

» Operative Lungenvolumenreduktion – NETT bestimmt Kontraindikationen

Das New England Journal of Medicine verbreitete am 14. August 2001 als Eilmeldung auf seiner Website erste klinisch bedeutsame Ergebnisse des National Emphysema Treatment Trials (NETT) [1]. Ziel des NETT ist es, im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen Studie den Stellenwert der operativen Lungenvolumenreduktion (LVR) gegenüber einer optimierten medizinischen Behandlung allein zu analysieren [1,2]. Als primäre Zielvariablen wurden Überlebensrate und körperliche Belastbarkeit definiert [2]. Warum und vor welchem Hintergrund nun diese Eile mit der Verbreitung der ersten Resultate schon Monate vor Publikation in diesem traditionsreichen medizinischen Journal?

Im Jahre 1995 publizierte J. D. Cooper eine modifizierte Technik der von O. Brantigan mehr als 40 Jahre zuvor für Patienten mit schwerer COPD (engl. chronic obstructive pulmonary disease) entwickelten operativen LVR. Anders als Brantigan verwendete er erstmals Peristrips zur Abdichtung der Resektionsränder [3,4]. Kurze Zeit später berichtete die gleiche Arbeitsgruppe über die Ergebnisse der LVR in einer unkontrollierten Serie mit 150 operierten Patienten, bei denen es zu einer variablen Besserung der Lungenfunktion, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität kam [5]. Die Autoren wiesen klar darauf hin, dass insbesondere Patienten mit schwerer COPD auf dem Boden eines langjährigen Tabakkonsums als mögliche Kandidaten infrage kommen, bei denen sich radiologisch ein heterogenes Emphysem mit Zielzonen in den apikalen Lungenabschnitten finden, die seit längerem nicht mehr rauchen und trotz bestmöglicher pulmonaler Rekonditionierung in ihrer Lebensqualität durch Atemnot und limitierte körperliche Belastbarkeit erheblich eingeschränkt sind. Es wurde eine umfangreiche Liste von Kontraindikationen mitgeteilt, die unter anderem fehlende Zielzonen, eine pulmonale Hypertonie (PAPm >35 mmHg) und eine ventilatorische Insuffizienz mit PaCO₂-Werten über 55 mmHg beinhaltete [5].

Selten hat die Publikation eines Operationsverfahrens binnen kürzester Zeit unter Thoraxchirurgen so Furore gemacht, wie die Berichte von Cooper et al. über die LVR. In der medizinischen Datenbank Medline fanden sich ein Jahr danach bereits mehr als 100 Zitate mit Beschreibung zahlreicher Modifikationen der inaugurierten Operationstechnik, ferner waren zu diesem Zeitpunkt bereits die funktionellen Ergebnisse von

H. Teschler

Abt. Pneumologie/Schlaf- u. Beatmungsmedizin,
Ruhrländische Klinik Essen

mehr als 1000 Patienten verfügbar, die zumeist in kleinen, unkontrollierten Serien aus aller Welt zusammengestellt wurden. Die chirurgischen Modifikationen betrafen den Einsatz des Lasers anstelle der Resektion, die video-assistierte Thorakotomie (VATC) statt der medianen Sternotomie, die einseitige im Vergleich mit der beidseitigen LVR, den Verzicht auf die Verstärkung der Schnittränder mit Peristrips oder den Ersatz selbiger durch alternative Materialien [6–10]. Einige Autoren berichteten schon bald über ermutigende Kurzeitergebnisse auch beim diffusen Emphysem ohne ausgedehnte Zielzonen [11,12].

In der Folge meldeten sich die Lungenphysiologen zu Wort, die den Einfluss der LVR auf Atemmechanik und Gasaustausch analysierten und erste Prädiktoren eines ungünstigen Kurzeitergebnisses publizierten [13–15]. Demnach hat die Resektion der ausgeprägt emphysematös zerstörten Lungenabschnitte eine Zunahme der elastischen Rückstellkraft des verbleibenden Lungengewebes sowie dadurch bedingt eine Verkleinerung der Lunge zur Folge. Es resultiert eine Besserung der Atemmechanik mit Abnahme des intrinsic PEEP, der Atemarbeit und Optimierung des Wirkungsgrades der Atempumpe [14,15].

In einer weiteren Serie wissenschaftlicher Arbeiten wurde erstmals kräftig Wasser in den Wein gegossen. So fand sich eine chirurgische Mortalität (30 Tage) von 4 bis 15 Prozent [16] sowie eine Einjahresmortalität von bis zu 17 Prozent, und dies trotz inkompletter Verlaufsbeobachtung [17]. Außerdem wurde die Lasertechnik als inadäquat eingestuft. In Großbritannien mussten die Einschlusskriterien einer randomisierten Studie mit Vergleich von LVR und konservativer Therapie im Verlauf neu definiert werden, da sich bei einer Diffusionskapazität von unter 30 Prozent des Sollwertes und einer Gehstrecke von weniger als 150 Meter eine inakzeptabel hohe Mortalität fand [17]. Es stellte sich zudem heraus, dass der Langzeiterfolg der LVR bei einer inspiratorischen Resistance von >10 cm H₂O/Liter/Sekunde trotz Optimierung der Therapie ein wichtiger Prädiktor für das Vorliegen einer bedeutsamen Erkrankung der kleinen Atemwege (respiratorische Bronchiolitis des Rauchers) ist und ein unbefriedigendes funktionelles Ergebnis erwarten lässt [18]. Schließlich fanden sich bei Patienten mit basalen Zielzonen insbesondere auf dem Boden eines Alpha-1-Antitrypsinmangel-emphysems schlechtere Langzeitergebnisse als beim Raucheremphysem [19].

Da die LVR in den USA ein echter Hit wurde, mit mehr als 700 Operationen binnen weniger Monate allein im Bereich des Kostenträgers Medicare [20], sah man sich vor zwei gravierende Probleme gestellt: Zum einen ergaben sich in einzelnen Zentren, die unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien und operative Techniken verwendeten, gegenüber den Angaben von Cooper deutlich höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten, so dass erhebliche Zweifel an der Überlegenheit der LVR gegenüber einer optimierten konservativen Therapie aufkamen. Zum anderen war eine ökonomische Problematik ersten Ranges entstanden, da bei der Vielzahl von potenziellen Kandidaten für die operative LVR weder die Operationskapazitäten noch die erforderlichen finanziellen Ressourcen zur Verfügung gestanden hätten. Als kreative Lösung des Problems wurde das – in Deutschland unter gleichen Ausgangsbedingungen aktuell undenkbar – NETT inauguriert [1,2].

Der Kostenträger Medicare stellte die Infrastruktur und die finanziellen Mittel für eine randomisierte, kontrollierte multizentrische Studie mit dem Ziel zur Verfügung, die Ergebnisse von LVR und optimierter medizinischer Therapie zu vergleichen und die entscheidende Frage zu beantworten, wer von der LVR tatsächlich profitiert und wer nicht [1,2]. Die initialen Einschlusskriterien des NETT [2] wurden so breit gewählt, dass auch Subgruppen von Patienten ausgewertet werden können, die in bereits publizierten Studien zwar als geeignete Kandidaten benannt wurden, aus statistischer Sicht (power) aber in zu geringer Zahl rekrutiert wurden. Das verantwortliche Expertenkomitee entwickelte ein Studiendesign, das vor der LVR beziehungsweise vor dem Beginn der medizinischen Therapie und im zeitlichen Verlauf nach einem festen Raster die Bestimmung multipler physiologischer und klinischer Parameter vorsieht, die im Zusammenhang mit einer COPD von klinischer Relevanz sind [2]. Diese Daten werden nun fortlaufend dahingehend analysiert, ob sich Subgruppen von Patienten charakterisieren lassen, die von der LVR besonders profitieren oder dadurch möglicherweise erheblich geschädigt werden. Auf seiner Homepage berichtete das New England Journal of Medicine im August vorab über die klinischen Charakteristika von Patienten, bei denen die operative LVR die Patienten mehr schädigt als ihnen nützt.

Bis Juni 2001 wurden im NETT insgesamt 1033 Patienten randomisiert [1]. Bei der Zwischenanalyse fand sich eine Gruppe von 69 Patienten mit marginaler Funktionsverbesserung, aber hoher 30-Tage-Mortalität von immerhin 16 Prozent im Vergleich zu Null Prozent in der nicht operierten Gruppe. Die operierten Patienten waren charakterisiert durch eine FEV₁ von ≤ 20 Prozent des Sollwertes in Kombination mit entweder einem homogen verteilten Emphysem gemäß Thorax-CT oder mit einer Erniedrigung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid (DLCO) auf ≤ 20 Prozent des Sollwertes. In dieser Hochrisikogruppe fand sich bei den Operierten eine erheblich höhere Gesamtmortalität als in der konservativ therapierten Gruppe (0,43 versus 0,11 Todesfälle pro Patientenjahr, relatives Risiko 3,9). Bei den Überlebenden der LVR fand sich eine geringfügige Besserung der maximalen Arbeitskapazität ($p = 0,06$), der 6-Minuten-Gehstrecke ($P = 0,03$) und der FEV₁ ($p < 0,001$) gegenüber der medizinisch behandelten Gruppe – bei vergleichbarer Lebensqualität [1].

Diese Ergebnisse sind aus mancherlei Blickwinkel bemerkenswert: 1) Es ist in Zukunft vor jeder LVR zu fordern, dass neben der Spirometrie ein quantifiziertes Computertomogramm des Thorax angefertigt und der Transferfaktor für Kohlenmonoxid bestimmt wird, 2) es ist nicht länger gerechtfertigt, die LVR bei Patienten durchzuführen, die die oben genannten Ausschlusskriterien erfüllen, 3) es zeigt sich einmal mehr, dass die Größenordnung der zu erzielenden Akuteffekte durchaus in kleinen Serien nachgewiesen werden kann, dass aber im Regelfall randomisierte, gut kontrollierte Studien notwendig sind, um verlässliche Aussagen über Morbidität und insbesondere Mortalität eines neuen Verfahrens (in unserem Fall der LVR) im Vergleich zu etablierten Behandlungsmethoden zu erlangen und 4) es bleibt zu hoffen, dass auch unsere Kostenträger sich zunehmend an der Finanzierung klinischer Studien beteiligen, wenn es um die Klärung der medizinischen Evidenz einer neu entwickelten Behandlungsmethode für Volkskrankheiten wie die COPD geht.

Eines haben wir schon heute aus dem NETT gelernt: Bei schwerer COPD mit einem FEV₁ $\leq 20\%$ in Kombination mit einem homogenen Emphysem im Computertomogramm oder einem auf $\leq 20\%$ verminderten Transferfaktor für Kohlenmonoxid ist die operative LVR keine geeignete Behandlungsmethode [1]. Eine bessere Alternative ist – bei geeigneten Kandidaten – die Lungentransplantation oder andernfalls ebenso das Nichtstun! Welche Patienten schließlich von der operativen LVR profitieren werden, wird NETT erst beantworten können, wenn genügend Langzeitverläufe vorliegen.

Literatur

- 1 National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 345; October 11, 2001.
- 2 The National Emphysema Treatment Trail Group. Rational and design of the national emphysema treatment trail. *Chest* 1999; 116: 1750–1761
- 3 Cooper JD. Technique to reduce air leaks after resection of emphysematous lung. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1038–1039
- 4 Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 194–202
- 5 Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS, Lefrak SS. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1319–1329
- 6 Hamacher J, Russi EW, Weder W. Lung volume reduction surgery: a survey on the European experience. *Chest* 2000 Jun; 117 (6): 1560–1567
- 7 Teschler H, Thompson AB, Stamatis G. Short- and long-term functional results after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Eur Respir J* 1999; 13: 1170–1176
- 8 Wisser W, Tschernko E, Senbaklavaci O, Kontrus M, Wanke T, Wolner E, Klepetko W. Functional improvement after volume reduction: sternotomy versus videoendoscopic approach. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 822–827
- 9 Stammberger U, Klepetko W, Stamatis G, Hamacher J, Schmid RA, Wisser W, Hillerjan L, Weder W. Buttressing the staple line in lung volume reduction surgery: a randomized three-center study. *Ann Thorac Surg* 2000 Dec; 70 (6): 1820–1825
- 10 Klepetko W. Surgical aspects and techniques of lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Eur Respir J* 1999 Apr; 13 (4): 919–925

- ¹¹ Wisser W, Tschernko E, Wanke T, Senbaclavaci O, Kontrus M, Wolner E, Klepetko W. Functional improvements in ventilatory mechanics after lung volume reduction surgery for homogeneous emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 525–530
- ¹² Wisser W, Klepetko W, Kontrus M, Bankier A, Senbaklavaci O, Kaider A, Wanke T, Tschernko E, Wolner E. Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 793–799
- ¹³ Russi EW. Physiological outcome of lunge volume reduction surgery. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 155–158
- ¹⁴ Tschernko EM, Gruber EM, Jaksch P, Jandrasits O, Jantsch U, Brack T, Lahrmann H, Klepetko W, Wanke T. Ventilatory mechanics and gas exchange during exercise before and after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1424–1431
- ¹⁵ Teschler H, Stamatis G, el-Raouf Farhat AA, Meyer FJ, Costabel U, Konietzko N. Effect of surgical lung volume reduction on respiratory muscle function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 1996; 9: 1779–1784
- ¹⁶ Flaherty KR, Kazerooni EA, Curtis JL, Iannettoni M, Lange L, Schork MA, Martinez FJ. Short-term and long-term outcomes after bilateral lung volume reduction surgery: prediction by quantitative CT. *Chest* 2001 May; 119 (5): 1337–1346
- ¹⁷ Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, Agent P, Cullinan P, MacNeill SJ, Goldstraw P. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343: 239–245
- ¹⁸ Ingenito EP, Evans RB, Loring SH, Kaczka DW, Rodenhouse JD, Body SC, Sugarbaker DJ, Mentzer SJ, DeCamp MM, Reilly JJ Jr. Relation between preoperative inspiratory lung resistance and the outcome of lung-volume-reduction surgery for emphysema. *N Engl J Med* 1998; 338: 1181–1185
- ¹⁹ Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12: 1028–1032.
- ²⁰ Medicare coverage policy. Statement of Bruce C. Vladeck before the House Ways and Means Committee, Subcommittee on Health, April 17, 1997. Baltimore: Health Care Financing Administration.

Priv.-Doz. Dr. med H. Teschler

Abt. Pneumologie/Schlaf- u. Beatmungsmedizin
Ruhrlandklinik

Tüschener Weg 40
45239 Essen

E-mail: Helmutt@t-online.de