome einer COPD sind der Husten – gegebenenfalls mit Auswurf – und eine Belastungsdyspnoe. Allerdings können diese Symptome weniger stark ausgeprägt sein, sodass sie nur bei starker körperlicher Aktivität auffallen. Aus diesem Grunde ist nachzufragen, ob Betroffene ihre körperliche Aktivität einschränken, um Symptome zu vermeiden.³¹ Inspektorisch können sich die Patient*innen mit einem

Fassthorax und horizontal verlaufenden Rippen präsentieren. Zusätzlich können ein verstärktes Einsetzen der Atemhilfsmuskulatur, Zeichen einer Zyanose und in der Perkussion wenig verschiebliche Atemgrenzen auffallen. Bei der Auskultation kann ein abgeschwächtes Atemgeräusch (silent lung) infolge einer Überblähung vorliegen. Zudem kann ein expiratorisches Giemen zu auskultieren sein.³⁴

Die Lungenfunktionsuntersuchung ist für die Diagnose der COPD und Einschätzung der Obstruktion entscheidend. Als Definition einer Obstruktion wird von der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) die fixe Ratio der FEV1 von der forcierten Vitalkapazität von unter 0,7 ($FEV1/FVC < 0,7$) verwendet.^{5,9} Diese Ratio ist allerdings alters- und geschlechtsabhängig. Z. B. können ältere Erkrankte mit Komorbiditäten eine geringere FEV1/FVC-Ratio aufweisen und so überdiagnostiziert werden.³⁵ Daher schlägt die Nationale Versorgungsleitlinie COPD (NVL) vor, statt der fixen Ratio die Global Lung Initiative-Referenzwerte zu benutzen, welche alters-, geschlechts- und ethnienabhängig in großen Studien erhoben wurden.^{5,35}

Bei einer festgestellten Obstruktion wird nach GOLD- und NVL-Richtlinie ein kurzwirksamer Bronchodilatator verabreicht und die Lungenfunktionsuntersuchung nach 15 Minuten wiederholt.⁵ In COPD-Patient*innen kann durch diesen Bronchospasmodolysetest eine fehlende oder nicht vollständige Reversibilität beschrieben werden. Diese nicht voll reversible Obstruktion ist ein Kennzeichen der COPD und ein Hauptkriterium in der Diagnose.³¹ Zusätzlich kann durch diesen Test eine Abgrenzung zum Asthma bronchiale getroffen werden, welches eine voll reversible Obstruktion aufweisen kann.³⁶ Die COPD kann nach GOLD 1-4 eingeteilt werden. Die GOLD-Klassifikation gibt die Schwere der Atemflussbehinderung gemessen am Verhältnis des FEV1-Wertes zum Sollwert nach Gabe von Bronchodilatoren an. Das Anfangsstadium stellt die Klasse GOLD 1 dar, mit nur leichten Atemflussbehinderungen. Hier ist die FEV1 noch größer als 80% des Sollwertes. In der Klasse GOLD 2 zeigen sich mittlere Atemflussbehinderungen, wobei die FEV1 bis auf einen Wert von 50% zurückgeht. Die Klasse GOLD 3 wird als schwere Atemflussbehinderung definiert und weist eine FEV1 zwischen 30 % und 49 % auf. In der letzten Klasse GOLD 4 beträgt die FEV1 weniger als 30 % des Sollwertes.^{5,35}

Die Ganzkörperplethysmografie erlaubt Rückschlüsse über die Überblähung zum Beispiel durch eine Erhöhung des RV oder des zentralen Atemwegswiderstandes.³⁷ Außerdem können Untersucher*innen eine Diffusionstestung durchführen, da eine verminderte Gasaustauschfläche des Lungenemphysems gut mit der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) korreliert.^{5,38} In einer arteriellen Blutgasanalyse

(BGA) lässt sich eine hypoxische Insuffizienz mit erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck (pO_2) oder einer hyperkapnische Insuffizienz mit erniedrigtem pO_2 und erhöhtem Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2) erkennen. Bei Rauchern ist es auch möglich, eine Erhöhung des Carboxyhämoglobins (HbCO) in der BGA zu messen.³⁹

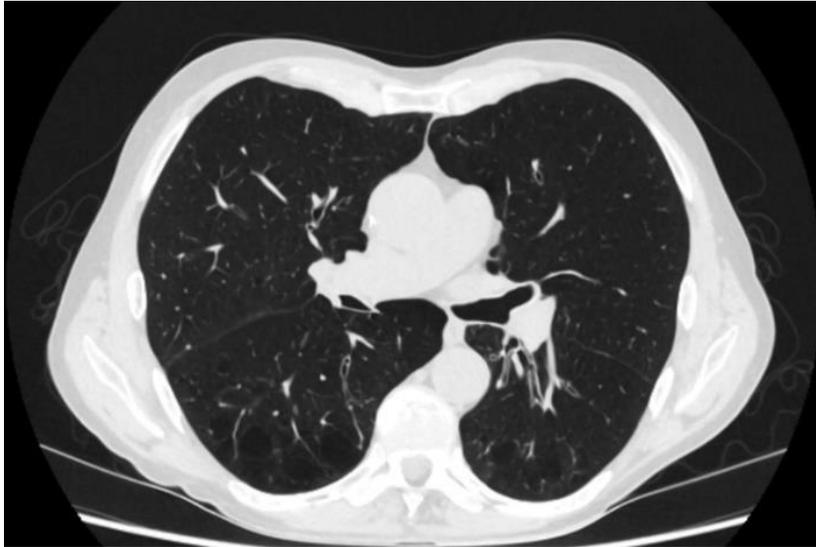


Abbildung 1: CT-Thorax Aufnahme eines Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem. Eigenes Foto: Thomas Sgarbossa

Als weitere apparative Diagnostik spielen noch das Röntgen und die hochauflösende CT (HRCT) eine Rolle. Das Röntgenbild vom Thorax (p.a und seitlich) kann kleinere Fleck- oder Streifenschatten als Zeichen einer entzündlichen Infiltration oder Dystelektasen aufweisen. Auch Emphysemzeichen, wie eine vermehrte Strahlentransparenz, ein tiefstehendes und flaches Diaphragma und eventuell größere Bullae können sichtbar werden.²² Zudem können durch die Röntgen-Thorax-Aufnahme eine Reihe von weiteren Erkrankungen, Differentialdiagnosen und/oder Komplikationen erkannt werden. Hierzu zählen zum Beispiel pleurale Vernarbungen, Infektionen und pulmonale Neoplasie.²² Mittels der HRCT (Abbildung 1) ist eine genauere Charakterisierung und Beurteilung des Lungengewebes möglich. Daher stellt die HRCT die sensitivste Methode zum Nachweis eines Lungenemphysems auch in frühen Stadien dar.²² Die Klinik und eine Röntgenuntersuchung des Thorax allein ermöglichen keine sichere Diagnosestellung des Emphysems.²²

1.4 Schweregrade

Nach der Diagnose einer COPD lässt sich die Erkrankung mittels der erhobenen Informationen in verschiedene Risikoklassen einteilen. Definiert wurden diese Risikoklassen von der GOLD-Initiative. Die Risikoklassen sind das sogenannte ABE-Schema der GOLD-Klassifikation und werden zusätzlich zu der Klassifikation in GOLD 1-4 erhoben.⁵ Für das ABE-Schema werden zwei Parameter berücksichtigt: Die Symptomatik, festgemacht an dem CAT-Score und dem mMRC, sowie die Anzahl von Exazerbationen mit und ohne Krankenhausaufenthalt pro Jahr. Mit keiner oder nur einer Exazerbation ohne Hospitalisierung werden die Patient*innen als „Niedriges Risiko“ eingestuft, welches den Gruppen A und B entspricht. Die Gruppen werden weiter anhand der Symptomatik-Scores in wenig symptomatisch (Gruppe A) oder stärker symptomatisch (Gruppe B) stratifiziert. Als stärker symptomatisch wird eine CAT-Score von größer gleich zehn und ein mMRC von größer gleich eins definiert. Sobald zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr auftreten oder eine Exazerbation eine Hospitalisierung nötig macht, gilt für die Betroffenen ein „Hohes Risiko“, welches der Gruppe E entspricht.⁵

1.5 Therapie

Ziel der COPD-Therapie ist das Verhindern einer Krankheitsprogression sowie die Verbesserung von Symptomen und der Lebensqualität. Die wichtigste Maßnahme zur Basistherapie ist das Ausschalten von Noxen. Hierunter fällt vor allem eine Raucherentwöhnung als Schlüsselmaßnahme, um die Progression der COPD zu verlangsamen. Es werden somit auch andere Komorbiditäten (z.B. Bronchialkarzinome) vermieden und die Mortalität von COPD-Erkrankten gesenkt. Allerdings fällt die Raucherentwöhnung oft sehr schwer, sodass bis zu 40% der COPD-Patient*innen meist noch kontinuierlich weiter rauchen. Aber auch andere Belastungen mit Noxen z. B. am Arbeitsplatz oder beim Kochen über offenem Feuer sind zu überprüfen und gegebenenfalls auszuschalten.³

Weitere Maßnahmen der Basistherapie sind eine aktive Immunisierung gegen z. B. Pneumokokken, das Influenzavirus, Pertussis und COVID-19. Mittels diesen Impfungen können die Risiken für Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte reduziert werden.^{9,40}

Eine verstärkte körperliche Aktivität ist ein weiteres wichtiges Mittel zur Senkung der Morbidität und Mortalität in der COPD-Patientengruppe. Laut Rabe et al. kann eine Steigerung der Alltagsbewegung ähnlich effektiv sein wie eine Raucherentwöhnung,

bezogen auf die Reduktion von Morbidität und Mortalität.³ Schon eine Zunahme von 600 Schritten pro Tag ist in COPD-Patient*innen mit einem reduzierten Risiko für Hospitalisierungen verbunden. Zusätzlich zu der Erhöhung der Alltagsaktivität profitieren die Betroffenen von Atemgymnastik zum Training der Atemmuskulatur, Lungensport und einem angepassten körperlichen Training zur Erhöhung der kardiopulmonalen Leistung.³¹ In einer pneumologischen Rehabilitation werden diese Aspekte des körperlichen Trainings mit einer ausgiebigen Patientenschulung verbunden, damit Patient*innen ihre Krankheit besser bewältigen können und einen Anstoß zu Verhaltensänderungen erhalten.³ Die pneumologische Rehabilitation ist assoziiert mit einer Verbesserung der Symptome und Lebensqualität.⁴¹ Zusätzliche Behandlungsschritte sind die konsequente Behandlung von bestehenden Komorbiditäten und eine Osteoporoseprophylaxe.⁵

Zusammen mit all diesen basistherapeutischen Maßnahmen ist die medikamentöse Behandlung bedeutsam bei der Therapie einer stabilen COPD. In Folge der medikamentösen Therapie kann die Häufigkeit und der Schweregrad von Exazerbationen reduziert und eine Verbesserung von Lungenfunktion, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erreicht werden.³ Die Therapieempfehlungen der GOLD-Initiative orientieren sich an der Anzahl von Exazerbationen und dem Schweregrad der Symptome, also am A-BE-Schema der GOLD-Klassifikation zur Schweregradeinteilung. Es sind zusätzlich auch immer die Komorbiditäten der individuellen Betroffenen zu beachten.⁵

Bronchodilatoren stellen die bedeutendste pharmakologische Intervention dar. Sie können zu einer Symptomlinderung führen, unter anderem durch eine reduzierte Lungenhyperinflation und eine Verbesserung inspiratorischer Muskeffizienz.³¹ Es lassen sich mehrere große Gruppen von Bronchodilatoren einteilen. Langwirksame Beta2-Agonisten (LABA) binden an Beta2-Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen der Atemwege und vermitteln eine Entspannung dieser Muskelzellen, was direkt in einer Bronchodilatation resultiert. Zusätzlich wird eine erhöhte ziliäre Schlagfrequenz in den Atemwegen vermittelt, welche den Abtransport von Mukus fördert. Langwirksame Muskarinerge-Antagonisten (LAMA) inhibieren dahingegen die M1- und M3-Rezeptoren der glatten Muskelzellen der Atemwege. Durch eine solche Blockade der Rezeptoren wird eine parasympathische Bronchokonstriktion der Atemwege unterbunden. Des Weiteren werden durch LAMAs Becherzellen und somit die Mukussektion inhibiert. Die Darreichungsform dieser Medikamente ist meist ein Inhalat, wodurch eine bessere Wirkung mit relativ weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu einer oralen Darreichungsform erzielt werden.³¹ Aufgrund einer hohen Anzahl unterschiedlicher Inhalationsgeräte, ist

darauf zu achten, dass ein passender Inhalator ausgewählt wird. Es muss die korrekte Anwendung des Inhalators vermittelt und kontrolliert werden, da die inkorrekte Anwendung von Inhalatoren häufig ist und zu schlechteren klinischen Ergebnissen führt.⁴²

Kurzwirksame Beta2-Agonisten (SABA) und kurzwirksame Muskarinerge-Antagonisten (SAMA) können als Bedarfsmedikation für COPD- Erkrankte mit sehr limitierten Symptomen oder nur aktivitätsspezifischer Luftnot eingesetzt werden. Die Eskalation zu einer Dauertherapie mit langwirksamen Bronchodilatoren wird empfohlen, wenn zwei bis drei Mal pro Woche von den SABA oder SAMA Gebrauch gemacht werden muss.³¹ Für Patient*innen der GOLD-Klassifikation B, also mit wenigen bis keinen Exazerbationen, aber einer stärkeren Symptomatik, wird die Dauerbehandlung mit einer Kombination der zwei langwirksamen Bronchodilatorklassen empfohlen.⁵ Durch eine Kombination von einem LAMA und einem LABA kann eine größere synergistische Verbesserung der Lungenfunktion, der Symptome und ein geringeres Exazerbationsrisiko erreicht werden.³¹ Auch für die Patientengruppe mit der GOLD-Risikoklasse E, welche mit häufigeren Exazerbationen gekennzeichnet ist, wird die Therapie mit einer LAMA- und LABA-Kombination begonnen. Zusätzlich wird hierzu gegebenenfalls die zusätzliche Gabe von inhalativen Glucocorticosteroiden (ICS) empfohlen. ICS weisen einen antiinflammatorischen Effekt in den Atemwegen auf.³¹ Laut der IMPACT-Studie können ICS zu einer signifikanten Reduktion der Exazerbationsrate und einer moderaten Verbesserung der Lungenfunktion führen.⁴³ Ebenso konnte die ETHOS-Studie in Risikopatient*innen für eine Exazerbation einen positiven Effekt einer Triple-Therapie mit ICS in zweifacher Dosis zeigen.⁴⁴ Diese Verbesserungen müssen aber mit dem erhöhten Risiko einer Pneumonie unter ICS-Behandlung abgewogen werden.⁴⁵ Als zusätzliche Entscheidungshilfe ist die absolute Anzahl von eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut ein nützlicher Biomarker.³¹ Nach der IMPACT-Studie profitierten Patient*innen mit mindestens 150 Zellen/ μ l deutlich stärker von ICS in Kombination mit LABA und LAMA als COPD-Erkrankte mit einer eosinophilen Zellzahl von unter 150 Zellen/ μ l.⁴³ Die größten Verbesserungen zeigten sich mit einer eosinophilen Zellzahl von über 300 Zellen/ μ l. Die aktuelle Leitlinie der GOLD (2023) empfiehlt daher eine Hinzunahme von ICS bei Asthma in der Vorgeschichte und/oder einer Eosinophilenzahl von über 300 Zellen/ μ l.⁵ Nach zwei Jahren ohne moderater oder schwerer Exazerbation kann ein Absetzen der ICS erwogen werden.³¹

Bei immer noch bestehenden Exazerbationen und einer ausgeprägten bronchitischen Komponente kann über eine zusätzliche Gabe von Roflumilast, das als selektiver PDE-

4-Hemmer antiinflammatorisch wirkt, nachgedacht werden. In dieser Kohorte konnte Roflumilast in einer Studie die Rate von Exazerbationen senken und sekundär zu einer besseren Lungenfunktion führen.⁴⁶ Durch hohe Raten an gastrointestinalen Beschwerden ist allerdings mit einer großen Anzahl von Therapieabbrüchen zu rechnen. Zusätzlich zählen noch Schlafstörungen und neurologische/psychische Beschwerden zu dem Nebenwirkungsspektrum von Roflumilast.³¹

Eine supplementäre Langzeit-Sauerstoffbehandlung kann die Mortalität von COPD-Erkrankten mit einer Sauerstoffsättigung (SpO₂) von unter 89% oder einem arteriellen pO₂ unter 56mmHg in Ruhe reduzieren. Im Falle einer zusätzlichen Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie oder Polyzythämie profitiert diese Patientengruppe von einer Langzeit-Sauerstoffbehandlung ab einem arteriellen pO₂ von unter 60mmHg.^{3,31}

Die Therapie einer AECOPD startet mit der Gabe von SABA, wobei bei einer zu geringen Wirkung auch SAMA oder ICS hinzugegeben werden können. Die meisten Fälle leichter AECOPD können so erfolgreich ambulant behandelt werden.³¹ Die Schwere der Exazerbation kann an der Vorgeschichte, der Dauer und der Entwicklung der Symptome und Anzahl an vorangegangenen Exazerbationen (ggf. mit Hospitalisierung) abgeschätzt werden.⁴⁷ Ab einer mittleren oder schweren AECOPD profitieren Betroffene von systemischen Glukokortikoiden bezüglich der Atemflussbehinderung, dem Gasaustausch und Symptomen.⁹ Eine antibiotische Behandlung wird bei infektbedingter Exazerbation empfohlen, da das Risiko eines Therapieversagens reduziert und die Zeit bis zur nächsten AECOPD verlängert werden kann.³¹

Stationär behandelte AECOPD-Patient*innen erhalten regelmäßig BGA-Kontrollen, damit rechtzeitig eine Sauerstoffbehandlung eingeleitet werden kann. Der pO₂ soll über 60mmHg liegen. Falls der pO₂ unter diesen Wert fällt und keine Hyperkapnie vorliegt, reicht meist eine low-flow-Sauerstofftherapie aus, um den pO₂ wieder über 60mmHg zu heben.⁹ Eine nichtinvasive Beatmung (NIV) sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine hyperkapnische ventilatorische Insuffizienz entsteht (pCO₂> 50mmHg). Die NIV führt zu besseren Outcomes, einer geringeren Krankenhausaufenthaltsdauer, einer geringeren Intubationsfrequenz und geringerer Letalität im Vergleich zur invasiven Beatmung.⁴⁸ Bei Kontraindikationen für eine NIV (z.B.: Verlegung der Atemwege, Agitation und Schock) oder einem Therapieversagen ist meist eine Intubation mit invasiver Beatmung notwendig.⁹

1.6 Chirurgische Lungenvolumenreduktion

Trotz all dieser therapeutischen Maßnahmen sind viele Patient*innen weiter nur bedingt dazu in der Lage, ihren Alltagsaktivitäten nachzukommen. Vor allem die emphysematöse Komponente ist für COPD-Erkrankte oft mit großen Einschränkungen verbunden, da die Hyperinflation der Lunge konservativ schwer zu behandeln ist. Um auch den Problemen dieser Patientengruppe Abhilfe zu verschaffen, schlug Dr. Otto C. Brantigan im Jahr 1959 die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) vor.⁴⁹ Mit diesem Verfahren wird die Emphysem-assoziierte Hyperinflation in Patient*innen mit einer fortgeschrittenen COPD reduziert.³ Die LVRS führte Dr. Brantigan in einer Standard-Thorakotomie durch.⁵⁰ Durch diesen Zugang wurden multiple Keilexzisionen und Faltenbildungen durchgeführt, um die gewünschte Lungenvolumenreduktion zu erreichen. Mit diesem Verfahren gelang es Dr. Brantigan, signifikante klinische Verbesserungen zu erzielen, wobei eine hohe frühe Mortalitätsrate von 16% verzeichnet wurde.⁴⁹ Aus diesem Grund kam es lange nicht zu einer breiten Akzeptanz der Prozedur.

Im Jahr 1995 wurde die LVRS von Dr. J. D. Cooper et al. wieder aufgegriffen.⁵⁰ Es konnte an einem kleinen Patientenkollektiv (n=20) gezeigt werden, dass für ausgewählte Patientengruppen signifikante Verbesserungen erzielt werden können.

Dennoch bestanden weiter Unsicherheiten bezüglich der Mortalität, Morbidität und dem Grad der klinischen Verbesserungen, die erzielt werden konnten. Um diese Unsicherheiten zu klären und gleichzeitig Kriterien zur Patient*innen-Selektion zu etablieren, wurde 2003 der National Emphysema Treatment Trial (NETT) durchgeführt.⁵¹ 1218 COPD-Erkrankte wurden nach pneumologischer Rehabilitation entweder konservativ/medikamentös oder chirurgisch mit einer LVRS behandelt. Der NETT konnte zeigen, dass insbesondere die Patientenkohorte mit einem Oberlappen betonten Emphysem (bestimmt mittels HRCT) und einer gleichzeitig geringen Baseline-Trainingskapazität von der chirurgischen Behandlung profitierte. Es stellte sich eine signifikante Zunahme der Trainingskapazität und der Lebensqualität dar. In dieser Gruppe war auch eine geringere Mortalität im Vergleich zu der Kontrollgruppe zu beobachten. Allerdings konnten auch Patientenpopulationen identifiziert werden, die nicht von der LVRS profitieren und eine höhere Mortalität aufwiesen als unter konservativer Behandlung. Hierzu gehörten unter anderem Hochrisikopatient*innen und Patient*innen mit einem Emphysem, welches nicht dominant in den Oberlappen lokalisiert war und einer gleichzeitig hohen Trainingskapazität. Als Hochrisikopatient*innen wurde diejenigen definiert, die eine sehr geringe FEV1 ($FEV1 \leq 20\%$), eine sehr geringe DLCO ($DLCO \leq 20\%$) und ein homoge-

nes Lungenemphysem aufwiesen. Die häufigsten Komplikationen nach chirurgischer Intervention waren kardiale Arrhythmien und Pneumonien.⁵² In einer fünf Jahre später veröffentlichten Studie zeigte die am besten ansprechende Patientenkohorte in dem NETT (Patient*innen mit Oberlappenbetontem-Emphysem und geringer Trainingskapazität) immer noch ein signifikanten Überlebens-Vorteil gegenüber der konservativen Therapie.⁵³

1.7 Endobronchiale Lungenvolumenreduktion

Die endobronchiale Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Einwegventilen (EBV) stellt sich aufgrund ihrer geringeren Invasivität und vergleichbaren Ergebnissen zu der LVRS als attraktive Therapieoption dar.^{54–59} Bei dieser Option werden in alle Segmentbronchien eines Ziel-Lungenlappens EBV implantiert (Abbildung 2).⁶⁰



Abbildung 2: Bronchoskopisch implantiertes Einwegventil. Eigenes Foto: Thomas Sgarbossa

Die Luft entweicht in der Ausatmung aus dem Lappen und kann in der Einatmung nicht mehr hineinströmen, sodass Atelektasen erzeugt werden können (Abbildung 3). Es kommt zu einer Deflation mit Reduktion der Hyperinflation und somit einem ähnlichen physiologischen Ergebnis wie bei der LVRS. Allerdings kann nicht bei allen Behandelten eine Okklusion des Ziel-Lappens erreicht werden, da ausgeprägte Kollateralen zu den Nachbarlappen vorhanden sein können.^{61,62} Die „Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) study“ ist eine multizentrische randomisierte Studie, welche für Patient*innen mit heterogenem Emphysem die Sicherheit und Wirksamkeit von

EBV mit der konservativen Behandlung verglichen.⁶⁰ Es konnte gezeigt werden, dass die Implantation von EBV zu Verbesserungen in der Lungenfunktion, Trainingskapazität und Lebensqualität führen konnte und ein akzeptables Sicherheitsprofil aufwies. Die am häufigsten auftretende Komplikation war der Pneumothorax.⁶³ Die größten Prädiktoren, ob die Behandlung mit EBV Erfolg hatte, waren eine Abwesenheit einer kollateralen Ventilation zwischen den Lungenlappen und eine vollständige Okklusion des Ziel-Lappens durch die Ventile. Hieraus ergibt sich, dass die Beurteilung von kollateraler Ventilation im Ziel-Lappen essenziell für die Patientenselektion einer EBV-Behandlung ist. Zusätzlich zu den HRCT-Untersuchungen können bronchoskopische Verfahren, wie z.B. die Chartis®-Messung, helfen, eine kollaterale Ventilation auszuschließen.^{63–65} Auch weitere multizentrische Studien zur EBV-Behandlung, wie die LIBERATE Studie und die EMPROVE Studie weisen auf positive Outcomes hin.^{54,55} In der LIBERATE Studiengruppe wird geschlussfolgert, dass die Implantation von EBV nicht nur zu einer Abnahme des RV führt, sondern auch die Gehfähigkeit von dieser Patientengruppe signifikant verbessert.

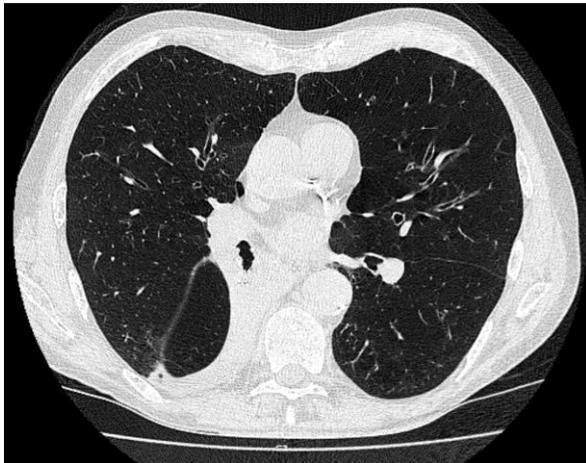


Abbildung 3: CT-Thorax nach Ventileinlage mit Atelektase im rechten Unterlappen. Eigenes Foto: Thomas Sgarbossa

Vor allem aufgrund der geringeren Invasivität stellt sich die Frage, ob auch das Patient*innen-Kollektiv, welche im NETT als Hochrisikopatient*innen ($FEV1 \leq 20\%$, $DLCO \leq 20\%$ und homogenes Lungenemphysem) eingestuft wurden, von der Lungenvolumenreduktion mit EBV profitieren kann. Allerdings erfüllte diese Patientengruppe oft nicht die Inklusionskriterien der großen randomisierten Studien oder wurde nicht in einem Ausmaß eingeschlossen, um valide Aussagen treffen zu können.^{54,60} Für EBV-

Behandelte mit einer $DLCO \leq 20\%$ konnten Lenga et al. zeigen, dass auch diese Gruppe signifikante Verbesserung der Lebensqualität und Lungenfunktion aufwies.⁶⁶ In der IMPACT-Studie wurden nach strenger Indikationsstellung auch bei Patient*innen mit homogenem Lungenemphysem positive Outcomes bezüglich Lungenfunktion, Lebensqualität und Belastbarkeit festgestellt.⁵⁶ Die derzeitige Datenlage für Patientengruppen mit einer $FEV1 \leq 20\%$ basiert auf kleineren Fallserien von Darwiche et al. und Trudzinski et al., welche keine Vergleichsgruppe aufweisen.^{67,68} Es ist weiter unklar, ob Patient*innen mit einer sehr geringen $FEV1$ von der Lungenvolumenreduktion mit EBV profitieren. Auch die Rate an Komplikationen in dieser kränkeren Patientengruppe ist nicht ausreichend untersucht.

1.8 Lungenemphysemregister e.V.

Das Lungenemphysemregister e.V (LE-Register) ist eine multizentrische nationale open-label Beobachtungsstudie, welche in Deutschland Daten zur Klinik und Bildgebung exklusiv für Patient*innen mit Lungenvolumenreduktion aufgrund eines schwerem Lungenemphysem sammelt (<https://lungenemphysemregister.de/>). Das LE-Register ist eine Non-Profit-Organisation und wurde von mehreren deutschen Krankenhäusern gegründet. Die Zielsetzung des Registers liegt im Sammeln von Baseline-Daten und Verlaufskontrollen nach Diagnose und Behandlung, um mittels dieser Daten wissenschaftliche Erkenntnisse zu generieren. Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigte die Datensammlung im September 2017 (EA2/149/17). Alle Patient*innen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme im LE-Register.

1.9 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Datenlücke bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit EBV für Patient*innen mit einer sehr geringen $FEV1$ zu schließen. Insbesondere die Auswertung von Daten, welche außerhalb eines Studiensettings gesammelt worden, ist wertvoll, um die Effektivität der Therapie in der realen Welt beurteilen zu können. Diese Analyse soll zu einem besseren Verständnis des Behandlungsverfahren führen und zukünftige Studien über die erwartete Wirksamkeit und Sicherheit informieren.

2 Methodik

Alle klinischen Daten dieser Analyse stammen aus dem prospektiven Datensatz des LE-Registers.

2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Um als Patient*in in die Studie aufgenommen zu werden, sollten folgende Einschlusskriterien erfüllt werden: Optimal eingestellte medikamentöse Behandlung der COPD, Nachweis einer Nikotinkarenz von über drei Monaten ($\text{HbCO} < 2\%$ oder keine Cotinin-Level im Urin), Dokumentation eines Bewegungskonzeptes, Dyspnoe hauptsächlich durch das Lungenemphysem ausgelöst, $\text{FEV}_1 \leq 45\%$ vom Soll, $\text{RV} \geq 180\%$ vom Soll, 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) $\leq 450\text{m}$ und Behandlung des Lungenemphysems mit EBV. Dafür wurde bei allen Behandelten eine kollaterale Ventilation zwischen Ziel- und angrenzenden Nachbarlappen erfasst, die durch eine Chartis Messung [®] (Pulmonx, Redwood City, CA, USA) und/oder per Software abhängiger Analyse der Fissur Vollständigkeit [StratX Platform (Pulmonx, Redwood City, CA, USA) or VIDA Vision (VIDA Diagnostics, Coralville, IA, USA)] gemessen wurde.

Ausschlusskriterien waren: Alter unter 40 Jahren, kein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und keine dokumentierten FEV_1 Daten in der Baseline-Untersuchung.

Die individuellen Behandlungsstrategien wurden im jeweils behandelnden Zentrum in einer Emphysemkonferenz von Chirurg*innen, Pulmolog*innen und wenn möglich Radiolog*innen diskutiert und festgelegt.

Es wurden zwei Gruppen, aufgrund von den FEV_1 Leveln in der Baseline Untersuchung gebildet. Die erste Gruppe bestand aus Patient*innen mit einer sehr geringen FEV_1 ($\text{FEV}_1 \leq 20\%$) und die zweite Gruppe aus Patient*innen mit einer FEV_1 von 21-45%.

2.2 Behandlung

Auf Basis der veröffentlichten Literatur wurden unter anderem folgende Parameter im LE-Register zur Baseline erfasst: FEV_1 , DLCO, RV, Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (pCO_2), Body-Mass-Index (BMI), Echokardiographie, BGA, 6-MGT, CAT, mMRC und St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ^{66,69}. Die Lungenfunktionstestung mit Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionsmessungen erfolgte nach derzeitigen Standards.⁷⁰⁻⁷²

Alle Patient*innen erhielten eine hochauflösende Computertomographie, um softwaregestützt ein Emphysem Score (-950 oder -910 Hounsfield units) ausrechnen zu können (StratX Platform oder VIDA Vision). Anhand dieses Scores wurde das Emphysem als heterogenes oder homogenes Lungenemphysem klassifiziert. Laut Definition gilt es als homogenes Emphysem, wenn die Differenz des Emphysem Scores zwischen dem Ziel-Lappen und dem ipsilateralen Nachbarlappen weniger als 15% beträgt.⁷³ Es wurden die gleichen Einschluss- und Ausschlusskriterien für sowohl heterogene als auch homogene Emphysem Patient*innen genutzt. Zusätzlich erfolgt eine Untersuchung der kollateralen Ventilation mittels Chartis Messung® (Pulmonx, Redwood City, CA, USA) oder HRCT-Scans.^{64,74} Nach Entschluss zur Lungenvolumenreduktion mit EBV und genauer Selektion des Ziellappens in der Emphysemkonferenz erfolgte die Intervention mit dem Zephyr® Ventilsystem (Pulmonx, Redwood City, USA) und/oder dem Spiration Ventilsystem (Olympus, Center Valley, USA). Die eigentliche Implantation der EBV erfolgte in einer Bronchoskopie.⁷⁴ Begonnen wurde die Implantation der EBV in den distalen Atemwegen, bevor in den einfacher zugänglichen proximalen Atemwegen EBV platziert wurden. Generell ist bei der Platzierung der Ventile auf die Auswahl der richtigen Größe und die richtige Positionierung zu achten, um sicherzustellen, dass die EBV den Atemweg komplett verschließen. Die Implantationen wurden nach aktuellen Empfehlungen durchgeführt.^{62–64,74–77}

Es wurden Verlaufskontrollen nach drei und sechs Monaten durchgeführt. Um die Resultate der Behandlung zu beurteilen, wurden folgende Parameter dokumentiert: klinischer Zustand, Lungenfunktionstests, CAT, mMRC, SGRQ, 6-MGT und die Rate an Komplikationen.

2.3 Statistik

Alle Daten wurden durch das REDCap electronic data capture tool erfasst, welches durch die Charité – Universitätsmedizin Berlin organisiert wird.⁷⁸ Metrisch skalierte Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Nominale Variablen wurden als Zahlen und Prozentwerte dargestellt. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für metrische Variablen und der Chi-square-Test für nominale Variablen genutzt, um die Baseline-Charakteristika zwischen den zwei Gruppen miteinander zu vergleichen. Der Friedman-Test wurde zum Vergleich der Baseline-Charakteristika beider Gruppen mit den jeweiligen Drei- und Sechs-Monats-Verlaufskontrollen durchgeführt. Um die mittlere Differenz

(Δ) von der Baseline zu jeweils den Drei- und Sechs-Monats-Verlaufskontrollen zu berechnen, wurde für jeden einzelnen Patient*in die Differenz von der Baseline zu den beiden Verlaufskontrollen berechnet. Dies erfolgte für alle untersuchten Parameter, bevor von diesen Differenzen der Mittelwert mit Standardabweichung gebildet wurde. Vergleiche der Lungenfunktion, Trainingskapazität und Lebensqualität zwischen den Δ FEV1 Gruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Mittels des Chi-Square-Test wurden Komplikationen zwischen den zwei Gruppen verglichen. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle Analysen wurden mit SPSS software, Version 27.0.0.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die Baseline-Charakteristika der untersuchten Patientengruppen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt wurden 298 Patient*innen aus dem Lungenemphysemregister e.V. untersucht, welche alle eine endoskopische Lungenvolumenreduktion mit EBV erhalten haben. Davon wiesen 33 Patient*innen eine FEV1 \leq 20% und 265 eine FEV1 21-45% auf. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen bezüglich des Alters, des BMIs und der Geschlechterverteilung. Patient*innen in der FEV1 \leq 20% Gruppe waren signifikant jünger im Vergleich mit der FEV1 21-45% Gruppe (FEV1 \leq 20%: 61,2 Jahre \pm 7,0 *versus* FEV1 21-45%: 66,6 Jahre \pm 7,2; $p < 0,001$). Es wurde ein signifikant geringerer BMI in der FEV1 \leq 20% Gruppe (22,8 kg/m² \pm 7,4) im Vergleich zu der FEV1 21-45% Gruppe (25,0 kg/m² \pm 7,7; $p = 0,026$) festgestellt. In der Geschlechterverteilung zeigte sich ein signifikantes Überwiegen des männlichen Geschlechtes in der FEV1 \leq 20% Gruppe, wohingegen die Geschlechterverteilung in der FEV1 21-45% Gruppe ausgeglichener erschien (FEV1 \leq 20%: 75,8% männlich *versus* FEV1 21-45%: 46,8% männlich; $p = 0,007$). Für eine Person der FEV1 21-45% Gruppe wurde kein Geschlecht angegeben. Auch in Parametern der Lungenfunktion (FEV1, RV, DLCO und pCO₂) und der Trainingskapazität (6-MGT) stellten sich signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen dar ($p \leq 0,002$ für alle) (Tabelle 1). Bezüglich aller erfassten Komorbiditäten und des Emphysem Scores konnten keine signifikanten Unterschiede erkannt werden. Auch in Bezug auf den Heterogenitäts-Index des Lungenemphysems konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden (FEV1 \leq 20%: 18,6% \pm 16,5 *versus* FEV1 21-45%: 15,5% \pm 12,3; $p = 0,593$). In den Fragebögen zur Erfassung der Symptomlast und Lebensqualität (CAT, mMRC und SGRQ) wurden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen festgestellt ($p > 0,05$ für alle).

Tabelle 1: Baseline Charakteristika

	FEV1 ≤ 20% vom Soll	FEV1 21-45% vom Soll	p-Wert
Anzahl an Patient*innen	33	265	
Alter Jahre	61,2 ± 7,0	66,6 ± 7,2	<0,001
BMI kg/m²	22,8 ± 7,4	25,0 ± 7,7	0,026
Geschlecht n (%)			0,007
Männlich	25 (75,8)	124 (46,8)	
Weiblich	8 (24,2)	140 (52,8)	
Komorbiditäten n (%)			
α1-Antitrypsin-Mangel	1 (3,0)	12 (4,5)	0,771
Koronare Herzkrankheit	5 (15,2)	48 (18,1)	0,675
Pulmonale Hypertonie	2 (6,1)	17 (6,4)	n. b.
Vorhofflimmern	4 (12,1)	14 (5,3)	0,124
Arterielle Hypertension	11 (33,3)	134 (50,6)	0,062
Osteoporose	5 (15,2)	22 (8,3)	0,196
Diabetes mellitus Typ II	4 (12,1)	15 (5,7)	0,145
Lungenkrebs	2 (6,1)	3 (1,1)	0,096
Aktiver Tumor	0 (0)	4 (1,5)	n. b.
Emphysem Score im Ziellappen*	45,9 ± 11,3	43,2 ± 13,1	0,270
Heterogenitäts Index zwischen Ziel- und Nebenlappen*	18,6 ± 16,5	15,5 ± 12,3	0,593
Lungenfunktion zur Baseline			
FEV1, % vom Soll	17,9 ± 2,0	29,9 ± 6,1	<0,001
RV, % vom Soll	293,8 ± 62,9	254,3 ± 45,7	<0,001
DLCO, % vom Soll	18,3 ± 7,4	29,1 ± 11,8	<0,001
pCO ₂ mmHg	46,9 ± 9,3	41,2 ± 5,7	<0,001
6-MGT, m	191,3 ± 89,8	246,8 ± 93,7	0,002
CAT, Punkte	25,9 ± 5,7	24,9 ± 6,5	0,624
mMRC, Punkte	3,3 ± 0,9	3,1 ± 0,8	0,120
SGRQ, Punkte	68,6 ± 12,8	65,6 ± 13,3	0,363

Daten präsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung. Fett gedruckter p-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Abkürzungen: Nicht berechenbar (n. b.), Body Mass Index (BMI), Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), Residual Volumen (RV), Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO), 6-min Gehstest (6-MGT), Partialdruck von Kohlendioxid (pCO₂), COPD Assessment Test (CAT), Medical Research Council dyspnea (mMRC), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Modifiziert nach Sgarbossa et al. 2023.⁷⁹

* Software basierte Quantifizierung der emphysematösen Veränderung (-950HU)

In Tabelle 2 sind die klinischen Outcomes der FEV1 \leq 20% Gruppe drei und sechs Monate nach der Intervention mit EBV dargestellt. Die FEV1 nahm von der Baseline über die Drei-Monats- bis zu der Sechs-Monats-Verlaufskontrolle signifikant zu (Baseline: 17,9% \pm 2,0 *versus* 3moFU: 24,5% \pm 8,5 *versus* 6moFU: 21,9% \pm 4,5; $p < 0,001$). Auch für das RV stellte sich eine signifikante Verbesserung von dem Ausgangswert 293,8% \pm 62,9 vom Soll auf 271,2% \pm 50,1 vom Soll nach sechs Monaten dar ($p = 0,035$). Es zeigte sich eine Abnahme des pCO₂ nach drei Monaten, allerdings kehrten die Werte nach sechs Monaten wieder auf das Ausgangsniveau zurück, sodass kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden konnte (Baseline: 46,9 mmHg \pm 9,3 *versus* 3moFU: 42,8 mmHg \pm 5,2 *versus* 6moFU: 47,1 mmHg \pm 9,0; $p = 0,071$). Ähnlich verhielt es sich mit der DLCO, welche sich vom Ausgangswert 18,3% \pm 7,4 des Solls nach drei Monaten auf 23,4% \pm 13,2 des Solls verbessert hatte. In der Sechs-Monats-Verlaufskontrolle zeigte sich erneut, dass sich die erhobenen Werte wieder auf den Ausgangswert zu bewegten, mit einer DLCO von 21,6% \pm 7,8 vom Soll nach sechs Monaten ($p = 0,148$) (Tabelle 2). Für den 6-MGT stellte sich eine deutliche und signifikante Verbesserung der zurückgelegten Gehstrecke dar (Baseline: 191,3 m \pm 89,8 *versus* 3moFU: 276,7 m \pm 101,7 *versus* 6moFU: 267,3 m \pm 93,6; $p = 0,014$). Bezüglich der erhobenen Fragebögen zu Symptomlast bzw. Lebensqualität ließ sich nur für den CAT-Score und den mMRC eine signifikante Verbesserung bis zu sechs Monate nach der Intervention feststellen ($p < 0,02$ für beide). Im SGRQ konnte eine Abnahme der Punkte gezeigt werden, was eine Zunahme der Lebensqualität widerspiegelte, allerdings war diese Abnahme nicht statistisch signifikant (Baseline: 68,6 Punkte \pm 12,8 *versus* 3moFU: 61,3 Punkte \pm 10,9 *versus* 6moFU: 64,5 Punkte \pm 11,3; $p = 0,273$).

Tabelle 2. Vergleich von der Baseline zu den Drei- & Sechs-Monats-Verlaufskontrollen für Patient*innen mit FEV1 ≤ 20%.

	FEV1 ≤ 20% (n=33)	FEV1 ≤ 20% 3moFU (n=26)	FEV1 ≤ 20% 6moFU (n=17)	p-Wert
FEV1, L	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,2	<0,001
FEV1, %	17,9 ± 2,0	24,5 ± 8,5	21,9 ± 4,5	<0,001
RV, L	6,8 ± 1,6	5,9 ± 1,6	6,1 ± 1,2	0,022
RV, %	293,8 ± 62,9	269,5 ± 56,8	271,2 ± 50,1	0,035
DLCO, mmHg	1,6 ± 0,7	2,1 ± 1,2	1,9 ± 0,7	0,058
DLCO, %	18,3 ± 7,4	23,4 ± 13,2	21,6 ± 7,8	0,148
pCO ₂ , mmHg	46,9 ± 9,3	42,8 ± 5,2	47,1 ± 9,0	0,071
6-MGT, m	191,3 ± 89,8	276,7 ± 101,7	267,3 ± 93,6	0,014
CAT, Punkte	25,9 ± 5,7	21,2 ± 5,5	24,9 ± 5,6	0,012
mMRC, Punkte	3,3 ± 0,9	2,6 ± 0,7	2,8 ± 1,0	0,003
SGRQ, Punkte	68,6 ± 12,8	61,3 ± 10,9	64,5 ± 11,3	0,273

Daten präsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung. Fett gedruckter p-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline Untersuchung und den Verlaufsuntersuchungen.

Abkürzungen: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), Residual Volumen (RV), Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO), 6-min Gehstest (6-MGT), Partialdruck von Kohlendioxid (pCO₂), COPD Assessment Test (CAT), Medical Research Council dyspnea (mMRC), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Modifiziert nach Sgarbossa et al. 2023.⁷⁹

Tabelle 3 zeigt die klinischen Outcomes der FEV1 21-45% Gruppe drei und sechs Monate nach der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit EBV. Für die FEV1 stellte sich eine hochsignifikante Verbesserung bis zu sechs Monate nach der Intervention dar, wobei die Verbesserung von der Drei-Monats-Verlaufskontrolle bis zu der Sechs-Monats-Verlaufskontrolle erhalten blieb (Baseline: 29,9% ± 6,1 versus 3moFU: 33,9% ± 9,2 versus 6moFU: 33,9% ± 10,3; p<0,001). Ein sehr ähnliches Bild zeigte sich in Bezug auf das RV. Auch hier stellte sich eine statistisch hochsignifikante Verbesserung bis zur Sechs-Monats-Verlaufskontrolle dar (Baseline: 254,3% ± 45,7 versus 3moFU: 223,8% ± 60,1 versus 6moFU: 224,4% ± 57,7; p<0,001). Die DLCO erfuhr eine kleine, nicht signifikante, Zunahme vom Ausgangswert 29,1% ± 11,8 vom Soll auf 31,4% ± 13,2 vom Soll nach sechs Monaten (p=0,335). Sowohl für den pCO₂ als auch für den 6-MGT konnten signifikante Verbesserungen von der Drei-Monats- zu der Sechs-Monats-Verlaufskontrolle festgestellt werden (p<0,002 für beide). Auch in den drei Fragebögen

zu Symptomlast und Lebensqualität (CAT, mMRC und SGRQ) zeigten sich signifikante über sechs Monate anhaltende Verbesserungen ($p < 0,002$ für alle) (Tabelle 3).

Tabelle 3. Vergleich von der Baseline zu den Drei- & Sechs-Monats-Verlaufskontrollen für Patient*innen mit FEV1 21-45%.

	FEV1 21-45% (n=265)	FEV1 21-45% 3moFU (n=190)	FEV1 21-45% 6moFU (n=158)	p-Wert
FEV1, L	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,26	<0,001
FEV1, %	29,9 ± 6,1	33,9 ± 9,2	33,9 ± 10,3	<0,001
RV, L	5,7 ± 1,2	5,0 ± 1,5	5,1 ± 1,4	<0,001
RV, %	254,3 ± 45,7	223,8 ± 60,1	224,4 ± 57,7	<0,001
DLCO, mmHg	2,4 ± 1,3	2,5 ± 1,2	2,8 ± 1,4	0,028
DLCO, %	29,1 ± 11,8	31,3 ± 12,4	31,4 ± 13,2	0,335
pCO ₂ , mmHg	41,2 ± 5,7	40,1 ± 5,9	39,5 ± 5,9	0,002
6-MGT, m	246,8 ± 93,7	271,8 ± 107,8	290,7 ± 110,8	<0,001
CAT, points	24,9 ± 6,5	22,7 ± 7,3	22,8 ± 8,1	0,002
mMRC, points	3,1 ± 0,8	2,7 ± 1,0	2,6 ± 1,0	<0,001
SGRQ, points	65,6 ± 13,3	57,2 ± 18,2	57,2 ± 19,2	0,001

Daten präsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung. Fett gedruckter p-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline Untersuchung und den Verlaufsuntersuchungen.

Abkürzungen: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), Residual Volumen (RV), Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO), 6-min Gehstest (6-MGT), Partialdruck von Kohlendioxid (pCO₂), COPD Assessment Test (CAT), Medical Research Council dyspnea (mMRC), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Modifiziert nach Sgarbossa et al. 2023.⁷⁹

Die Δ -Werte von der Baseline zu den jeweiligen Verlaufskontrollen sind in Tabelle 4 für die Drei-Monats-Verlaufskontrolle und in Tabelle 5 für die Sechs-Monats-Verlaufskontrolle dargestellt. Nach drei Monaten wurde im Vergleich der FEV1 \leq 20% Gruppe und der FEV1 21-45% Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den FEV1 Verbesserungen beider Gruppen festgestellt (FEV1 \leq 20%: 0,2 l ± 0,4 versus FEV1 21-45%: 0,1 l ± 0,2; $p=0,064$). Bezüglich des Δ RV zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich beider Gruppen nach drei Monaten (FEV1 \leq 20%: -0,9 l ± 1,7 versus FEV1 21-45%: -0,7 l ± 1,3; $p=0,685$). Auch für die Δ DLCO und das Δ pCO₂ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der FEV1 \leq 20% Gruppe und der FEV1 21-45% Gruppe erkannt werden ($p > 0,05$ für beide) (Tabelle 4). Die Verbesserung der Trainingskapazität, gemessen am 6-MGT, unterschied sich ebenfalls

nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen (FEV1 \leq 20%: 62,1 m \pm 89,6 *versus* FEV1 21-45%: 23,8 m \pm 90,9; p=0,063). In den drei Fragebögen zu Symptomlast und Lebensqualität (CAT, mMRC und SGRQ) stellte sich nur für den Δ -CAT ein statistisch signifikant unterschiedliches Ergebnis dar (Tabelle 4). Wobei eine stärkere Verbesserung der Symptomlast, gemessen am CAT, in der FEV1 \leq 20% Gruppe erkannt wurde (FEV1 \leq 20%: -5,1 Punkte \pm 7,4 *versus* FEV1 21-45%: -2,1 Punkte \pm 6,4; p=0,038).

Tabelle 4. Veränderung der Lungenfunktion nach drei Monaten.

	FEV1 \leq 20% (n=26)	FEV1 21-45% (n=190)	p-Wert
Δ FEV1, L	0,2 \pm 0,4	0,1 \pm 0,2	0,064
Δ RV, L	-0,9 \pm 1,7	-0,7 \pm 1,3	0,685
Δ DLCO, mmHg	0,4 \pm 1,2	0,2 \pm 0,9	0,553
Δ pCO ₂ , mmHg	-1,9 \pm 4,3	-1,0 \pm 4,7	0,314
Δ 6-MGT, m	62,1 \pm 89,6	23,8 \pm 90,9	0,063
Δ CAT, points	-5,1 \pm 7,4	-2,1 \pm 6,4	0,038
Δ mMRC, points	-0,6 \pm 1,0	-0,4 \pm 1,0	0,134
Δ SGRQ, points	-9,3 \pm 14,1	-6,8 \pm 14,1	0,361

Daten präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung. Fett gedruckter p-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Abkürzungen: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), Residual Volumen (RV), Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO), 6-min Gehstest (6-MGT), Partialdruck von Kohlendioxid (pCO₂), COPD Assessment Test (CAT), Medical Research Council dyspnea (mMRC), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Modifiziert nach Sgarbossa et al. 2023.⁷⁹

Im Vergleich der Δ -Werte nach sechs Monaten zeigten sich für keinen der untersuchten Parameter signifikante Veränderungen in den mittleren Differenzen zwischen der FEV1 \leq 20% Gruppe und der FEV1 21-45% Gruppe (p>0,05 für alle) (Tabelle 5).

Tabelle 5. Veränderung der Lungenfunktion nach sechs Monaten.

	FEV1≤ 20% (n=17)	FEV1 21-45% (n=158)	p-Wert
ΔFEV1, L	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,2	0,719
ΔRV, L	-0,7 ± 1,5	-0,5 ± 1,2	0,746
ΔDLCO, mmHg	0,2 ± 0,6	0,2 ± 1,4	n. b.
ΔpCO ₂ , mmHg	-0,0 ± 6,7	-1,2 ± 4,6	0,817
Δ6-MGT, m	63,9 ± 98,6	24,9 ± 90,5	0,346
ΔCAT, points	-2,9 ± 6,7	-2,2 ± 6,7	0,581
ΔmMRC, points	-0,7 ± 1,0	-0,5 ± 1,0	0,336
ΔSGRQ, points	-7,3 ± 12,4	-8,0 ± 15,1	0,653

Daten präsentiert als Mittelwert ± Standardabweichung. Fett gedruckter p-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Abkürzungen: Nicht berechenbar (n. b.), Forcierte Einsekundenkapazität (FEV1), Residual Volumen (RV), Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO), 6-min Gehstest (6-MGT), Partialdruck von Kohlendioxid (pCO₂), COPD Assessment Test (CAT), Medical Research Council dyspnea (mMRC), St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Modifiziert nach Sgarbossa et al. 2023.⁷⁹

Tabelle 6 stellt die in den ersten drei Monaten nach der Intervention aufgetretenen Komplikationen dar. Es gab zwei Todesfälle in der FEV1 21-45% Gruppe (1,1%) in diesem Zeitraum. Der erste Patient war zum Zeitpunkt des Todes 74 Jahre alt und verstarb aufgrund einer Komplikation im Rahmen der Intervention. Nach der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit Ventilen litt der Patient unter einer sich progredient verschlechternden respiratorischen Insuffizienz, welche letal endete. Der Tod des zweiten Patienten war nicht mit der Intervention assoziiert, sondern war durch einen Myokardinfarkt begründet. Im Untersuchungszeitraum kam es zu keinem Todesfall in der FEV1≤ 20% Gruppe.

Es zeigte sich, dass die insgesamt am häufigsten aufgetretene Komplikation der Pneumothorax war (FEV1≤ 20%: 2 (7,7%) *versus* FEV1 21-45%: 42 (22,1%); p=0,624). In der Gruppe mit einer sehr geringen FEV1 erlitten jeweils zwei Behandelte eine Pneumonie und eine akute Exazerbation ihrer COPD (7,7% für beide). Für die Patient*innen mit einer FEV1 von 21-45% wurden 24 AECOPDs (12,6%) und zwölf Pneumonien (6,3%) dokumentiert. Im Vergleich beider Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied für diese zwei Komplikationen (p> 0,05 oder nicht berechenbar für beide). In den ersten drei Monaten nach der Intervention mussten acht Patient*innen der FEV1 21-45% Gruppe (4,2%) auf die Intensivstation verlegt werden, aus der FEV1≤ 20%

Gruppe kam in diesem Zeitraum ein Patient (3,8%) auf die Intensivstation (p nicht berechenbar). Aus der Gruppe mit einer FEV1 21-45% mussten vier Patient*innen (2,1%) beatmet werden, wohingegen keine behandelte Person der FEV1≤ 20% Gruppe (0%) eine solche maschinelle Beatmung benötigte (p nicht berechenbar). Es wurden jeweils zwei Fälle von Sepsis und relevanter Blutung in der FEV1 21-45% Gruppe (1,1%) erfasst und keine für die FEV1≤ 20% Gruppe (0%; p für beide nicht berechenbar).

Tabelle 6. Komplikationen in den ersten drei Monaten nach der Intervention.

Komplikationen	FEV1≤ 20% (n=26)	FEV1 21-45% (n=190)	p-Wert
ITS, n (%)	1 (3,8)	8 (4,2)	n. b.
Maschinelle Beatmung, n (%)	0 (0)	4 (2,1)	n. b.
Tod, n (%)	0 (0)	2 (1,1)	n. b.
Sepsis, n (%)	0 (0)	2 (1,1)	n. b.
Blutung, n (%)	0 (0)	2 (1,1)	n. b.
Pneumonie, n (%)	2 (7,7)	12 (6,3)	0,332
AECOPD, n (%)	2 (7,7)	24 (12,6)	n. b.
Pneumothorax, n (%)	2 (7,7)	42 (22,1)	0,624

Fett gedruckter p-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Abkürzungen: Nicht berechenbar (n. b.), Intensivstation (ITS), Akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (AECOPD). Modifiziert nach Sgarbossa et al. 2023.⁷⁹

Darüber hinaus wurden die Komplikationen auch in dem Zeitraum von drei Monaten nach Intervention bis zu sechs Monaten nach der Intervention analysiert. Dieser Zeitraum ist in Tabelle 7 dargestellt. Es kam in beiden Gruppen zu keinem Todesfall während dieses Zeitraumes. Die am häufigsten auftretende Komplikation war die akute Exazerbation der COPD (FEV1≤ 20%: 3 (17,6%) *versus* FEV1 21-45%: 7 (4,4%); p=0,065). Die Rate an Pneumonien unterschied sich statistisch signifikant zwischen den zwei Gruppen, wobei drei Pneumonien in der FEV1≤ 20% Gruppe (17,6%) und zwei Pneumonien in der FEV1 21-45% Gruppe (1,3%) auftraten (p=0,011). Die Rate an Pneumothoraxen war in beiden Gruppen geringer als im früheren Untersuchungszeitraum und unterschied sich nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen (FEV1≤ 20%: 0 (0%) *versus* FEV1 21-45%: 5 (3,2%); p nicht berechenbar). Für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und das Auftreten relevanter Blutungen wurde jeweils ein Fall in der FEV1 21-45% Gruppe (0,6%) und jeweils kein Fall in der FEV1≤

20% Gruppe (0%) identifiziert (p nicht berechenbar für beide). In keiner der beiden Gruppen kam es zu Fällen einer Sepsis oder einer maschinellen Beatmung.⁷⁹

Tabelle 7. Komplikationen in dem Zeitraum von drei bis sechs Monaten nach Intervention.

Komplikationen	FEV1 ≤ 20% (n=17)	FEV1 21-45% (n=158)	p-Wert
ITS, n (%)	0 (0)	1 (0,6)	n. b.
Maschinelle Beatmung, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Tod, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Sepsis, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Blutung, n (%)	0 (0)	1 (0,6)	n. b.
Pneumonie, n (%)	3 (17,6)	2 (1,3)	0,011
AECOPD, n (%)	3 (17,6)	7 (4,4)	0,065
Pneumothorax, n (%)	0 (0)	5 (3,2)	n. b.

Fett gedruckter p-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Abkürzungen: Nicht berechenbar (n. b.), Intensivstation (ITS), Akute Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (AECOPD). Modifiziert nach Sgarbossa et al. 2023.⁷⁹

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Analyse ist die erste, welche Outcomes und Sicherheit der endoskopischen Lungenvolumenreduktion mit EBV bis zu sechs Monate nach der Intervention für Patient*innen mit einer $FEV1 \leq 20\%$ untersucht. Auch ist keine Studie bekannt, welche Daten aus einem multizentrischen, nationalen und prospektiven Register nutzt, um diese Fragen zu Outcomes und Sicherheit zu untersuchen. Insgesamt existiert wenig Literatur, welche sich explizit diesem Hochrisiko-Kollektiv widmet.

In dieser Studie konnte eine signifikante Zunahme der FEV1, Trainingskapazität und Lebensqualität für bis zu sechs Monate nachgewiesen werden. Sowohl für die Patientengruppe mit einer sehr geringen FEV1 als auch die Gruppe mit einer FEV1 21-45% in der Baseline. Zusätzlich fand sich in beiden Gruppen eine Abnahme der Hyperinflation. Im direkten Vergleich der Δ -Werte zwischen den zwei Gruppen erkannte man keinen Unterschied im Ansprechen auf die Intervention bezüglich der Lungenfunktion oder Trainingskapazität. In der $FEV1 \leq 20\%$ Gruppe kam es zu keinem Todesfall im gesamten Beobachtungszeitraum und die Rate an Komplikationen war nicht signifikant höher als in der anderen Gruppe.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

In der Baseline wurden signifikante Unterschiede in den Parametern der Lungenfunktion und Trainingskapazität gezeigt. Dies ist nicht überraschend, da die Gruppeneinteilung nach der FEV1 vorgenommen wurde und dieser Parameter oft mit der Schwere der COPD und deren Mortalität korreliert.⁸⁰ Aus diesem Grund wird die FEV1 auch in der GOLD-Klassifikation zur Einteilung der Krankheitsschwere eingesetzt.⁵ Die FEV1 wird zusätzlich herangezogen, um die Effektivität von Behandlungsmaßnahmen, inklusive der Lungenvolumenreduktion, zu beurteilen.⁸¹ Daher präsentieren sich die Patient*innen in der Gruppe mit sehr geringer FEV1 mit einem schlechteren RV, pCO₂ und 6-MGT in der Baseline. Interessanterweise war der BMI in der $FEV1 \leq 20\%$ Gruppe signifikant niedriger. Einige Studien legen nahe, dass ein niedriger BMI mit einer reduzierten Lungenfunktion und einer höheren Sterblichkeit verbunden ist.⁸²⁻⁸⁴ Harik-Khan et al. berichten, dass Mangelernährung zu einer reduzierten Kraft der Atemmuskulatur und einer beeinträchtigten zellvermittelten Immunkompetenz führen kann.⁸⁵ Der Verlust von Muskulatur in Verbindung mit der erhöhten Infektanfälligkeit führt zu einem Progress der

Krankheitsaktivität der COPD. Darüber hinaus ist die Häufigkeit von Kachexie in Erkrankten mit schwerer COPD signifikant höher als in Patient*innen mit leichter oder mittelschwerer COPD.⁸⁶ Mokari-Yamachi et al. erklären dies durch einen erhöhten Energieverbrauch durch obstruktive Beeinträchtigungen und Infektionen in der Patientengruppe mit einer sehr niedrigen FEV1.⁸⁶ Außerdem zeigte sich ein signifikantes Überwiegen des männlichen Geschlechtes in der FEV1 ≤ 20% Gruppe. In einer retrospektiven Analyse von 470 Patient*innen mit stabiler COPD stellen Grabicki et al. fest, dass weibliche COPD-Patientinnen anfälliger sind für das Auftreten von akuten COPD-Exazerbationen und erhöhter Hyperinflation, obwohl sie höhere FEV1 Werte aufweisen und weniger Auswurf produzieren.⁸⁷ Um diese geschlechtsspezifischen Unterschiede zu erklären, schlagen Grabicki et al. unterschiedliche COPD-Phänotypen für die Geschlechter vor. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit der Beobachtung höherer FEV1 Werte für weibliche Patientinnen überein, da ein signifikantes Überwiegen des männlichen Geschlechtes in der Gruppe mit sehr niedriger FEV1 festgestellt werden konnte. Eine Erklärung für das signifikant niedrigere Alter der FEV1 ≤ 20% Gruppe ist vermutlich ein höherer Krankheitsdruck, welcher die Betroffenen früher dazu bewegte, Interventionen wie die endoskopische Lungenvolumenreduktion mit EBV in Anspruch zu nehmen. Darüber hinaus ist es denkbar, dass Einschlusskriterien früher in dieser Patientengruppe erreicht werden.

Vorliegende Erkenntnisse zur Implantation von EBV basieren hauptsächlich auf großen randomisierten Studien, welche die Effektivität von der Lungenvolumenreduktion in klinischen Settings zeigen konnten.^{54,55,58,59,61} In der LIBERATE Studie wurden insgesamt 190 Patient*innen in einem 2:1 Schlüssel auf die Intervention mit EBV (128 Patient*innen) oder medikamentöser Behandlung (62 Patient*innen) randomisiert.⁵⁴ Die Patient*innen mit medikamentöser Behandlung erhielten ebenfalls eine Bronchoskopie, allerdings wurden hierbei keine Ventile eingesetzt. Für die Intervention wurden sogenannte Zephyr® Ventile der Firma Pulmonx verwendet. Insgesamt wurden diese Behandelten bis zu zwölf Monate nach der Intervention nachverfolgt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der FEV1 von 104 ml, eine Abnahme des RV um 490 ml und eine Verbesserung des 6-MGT um 13 m. Die EMPROVE Studie randomisierte insgesamt 172 Patient*innen mit einem 2:1 Schlüssel auf die Intervention mit EBV (113 Patient*innen) oder medikamentöse Behandlung (59 Patient*innen).⁵⁵ Zur Intervention wurden die Spiration® Ventile der Firma Olympus genutzt. Sechs Monate nach der Intervention zeigten sich signifikante Verbesserungen des FEV1 von 99 ml

und des RV von 402 ml. Darüber hinaus kam es zu einer nicht signifikanten Veränderung der Gehstrecke im 6-MGT mit einer mittleren Abnahme von 4,4 m. Interessanterweise sind die Ergebnisse für die Patientengruppe mit einer $FEV1 \leq 20\%$ vergleichbar, obwohl oft Patient*innen mit einer sehr geringen $FEV1$ in den randomisierten Studien unterrepräsentiert waren. Bezüglich der $FEV1$ zeigte sich in der $FEV1 \leq 20\%$ Gruppe eine statistisch signifikante Zunahme von 550 ml in der Baseline auf 650 ml sechs Monate nach der Intervention. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der EMPROVE und LIBERATE Studien, obwohl diese im Rahmen kontrollierter Studien analysiert wurden. Darüber hinaus wurde eine starke Abnahme im ΔRV von 710 ml nach sechs Monaten in den $FEV1 \leq 20\%$ Patient*innen gemessen, welche deutlich höher ist als in EMPROVE oder LIBERATE beschrieben wurde. Außerdem konnte eine stärkere Verbesserung des 6-MGT nachweisen werden. In dieser Patientengruppe fiel eine statistisch signifikante Zunahme des 6-MGT bis zu sechs Monaten nach der Intervention auf, wobei eine Verbesserung des $\Delta 6\text{-MGT}$ von 63,9 m festgestellt wurde. Interessanterweise zeigten Patient*innen mit $FEV1 21\text{-}45\%$ ähnliche Ergebnisse wie in der EMPROVE und LIBERATE Studie. Für die $FEV1 21\text{-}45\%$ Gruppe zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen der $FEV1$ um 80 ml, des RV um 540 ml und des 6-MGT um 24,9 m nach sechs Monaten.

Neben EMPROVE und LIBERATE wurden die Studienergebnisse auch mit einer weiteren RCT verglichen. Es wurde die TRANSFORM-Studie gewählt, da diese ebenfalls eine groß angelegte multizentrische Studie zur EBV-Implantation darstellte. In TRANSFORM wurden 97 Patient*innen in einen Interventionsarm (65 Patient*innen) und einen Kontrollarm (32 Patient*innen) randomisiert.⁵⁹ Die TRANSFORM Studie nutze die Zephyr® Valves von Pulmonx zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion in Patientengruppen mit einem heterogenem Lungenemphysem. In der Interventionsgruppe der TRANSFORM Studie konnte nach sechs Monaten eine signifikante Verbesserung der $FEV1$ von 140 ml, des RV von 660 ml und des 6-MGT von 36,2 m gezeigt werden.

Die erfassten Parameter der Lebensqualität und Symptomlast zeigten ebenfalls ähnliche Ergebnisse für die $FEV1 \leq 20\%$ Gruppe wie in den randomisierten Studien beschrieben wurde. Die EMPROVE Studie konnte sechs Monate nach der Intervention eine signifikante Verbesserung des SGRQ von -8,1 Punkten zeigen.⁵⁵ Weiter konnte eine statistisch signifikante Verbesserung im mMRC von -0,6 Punkten und -4,3 Punkten für den CAT-Score gezeigt werden. Auch in der TRANSFORM Studie wurde im Vergleich der Baseline zur Sechs-Monats-Verlaufskontrolle eine Verbesserung des SGRQ

von -7,2 Punkten und des mMRC von -0,6 Punkten gezeigt.⁵⁹ Ähnliche Ergebnisse wies auch die LIBERATE Studie ein Jahr nach der Intervention auf.⁵⁴ Hier wurde eine Verbesserung des SGRQ von -7,6 Punkten und für den mMRC von -0,5 Punkten gezeigt. Im Vergleich dazu konnte in dieser Studie auch für die Patient*innen mit einer FEV1 \leq 20% eine statistisch signifikante mittlere Verbesserung im Δ mMRC und Δ CAT mit -0,7 Punkten beziehungsweise -2,9 Punkten nach sechs Monaten festgestellt werden. Der Δ SGRQ verbesserte sich im Mittel um -7,3 Punkte, allerdings war diese Abnahme für die FEV1 \leq 20% Gruppe am ehesten aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant bis zu sechs Monaten nach der Intervention. In der Gruppe mit FEV1 21-45% stellte sich eine signifikante Verbesserung für alle erfassten Parameter der Lebensqualität und Symptomlast dar. Dabei verbesserte sich der Δ SGRQ um -8,0 Punkte, der Δ CAT um -2,2 Punkte und der Δ mMRC um -0,5 Punkte.

Eine genaue Untersuchung der Patientengruppe mit einer sehr geringen FEV1 erfolgte schon in zwei kleineren Fallserien von Darwiche et al. und Trudzinski et al.^{67,68} Darwiche et al. untersuchten 20 Patient*innen mit einer FEV1 \leq 20% und konnten eine signifikante mittlere Verbesserung der Δ FEV1 von 100 ml und eine signifikante mittlere Verbesserung des Δ RV von -1,14 l nach drei Monaten feststellen.⁶⁸ Im Vergleich zu den Ergebnissen von Darwiche et al. erreichten Patient*innen mit einer FEV1 \leq 20% in dieser Studie eine Verbesserung der Δ FEV1 um 210 ml nach drei Monaten und noch 90 ml nach sechs Monaten, beide im Vergleich zur Baseline.⁷⁹ Für das Δ RV stellte sich in dieser Studie eine Abnahme von 880 ml nach drei Monaten und immer noch 710 ml sechs Monate nach der Intervention dar. Der Δ 6-MGT verbesserte sich in der Untersuchung von Darwiche et al. nicht signifikant um 33 m, wohingegen diese Studie eine signifikante Zunahme des 6-MGT bis zu sechs Monate nach der Intervention nachweisen konnte. Die mittlere Verbesserung des 6-MGT betrug in dieser Analyse 62 m nach drei Monaten. Die Lebensqualität wurde von Darwiche et al. nicht untersucht. In einer weiteren Analyse von 20 Patient*innen mit einer sehr geringen FEV1 und entweder einem homogenem Lungenemphysem oder einer DLCO unter 20% des Solls, konnten Trudzinski et al. ebenfalls signifikante Verbesserungen zeigen.⁶⁷ Vier bis sechs Wochen nach der EBV-Therapie konnte eine Zunahme der FEV1 von 500 ml auf 610 ml beobachtet werden, dies entspricht einer signifikanten mittleren Verbesserung der Δ FEV1 von 110 ml. Auch das RV zeigte eine statistisch signifikante Abnahme von 6,8 l auf 5,7 l, was einer Δ RV von -1,1 l entspricht. Trudzinski et al. konnten eine nicht signifikante Zunahme des Δ 6-MGT von 50 m zeigen. Parameter der Lebensqualität wurden nicht untersucht. Bei-

de Fallserien entsprechen weitestgehend den Ergebnissen dieser Studie. Für Patient*innen mit sehr geringer FEV1 bis zu sechs Monate nach Intervention konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der FEV1 von 550 ml in der Baseline auf 760 ml nach drei Monaten und immer noch 650 ml nach sechs Monaten festgestellt werden ($p < 0,001$). Das RV verbesserte sich von 6,8 l auf 5,9 l nach drei Monaten und 6,1 l nach sechs Monaten ($p = 0,022$). Die Trainingskapazität, gemessen am 6-MGT, des Patientenkollektives verbesserte sich von 191 m auf 267 m sechs Monate nach der Implantation von EBV ($p = 0,014$).

Bezüglich der Sicherheit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion wurde im NETT gezeigt, dass die Patientengruppe mit einer sehr geringen FEV1 eine höhere Mortalitätsrate als die Gruppe mit einer FEV1 > 20% aufweist.⁵¹ In einer Langezeit-Verlaufskontrolle, welche die Behandelten aus dem NETT bis zu vier Jahre weiterverfolgte, konnte insgesamt ein gutes klinisches Outcome festgestellt werden.⁸⁸ Allerdings konnte auch hier gezeigt werden, dass die sogenannten Hochrisikopatient*innen (FEV1 ≤ 20%, DLCO ≤ 20% und homogenes Lungenemphysem) innerhalb der ersten Jahre nach der Intervention höhere Raten an Komplikationen und Mortalität aufwiesen. In Studien zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion ist die Entwicklung eines Pneumothorax die häufigste Komplikation nach der Intervention mit EBV.^{54,55,59} Auch in den kleineren retrospektiven Studien, exklusiv für Patient*innen mit sehr geringer FEV1 und Lungenvolumenreduktion mit EBV, war der Pneumothorax die häufigste Komplikation.^{67,68} Bei Trudzinski et al. entwickelten fünf von 20 Patient*innen (25%) einen Pneumothorax, davon drei Patient*innen 14 oder mehr Tage nach der Intervention.⁶⁷ Die zweithäufigste Komplikation laut der Untersuchung von Trudzinski et al. war die akute Exazerbation der COPD (AECOPD), mit drei Fällen unter den 20 (15%) Interventionen. Laut der Studie von Darwiche et al. war ebenfalls der Pneumothorax die häufigste Komplikation (4/20; 20%). Die Entwicklung einer Pneumonie trat als zweithäufigste Komplikation bei drei der 20 Patient*innen (15%) auf.⁶⁸ In keinen der beiden Studien wurde ein Todesfall dokumentiert.^{67,68} Ähnlich wie in den angeführten Studien konnte in dieser Studie für beide untersuchten Gruppen eine geringe Rate an Komplikationen gezeigt werden, was auf ein gutes Sicherheitsprofil hinweist.⁸⁹ In beiden Gruppen war der Pneumothorax die häufigste Komplikation nach der Intervention, wobei zwei (7,7%) der Patient*innen in der FEV1 ≤ 20% Gruppe und 42 (22,1%) der FEV1 21-45% Gruppe innerhalb der ersten drei Monaten nach Intervention einen Pneumothorax entwickelten. Für die FEV1 ≤ 20% Gruppe stellt dies eine geringere Rate dar, was sowohl Darwiche et

al. als auch Trudzinski et al. feststellten.^{67,68} Weiter zeigten sich in der FEV1 \leq 20% Gruppe jeweils zwei Fälle (je 7,7%) von AECOPD und Pneumonien. Es kam zu keinem Todesfall in der FEV1 \leq 20% Gruppe. Bezüglich der Komplikationen innerhalb der ersten drei Monate nach Intervention, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden. In der FEV1 21-45% Gruppe konnten ähnliche Ergebnisse wie in großen randomisierten Studien gemessen werden.⁵⁵

4.3 Limitationen der Studie

Eine Limitation der Studie ist die geringe Anzahl an Patient*innen mit einer sehr geringen FEV1. Dies könnte darauf hinweisen, dass weiter viele Emphysemzentren zögern, dieser sehr kranken Patientengruppe eine Lungenvolumenreduktion anzubieten. Die Gesamtanzahl der in dieser Analyse einbezogenen Fälle ist bezüglich der Stichprobengröße unausgeglichen. Zusammengenommen machen diese zwei Faktoren die Gruppe mit einer sehr geringen FEV1 anfälliger für einen „regression to mean“-Fehler. Eine typische Limitation von multizentrischen Registerstudien ist das Fehlen von Daten, insbesondere für die Verlaufskontrollen. In dieser Studie ist besonders für die Sechs-Monats-Verlaufskontrolle das „Loss of follow up“ sehr hoch. Dies hat das Potential Ergebnisse zu verzerren. Darüber hinaus konnten nur diejenigen Patient*innen eingeschlossen werden, für die Parameter der Lungenfunktion in der Datenbank hinterlegt waren. Ein weiterer Nachteil des Registers und der multizentrischen Herangehensweise ist, dass die Daten in den Zentren nicht in einem Audit vor Ort überprüft wurden. Theoretisch könnte auch sein, dass nicht alle Komplikationen und Todesfälle in das Register eingetragen worden sind. Dies könnte das Sicherheitssignal der Studie zu niedrig ausfallen lassen. Die teilnehmenden Emphysemzentren haben sich verpflichtet, alle behandelten Personen einzuschließen, die eine Lungenvolumenreduktion erhalten und ihr schriftliches Einverständnis gaben. Es ist es möglich, dass nicht alle in das Register eingeschlossen worden sind. So ist es denkbar, dass ein „positive selection bias“ entsteht. Die Ungleichheit der zwei Gruppen in der Baseline, vor allem hinsichtlich des Alters, könnte die generelle Anwendbarkeit der Ergebnisse auf alle vom Lungenemphysem Betroffenen einschränken.

5 Schlussfolgerungen

Diese Studie kann signifikante Verbesserungen in Patient*innen mit einer sehr geringen FEV1 für die Lungenfunktion, Trainingskapazität und Lebensqualität bis zu sechs Monate nach der Intervention mit EBV zeigen. Eine geringe Rate an Komplikationen und ein komplettes Fehlen von Todesfällen in dieser Gruppe deutet auf ein gutes Sicherheitsprofil hin. Daher scheint die endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen eine geeignete Behandlungsoption für Patient*innen mit einer sehr geringen FEV1 und schwerem Lungenemphysem zu sein. Es ist wichtig, die Ergebnisse in einem prospektiven und kontrollierten Studiendesign zu validieren.

Literaturverzeichnis

- (1) Stolz, D.; Mkorombindo, T.; Schumann, D. M.; Agusti, A.; Ash, S. Y.; Bafadhel, M.; Bai, C.; Chalmers, J. D.; Criner, G. J.; Dharmage, S. C.; Franssen, F. M. E.; Frey, U.; Han, M.; Hansel, N. N.; Hawkins, N. M.; Kalhan, R.; Konigshoff, M.; Ko, F. W.; Parekh, T. M.; Powell, P.; Rutten-van Mölken, M.; Simpson, J.; Sin, D. D.; Song, Y.; Suki, B.; Troosters, T.; Washko, G. R.; Welte, T.; Dransfield, M. T. Towards the Elimination of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Lancet Commission. *The Lancet* **2022**, *400* (10356), 921–972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01273-9).
- (2) Christenson, S. A.; Smith, B. M.; Bafadhel, M.; Putcha, N. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet* **2022**, *399* (10342), 2227–2242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00470-6).
- (3) Rabe, K. F.; Watz, H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet* **2017**, *389* (10082), 1931–1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9).
- (4) Hogg, J. C.; Chu, F.; Utokaparch, S.; Woods, R.; Elliott, W. M.; Buzatu, L.; Cherniack, R. M.; Rogers, R. M.; Sciurba, F. C.; Coxson, H. O.; Paré, P. D. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* **2004**, *350* (26), 2645–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>.
- (5) Agustí, A.; Celli, B. R.; Criner, G. J.; Halpin, D.; Anzueto, A.; Barnes, P.; Bourbeau, J.; Han, M. K.; Martinez, F. J.; Montes de Oca, M.; Mortimer, K.; Papi, A.; Pavord, I.; Roche, N.; Salvi, S.; Sin, D. D.; Singh, D.; Stockley, R.; López Varela, M. V.; Wedzicha, J. A.; Vogelmeier, C. F. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol* **2023**, *59* (4), 232–248. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.02.009>.
- (6) Kohansal, R.; Martinez-Cambor, P.; Agustí, A.; Buist, A. S.; Mannino, D. M.; Soriano, J. B. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**, *180* (1), 3–10. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0047OC>.
- (7) Buist, A. S.; McBurnie, M. A.; Vollmer, W. M.; Gillespie, S.; Burney, P.; Mannino, D. M.; Menezes, A. M. B.; Sullivan, S. D.; Lee, T. A.; Weiss, K. B.; Jensen, R. L.; Marks, G. B.; Gulsvik, A.; Nizankowska-Mogilnicka, E.; BOLD Collaborative Research Group. International Variation in the Prevalence of COPD (the BOLD Study): A Population-Based Prevalence Study. *Lancet* **2007**, *370* (9589), 741–750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4).
- (8) Lamprecht, B.; Soriano, J. B.; Studnicka, M.; Kaiser, B.; Vanfleteren, L. E.; Gnatiuc, L.; Burney, P.; Miravittles, M.; García-Río, F.; Akbari, K.; Ancochea, J.; Menezes, A. M.; Perez-Padilla, R.; Montes de Oca, M.; Torres-Duque, C. A.; Caballero, A.; González-García, M.; Buist, S.; BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. *Chest* **2015**, *148* (4), 971–985. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2535>.
- (9) Celli, B. R.; Wedzicha, J. A. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* **2019**, *381* (13), 1257–1266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900500>.
- (10) Adeloje, D.; Song, P.; Zhu, Y.; Campbell, H.; Sheikh, A.; Rudan, I. Global, Regional, and National Prevalence of, and Risk Factors for, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in 2019: A Systematic Review and Modelling Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* **2022**, *10* (5), 447–458. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7).
- (11) *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (accessed 2023-11-16).

- (12) Agarwal, D. COPD Generates Substantial Cost for Health Systems. *The Lancet Global Health* **2023**, *11* (8), e1138–e1139. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00304-2).
- (13) Opitz, B.; van Laak, V.; Eitel, J.; Suttorp, N. Innate Immune Recognition in Infectious and Noninfectious Diseases of the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**, *181* (12), 1294–1309. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1427SO>.
- (14) Barnes, P. J.; Shapiro, S. D.; Pauwels, R. A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Molecular and Cellular Mechanisms. *Eur Respir J* **2003**, *22* (4), 672–688. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00040703>.
- (15) Agustí, A.; Hogg, J. C. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* **2019**, *381* (13), 1248–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>.
- (16) Sullivan, A. K.; Simonian, P. L.; Falta, M. T.; Mitchell, J. D.; Cosgrove, G. P.; Brown, K. K.; Kotzin, B. L.; Voelkel, N. F.; Fontenot, A. P. Oligoclonal CD4+ T Cells in the Lungs of Patients with Severe Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**, *172* (5), 590–596. <https://doi.org/10.1164/rccm.200410-1332OC>.
- (17) Lee, S.-H.; Goswami, S.; Grudo, A.; Song, L.-Z.; Bandi, V.; Goodnight-White, S.; Green, L.; Hacken-Bitar, J.; Huh, J.; Bakaeen, F.; Coxson, H. O.; Cogswell, S.; Storness-Bliss, C.; Corry, D. B.; Kheradmand, F. Antielastin Autoimmunity in Tobacco Smoking-Induced Emphysema. *Nat Med* **2007**, *13* (5), 567–569. <https://doi.org/10.1038/nm1583>.
- (18) Cosio, M. G.; Saetta, M.; Agustí, A. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* **2009**, *360* (23), 2445–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804752>.
- (19) Barnes, P. J. Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **2016**, *138* (1), 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>.
- (20) Koo, H.-K.; Vasilescu, D. M.; Booth, S.; Hsieh, A.; Katsamenis, O. L.; Fishbane, N.; Elliott, W. M.; Kirby, M.; Lackie, P.; Sinclair, I.; Warner, J. A.; Cooper, J. D.; Coxson, H. O.; Paré, P. D.; Hogg, J. C.; Hackett, T.-L. Small Airways Disease in Mild and Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study. *Lancet Respir Med* **2018**, *6* (8), 591–602. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30196-6).
- (21) Calverley, P. M. A.; Walker, P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet* **2003**, *362* (9389), 1053–1061. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14416-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14416-9).
- (22) Martini, K.; Frauenfelder, T. Advances in Imaging for Lung Emphysema. *Ann Transl Med* **2020**, *8* (21), 1467. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.44>.
- (23) Takahashi, M.; Fukuoka, J.; Nitta, N.; Takazakura, R.; Nagatani, Y.; Murakami, Y.; Otani, H.; Murata, K. Imaging of Pulmonary Emphysema: A Pictorial Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **2008**, *3* (2), 193–204. <https://doi.org/10.2147/copd.s2639>.
- (24) Kent, B. D.; Mitchell, P. D.; McNicholas, W. T. Hypoxemia in Patients with COPD: Cause, Effects, and Disease Progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **2011**, *6*, 199–208. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10611>.
- (25) Crystal, R. G. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency, Emphysema, and Liver Disease. Genetic Basis and Strategies for Therapy. *J Clin Invest* **1990**, *85* (5), 1343–1352. <https://doi.org/10.1172/JCI114578>.
- (26) Strnad, P.; McElvaney, N. G.; Lomas, D. A. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* **2020**, *382* (15), 1443–1455. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>.
- (27) Hubner, R. H.; Leopold, P. L.; Kiuru, M.; De, B. P.; Krause, A.; Crystal, R. G. Dysfunctional Glycogen Storage in a Mouse Model of Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2009**, *40* (2), 239–247. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0029OC>.
- (28) Takei, N.; Suzuki, M.; Makita, H.; Konno, S.; Shimizu, K.; Kimura, H.; Kimura, H.; Nishimura, M. Serum Alpha-1 Antitrypsin Levels and the Clinical Course of Chronic Ob-

- structive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **2019**, *14*, 2885–2893. <https://doi.org/10.2147/COPD.S225365>.
- (29) Tuder, R. M.; Petrache, I.; Elias, J. A.; Voelkel, N. F.; Henson, P. M. Apoptosis and Emphysema: The Missing Link. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2003**, *28* (5), 551–554. <https://doi.org/10.1165/rcmb.F269>.
- (30) Agustí, A.; Noell, G.; Brugada, J.; Faner, R. Lung Function in Early Adulthood and Health in Later Life: A Transgenerational Cohort Analysis. *Lancet Respir Med* **2017**, *5* (12), 935–945. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30434-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30434-4).
- (31) Riley, C. M.; Sciurba, F. C. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA* **2019**, *321* (8), 786–797. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0131>.
- (32) Hansel, N. N.; McCormack, M. C.; Kim, V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD* **2016**, *13* (3), 372–379. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1089846>.
- (33) Vogelmeier, C. F.; Román-Rodríguez, M.; Singh, D.; Han, M. K.; Rodríguez-Roisin, R.; Ferguson, G. T. Goals of COPD Treatment: Focus on Symptoms and Exacerbations. *Respiratory Medicine* **2020**, *166*, 105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>.
- (34) Miravittles, M.; Ribera, A. Understanding the Impact of Symptoms on the Burden of COPD. *Respir Res* **2017**, *18* (1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0548-3>.
- (35) Nationale Versorgungsleitlinie COPD 2019.Pdf. https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0031_S3_COPD_2021-09.pdf (accessed 2023-11-17).
- (36) Kohlbrenner, D.; Thiel, S.; Clarenbach, C. F. Asthma, COPD Oder Overlap? Symptomatik Und Diagnostik. *Therapeutische Umschau* **2019**, *76* (6), 287–292. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001098>.
- (37) Criée, C. P.; Sorichter, S.; Smith, H. J.; Kardos, P.; Merget, R.; Heise, D.; Berdel, D.; Köhler, D.; Magnussen, H.; Marek, W.; Mitfessel, H.; Rasche, K.; Rolke, M.; Worth, H.; Jörres, R. A. Body Plethysmography – Its Principles and Clinical Use. *Respiratory Medicine* **2011**, *105* (7), 959–971. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.006>.
- (38) Balasubramanian, A.; Putcha, N.; MacIntyre, N. R.; Jensen, R. L.; Kinney, G.; Stringer, W. W.; Hersh, C. P.; Bowler, R. P.; Casaburi, R.; Han, M. K.; Porszasz, J.; Barr, R. G.; Regan, E.; Make, B. J.; Hansel, N. N.; Wise, R. A.; McCormack, M. C. Diffusing Capacity and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* **2023**, *20* (1), 38–46. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202203-226OC>.
- (39) Ernst, A.; Zibrak, J. D. Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med* **1998**, *339* (22), 1603–1608. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392206>.
- (40) Gentry, S.; Gentry, B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* **2017**, *95* (7), 433–441.
- (41) McCarthy, B.; Casey, D.; Devane, D.; Murphy, K.; Murphy, E.; Lacasse, Y. Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**, *2015* (2), CD003793. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>.
- (42) Melani, A. S.; Bonavia, M.; Cilenti, V.; Cinti, C.; Lodi, M.; Martucci, P.; Serra, M.; Scichilone, N.; Sestini, P.; Aliani, M.; Neri, M.; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler Mishandling Remains Common in Real Life and Is Associated with Reduced Disease Control. *Respir Med* **2011**, *105* (6), 930–938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.01.005>.
- (43) Lipson, D. A.; Barnhart, F.; Brealey, N.; Brooks, J.; Criner, G. J.; Day, N. C.; Dransfield, M. T.; Halpin, D. M. G.; Han, M. K.; Jones, C. E.; Kilbride, S.; Lange, P.; Lomas, D. A.; Martinez, F. J.; Singh, D.; Tabberer, M.; Wise, R. A.; Pascoe, S. J.; IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* **2018**, *378* (18), 1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.

- (44) Rabe, K. F.; Martinez, F. J.; Ferguson, G. T.; Wang, C.; Singh, D.; Wedzicha, J. A.; Trivedi, R.; St. Rose, E.; Ballal, S.; McLaren, J.; Darken, P.; Aurivillius, M.; Reisner, C.; Dorinsky, P. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine* **2020**, *383* (1), 35–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
- (45) Group, T. T. S. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) Survival Study Protocol. *European Respiratory Journal* **2004**, *24* (2), 206–210. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00120603>.
- (46) Martinez, F. J.; Calverley, P. M. A.; Goehring, U.-M.; Brose, M.; Fabbri, L. M.; Rabe, K. F. Effect of Roflumilast on Exacerbations in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Uncontrolled by Combination Therapy (REACT): A Multicentre Randomised Controlled Trial. *Lancet* **2015**, *385* (9971), 857–866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62410-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62410-7).
- (47) Reis, A. J.; Alves, C.; Furtado, S.; Ferreira, J.; Drummond, M.; Robalo-Cordeiro, C. COPD Exacerbations: Management and Hospital Discharge. *Pulmonology* **2018**, *24* (6), 345–350. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.06.006>.
- (48) Köhnlein, T.; Windisch, W.; Köhler, D.; Drabik, A.; Geiseler, J.; Hartl, S.; Karg, O.; Laier-Groeneveld, G.; Nava, S.; Schönhofer, B.; Schucher, B.; Wegscheider, K.; Criée, C. P.; Welte, T. Non-Invasive Positive Pressure Ventilation for the Treatment of Severe Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective, Multicentre, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Lancet Respir Med* **2014**, *2* (9), 698–705. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5).
- (49) Brantigan, O. C.; Mueller, E.; Kress, M. B. A Surgical Approach to Pulmonary Emphysema. *Am Rev Respir Dis* **1959**, *80* (1, Part 2), 194–206. <https://doi.org/10.1164/arrd.1959.80.1P2.194>.
- (50) Cooper, J. D.; Trulock, E. P.; Triantafillou, A. N.; Patterson, G. A.; Pohl, M. S.; Deloney, P. A.; Sundaresan, R. S.; Roper, C. L. Bilateral Pneumectomy (Volume Reduction) for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1995**, *109* (1), 106–116; discussion 116–119. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70426-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70426-4).
- (51) Fishman, A.; Martinez, F.; Naunheim, K.; Piantadosi, S.; Wise, R.; Ries, A.; Weinmann, G.; Wood, D. E.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med* **2003**, *348* (21), 2059–2073. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030287>.
- (52) Criner, G. J.; Cordova, F.; Sternberg, A. L.; Martinez, F. J. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons Learned about Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**, *184* (7), 763–770. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0454CI>.
- (53) Naunheim, K. S.; Wood, D. E.; Mohsenifar, Z.; Sternberg, A. L.; Criner, G. J.; DeCamp, M. M.; Deschamps, C. C.; Martinez, F. J.; Sciruba, F. C.; Tonascia, J.; Fishman, A. P.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-Term Follow-up of Patients Receiving Lung-Volume-Reduction Surgery versus Medical Therapy for Severe Emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* **2006**, *82* (2), 431–443. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.069>.
- (54) Criner, G. J.; Sue, R.; Wright, S.; Dransfield, M.; Rivas-Perez, H.; Wiese, T.; Sciruba, F. C.; Shah, P. L.; Wahidi, M. M.; de Oliveira, H. G.; Morrissey, B.; Cardoso, P. F. G.; Hays, S.; Majid, A.; Pastis, N.; Kopas, L.; Vollenweider, M.; McFadden, P. M.; Machuzak, M.; Hsia, D. W.; Sung, A.; Jarad, N.; Kornaszewska, M.; Hazelrigg, S.; Krishna, G.; Armstrong, B.; Shargill, N. S.; Slebos, D.-J.; LIBERATE Study Group. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphy-

- sema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* **2018**, *198* (9), 1151–1164. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0590OC>.
- (55) Criner, G. J.; Delage, A.; Voelker, K.; Hogarth, D. K.; Majid, A.; Zgoda, M.; Lazarus, D. R.; Casal, R.; Benzaquen, S. B.; Holladay, R. C.; Wellikoff, A.; Calero, K.; Rumbak, M. J.; Branca, P. R.; Abu-Hijleh, M.; Mallea, J. M.; Kalhan, R.; Sachdeva, A.; Kinsey, C. M.; Lamb, C. R.; Reed, M. F.; Abouzgheib, W. B.; Kaplan, P. V.; Marujo, G. X.; Johnstone, D. W.; Gasparri, M. G.; Meade, A. A.; Hergott, C. A.; Reddy, C.; Mularski, R. A.; Case, A. H.; Makani, S. S.; Shepherd, R. W.; Chen, B.; Holt, G. E.; Martel, S. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2019**, *200* (11), 1354–1362. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0383OC>.
- (56) Valipour, A.; Slebos, D.-J.; Herth, F.; Darwiche, K.; Wagner, M.; Ficker, J. H.; Petermann, C.; Hubner, R.-H.; Stanzel, F.; Eberhardt, R.; IMPACT Study Team. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* **2016**, *194* (9), 1073–1082. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1383OC>.
- (57) Davey, C.; Zoumot, Z.; Jordan, S.; McNulty, W. H.; Carr, D. H.; Hind, M. D.; Hansell, D. M.; Rubens, M. B.; Banya, W.; Polkey, M. I.; Shah, P. L.; Hopkinson, N. S. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves for Patients with Heterogeneous Emphysema and Intact Interlobar Fissures (the BeLieVeR-HIFi Study): A Randomised Controlled Trial. *Lancet* **2015**, *386* (9998), 1066–1073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60001-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60001-0).
- (58) Klooster, K.; Hartman, J. E.; Ten Hacken, N. H. T.; Slebos, D.-J. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration* **2017**, *93* (2), 112–121. <https://doi.org/10.1159/000453529>.
- (59) Kemp, S. V.; Slebos, D.-J.; Kirk, A.; Kornaszewska, M.; Carron, K.; Ek, L.; Broman, G.; Hillerdal, G.; Mal, H.; Pison, C.; Briault, A.; Downer, N.; Darwiche, K.; Rao, J.; Hübner, R.-H.; Ruwwe-Glosenkamp, C.; Trosini-Desert, V.; Eberhardt, R.; Herth, F. J.; Derom, E.; Malfait, T.; Shah, P. L.; Garner, J. L.; Ten Hacken, N. H.; Fallouh, H.; Leroy, S.; Marquette, C. H.; TRANSFORM Study Team *. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* **2017**, *196* (12), 1535–1543. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1327OC>.
- (60) Sciruba, F. C.; Ernst, A.; Herth, F. J. F.; Strange, C.; Criner, G. J.; Marquette, C. H.; Kovitz, K. L.; Chiacchierini, R. P.; Goldin, J.; McLennan, G.; VENT Study Research Group. A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Engl J Med* **2010**, *363* (13), 1233–1244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900928>.
- (61) Herth, F. J. F.; Noppen, M.; Valipour, A.; Leroy, S.; Vergnon, J.-M.; Ficker, J. H.; Egan, J. J.; Gasparini, S.; Agusti, C.; Holmes-Higgin, D.; Ernst, A.; International VENT Study Group. Efficacy Predictors of Lung Volume Reduction with Zephyr Valves in a European Cohort. *Eur Respir J* **2012**, *39* (6), 1334–1342. <https://doi.org/10.1183/09031936.00161611>.
- (62) Herth, F. J. F.; Eberhardt, R.; Gompelmann, D.; Ficker, J. H.; Wagner, M.; Ek, L.; Schmidt, B.; Slebos, D.-J. Radiological and Clinical Outcomes of Using Chartis™ to Plan Endobronchial Valve Treatment. *Eur Respir J* **2013**, *41* (2), 302–308. <https://doi.org/10.1183/09031936.00015312>.

- (63) Shah, P. L.; Herth, F. J.; van Geffen, W. H.; Deslee, G.; Slebos, D.-J. Lung Volume Reduction for Emphysema. *Lancet Respir Med* **2017**, *5* (2), 147–156. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30221-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30221-1).
- (64) Saccomanno, J.; Ruwwe-Glösenkamp, C.; Neumann, K.; Doellinger, F.; Lenga, P.; Pappe, E.; Suttorp, N.; Witzernath, M.; Hübner, R.-H. Impact of Ventilation Modes on Bronchoscopic Chartis Assessment Outcome in Candidates for Endobronchial Valve Treatment. *Respiration* **2022**, *101* (4), 408–416. <https://doi.org/10.1159/000520082>.
- (65) Herzog, D.; Thomsen, C.; Poellinger, A.; Doellinger, F.; Schreiter, N.; Froeling, V.; Schuermann, D.; Temmesfeld-Wollbruck, B.; Hippenstiel, S.; Suttorp, N.; Huebner, R.-H. Outcomes of Endobronchial Valve Treatment Based on the Precise Criteria of an Endobronchial Catheter for Detection of Collateral Ventilation under Spontaneous Breathing. *Respiration* **2016**, *91* (1), 69–78. <https://doi.org/10.1159/000442886>.
- (66) Lenga, P.; Ruwwe-Glösenkamp, C.; Grah, C.; Pfannschmidt, J.; Rückert, J.; Eggeling, S.; Gläser, S.; Schmidt, B.; Schneider, P.; Kurz, S.; Leschber, G.; Gebhardt, A.; Becke, B.; Schega, O.; Borchardt, J.; Hübner, R.-H. Endoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves in Very Low D LCO Patients: Results from the German Registry - Lungemphysemregister e.V. *ERJ Open Res* **2021**, *7* (1), 00449–02020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00449-2020>.
- (67) Trudzinski, F. C.; Höink, A. J.; Leppert, D.; Fähndrich, S.; Wilkens, H.; Graeter, T. P.; Langer, F.; Bals, R.; Minko, P.; Lepper, P. M. Endoscopic Lung Volume Reduction Using Endobronchial Valves in Patients with Severe Emphysema and Very Low FEV1. *Respiration* **2016**, *92* (4), 258–265. <https://doi.org/10.1159/000448761>.
- (68) Darwiche, K.; Karpf-Wissel, R.; Eisenmann, S.; Aigner, C.; Welter, S.; Zarogoulidis, P.; Hohenforst-Schmidt, W.; Freitag, L.; Oezkan, F. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves in Low-FEV1 Patients. *Respiration* **2016**, *92* (6), 414–419. <https://doi.org/10.1159/000452629>.
- (69) Lenga, P.; Grah, C.; Ruwwe-Glösenkamp, C.; Saccomanno, J.; Rückert, J.; Eggeling, S.; Gläser, S.; Kurz, S.; Eisenmann, S.; Krüger, M.; Schmidt, B.; Schneider, P.; Andreas, S.; Hinterthaler, M.; Pfannschmidt, J.; Gebhardt, A.; Stanzel, F.; Holland, A.; Kirschbaum, A.; Becke, B.; Hübner, R.-H.; Lung Emphysema Registry Study Group. Endoscopic Lung Volume Reduction with One-Way Valves in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Hypercapnia. *Respiration* **2022**, *101* (9), 823–832. <https://doi.org/10.1159/000524996>.
- (70) Wanger, J.; Clausen, J. L.; Coates, A.; Pedersen, O. F.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Crapo, R.; Enright, P.; van der Grinten, C. P. M.; Gustafsson, P.; Hankinson, J.; Jensen, R.; Johnson, D.; Macintyre, N.; McKay, R.; Miller, M. R.; Navajas, D.; Pellegrino, R.; Viegi, G. Standardisation of the Measurement of Lung Volumes. *Eur Respir J* **2005**, *26* (3), 511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>.
- (71) Macintyre, N.; Crapo, R. O.; Viegi, G.; Johnson, D. C.; van der Grinten, C. P. M.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; Enright, P.; Gustafsson, P.; Hankinson, J.; Jensen, R.; McKay, R.; Miller, M. R.; Navajas, D.; Pedersen, O. F.; Pellegrino, R.; Wanger, J. Standardisation of the Single-Breath Determination of Carbon Monoxide Uptake in the Lung. *Eur Respir J* **2005**, *26* (4), 720–735. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>.
- (72) Graham, B. L.; Steenbruggen, I.; Miller, M. R.; Barjaktarevic, I. Z.; Cooper, B. G.; Hall, G. L.; Hallstrand, T. S.; Kaminsky, D. A.; McCarthy, K.; McCormack, M. C.; Oropez, C. E.; Rosenfeld, M.; Stanojevic, S.; Swanney, M. P.; Thompson, B. R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* **2019**, *200* (8), e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.

- (73) Valipour, A.; Shah, P. L.; Gesierich, W.; Eberhardt, R.; Snell, G.; Strange, C.; Barry, R.; Gupta, A.; Henne, E.; Bandyopadhyay, S.; Raffy, P.; Yin, Y.; Tschirren, J.; Herth, F. J. F. Patterns of Emphysema Heterogeneity. *Respiration* **2015**, *90* (5), 402–411. <https://doi.org/10.1159/000439544>.
- (74) Slebos, D.-J.; Shah, P. L.; Herth, F. J. F.; Valipour, A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* **2017**, *93* (2), 138–150. <https://doi.org/10.1159/000453588>.
- (75) Criner, G. J.; Eberhardt, R.; Fernandez-Bussy, S.; Gompelmann, D.; Maldonado, F.; Patel, N.; Shah, P. L.; Slebos, D.-J.; Valipour, A.; Wahidi, M. M.; Weir, M.; Herth, F. J. Interventional Bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* **2020**, *202* (1), 29–50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1292SO>.
- (76) Koster, T. D.; Dijk, M. V.; Slebos, D.-J. Bronchoscopic Lung Volume Reduction for Emphysema: Review and Update. *Semin Respir Crit Care Med* **2022**, *43* (4), 541–551. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1747938>.
- (77) Koster, T. D.; van Rikxoort, E. M.; Huebner, R.-H.; Doellinger, F.; Klooster, K.; Charbonnier, J.-P.; Radhakrishnan, S.; Herth, F. J. F.; Slebos, D.-J. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration* **2016**, *92* (3), 150–157. <https://doi.org/10.1159/000448849>.
- (78) Harris, P. A.; Taylor, R.; Minor, B. L.; Elliott, V.; Fernandez, M.; O’Neal, L.; McLeod, L.; Delacqua, G.; Delacqua, F.; Kirby, J.; Duda, S. N. The REDCap Consortium: Building an International Community of Software Platform Partners. *Journal of Biomedical Informatics* **2019**, *95*, 103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>.
- (79) Sgarbossa, T.; Lenga, P.; Stanzel, F.; Holland, A.; Grah, C.; Gesierich, W.; Gebhardt, A.; Ficker, J.; Eggeling, S.; Andreas, S.; Schmidt, B.; Eisenmann, S.; Schwick, B.; Franke, K.-J.; Fertl, A.; Witzernath, M.; Hübner, R.-H. Assessment of Efficacy and Safety of Endoscopic Lung Volume Reduction with One-Way Valves in Patients with a Very Low FEV1. *ERJ Open Res* **2023**, *9* (4), 00190–02023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00190-2023>.
- (80) Anthonisen, N. R.; Wright, E. C.; Hodgkin, J. E. Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* **1986**, *133* (1), 14–20. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.1.14>.
- (81) Pauwels, R. A.; Buist, A. S.; Calverley, P. M.; Jenkins, C. R.; Hurd, S. S.; GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**, *163* (5), 1256–1276. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2101039>.
- (82) Grigsby, M. R.; Siddharthan, T.; Pollard, S. L.; Chowdhury, M.; Rubinstein, A.; Miranda, J. J.; Bernabe-Ortiz, A.; Alam, D.; Kirenga, B.; Jones, R.; van Gemert, F.; Checkley, W. Low Body Mass Index Is Associated with Higher Odds of COPD and Lower Lung Function in Low- and Middle-Income Countries. *COPD* **2019**, *16* (1), 58–65. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1589443>.
- (83) Spelta, F.; Fratta Pasini, A. M.; Cazzoletti, L.; Ferrari, M. Body Weight and Mortality in COPD: Focus on the Obesity Paradox. *Eat Weight Disord* **2018**, *23* (1), 15–22. <https://doi.org/10.1007/s40519-017-0456-z>.
- (84) Kim, E. K.; Singh, D.; Park, J. H.; Park, Y. B.; Kim, S.-I.; Park, B.; Park, J.; Kim, J.-H.; Kim, M.-A.; Lee, J.-H.; Kim, T.-H.; Yoon, H. K.; Oh, Y.-M. Impact of Body Mass Index Change on the Prognosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* **2020**, *99* (11), 943–953. <https://doi.org/10.1159/000511022>.
- (85) Harik-Khan, R. I.; Fleg, J. L.; Wise, R. A. Body Mass Index and the Risk of COPD. *Chest* **2002**, *121* (2), 370–376. <https://doi.org/10.1378/chest.121.2.370>.

- (86) Mokari-Yamchi, A.; Jabbari, M.; Sharifi, A.; Barati, M.; Kheirouri, S. Low FEV1 Is Associated With Increased Risk Of Cachexia In COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **2019**, *14*, 2433–2440. <https://doi.org/10.2147/COPD.S221466>.
- (87) Grabicki, M.; Kuźnar-Kamińska, B.; Rubinsztajn, R.; Brajer-Luftmann, B.; Kosacka, M.; Nowicka, A.; Piorunek, T.; Kostrzewska, M.; Chazan, R.; Batura-Gabryel, H. COPD Course and Comorbidities: Are There Gender Differences? *Adv Exp Med Biol* **2019**, *1113*, 43–51. https://doi.org/10.1007/5584_2018_160.
- (88) Kaplan, R. M.; Sun, Q.; Naunheim, K. S.; Ries, A. L. Long-Term Follow-up of High-Risk Patients in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* **2014**, *98* (5), 1782–1789. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.06.031>.
- (89) van Geffen, W. H.; Slebos, D.-J.; Herth, F. J.; Kemp, S. V.; Weder, W.; Shah, P. L. Surgical and Endoscopic Interventions That Reduce Lung Volume for Emphysema: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Lancet Respir Med* **2019**, *7* (4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30431-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30431-4).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Sgarbossa, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Beurteilung der endoskopischen Lungenvolumenreduktionstherapie in einer Patientengruppe mit sehr fortgeschrittener COPD.“ („Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV1“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Thomas Sgarbossa hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Thomas Sgarbossa**, Pavlina Lenga, Franz Stanzel, Angelique Holland, Christian Grah, Wolfgang Gesierich, Andreas Gebhardt, Joachim Ficker, Stephan Eggeling, Stefan Andreas, Bernd Schmidt, Stephan Eisenmann, Björn Schwick, Karl-Josef Franke, Andreas Fertl, Martin Witzenrath, Ralf-Harto Hübner; „Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV₁“, ERJ open research, 2023.

Beitrag im Einzelnen: Thomas Sgarbossa nahm Kontakt zu allen Zentren des Lungemphysemregisters e.V. auf, um Nachfragen zu den meisten eingeschlossenen Patient*innen zu stellen. Hierbei ging es um fehlende oder unklare Daten. Er führte stets selbstständig Exporte der Daten in Excel-Dateien durch. Diese Exporte wurden von Thomas Sgarbossa analysiert und in Arbeitsgruppentreffen und auf Kongressen präsentiert. Zusätzlich bearbeitete Thomas Sgarbossa selbstständig Excel-Tabellen, um diese daraufhin mit dem Programm SPSS analysieren zu können. Alle in der Publikation gezeigten statistischen Analysen führte Thomas Sgarbossa, nach statistischer Beratung von Dr. Konrad Neumann und in Rücksprache mit allen Betreuern, selbst durch. Auch die Auswertung und Interpretation im Rahmen der Publikation führte Thomas Sgarbossa selbstständig durch. Er erstellte alle Tabellen. In Vorbereitung auf die Diskussion in der Publikation und im Manteltext führte Thomas Sgarbossa eine systematische Literaturrecherche durch, um einen Überblick über die aktuelle Literatur zu bekommen. Thomas Sgarbossa schrieb die Methodik, Ergebnisse und Schlussfolgerungen selbstständig im ständigen Wissens- und Meinungsaustausch mit seinen Betreuern. Die Einleitung der Publikation entstand in enger Kooperation mit der zweiten Erstautorin Pavlina Lenga. Gemeinsam mit Pavlina Lenga und den weiteren Betreuern erarbeitete Thomas Sgarbossa die Diskussion. Thomas Sgarbossa passte den Text im Verlauf der Promotion an Kommentare von Koautoren an. Die Limitationen der Studie beschrieb Thomas Sgarbossa selbst. Den Abstract der Publikation verfasste Thomas Sgarbossa.

Thomas Sgarbossa allein setzte Kommentare des wissenschaftlichen Rates des Lungemphysemregisters e.V. und der Koautoren um. Den Peer-Review-Prozess bestritt

Thomas Sgarbossa selbst in ständiger Rücksprache mit seinem Doktorvater PD Dr. Ralf-Harto Hübner.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

1.
Sgarbossa T, Lenga P, Stanzel F, Holland A, Grah C, Gesierich W, u. a. Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV1. ERJ Open Res. Juli 2023;9(4):00190–2023.

<https://doi.org/10.1183/23120541.00190-2023>



Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV₁

Thomas Sgarbossa^{1,17}, Pavlina Lenga^{1,17}, Franz Stanzel², Angelique Holland³, Christian Grah⁴, Wolfgang Gesierich⁵, Andreas Gebhardt⁶, Joachim Ficker⁷, Stephan Eggeling⁸, Stefan Andreas⁹, Bernd Schmidt¹⁰, Stephan Eisenmann¹¹, Björn Schwick¹², Karl-Josef Franke¹³, Andreas Fertl¹⁴, Martin Witzernath^{1,15,16} and Ralf-Harto Hübner¹ on behalf of the Lungenemphysemregister e.V.

¹Department of Infectious Diseases, Respiratory Medicine and Critical Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany. ²Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Hemer, Hemer, Germany. ³Klinik für Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg, Germany. ⁴Klinik für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Havelhöhe Berlin, Berlin, Germany. ⁵Klinik für Pneumologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Gauting, Germany. ⁶Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany. ⁷Department of Respiratory Medicine, Paracelsus Medical University, Nuremberg General Hospital, Nuremberg, Germany. ⁸Klinik für Thoraxchirurgie, Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Germany. ⁹Zentrum für Pneumologie, Lungenfachklinik Immenhausen, Immenhausen, Germany, Member of the German Center for Lung Research (DZL). ¹⁰Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Schlafmedizin, DRK Kliniken Berlin Mitte, Berlin, Germany. ¹¹Klinik für Innere Medizin I, Abteilung Pneumologie, Universitätsklinikum Halle, Halle, Germany. ¹²Klinik für Pneumologie, Luisenhospital Aachen, Aachen, Germany. ¹³Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheld, Lüdenscheld, Germany. ¹⁴Klinik für Innere Medizin und Pneumologie, Krankenhaus Martha-Maria München, Munich, Germany. ¹⁵Capnetz Stiftung, Hannover, Germany. ¹⁶DZL associated partner site Berlin, Berlin, Germany. ¹⁷These authors contributed equally.

Corresponding author: Thomas Sgarbossa (thomas.sgarbossa@charite.de)



Shareable abstract (@ERSpublications)

Endoscopic lung volume reduction with valves seems to be a viable treatment option for patients with severe emphysema and a very low FEV₁ <https://bit.ly/4664uvt>

Cite this article as: Sgarbossa T, Lenga P, Stanzel F, *et al.* Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV₁. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00190-2023 [DOI: 10.1183/23120541.00190-2023].

Copyright ©The authors 2023

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 24 March 2023
Accepted: 31 May 2023



Abstract

Introduction Endoscopic lung volume reduction (ELVR) with one-way valves produces beneficial outcomes in patients with severe emphysema. Evidence on the efficacy remains unclear in patients with a very low forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) ($\leq 20\%$ predicted). We aim to compare clinical outcomes of ELVR, in relation to the FEV₁ restriction.

Methods All data originated from the German Lung Emphysema Registry (Lungenemphysem Register), which is a prospective multicentric observational study for patients with severe emphysema after lung volume reduction. Two groups were formed at baseline: FEV₁ $\leq 20\%$ pred and FEV₁ 21–45% pred. Pulmonary function tests (FEV₁, residual volume, partial pressure of carbon dioxide), training capacity (6-min walk distance (6MWD)), quality of life (modified Medical Research Council dyspnoea scale (mMRC), COPD Assessment Test (CAT), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) and adverse events were assessed and compared at baseline and after 3 and 6 months.

Results 33 patients with FEV₁ $\leq 20\%$ pred and 265 patients with FEV₁ 21–45% pred were analysed. After ELVR, an increase in FEV₁ was observed in both groups (both $p < 0.001$). The mMRC and CAT scores, and 6MWD improved in both groups (all $p < 0.05$). The SGRQ score improved significantly in the FEV₁ 21–45% pred group, and by trend in the FEV₁ $\leq 20\%$ pred group. Pneumothorax was the most frequent complication within the first 90 days in both groups (FEV₁ $\leq 20\%$ pred: 7.7% versus FEV₁ 21–45% pred: 22.1%; $p = 0.624$). No deaths occurred in the FEV₁ $\leq 20\%$ pred group up to 6 months.

Conclusion Our study highlights the potential efficacy of one-way valves, even in patients with very low FEV₁, as these patients experienced significant improvements in FEV₁, 6MWD and quality of life. No death was reported, suggesting a good safety profile, even in these high-risk patients.

Introduction

COPD has been identified as a major public health problem and ranked third in the burden of disease and mortality in 2019 [1–4]. One of the major components of COPD is lung emphysema. In advanced stages, emphysema incurs airspace enlargement due to extensive destruction of the alveolar walls, thus resulting in severe hyperinflation and limited gas exchange [5, 6]. Inevitably, patients present with worse clinical condition, *e.g.* dyspnoea, limited exercised capacity and reduced quality of life.

To alleviate hyperinflation, lung volume reduction surgery (LVRS) has been proposed to produce favourable clinical outcomes and improve the quality of life, even in patients with severe lung emphysema [7, 8]. However, evidence from the National Emphysema Treatment Trial (NETT), the largest randomised trial to date, suggests that patients undergoing LVRS with a very low forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) ($\leq 20\%$ pred) and a very low diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (D_{LCO}) ($\leq 20\%$ pred) are still burdened by a high rate of morbidity and mortality [8], although long-term follow-up results of this subset of patients showed promising results [9–11]. Due to these findings, only few patients with a very low FEV_1 were included in subsequent studies.

At present, endoscopic lung volume reduction (ELVR) with the deployment of one-way valves (endobronchial valves) has emerged as a less invasive treatment approach alternative to surgery leading to comparable clinical outcomes [12–15]. However, patients with a very low FEV_1 did not meet inclusion criteria or were often not represented in the randomisation of their analysis [13, 16]. Evidence on patients with a very low FEV_1 comes predominantly from small case series, which are uncontrolled or underpowered to detect meaningful clinical effects [17, 18]. Therefore, it is still unknown whether endoscopic approaches with the implantation of valves might benefit patients with high frailty.

Owing the lack of robust clinical evidence, we used data from the largest prospective national registry on lung emphysema in Germany aiming to describe outcomes in patients with a very low FEV_1 undergoing ELVR with valves. To this end, we examined whether patients with a very low FEV_1 ($FEV_1 \leq 20\%$ pred) and patients with FEV_1 between 21–45% pred have similar clinical benefits and risks of adverse events.

Methods

All clinical and radiological data were extracted from the Lung Emphysema Registry (LE-Registry). The LE-Registry is a national multicentre open-label observational clinical study, which collects data exclusively on patients with severe lung emphysema undergoing lung volume reduction (<https://lungenemphysemregister.de/>). The focus of the registry is to compare and assess clinical outcomes after endoscopic or surgical lung volume reduction independent of any biotechnology or pharmaceutical company. The present study was approved by the local ethics committee of Charité Universitätsmedizin Berlin under the registration number EA2/149/17. Written informed consent was signed by every enrolled patient.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria were optimised pharmacological treatment of COPD prior to intervention; proof of smoking abstinence over 3 months (cotinine levels in urine or carboxyhaemoglobin (COHb) $< 2\%$); dyspnoea primarily due to hyperinflation; participation in mobility programmes; $FEV_1 \leq 45\%$ predicted; residual volume (RV) $\geq 180\%$ pred; total lung capacity $> 100\%$ pred; and 6-min walk distance (6MWD) ≤ 450 m. Furthermore, collateral ventilation was assessed using Chartis (Pulmonx, Redwood City, CA, USA) and/or by software-dependent analysis of fissure integrity (StratX platform; Pulmonx or VIDA Diagnostics, Coralville, IA, USA) prior to the intervention with endobronchial valves.

Exclusion criteria were age < 40 years; inability to sign a consent form; and failure to document FEV_1 levels at baseline. Individual treatment strategies were determined at each local treatment site in multidisciplinary conferences consisting of experienced pulmonologists, thoracic surgeons and radiologists.

In this specific analysis, we examined solely patients undergoing ELVR with one-way valves. These patients were split into two groups based on FEV_1 levels at baseline: group 1 (very low FEV_1 : $\leq 20\%$ pred) and group 2 (low FEV_1 : 21–45% pred).

Procedures

All interventions were conducted according to current guidelines [19–24]. The heterogeneity of the emphysema was assessed by calculating an emphysema score using software-based quantification of high-resolution computed tomography at -950 or -910 HU (StratX platform or VIDA Diagnostics). The emphysema was defined as homogeneous if the difference between the emphysema score of the target lobe

and ipsilateral adjacent lobe was <15% [25]. The same inclusion criteria were used for patients with either heterogeneous or homogeneous emphysema. In the absence of collateral ventilation between the lobes, the Zephyr valve system (Pulmonx) or the Spiration Valve System (Olympus, Center Valley, PA, USA) were inserted. Pulmonary function tests, such as FEV₁, RV, D_{LCO}, the 6-min walk test, the modified Medical Research Council dyspnoea scale (mMRC), the COPD Assessment Test (CAT), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), as well as the occurrence of adverse events were analysed at baseline and at 3-month and 6-month follow-up. All pulmonary function tests were performed using current standards for spirometry, body plethysmography and diffusion capacity measurements [26–28].

Statistical analysis

Study data were managed by REDCap electronic data capture tools, organised by the Charité Universitätsmedizin Berlin [29]. Categorical variables are presented as numbers and percentages. Continuous variables are presented as mean±sd. Normal distribution was tested with the Shapiro–Wilk test. Baseline characteristics between both groups were compared using the Mann–Whitney U-test for continuous variables and Chi-squared test for categorical variables. The Friedman test was used to compare baseline characteristics of both groups with their respective 3- and 6-month follow-ups. The mean difference (Δ) was determined by calculating the difference between the baseline and the 3- or 6-month follow-up value in each patient before calculating the mean±sd for each of these differences. Comparisons of lung function, exercise capacity and quality-of-life data between the Δ FEV₁ groups were performed using the Mann–Whitney U-test. The Chi-squared test was used to compare adverse events between both groups. A p-value <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS software (version 27.0.0.0; IBM, Armonk, NY, USA).

Results

Baseline characteristics

In this study, 33 patients with very low FEV₁ (\leq 20% pred) and 265 patients with FEV₁ 21–45% pred were included. Patients with FEV₁ \leq 20% pred were significantly younger (mean±sd age 61.2±7.0 years) compared to FEV₁ 21–45% pred (66.6±7.2 years; p<0.001). A significant predominance of male sex was determined in the very low FEV₁ group (FEV₁ \leq 20% pred: 75.8% male versus FEV₁ 21–45% pred: 46.8% male; p=0.007). Moreover, significant differences were observed concerning the body mass index (FEV₁ \leq 20% pred: 22.8±7.4 kg·m⁻² versus FEV₁ 21–45% pred: 25.0±7.6 kg·m⁻²; p=0.026). FEV₁, RV, D_{LCO}, partial pressure of carbon dioxide (P_{CO₂}) and 6MWD (p<0.01 for all). A detailed breakdown of the baseline characteristics is presented in table 1.

Clinical outcome

Tables 2 and 3 show clinical outcomes after the implantation of one-way valves at 3- and 6-month follow-up. After ELVR, both groups showed a significant increase in FEV₁ from baseline up to 6-month follow-up (p<0.001). Similarly, RV decreased significantly within 6 months in both groups (p<0.05 for both). A trend towards decrease of P_{CO₂} was observed in patients with FEV₁ \leq 20% pred at 3-month follow-up, but at the 6-month follow-up, P_{CO₂} levels returned to baseline. Correspondingly, we observed a nonsignificant increase of D_{LCO} in patients with FEV₁ \leq 20% pred at 3-month follow-up, which trended towards the baseline at the 6-month follow-up. Concerning the 6MWD, significant improvements were observed after 3- and 6-month follow-up, regardless of FEV₁ levels (p<0.02 for both). The mMRC and CAT score improved significantly across both groups when comparing the baseline and both follow-ups (p<0.05 for all). A significant improvement in the SGRQ was only observed in the FEV₁ 21–45% pred group (p=0.001). Of note, only the Δ CAT score differed significantly between both FEV₁ groups at 3-month follow-up (FEV₁ \leq 20% pred: -5.1±7.4 versus FEV₁ 21–45% pred: -2.1±6.4; p=0.038) (table 4). No significant differences were observed when comparing the mean differences between the two groups at 6-month follow-up (table 5).

Adverse events

There were no significant differences in adverse events between both groups post-intervention from zero to 3 months (table 6). Two (1.1%) patients with FEV₁ 21–45% pred died during this observation period. The first patient, aged 74 years, died because of acute respiratory failure induced by ELVR. The second patient died due to a myocardial infarction, unrelated to ELVR. No deaths were seen in the FEV₁ \leq 20% pred group.

Pneumothorax was the most common complication in both groups (FEV₁ \leq 20% pred: two (7.7%) out of 26 versus FEV₁ 21–45% pred: 42 (22.1%) out of 190; p=0.624). Acute exacerbation of COPD was more prevalent in the FEV₁ 21–45% pred group (FEV₁ \leq 20% pred: two (7.7%) out of 26 versus FEV₁ 21–45% pred: 24 (12.6%) out of 190; p=1.000). Eight (4.2%) patients with FEV₁ 21–45% pred were admitted to an

TABLE 1 Baseline characteristics

	FEV ₁ ≤20% pred	FEV ₁ 21–45% pred	p-value
Patients	33	265	
Age years	61.24±6.96	66.59±7.22	<0.001
BMI kg·m ⁻²	22.76±7.40	24.96±7.66	0.026
Sex			0.007
Male	25 (75.8)	124 (46.8)	
Female	8 (24.2)	140 (52.8)	
Comorbidities			
α ₁ -Antitrypsin deficiency	1 (3.0)	12 (4.5)	0.771
Cardiovascular disease	5 (15.2)	48 (18.1)	0.675
Pulmonary hypertension	2 (6.1)	17 (6.4)	1.000
Atrial fibrillation	4 (12.1)	14 (5.3)	0.124
Arterial hypertension	11 (33.3)	134 (50.6)	0.062
Osteoporosis	5 (15.2)	22 (8.3)	0.196
Diabetes mellitus type II	4 (12.1)	15 (5.7)	0.145
Lung cancer	2 (6.1)	3 (1.1)	0.096
Active tumour	0 (0)	4 (1.5)	1.000
Other	10 (30)	100 (37.7)	0.404
Emphysema score in target lobe ^a	45.90±11.31	43.16±13.05	0.270
Heterogeneity index between target lobe and adjacent lobe ^a	18.59±16.52	15.52±12.33	0.593
Lung function test at baseline			
FEV ₁ L	0.55±0.11	0.79±0.20	<0.001
FEV ₁ % pred	17.87±1.95	29.90±6.10	<0.001
RV L	6.79±1.61	5.66±1.17	<0.001
RV % pred	293.82±62.89	254.29±45.74	<0.001
D _{LCO} mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹	1.60±0.69	2.44±1.31	0.001
D _{LCO} % pred	18.28±7.41	29.12±11.82	<0.001
P _{CO₂} mmHg	46.93±9.28	41.23±5.74	<0.001
6MWD m	191.30±89.81	246.84±93.65	0.002
CAT points	25.87±5.70	24.85±6.45	0.624
mMRC points	3.28±0.92	3.07±0.83	0.120
SGRQ points	68.58±12.78	65.64±13.32	0.363

Data are presented as n, mean±s.d. or n (%), unless otherwise stated. Bold type indicates statistical significance. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; BMI: body mass index; RV: residual volume; D_{LCO}: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; P_{CO₂}: partial pressure of carbon dioxide; 6MWD: 6-min walk distance; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire. ^a: software automated quantification of emphysema destruction (−950 HU).

TABLE 2 Comparison from baseline to 3- and 6-month follow-up for patients with forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) ≤20% pred

	FEV ₁ ≤20% pred baseline	FEV ₁ ≤20% pred 3-month follow-up	FEV ₁ ≤20% pred 6-month follow-up	p-value
Patients	33	26	17	
FEV ₁ L	0.55±0.11	0.76±0.42	0.65±0.15	<0.001
FEV ₁ % pred	17.87±1.95	24.52±8.53	21.93±4.50	<0.001
RV L	6.79±1.61	5.91±1.62	6.10±1.23	0.022
RV % pred	293.82±62.89	269.46±56.82	271.18±50.10	0.035
D _{LCO} mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹	1.60±0.69	2.05±1.19	1.87±0.67	0.058
D _{LCO} % pred	18.28±7.41	23.43±13.21	21.58±7.80	0.148
P _{CO₂} mmHg	46.93±9.28	42.83±5.20	47.06±8.96	0.071
6MWD m	191.30±89.81	276.71±101.65	267.27±93.58	0.014
CAT points	25.87±5.70	21.15±5.47	24.87±5.57	0.012
mMRC points	3.28±0.92	2.60±0.68	2.80±1.01	0.003
SGRQ points	68.58±12.78	61.29±10.91	64.53±11.31	0.273

Data are presented as n or mean±s.d., unless otherwise stated. Bold type indicates statistical significance. RV: residual volume; D_{LCO}: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; P_{CO₂}: partial pressure of carbon dioxide; 6MWD: 6-min walk distance; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire.

TABLE 3 Comparison from baseline to 3- and 6-month follow-up for patients with forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) 21–45% pred

	FEV ₁ 21–45% pred baseline	FEV ₁ 21–45% pred 3-month follow-up	FEV ₁ 21–45% pred 6-month follow-up	p-value
Patients	265	190	158	
FEV ₁ L	0.79±0.20	0.88±0.26	0.88±0.26	<0.001
FEV ₁ % pred	29.90±6.10	33.94±9.16	33.94±10.27	<0.001
RV L	5.66±1.17	5.02±1.52	5.08±1.43	<0.001
RV % pred	254.29±45.74	223.80±60.05	224.40±57.71	<0.001
D _{lCO} mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹	2.44±1.31	2.51±1.21	2.79±1.37	0.028
D _{lCO} % pred	29.12±11.82	31.26±12.41	31.36±13.23	0.335
P _{CO₂} mmHg	41.23±5.74	40.06±5.93	39.52±5.87	0.002
6MWD m	246.84±93.65	271.80±107.84	290.74±110.82	<0.001
CAT points	24.85±6.45	22.68±7.25	22.75±8.12	0.002
mMRC points	3.07±0.83	2.66±0.95	2.61±1.04	<0.001
SGRQ points	65.64±13.32	57.24±18.23	57.19±19.21	0.001

Data are presented as n or mean±SD, unless otherwise stated. Bold type indicates statistical significance. RV: residual volume; D_{lCO}: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; P_{CO₂}: partial pressure of carbon dioxide; 6MWD: 6-min walk distance; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire.

intensive care unit (ICU), while one (3.8%) patient from the FEV₁ ≤20% pred group was admitted to the ICU. Pneumonia occurred in 12 (6.3%) patients from the FEV₁ 21–45% pred group, compared to two (7.7%) in the FEV₁ ≤20% pred group. In the FEV₁ ≤20% pred group, no patient experienced either post-interventional bleeding or sepsis.

During the observation period from 3 to 6 months, acute exacerbation of COPD was among the most common adverse events (FEV₁ ≤20% pred: three (17.6%) out of 17 versus FEV₁ 21–45% pred: seven (4.4%) out of 158; p=0.065) (table 7). Pneumonia occurred significantly more often in the FEV₁ ≤20% pred group (FEV₁ ≤20% pred: three (17.6%) out of 17 versus FEV₁ 21–45% pred: two (1.3%) out of 158; p=0.011). Five (3.2%) patients from the FEV₁ 21–45% pred group developed a pneumothorax, and one (0.6%) patient was admitted to an ICU. No patient from the FEV₁ ≤20% pred group experienced either a pneumothorax or an ICU admission. There were no deaths in either group.

Discussion

We assessed efficacy and safety of ELVR with one-way valves in a prospective German patient registry. To the best of our knowledge, this is the first study specifically presenting findings on patients with a very low FEV₁ (≤20% pred) up to 6 months after intervention. Notably, the implantation of one-way valves significantly improved FEV₁, RV and 6MWD at 6-month follow-up in patients with FEV₁ ≤20% pred at baseline. Moreover, these findings indicate that ELVR in patients with FEV₁ ≤20% pred presented with a reasonable safety profile, since not a single death occurred in our 33 patients. Additionally, the rates of adverse events were substantially low.

TABLE 4 Changes in lung function and clinical parameters at 3-month follow-up

	FEV ₁ ≤20% pred	FEV ₁ 21–45% pred	p-value
Patients	26	190	
ΔFEV ₁ L	0.21±0.36	0.09±0.20	0.064
ΔRV L	-0.88±1.73	-0.66±1.26	0.685
ΔD _{lCO} mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹	0.41±1.15	0.19±0.91	0.553
ΔP _{CO₂} mmHg	-1.88±4.32	-1.03±4.67	0.314
Δ6MWD m	62.11±89.63	23.79±90.91	0.063
ΔCAT points	-5.05±7.42	-2.06±6.42	0.038
ΔmMRC points	-0.61±0.98	-0.38±0.96	0.134
ΔSGRQ points	-9.34±14.13	-6.75±14.10	0.361

Data are presented as n or mean±SD, unless otherwise stated. Bold type indicates statistical significance. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; Δ: mean difference; RV: residual volume; D_{lCO}: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; P_{CO₂}: partial pressure of carbon dioxide; 6MWD: 6-min walk distance; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire.

TABLE 5 Changes in lung function and clinical parameters at 6-month follow-up

	FEV ₁ ≤20% pred	FEV ₁ 21–45% pred	p-value
Patients	17	158	
ΔFEV ₁ L	0.09±0.12	0.08±0.22	0.719
ΔRV L	-0.71±1.45	-0.54±1.16	0.746
ΔD _{LCO} mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹	0.18±0.59	0.17±1.42	1.000
ΔP _{CO} mmHg	-0.02±6.73	-1.24±4.60	0.817
Δ6MWD m	63.86±98.57	24.91±90.48	0.346
ΔCAT points	-2.87±6.72	-2.17±6.65	0.581
ΔmMRC points	-0.71±0.99	-0.46±1.01	0.336
ΔSGRQ points	-7.34±12.37	-7.95±15.09	0.653

Data are presented as n or mean±SD, unless otherwise stated. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; Δ: mean difference; RV: residual volume; D_{LCO}: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; P_{CO}: partial pressure of carbon dioxide; 6MWD: 6-min walk distance; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire.

Ever since the NETT results suggested that patients with FEV₁ ≤20% pred and D_{LCO} ≤20% pred are burdened by a higher risk of morbidity and mortality after LVRS [8], therapy has been guided by individual preference rather than evidence. TRUDZINSKI *et al.* [17] pinpointed in a retrospective analysis of 20 patients with a very low FEV₁ or very low D_{LCO} after valve therapy that there was a significant increase of FEV₁ from 500 mL to 610 mL as well as a significant decrease of RV from 6.79 L to 5.70 L 3 months after the intervention. TRUDZINSKI *et al.* [17] did not report on quality-of-life improvements. In line with these findings, we showed that among these high-risk patients FEV₁ improved significantly at 3-month follow-up from 550 mL to 760 mL. Furthermore, we found a significant decrease in RV from 6.79 L to 5.91 L. In another retrospective analysis of 20 patients on the effects of ELVR with valves in patients with a very low FEV₁, DARWICHE *et al.* [18] found similar improvements of FEV₁ after 3 months' follow-up.

Current evidence on the implantation of one-way valves comes mainly from large, randomised studies [12, 13, 30–32], which demonstrated efficacy in the setting of a clinical trial. In the EMPROVE study (Spiration Valve System), after valve implantation, patients showed a significant improvement in FEV₁ of 99 mL, a decrease in RV of 402 mL and a nonsignificant reduction in the 6MWD of 4.4 m from baseline to 6-month follow-up [12]. In the TRANSFORM study (Zephyr EBV), FEV₁ increased by 140 mL, RV decreased by 660 mL and the 6MWD increased by 36.2 m 6 months after the procedure [30]. Our results, exclusively in patients with a very low FEV₁, are comparable to the findings of the studies mentioned, even though patients with a very low D_{LCO} and FEV₁ were often missing from their analyses. We were able to show that patients with FEV₁ ≤20% pred benefitted substantially from the implantation of valves at 3-month follow-up with a mean ΔFEV₁ and Δ6MWD increasing by 210 mL and 62.1 m, respectively. Moreover, we detected a substantial decrease on average of ΔRV of 880 mL, which is higher than described in either the EMPROVE or TRANSFORM study. Similar improvements were observed in the changes from baseline up to the 6-month follow-up, with means of ΔFEV₁ increasing by 90 mL, ΔRV

TABLE 6 Adverse events during the 3-month follow-up period

	FEV ₁ ≤20% pred	FEV ₁ 21–45% pred	p-value
Patients	26	190	
Adverse events			
ICU	1 (3.8)	8 (4.2)	1.000
Mechanical ventilation	0 (0)	4 (2.1)	1.000
Death	0 (0)	2 (1.1)	1.000
Sepsis	0 (0)	2 (1.1)	1.000
Bleeding	0 (0)	2 (1.1)	1.000
Pneumonia	2 (7.7)	12 (6.3)	0.332
AECOPD	2 (7.7)	24 (12.6)	1.000
Pneumothorax	2 (7.7)	42 (22.1)	0.624

Data are presented as n or n (%), unless otherwise stated. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; ICU: intensive care unit; AECOPD: acute exacerbation of COPD.

TABLE 7 Adverse events from 3 months to 6 months post-intervention

	FEV ₁ ≤20% pred	FEV ₁ 21–45% pred	p-value
Patients	17	158	
Adverse events			
ICU	0 (0)	1 (0.6)	1.000
Mechanical ventilation	0 (0)	0 (0)	
Death	0 (0)	0 (0)	
Sepsis	0 (0)	0 (0)	
Bleeding	0 (0)	1 (0.6)	1.000
Pneumonia	3 (17.6)	2 (1.3)	0.011
AECOPD	3 (17.6)	7 (4.4)	0.065
Pneumothorax	0 (0)	5 (3.2)	1.000

Data are presented as n or n (%), unless otherwise stated. Bold type indicates statistical significance. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; ICU: intensive care unit; AECOPD: acute exacerbation of COPD.

decreasing by 710 mL and a Δ 6MWD increase of 63.86 m (table 4). Interestingly, patients with higher FEV₁ levels experienced similar improvements in mean Δ FEV₁ (80 mL) and Δ RV (540 mL) at 6-month follow-up as the aforementioned studies. Notably, for our patients with very low FEV₁, the decrease in RV was higher than in the studies mentioned. Nevertheless, an explanation might be that outside the highly controlled conditions of randomised studies, clinical outcomes are different between participating specialised emphysema centres of the registry.

Another point of interest is the quality of life for patients with a very low FEV₁ after the implantation of one-way valves. In the EMPROVE study, patients showed a significant improvement in SGRQ of -8.1 points, mMRC of -0.6 points and CAT of -4.3 points from baseline to 6-month follow-up [12]. Similarly, the LIBERATE study showed SGRQ improvements of -7.55 points and -0.5 points for the mMRC 1 year post-procedure [13]. In our study, the quality of life improved significantly for FEV₁ ≤20% pred patients with -0.7 points for the mMRC and -2.9 points in the CAT score. While we detected a mean decrease in the SGRQ of -7.3 points after 6 months, this decrease was not significant when comparing baseline with 3- and 6-month SGRQ. In patients with a higher FEV₁, we observed statistically significant improvements for both the SGRQ and mMRC.

A divergence at baseline of both lung function and exercise capacity at baseline is not surprising, since FEV₁ levels have repeatedly been shown to correlate with disease severity and mortality in COPD [33]. FEV₁ is a major factor in determining presence of disease, severity and response to treatment [34]. Accordingly, in the present study patients with a very low FEV₁ presented with significantly worse RV, P_{CO₂} and exercise capacity (6MWD).

In terms of positive efficacy outcomes in both groups, our findings assert that ELVR with valves seem to present with a good safety profile attributable to the absence of death and to low complication rates in patients with a very low FEV₁. In the NETT study, the mortality rates were substantially higher for patients with a very low FEV₁ undergoing LVRS [8]. In a subsequent study on long-term follow-up of high-risk patients in the NETT study, KAPLAN *et al.* [9] emphasised that LVRS can result in good clinical outcomes up to 4 years follow-up, while in the first 3 years, surgical patients in the high-risk group are subject to higher complication and mortality rates. Hence, these findings fuel the ongoing debate on whether, when and how to treat those patients. In recent small retrospective studies on ELVR with valves in patients with a very low FEV₁, the development of pneumothorax was the most frequent complication [17, 18]. Pneumothorax and acute exacerbation of COPD occurred in both FEV₁ groups, at rates that are comparable to those in previous randomised clinical trials [35].

This study has certain limitations. Firstly, even in this multicentre registry, the number of patients with a very low FEV₁ is relatively small. This might be an indication towards the hesitancy of many physicians in treating these patients with a FEV₁ ≤20% pred. Secondly, with the data originating from a registry, missing data is a characteristic limitation seen in this type of study. The significant loss to follow-up, especially for the 6-month data, has the potential to bias our results. While all participants have pledged to include all patients receiving interventional treatment, we have no way to control which patients were included in the registry. A positive selection might bias our results. There was no way to control if all serious adverse events and mortalities were announced to the registry by participation study centres; this

might bias results regarding the safety of the procedure. Significant differences in the baseline characteristic, for example the male predominance in the FEV₁ ≤20% pred group, might limit the application of our results to patients in general. Another limitation is that we could only include those cases from the LE-Registry for which lung function parameters were available in the registry database. The average patient in the FEV₁ ≤20% pred group is almost 6 years younger than their FEV₁ 21–45% pred counterpart. This observed age difference is probably due to the selection process in each centre of the LE-Registry. Restrictive inclusion criteria might be met earlier by patients with a lower FEV₁. The overall number of cases included in this analysis is limited, and both groups were unbalanced regarding sample sizes. However, this multicentre approach was sufficient for determining the number of cases presented here.

Conclusion

Our study shows significant improvements in FEV₁, hyperinflation and exercise capacity for patients with FEV₁ ≤20% pred up to 6 months after treatment with one-way valves. Furthermore, we observed low rates of adverse events and the absence of deaths in this group. Therefore, ELVR with valves seems to be a viable treatment option for patients with severe emphysema and a very low FEV₁.

Provenance: Submitted article, peer reviewed.

Acknowledgement: We thank all members of the Lungenemphysemregister e.V., Grit Barten and Laura Grebe (both Capnetz Lungenstiftung, Hannover, Germany), Jacopo Saccomanno, Eva Pappe, Konrad Neumann and Andreas Hetey (all Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany) for patient recruitment, data sampling and data analysis.

Conflict of interest: S. Eisenmann reports receiving grants or contracts from DFG, outside the submitted work; consulting fees from Acceleron, AstraZeneca and Sanofi Genzyme, outside the submitted work; payment for expert testimony for Nanovation, outside the submitted work; support for attending meetings and/or travel from Boehringer Ingelheim and Sanofi Genzyme, outside the submitted work. M. Witznath reports grants or contracts from Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, European Respiratory Society, Marie Curie Foundation, Else Kröner Fresenius Stiftung, Capnetz Stiftung, Bayer Health Care, Biotest and Pantherna, outside the submitted work; consulting fees from Insmed, Pantherna, Pherecydes, Aptarion, GlaxoSmithKline, Inflarx and Biotest, outside the submitted work; payment or honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing or educational events from AstraZeneca, Insmed, Chiesi, Novartis, Teva, Actelion, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Biotest and Bayer Health Care, outside the submitted work; patents issued EPO 12181535.1 (IL-27 for modulation of immune response in acute lung injury), WO/2010/094491 (Means for inhibiting the expression of Ang-2), DE 102020116249.9 (Camostat/Niclosamide cotreatment in SARS-CoV-2 infected human lung cells) and PCT/EP2021/075627 (New medical use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators), outside the submitted work. A. Holland reports being a board member of Lungenemphysemregister e.V., outside the submitted work. W. Gesierich reports lectures fees from PulmonX GmbH, outside the submitted work. R.-H. Hübner reports payment or honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing or educational events from PulmonX, Olympus and AstraZeneca, outside the submitted work; participation on a data safety monitoring board or advisory board for Bento Study (sponsor: IHF GmbH – Institut für Herzinfarktforschung), outside the submitted work; leadership or fiduciary role in other board, society, committee or advocacy group for Head of Lungenemphysem Register e.V., outside the submitted work. The remaining authors have nothing to disclose.

References

- 1 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–1222.
- 2 Adeloje D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 447–458.
- 3 Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2022; 399: 2227–2242.
- 4 Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1257–1266.
- 5 O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 2008; 105: 753–755.
- 6 Janssen R, Piscaer I, Franssen FME, et al. Emphysema: looking beyond alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 381–397.

- 7 O'Brien GM, Furukawa S, Kuzma AM, et al. Improvements in lung function, exercise, and quality of life in hypercapnic COPD patients after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999; 115: 75–84.
- 8 Fishman A, Martínez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059–2073.
- 9 Kaplan RM, Sun Q, Naunheim KS, et al. Long-term follow-up of high-risk patients in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1782–1789.
- 10 Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, et al. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): part I: lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 763–770.
- 11 Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, et al. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): part II: lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 881–893.
- 12 Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogeneous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A multicenter, open-label randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1354–1362.
- 13 Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1151–1164.
- 14 Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1073–1082.
- 15 Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFI study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1066–1073.
- 16 Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233–1244.
- 17 Trudzinski FC, Höink AJ, Leppert D, et al. Endoscopic lung volume reduction using endobronchial valves in patients with severe emphysema and very low FEV₁. *Respiration* 2016; 92: 258–265.
- 18 Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in low-FEV₁ patients. *Respiration* 2016; 92: 414–419.
- 19 Criner GJ, Eberhardt R, Fernandez-Bussy S, et al. Interventional bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 29–50.
- 20 Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, et al. Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation – update 2019. *Respiration* 2019; 97: 548–557.
- 21 Shah PL, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions for severe emphysema: where are we now? *Respirology* 2020; 25: 972–980.
- 22 Saccomanno J, Ruwwe-Glösenkamp C, Neumann K, et al. Impact of ventilation modes on bronchoscopic chartis assessment outcome in candidates for endobronchial valve treatment. *Respiration* 2022; 101: 408–416.
- 23 Koster TD, Dijk MV, Slebos DJ. Bronchoscopic lung volume reduction for emphysema: review and update. *Semin Respir Crit Care Med* 2022; 43: 541–551.
- 24 Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, et al. Predicting lung volume reduction after endobronchial valve therapy is maximized using a combination of diagnostic tools. *Respiration* 2016; 92: 150–157.
- 25 Valipour A, Shah PL, Gesierich W, et al. Patterns of emphysema heterogeneity. *Respiration* 2015; 90: 402–411.
- 26 Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.
- 27 Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720–735.
- 28 Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e70–e88.
- 29 Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019; 95: 103208.
- 30 Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1535–1543.
- 31 Herth FJF, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334–1342.
- 32 Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NHT, et al. One-year follow-up after endobronchial valve treatment in patients with emphysema without collateral ventilation treated in the STELVIO trial. *Respiration* 2017; 93: 112–121.
- 33 Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14–20.
- 34 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.
- 35 van Geffen WH, Slebos DJ, Herth FJ, et al. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 313–324.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. **Sgarbossa T**, Lenga P, Stanzel F, Holland A, Grah C, Gesierich W, u. a. Assessment of efficacy and safety of endoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV1. *ERJ Open Res.* Juli 2023;9(4):00190–2023.
2. Pappe E, Hammerich R, Saccomanno J, **Sgarbossa T**, Pohrt A, Schmidt B, u. a. Impact of COVID-19 on Hospital Admissions, Health Status, and Behavioral Changes of Patients with COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 3. Mai 2023.
3. **Sgarbossa T**, Saccomanno J, Lenga P, Rückert J, Stanzel F, Welter S, u. a. Outcome and adverse events of endoscopic lung volume reduction with valves at 6- and 12-month follow-up: Results from the Lung Emphysema Registry (LE-R) in Germany. *European Respiratory Journal* [Internet]. 4. September 2022 [zitiert 15. Dezember 2023];60(suppl 66). Verfügbar unter: https://erj.ersjournals.com/content/60/suppl_66/1264
4. **Sgarbossa T**, Stanzel F, Holland A, Grah C, Gesierich W, Gebhardt A, u. a. Lung volume reduction with one-way valves in patients with a very low FEV1: Assessment of efficacy and safety up to 6 months with results from the German Lung emphysema registry (LE-R). *European Respiratory Journal* [Internet]. 9. September 2023 [zitiert 15. Dezember 2023];62(suppl 67). Verfügbar unter: https://erj.ersjournals.com/content/62/suppl_67/OA2595
5. **Sgarbossa T**, Hübner RH, Rückert JC, Schmidt B, Schneider P, Grah C, u. a. Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Ventilen bei Patient*innen mit sehr niedriger FEV1: Ergebnisse aus dem Lungenemphysemregister e.V. In: *Pneumologie* [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2022 [zitiert 15. Dezember 2023]. S. FV 222. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1747786>
6. **Sgarbossa T**, Rückert JC, Schmidt B, Schneider P, Grah C, Pfannschmidt J, u. a. Einfluss der Corona-Pandemie auf die Anzahl der Behandlungen und Verlaufskontrollen im Lungenemphysemregister e.V. In: *Pneumologie* [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2022 [zitiert 15. Dezember 2023]. S. Po 223. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1747787>

7. **Sgarbossa T**, Stanzel F, Grah C, Holland A, Gebhardt A, Ficker J, u. a. Lungenvolumenreduktion mit Einweg-Ventilen bei fortgeschrittenem Lungenemphysem bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Ergebnisse aus dem Lungenemphysemregister e.V. In: Pneumologie [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2023 [zitiert 15. Dezember 2023]. S. FV 271. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1761011>

Danksagung

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Ralf-Harto Hübner, dessen exzellenter Betreuung ich mir immer sicher sein konnte. Trotz großer Arbeitslast nahm er sich immer Zeit für mich und unterstützte meine Promotion. Ich habe in der Zeit meiner Promotion sowohl viel über Forschung als auch die Pneumologie im Allgemeinen lernen können.

Ich möchte mich herzlich bei allen Mitgliedern des Lungenemphysemregisters e.V. sowie Grit Barten und Laura Grebe (bei CapNetz Lungenstiftung), Jacopo Saccomanno, Eva Pappe, Konrad Neumann und Andreas Hetey (alle Charité Universitätsmedizin Berlin) für die Patientenrekrutierung, Datenerhebung und Datenanalyse bedanken.

Meiner Familie und Freunden gebührt ebenfalls außerordentlicher Dank. Ich danke für das Verständnis, die Unterstützung und die viele Hilfe. Auch für das ständige Interesse und viele Nachfragen möchte ich mich bedanken.