

2017

RAPPORT

SYSTEMATISK KARTLEGGINGSOVERSIKT

Bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem: en systematisk kartleggingsoversikt

English title Bronchoscopic lung volume reduction in emphysema: a mapping review

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Lise Lund Håheim, prosjektleder, seniorforsker, *Folkehelseinstituttet*
Elisabet Hafstad, forskningsbibliotekar, Folkehelseinstituttet
Brynjar Fure, seksjonsleder, Folkehelseinstituttet

ISBN 978-82-8082-884-2

Publikasjonstype En systematisk kartleggingsoversikt med omtale av en systematisk oversikt

Antall sider 27 (31 med vedlegg)

Oppdragsgiver Regionale helseforetak, Bestillerforum RHF

Emneord(MeSH) Pulmonary Emphysema; Bronchoscopy; Lung Volume Reduction

Sitering Lund Håheim L, Hafstad E, Fure B. Bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem. En systematisk kartleggingsoversikt. [Bronchoscopic lung volume reduction in emphysema: a mapping review] Rapport –2017. Oslo: Folkehelseinstituttet 2017.

Innhold

INNHold	3
FORORD	4
SAMMENDRAG	5
BAKGRUNN	7
DEL 1 - OMTALE AV COCHRANE-OVERSIKT OM BRONKOSKOPISK LUNGEVOLUMREDUKSJON VED EMFYSEM/KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM	10
PRODUSENTER AV UTSTYR FOR BRONKOSKOPISK LUNGEVOLUMREDUKSJON	19
DEL 2 -BIOLOGISK LUNGEVOLUMREDUKSJON	21
Metode	21
Resultater	22
Oppsummering	25
REFERANSELISTE	27
VEDLEGG 1: EKSKLUDERTE STUDIER I OPPDATERT LITTERATURSØK	28
VEDLEGG 2: BIOLOGISK LUNGEVOLUMREDUKSJON, LITTERATURSØK	30

Forord

Nasjonalt system for innføring av nye metoder for spesialisthelsetjenesten ved Bestillerforum RHF behandlet i møte 20. mars 2017 forslag 2017_016 "Endoskopisk lungevolumreduksjon i behandling av avansert emfysem" (1). Følgende beslutning ble protokollført:

«Bestillerforum RHF ber med dette Folkehelseinstituttet å gjennomføre en kartleggingsoversikt på metoden.»

Denne kartleggingsoversikten er ment å svare ut bestillingen og omfatter:

- Omtale av Cochrane-rapporten *Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease* (van Agteren 2017) (2)
- Oversikt over produsenter av utstyr brukt i studier inkludert i van Agteren 2017 (2)
- Litteratursøk med sortering av relevante studier om biologiske metoder for lungevolumreduksjon

Forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad har gjennomført litteratursøk og vurdering av litteratur sammen med seniorforsker Lise Lund Håheim. Marita Sporstøl Fønhus og seksjonsleder Gunn Vist takkes for bistand med GRADE-vurderingene i omtalen av Cochrane-rapporten.

Signe Flottorp
avdelingsdirektør

Brynjar Fure
seksjonsleder

Lise Lund Håheim
prosjektleder

Sammendrag

Bakgrunn

Fra sekretariatet for Nye metoder mottok Område for helsetjenester bestilling på å utarbeide en kartleggingsoversikt om endoskopisk lungevolumreduksjon i behandling av avansert emfysem (1). Bestillingen skulle også omfatte en liste over produsenter. Med ikke-biologiske metoder menes f.eks. syntetisk skum, damp, spiral, ventil og stent. Med biologisk menes nedbrytbar hydrogel eller blodprodukt.

Emfysem

Emfysem er en tilstand som kan ha flere årsaker, og den medfører ødeleggelse av lungevev slik at det oppstår hulrom i lungene. Emfysem er oftest knyttet til kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Forekomsten av KOLS er økende i Norge (3). KOLS er i stor grad mulig å forebygge da den forårsakes og forverres av røyking, luftforurensning og andre faktorer som kan påvirkes. Symptomene på KOLS og emfysem kan lindres ved medikamentell behandling, men ved langtkommen sykdom er responsen på medikamentell behandling dårlig. Kirurgi har vært brukt, men det er alvorlige og omfattende inngrep i lungene. Derfor er det nødvendig å utrede både biologiske og ikke-biologiske prosedyrer.

Metode

For å besvare bestillingen omfatter dette notatet følgende:

1. Ikke-biologiske prosedyrer: Omtale av Cochrane-oversikt med oversikt over produsenter av utstyr for bronkoskopisk lungevolumreduksjon brukt i de inkluderte studier
2. Biologiske prosedyrer: Litteratursøk med sortering om biologisk lungevolumreduksjon

Under arbeidet med å utvikle søkestrategier for oppdraget, identifiserte vi en nyere systematisk oversikt om behandling av emfysem med bronkoskopisk lungevolumreduksjon fra Cochrane. Oversikten har inkludert 14 randomiserte kontrollerte studier om seks ulike prosedyrer for bronkoskopisk lungevolumreduksjon (2). Forfatterne fant ingen randomiserte studier om den bronkoskopiske behandlingsmetoden biologisk lungevolumreduksjon (BioLVR). Vi har derfor gjennomført et supplerende litteratursøk etter andre studiedesign for BioLVR.

Resultat

Bronkoskopisk ikke-biologisk lungevolumreduksjon

Cochrane-oversikten har sammenlignet seks bronkoskopiske ikke-biologiske behandlingsmetodene med ordinær behandling (legemidler og lungerehabilitering) placebo behandling. Oversiktsforfatterne har ikke utarbeidet og beregnet alle utfall for hver metode. De vanligste utfallene er prosentvis endring i forsert ekspirasjonsvolum (FEV) fra start av behandling, mortalitet, endring i St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, et sykdomsspesifikt instrument som måler helse og helsereelatert livskvalitet), endring i fysisk aktivitet målt ved 6 minutters gange, samt komplikasjoner og andre uønskede hendelser. Kost-nytte er beregnet for to metoder.

Endobronkial spiral, endobronkial ventil, intrabronkial ventil og damp ser ut til å gi forbedringer på lungefunksjonsmål (lav til moderat tillit til resultatet)

Mortaliteten kan øke med bronkoskopisk lungevolumreduksjon sammenliknet med annen behandling (svært lav til lav tillit til resultatet)

Bivirkninger øker ved alle ikke-biologiske metoder (lav til moderat tillit til resultatet)

Studien på AeriSeal ble avbrutt tidlig pga «business reasons» og hadde høy mortalitet og høyt nivå av bivirkninger (svært lav tillit til resultatene).

Bronkoskopisk biologisk lungevolumreduksjon (BioLVR)

Etter litteratursøk for biologiske metoder for lungevolumreduksjon inkluderte vi fem mindre ikke randomiserte studier med behandling ved hydrogel eller blodprodukt som sprøytes inn i lungen. Ved biologisk lungevolumreduksjon (BioLVR) bruker man en nedbrytbar hydrogel eller blodprodukt som er laget av en trombin- og fibrinogenopløsning. Denne sprøytes inn i skadet lungevev og forårsaker inflammasjon med påfølgende fibrose og kollaps av lungevev distalt.

Vi har laget en tabelloversikt over studiene som viser populasjon, intervensjon, sammenligning, utfallsmål og studiedesign for de fem inkluderte studiene. Vi har ikke rapportert resultater eller vurdert vår tillit til studieresultatene med GRADE.

Bakgrunn

Oppdraget

Fra sekretariatet for Nye metoder mottok Område for helsetjenester ved Folkehelseinstituttet et oppdrag om å utarbeide en kartleggingsoversikt om *Endoskopisk lungevolumreduksjon i behandling av avansert emfysem (ID2017_016)*

(1). Oppdraget besvares i to deler:

1. I den første delen av vår rapport formidler vi en systematisk oversikt fra Cochrane (2). I oversikten oppsummeres 14 randomiserte kontrollerte studier om seks ulike metoder (ikke-biologiske metoder) for bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved alvorlig emfysem. En liste over produsenter av utstyr for bronkoskopisk lungevolumreduksjon er inkludert.
2. Forfatterne av Cochrane-rapporten Van Agteren og medarbeidere søkte etter, men fant ingen randomiserte kontrollerte studier om biologiske metoder for lungevolumreduksjon ved alvorlig emfysem. I del to supplerer vi derfor med et systematisk litteratursøk med sortering for denne metoden.

Emfysem

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) omfatter kronisk obstruktiv bronkitt og emfysem. Ved emfysem skyldes luftveisobstruksjonen tap av lungevev ved at veggene i lungeblærene er blitt ødelagt slik at flere lungeblærer er smeltet sammen. Endringene fører til at det er mindre areal lungevev tilgjengelig for gassutveksling mellom blod og luft. Lungevevet blir mindre elastisk, noe som påvirker lungemekanikken. Blant annet blir mer luft enn normalt stående igjen i lungene etter utpust (hyperinflasjon) og de minste luftveiene klapper lettere sammen. Pasienten merker dette som tungpustethet i tidlig fase av sykdomsutviklingen ved fysisk aktivitet, etter hvert også i hvile. Den viktigste årsaken til emfysem er kronisk betennelsesprosess og gradvis ødeleggelse av lungevev som over tid har vært utsatt for tobakksrøyk eller annen type luftforurensing.

Det finnes per i dag ingen kurativ behandling for emfysem. Mange pasienter med sykdommen har imidlertid astmalignende symptomer som kan lindres med legemidler (bronkieutvidende og/eller betennelsesdempende). Noen pasienter trenger oksygenbehandling. Langtkommen sykdom behandles i noen tilfeller med kirurgisk lungevolumreduksjon. Noen få alvorlig syke emfysempasienter får tilbud om lungetransplantasjon. Emfysempasienter kan som andre kols-pasienter også ha nytte av lungerehabilitering, særlig før og etter kirurgi (3;4).

Hva er bronkoskopisk ikke-biologisk lungevolum reduksjon (BLVR)? Det er en ikke-kirurgisk teknikk for å oppnå lungevolumreduksjon. Behandlingen foregår ved bronkoskopi gjennom munnen eller nesen i narkose for å få tilgang til bronkiene og de forskjellige områdene av lungene. Behandlingsområdet er identifisert før behandlingen ved hjelp av CT eller MRI. Rapporten omfatter seks ikke-biologiske teknikker som er sammenlignet med ordinær behandling eller narre bronkoskopi (placebo behandling) og ikke kirurgi:

- 1) AeriSeal – et syntetisk ikke-biologisk skum, hydrogel, som skaper inflammasjon, arrvev og påfølgende krymping av lungevev
- 2) Bypass stent brukes ved homogent emfysem med luftveisobstruksjon for å skape passasje mellom sykt lungevev og distale bronkier slik at innestengt luft kan slippe ut slik
- 3) Endobronkial spiral plasseres i den syke delen av lungene, og den krøller seg sammen som en spiral og derved komprimeres det syke lungevevet
- 4) Endobronkial ventil med intensjon å stenge av en lungelapp
- 5) Intrabronkial ventil med intensjon å delvis stenge av en lungelapp for å redistribuere luft til en annen lungelapp.
- 6) Bronkoskopisk dampbehandling for å gi varmeskade til lungevev. Dampen forårsaker inflammasjon i lungevev med påfølgende fibrose og kollaps av lungevev distalt for fibrosen.

Hva er bronkoskopisk biologisk lungevolumreduksjon (BioLVR)?

Bronkoskopisk lungevolumreduksjon har samme målsetting som kirurgisk lungevolumreduksjon, men antas være sikrere og mer skånsom for pasienten (5). Behandlingsmetoden innebærer at biologisk materiale via bronkoskop sprøytes inn i emfysematøst lungevev. Prosessen er ment å forårsake kollaps av lungevev (atelektase) distalt for stedet som er blitt behandlet. Vevsforandringene etter behandlingen er irreversible.

Emfysemebehandling i Norge

Det finnes egne prioriteringsveiledere og en nasjonal faglig retningslinje for KOLS som også omfatter emfysem:

Nasjonal faglig retningslinje for KOLS (3)

<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/847/Nasjonal-faglig-retningslinje-og-veileder-for-forebygging-diagnostisering-og-oppfolging-IS-2029.pdf>

Prioriteringsveiledere

KOLS stadium 1-2 (6):

[https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-1-2-\(veiledende-frist-24-uker\)](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-1-2-(veiledende-frist-24-uker))

KOLS stadium 3-4 (7):

[https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-3-4,-og-stadium-2-med-fev1-under-60%,-hyppige-eksaserasjoner-og-tap-av-fev1-over-70-ml/år-i-mer-enn-2-år-\(veiledende-frist-10-uker\)](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-3-4,-og-stadium-2-med-fev1-under-60%,-hyppige-eksaserasjoner-og-tap-av-fev1-over-70-ml/år-i-mer-enn-2-år-(veiledende-frist-10-uker))

Del 1 - Omtale av Cochrane-oversikt om bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem/kronisk obstruktiv lungesykdom

I behandling av avansert emfysem kan bronkoskopisk lungevolumreduksjon med ikke-biologisk behandling gi en meningsfull forbedring over kort tid (1 år), men det kan bli en økning i bivirkninger. Det skriver van Agteren i følgende oversikt (2):

van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson KV & Smith BJ. (2017). *Cochrane Database Syst Rev.* (2), CD012158.

Forfatterne av Cochrane-oversikten søkte i Cochrane Airways Group Specialised Register (CASR), i relevante tidsskrifter og konferansesammendrag i desember 2016. Av 525 identifiserte unike referanser ble fjorten studier med til sammen 1993 personer inkludert i oversikten. De fleste av studiene var multisenterstudier som inkluderte studier fra flere land og kontinent.

Hva sier forskningen?

I denne systematiske oversikten har forfatterne samlet forskning om effekt av ikke-biologiske behandlinger som AeriSeal, stent i luftvei, endobronkial spiral, endobronkial ventil, intrabronkial ventil, eller vanndamp hos personer som har avansert emfysem sammenlignet med ordinær behandling eller narre-bronkoskopi (placebo behandling).

Det er ikke nok dokumentasjon om effekt på mortalitet fordi det mangler langtidsoppfølging av studiene som er gjennomført. Det er begrenset tilgjengelighet av kosteffekt data. Studieresultatene er heterogene, mange effektestimater har vide feilmarginer og flere av studiene er ikke blindet for behandlingstype. Ved vår gjennomgang reviderte vi GRADE-vurderingene som forfatterne av Cochrane-oversikten hadde gjort.

Cochrane-oversikten viste for metodene samlet:




- Alle metoder med unntak av stent medførte økt dødelighet (svært lav til lav tillit til resultatet)
- Alle metoder viste forhøyet nivå av bivirkninger ved intervensjonen. Lavest nivå var for stent og høyest for endobronkial ventil (lav til moderat tillit til resultatet)
- SGRQ varierte med reduksjon fra 2 enheter til 9.7 enheter (svært lav til moderat tillit til resultatet)
- Målinger av gange i seks minutter økte med unntak av for stent og intrabronkial ventil (svært lav til lav tillit til resultatet)
- Lungefunksjonsmålingene var i hovedsak positive for endobronkial spiral, endobronkial ventil, intrabronkial ventil og damp, men ikke for AeriSeal og stent (svært lav til moderat tillit til resultatet)
- Kost-nytte var vurdert for to metoder; endobronkial ventil var 2 ganger dyrere, og endobronkial spiral var 9 ganger dyrere enn ordinær behandling (lav til moderat tillit til resultatet)

Resultattabeller med justerte GRADE-vurderinger for hver metode

AeriSeal (basert på 1 RCT, n=95 totalt)

Studien ble avsluttet tidlig pga «business reasons». Resultatene viser at AeriSeal

- kan resultere i økning i FEV (svært lav tillit til resultatet)
- kan resultere i økt dødelighet (svært lav tillit til resultatet)
- kan resultere i reduksjon i SGRQ (svært lav tillit til resultatet)
- kan resultere i en økning i fysisk aktivitet målt i meter gange (svært lav tillit til resultatet)
- kan gi økt nivå av bivirkninger (moderat tillit til resultatet)

Resultater: hva skjer?	Ordinær behandling	AeriSeal + ordinær behandling	Tillit til resultatet ¹
% endring fra start av behandling målt i FEV*	Median % endring: 1,3% (IQR -8,2-12,9%)	Median % endring: 18,9% (IQR -0,7-41,9%)	Svært lav ¹ 
Mortalitet ved oppfølgingens slutt	0 per 1.000	21 per 1.000 OR =2,90 (95%CI 0,14-62,15)	Svært lav ¹ 
Endring i SGRQ* fra start av behandling	Median enhets endring: -3 enheter (IQR -5 til 1 enhet)	Median enhets endring: -12 enheter (IQR -22 til -5 enhet)	Svært lav ¹ 

Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV	Ikke målt	Ikke målt	
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling_ TLC	Ikke målt	Ikke målt	
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling_ RV/TLC	Ikke målt	Ikke målt	
Endring i meter gange i løpet av seks minutter	Median -22 meter (IQR -41,3 til 9,3 meter)	Median 31 meter økning (IQR 0 til 41,3 meter)	Svært lav ¹
Bivirkninger ved oppfølgingens slutt	176 per 1000	443 per 1000 (223 til 687) OR 3,71 (95%CI 1,34-10,24)	Moderat
Kost-nytte ved oppfølgingens slutt	Ikke målt	Ikke målt	

* FEV=Forced Expired Volume in one second, SGRO = St.Georges's Respiratory Questionnaire; OR=Odds ratio; Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. (Den angir hvor rimelig det er å anta at resultatene ikke bare gjelder for dem som ble undersøkt akkurat her, men også for alle andre liknende personer. Det er rimelig å anta at resultatet i 95 av 100 tilfeller vil ligge innenfor den oppgitte feilmarginen.)

¹ Tilliten til resultatet angir hvor sannsynlig det er at forskningsresultatet ligger nær den sanne effekt. Jo større tillit, desto sikrere kan vi være på at resultatet ligger nær den sanne effekt. Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra lav til svært lav tillit til effektestimatet.

Bypass stent (Airway bypass stent) (basert på 1 RCT, n=350 totalt)

- kan føre til en økning i FEV (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i dødsfall (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en endring i SGRQ (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en endring i lungefunksjonsmålet RV (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en endring i lungefunksjonsmålet FVC (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en dårligere fysisk aktivitets kapasitet målt i meter gange (lav tillit til resultatet)
- kan føre til økt nivå av bivirkninger (lav tillit til resultatet)

Resultater: hva skjer?	Narre (sham) bronkopi + ordinær behandling	Bypass stent + ordinær behandling	Tillit til resultatet ¹
% endring fra start av behandling målt i FEV*	Gj.snitt %: -1,1% (SD 3)	Gj.snitt %: Intervensjon 0,95% høyere (95% CI - 0,16 til 2,06)	Lav ¹

Mortalitet ved oppfølgingens slutt	37 per 1000	29 per 1000 OR*=0,76 (0,21 to 2,77) *	Lav ²
Endring i SGRQ* fra start av behandling	Gj.snitt enheter ved avsluttet behandling 58 (SD 15)	Gj.snitt enheter ved avsluttet behandling var 2 enheter lavere (95% CI -5,58 til 1,58)	Lav ¹
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV	Gj.snitt endring i liter - 0,10 (SD 0,6)	Gj.snitt endring i liter ved avsluttet behandling var 0,08 (95% CI -0,11 til 0,19)	Lav ¹
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - FVC	Gj.snitt endring i liter -0,0 L (SD 0,4 L)	Gj.snitt endring i liter 0,08 (95% CI - 0,18 til 0,02)	Lav ¹
Endring i meter gange i løpet av seks minutter	Median meter 297 (SD 94)	Median meter 16 m færre (95% CI - 39,17 til 7,17)	Lav ²
Bivirkninger ved oppfølgingens slutt	112 per 1000	144 per 1000 (76 to 256)	Lav ²
Kost-nytte ved oppfølgingens slutt	Ikke målt	Ikke målt	

* FEV=Forced Expired Volume in one second, FVC= SGRO = St.Georges's Respiratory Questionnaire; OR=Odds ratio; Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. (Den angir hvor rimelig det er å anta at resultatene ikke bare gjelder for dem som ble undersøkt akkurat her, men også for alle andre liknende personer. Det er rimelig å anta at resultatet i 95 av 100 tilfeller vil ligge innenfor den oppgitte feilmarginen.) ¹ Tilliten til resultatet angir hvor sannsynlig det er at forskningsresultatet ligger nær den sanne effekt. Jo større tillit, desto sikrere kan vi være på at resultatet ligger nær den sanne effekt. Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra høy til lav tillit til effektestimater. ² Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra moderat til lav tillit til effektestimater.

Endobronkial spiral (Endobronchial coil)

(basert på 3 RCT, n=146-461 totalt)

- kan føre til en økning i FEV målt mot ordinær behandling (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en ikke signifikant økning i dødsfall (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i SGRQ (lav tillit til resultatet)
- kan gi en reduksjon i lungefunksjonsmålet RV (moderat tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i lungefunksjonsmålet TLC (lav tillit til resultatet)
- kan gi en reduksjon i lungefunksjonsmålet RV/TLC (moderat tillit til resultatet)
- kan resultere i en reduksjon i fysisk aktivitet målt i meter gange (svært lav tillit til resultatet)
- kan gi økt nivå av bivirkninger (moderat tillit til resultatet)

- kan føre til en økt kostnad (lav tillit til resultatet)

Resultater: hva skjer?	Ordinær behandling	Endobronkial spiral	Tillit til resultatet ¹
% endring fra start av behandling målt i FEV*	Gj.snitt endring varierte mellom -3,0% til 3,6%	Gj.snitt endring 10,88 mer (95% CI 5,20 til 16,55)	Lav ²
Mortalitet ved oppfølgingens slutt	48 per 1000	70 per 1000 OR*=1,49 (0.67 to 3.29) *	Lav ²
Endring i SGRO* fra start av behandling	Gj.snitt endring varierte mellom 0,25 og 1,5	Gj.snitt endring ved avsluttet behandling var 9,14 enheter lavere (95% CI -11,59 til -6,70)	Lav ²
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV	Gj.snitt endring i liter varierte mellom 0,2L til -0,1 L	Gj.snitt endring i liter var 0,32 L (95% CI -0,48 til -0,17 L)	Moderat ¹
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - TLC	Gj.snitt endring i liter - 0,09	Gj.snitt endring i liter var 0,19 L (95% CI -0,43 til -0,06 L)	Lav ²
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV/TLC	Gj.snitt endring i RV/TLC varierte fra -0,5 til 0	Gj.snitt endring i RV/TLC var 3,74 (95% CI -5,16 til -2,33)	Moderat ¹
Endring i meter gange i løpet av seks minutter	Gj.snitt endring fra -23 til -3,2 meter)	Gj.snitt 30,85 meter mer (95% CI -1,05 til 62,76)	Svært lav
Bivirkninger ved oppfølgingens slutt	230 per 1000	391 per 1000 (297 to 492)	Moderat ¹
Kost-nytte ved oppfølgingens slutt	Gj.snitt kostnad USD 5912,- (SD USD 3529,-)	Gj.snitt kostnad USD 47908,- mer (USD 47879,0 til USD 48073,-)	Lav ²

* FEV=Forced Expired Volume in one second, SGRO = St.Georges's Respiratory Questionnaire; OR=Odds ratio; Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. (Den angir hvor rimelig det er å anta at resultatene ikke bare gjelder for dem som ble undersøkt akkurat her, men også for alle andre liknende personer. Det er rimelig å anta at resultatet i 95 av 100 tilfeller vil ligge innenfor den oppgitte feilmarginen.)¹ Tilliten til resultatet angir hvor sannsynlig det er at forskningsresultatet ligger nær den sanne effekt. Jo større tillit, desto sikrere kan vi være på at resultatet ligger nær den sanne effekt. Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra høy til moderat tillit til effektestimatet.² Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra moderat til lav tillit til effektestimatet.

Endobronkial ventil (Endobronchial valve)

(basert på 5 RCT, n=703 totalt)

- kan føre til en liten økning i FEV målt mot ordinær behandling (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en ikke signifikant økning i dødsfall (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i SGRQ (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i lungefunksjonsmålet RV (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i lungefunksjonsmålet TLC (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i lungefunksjonsmålet RV/TLC (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en økning i fysisk aktivitet målt i meter gange (lav tillit til resultatet)
- kan gi økt nivå av bivirkninger (moderat tillit til resultatet)
- kan gi økt kostnad (moderat tillit til resultatet)

Resultater: hva skjer?	Ordinær behandling	Endobronkial ventil	Tillit til resultatet ¹
% endring fra start av behandling målt i FEV*	Gj.snitt endring varierte mellom -3,5% til 3,9%	Standardisert gj.snittlig forskjell var 0,48 (95% CI 0,32 til 0,64)	Lav
Mortalitet ved oppfølgingens slutt	30 per 1000	35 per 1000 OR*=1,07 (0.47 to 2.43) *	Lav ²
Endring i SGRQ* fra start av behandling	Gj.snitt endring varierte mellom -3,7 enheter til 1 enhet	Gj.snitt endring var 7,29 enheter færre (95% CI - 11,12 til -3,45)	Lav
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV	Gj.snitt endring i liter varierte mellom 0,13 L til 0,05 L	Gj.snitt endring i liter var 0,59 L (95% CI -0,77 til -0,39 L)	Lav ²
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - TLC	Gj.snitt endring i liter varierte mellom 0,12 L og 0,002 L	Gj.snitt endring i liter var 0,34 L mindre (95% CI - 0,46 til -0,23 L)	Lav ²
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV/TLC	Gj.snitt endring i RV/TLC varierte fra -0,64 til -0,4	Gj.snitt endring i RV/TLC var 5,76	Lav

			mindre (95% CI -10,45 til -1,06)
Endring i meter gange i løpet av seks minutter	Gj.snitt endring varierte mellom -17,3 til 10,0 meter	Gj.snitt endring var 38,12 meter (8,68 til 67,56)	Lav
Bivirkninger ved oppfølgingens slutt	97 per 1000	387 per 1000 (189 to 631) OR*=5,85 (2,16 til 15,84) *	Moderat ¹
Kost-nytte ved oppfølgingens slutt	Gj.snitt kostnad EUR 15438,- over 10 år. Gj.snitt QALY=4,02	Gj.snitt kostnad EUR 25857,- over 10 år. Gj.snitt QALY=4,43	Moderat ³

* FEV=Forced Expired Volume in one second, SGRQ = St.Georges's Respiratory Questionnaire; OR=Odds ratio; Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. (Den angir hvor rimelig det er å anta at resultatene ikke bare gjelder for dem som ble undersøkt akkurat her, men også for alle andre liknende personer. Det er rimelig å anta at resultatet i 95 av 100 tilfeller vil ligge innenfor den oppgitte feilmarginen.)¹ Tilliten til resultatet angir hvor sannsynlig det er at forskningsresultatet ligger nær den sanne effekt. Jo større tillit, desto sikrere kan vi være på at resultatet ligger nær den sanne effekt. Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra høy til moderat tillit til effektestimatet. ² Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra moderat til lav tillit til effektestimatet. ³ Vår vurdering er usikker

Intrabronkial ventil (Intrabronchial valve)

(basert på 1-2 RCT, n=272-350 totalt)

- kan føre til en reduksjon i FEV målt mot narre-bronkoskopi i tillegg for begge grupper med ordinær behandling (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en ikke signifikant økning i dødsfall (lav tillit til resultatet)
- kan gi en reduksjon i SGRQ (moderat tillit til resultatet)
- kan gi en reduksjon i lungefunksjonsmålet RV (moderat tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i lungefunksjonsmålet TLC (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en økning i fysisk aktivitet målt i meter gange (lav tillit til resultatet)
- kan gi økt nivå av bivirkninger (moderat tillit til resultatet)

Resultater: hva skjer?	Placebo behandling (sham bronchoscopy) + ordinær behandling	Intrabronkial ventil + ordinær behandling	Tillit til resultatet ¹
% endring fra start av behandling målt i FEV*	Gj.snitt endring var 0,04 (SD 5,74)	Standardisert gj.snittlig forskjell var -2,15 (95% CI -3,47 til -0,83)	Lav ²

Mortalitet ved oppfølgingens slutt	6 per 1000	28 per 1000 OR*=4,95 (0.85 to 28.94) *	Lav ²
Endring i SGRQ* fra start av behandling	Gj.snitt endring varierte mellom -1,41 enheter og -3,6 enheter	Gj.snitt endring var 2,64 enheter færre (95% CI -0,28 til -5,56)	Moderat ¹
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV	Gj.snitt endring i liter varierte mellom 0,13 L til 0,05 L	Gj.snitt endring i liter var 0,59 L (95% CI -0,77 til -0,39 L)	Moderat ¹
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - TLC	Gj.snitt endring i liter varierte mellom 0,09 L og 0,15 L	Gj.snitt endring i liter var 0,14 L mindre (95% CI -0,12 til -0,39 L)	Lav ²
Endring i meter gange i løpet av seks minutter	Gj.snitt endring varierte mellom -3,4 til 7,0 meter	Gj.snitt endring var 19,54 meter mer (-37,11 til -1,98)	Lav ²
Bivirkninger ved oppfølgingens slutt	47 per 1000	143 per 1000 (68 til 278) OR*=3,41 (1,48 til 7,84) *	Moderat ¹
Kost-nytte ved oppfølgingens slutt	Ikke målt	Ikke målt	

* FEV=Forced Expired Volume in one second, SGRQ = St.Georges's Respiratory Questionnaire; OR=Odds ratio; Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. (Den angir hvor rimelig det er å anta at resultatene ikke bare gjelder for dem som ble undersøkt akkurat her, men også for alle andre liknende personer. Det er rimelig å anta at resultatet i 95 av 100 tilfeller vil ligge innenfor den oppgitte feilmarginen.)¹ Tilliten til resultatet angir hvor sannsynlig det er at forskningsresultatet ligger nær den sanne effekt. Jo større tillit, desto sikrere kan vi være på at resultatet ligger nær den sanne effekt. Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra høy til moderat tillit til effektestimater. ² Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra moderat til lav tillit til effektestimater.

Damp (Vapour ablation)

(basert på 1 RCT, n=69 totalt)

- kan resultere i en økning i FEV målt mot ordinær behandling (svært lav tillit til resultatet)
- kan føre til en ikke signifikant økning i dødsfall (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i SGRQ (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en reduksjon i lungefunksjonsmålet RV (lav tillit til resultatet)
- kan føre til en ikke signifikant reduksjon i lungefunksjonsmålet TLC (lav tillit til resultatet)

- kan føre til en reduksjon i fysisk aktivitet målt i meter gange (lav tillit til resultatet)

- kan gi økt nivå av bivirkninger (moderat tillit til resultatet)

Resultater: hva skjer?	Ordinær behandling	Damp	Tillit til resultatet ¹
% endring fra start av behandling målt i FEV*	Gj.snitt % endring var -3,7 (SD 11,1)	Gj.snitt endring 14,7% mer (95% CI 7,98 til 21,42)	Svært lav ¹
Mortalitet ved oppfølgingens slutt	0 per 1000	44 per 1000 OR*=2,82 (0.13 to 61,06) *	Lav
Endring i SGRO* fra start av behandling	Gj.snitt endring varierte mellom 0 enheter (SD 9,8)	Gj.snitt endring var 9,70 enheter færre (95% CI - 15,62 til -3,78)	Lav
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - RV	Absolutt forskjell mellom gruppene for RV var - 0,3 L (95% CI -0,54 til -0,06)		Lav ²
Endring i andre lungefunksjons mål enn FEV fra start av behandling - TLC	Absolutt forskjell mellom gruppene for TLC var -0,08 L (95% CI -0,31 til 0,16)		Lav ²
Endring i meter gange i løpet av seks minutter	Gj.snitt endring varierte mellom -3,4 til 7,0 meter	Gj.snitt endring var 19,54 meter mer (-37,11 til -1,98)	Lav
Bivirkninger ved oppfølgingens slutt	125 per 1000	335 per 1000 (125 til 681) OR*=3,86 (1,00 til 14,97) *	Moderat
Kost-nytte ved oppfølgingens slutt	Ikke målt	Ikke målt	

* FEV=Forced Expiratory Volume in one second, SGRO = St. Georges's Respiratory Questionnaire; OR=Odds ratio; Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. (Den angir hvor rimelig det er å anta at resultatene ikke bare gjelder for dem som ble undersøkt akkurat her, men også for alle andre liknende personer. Det er rimelig å anta at resultatet i 95 av 100 tilfeller vil ligge innenfor den oppgitte feilmarginen.)¹ Tilliten til resultatet angir hvor sannsynlig det er at forskningsresultatet ligger nær den sanne effekt. Jo større tillit, desto sikrere kan vi være på at resultatet ligger nær den sanne effekt. Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra moderat til svært lav tillit til effektestimater.² Vi har nedjustert den opprinnelige GRADE-vurderingen fra moderat til lav tillit til effektestimater.

Produsenter av utstyr for bronkoskopisk lungevolumreduksjon

Tabell 1 viser handelsnavn og produsent for utstyr brukt i studiene inkludert i Cochrane-oversikten "Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease" (2).

Tabell 1. Oversikt over produsenter av utstyr for bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem

Intervensjon	Forfatter (studie) publikasjonsår	Utstyr
Syntetisk skumbasert implantat, AeriSeal	Come (ASPIRE) 2015	The emphysematous lung sealant system (ELS) (AeriSeal System; Aeris Therapeutics, Inc. Woburn, MA, USA)
Bypass stent	Shah (EASE) 2011	The Exhale drug-eluting stent (Broncus Technologies, Mountain View, CA, USA)
Endobronkial spiral	Deslee (Revolens) 2016	Endobronchial lung volume reduction coil (LVRC®), PneumRx, Mountain View, CA)
	Sciurba (RENEW) 2016	RePneu Lung Volume Reduction Coil (RePneu LVRC) System (PneumRx Inc, Mountain View, CA, USA)
	Shah (RESET) 2013	PneumRx lung volume reduction coils (LVRC) (PneumRx Inc, Mountain View, CA, USA)
Endobronkial ventil	Davey (BeLieVeR HIFi) 2015	Zephyr (Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA)
	Herth (VENT EU) 2012	Zephyr (Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA)
	Klooster (STELVIO) 2015	Zephyr (Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA)

	Sciurba (VENT US) 2010	Zephyr (Emphasys Medical, now Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA)
	Valipour (IMPACT) 2016	Zephyr (Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA)
Intrabronkial ventil	Eberhardt 2012	Spiration Valve System (Spiration Inc. / Olympus Respiratory America, Redmond, WA, USA)
	Ninane 2012	IBV Valve (Spiration Inc., Redmond, WA, USA)
	Wood (IBV Valve Trial) 2014	IBV Valve System (Spiration Inc., Redmond, WA, USA)
Termoablasjon med vanndamp	Herth (STEP-UP) 2016	Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation® (InterVapor® or BTVA ®) (Uptake Medical Corp, Seattle, WA, USA)

Del 2 - Biologisk lungevolumreduksjon

Biologisk lungevolumreduksjon (BioLVR)

Bronkoskopisk lungevolumreduksjon har samme målsetting som kirurgisk lungevolumreduksjon, men antas være sikrere og mer skånsom for pasienten (5). Biologisk lungevolumreduksjon (BioLVR) er en av flere typer bronkoskopisk lungevolumreduksjon. Reilly og medforfattere postulerer at biologisk lungevolumreduksjon av 5 eller 10 lungesegmenter tilsvarer henholdsvis en- og tosidig kirurgisk lungevolumreduksjon (8).

Behandlingsmetoden innebærer at biologisk materiale via bronkoskop sprøytes inn i emfysematøst lungevev. Stedet som skal behandles er på forhånd identifisert med bildediagnostikk. Det vi i notatet omtaler som BioLVR er en nedbrytbar hydrogel med fibrinogen og trombin. Hydrogelen er vevsirriterende og fører til betennelse og arrdannelse. Prosessen er ment å forårsake kollaps av lungevev (atelektase) distalt for stedet som er blitt behandlet. Vevsforandringene etter behandlingen er irreversible.

Metode

Søkestrategi

Vi søkte systematisk etter forskningslitteratur i følgende fem databaser:

- CINAHL
- Cochrane Library (alle deldatabaser)
- Embase
- Epistemonikos
- MEDLINE

En bibliotekar (EH) planla og utførte søkene i april 2017. Søkestrategiene er basert på inklusjonskriteriene for populasjon og intervensjon (se nedenfor) og består av tekstord og emneord tilpasset den enkelte database. Vi utelukket dyrestudier, men brukte ellers ingen avgrensninger på studiedesign i søket. Søkestrategiene er i sin helhet gjengitt i Vedlegg 2.

Artikkelutvelging

To personer (LLH og EH) gjennomgikk uavhengig av hverandre tittel og sammendrag for samtlige referanser. For mulig relevante referanser innhentet vi artiklene i fulltekst.

I vurderingen av inklusjon av referanser benyttet vi oss av forhåndsdefinerte kriterier gjengitt i tabellen nedenfor.

Ved eventuell uenighet ville vi ha konferert med en tredje person.

Inklusjonskriterier

Populasjon	Pasienter med emfysem
Intervensjon	Biologisk lungevolumreduksjon via bronkoskop
Sammenligning	Alle andre intervensjoner eller ingen intervensjon
Utfall	Lungefunksjon; livskvalitet; overlevelse; komplikasjoner og andre uønskede hendelser
Studiedesign	Alle studier som rapporterer resultater

Eksklusjonskriterier

Populasjon	Pasienter med kols uten emfysem
Intervensjon	Ikke-biologiske bronkoskopiske metoder for lungevolumreduksjon; kirurgi; medikamentell behandling
Studiedesign	Dyrestudier

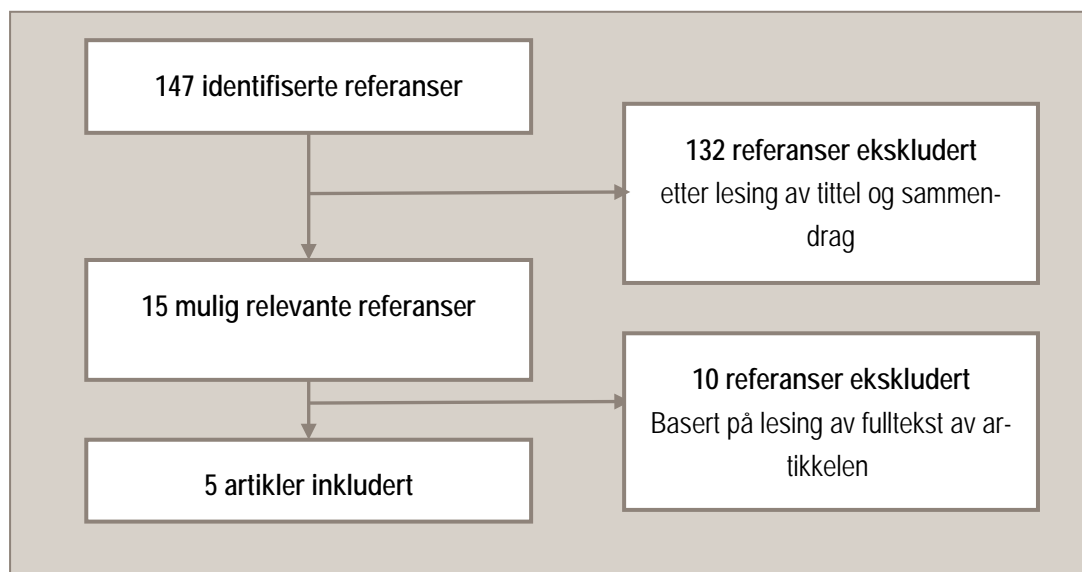
Resultater

Resultat av søk

Søket identifiserte 177 referanser. Referansene ble importert til referansehåndteringsverktøyet EndNote X8 (Thomson Reuters, CA, USA) for dublettkontroll og videre behandling.

Av 147 unike referanser, ekskluderte vi 132 basert på tittel og sammendrag. De 15 mulig relevante referansene leste vi i fulltekst. Av disse inkluderte vi fem studier (Figur 1).

Den vanligste årsaken til eksklusjon etter fulltekstgjennomgang var at den undersøkte intervensjonen ikke tilfredstilte inklusjonskriteriene – for eksempel at den undersøkte behandlingen enten var ikke-biologisk eller kirurgisk. Vedlegg 1 viser ekskluderte studier med eksklusjonsgrunn.



Figur 1. Flytskjema over identifisert litteratur

Inkluderte studier

Vi vurderte nedenstående fem studier som relevante etter å ha lest hele artiklene. Tabell 2 viser populasjon, intervensjon, sammenligning, utfallsmål og studiedesign for de inkluderte studiene. Vi har ikke kvalitetsvurdert studiene.

Tabell 2. Nøkkelinformasjon fra inkluderte studier om biologisk lungevolumreduksjon. Forkortelser er forklart til slutt i tabellen.

Førsteforfatter (publikasjonsår)	Populasjon	Intervensjon	Kontroll / sammenligning	Utfall	Studiedesign
Atta ME, et al. (2016) (9)	Bulløst emfysem	Autologt blod + fibrinolysehemmer N=20	Ingen kontrollgruppe	Grad av tungpustethet PaO ₂ FEV ₁ Bullastørrelse Komplikasjoner og uønskede hendelser Oppfølgingstid: 2 uker	Klinisk intervensjons studie, ikke randomisert eller blindet, ikke kontrollert (prospektiv pasientserie)

Førsteforfatter (publikasjonsår)	Populasjon	Intervensjon	Kontroll / sammenlikning	Utfall	Studiedesign
Bakeer M, et al. (2016) (10) (NCT02107209)	Alvorlig heterogent emfysem	Autologt blod N=7	BioLVR – 30 ml N=8	CT-volumetri RV/TLC mMRC SGRQ 6MWD FEV ₁ /FVC (etter inhalasjon av bronkodilator) Komplikasjoner og uønskede hendelser Oppfølgingstid: 12 uker	Klinisk intervensjonsstudie, ikke randomisert eller blindet, sammenlikner to metoder (fase II – terapiefekt og dosetilpassning av behandlingen)
Criner GJ, et al. (2009) (11)	Alvorlig emfysem i øvre lungelapp	BioLVR - 10 ml N ₁ =20 (NCT 00435253) N ₂ = 8 (NCT 00517998)	BioLVR – 20 ml N ₃ =22 (NCT 00515164)	RV/TLC FEV ₁ FVC DL _{co} 6MWD MRCD score SGRQ TDI Arrvev observert med høyopløselig CT-toraks Oppfølgingstid: 6 uker; 3 mnd; 6 mnd	Klinisk intervensjonsstudie, ikke randomisert eller blindet, sammenlikner lav versus høy dose (fase II – terapiefekt og dosetilpassning av behandlingen)
Refaely Y, et al. (2010) (5)	Alvorlig homogent emfysem	BioLVR - 10 ml N=8	BioLVR - 20 ml N=17	FEV ₁ FVC RV/TLC D _{L,CO} 6MWD MRCD SGRQ Oppfølgingstid: 6 uker; 3 mnd; 6 mnd	Klinisk intervensjonsstudie, ikke randomisert eller blindet, sammenlikner lav versus høy dose (fase II – terapiefekt og dosetilpassning av behandlingen)

Førsteforfatter (publikasjonsår)	Populasjon	Intervensjon	Kontroll / sammenlikning	Utfall	Studiedesign
Reilly J, et al. (2007) (8) (NCT00085852)	Alvorlig heterogent emfysem	BioLVR (fibrinogen + trombin) i to lungesegmenter N=3	BioLVR (fibrinogen + trombin) i fire lungesegmenter N=3	FEV ₁ FVC RV/TLC MRCD 6MWD DL _{co} Blodgassverdier Behov for ekstra oksygen Synlige vevsforandringer på høyoppløselig CT Komplikasjoner og uønskede hendelser Oppfølgingstid: 1 uke; 3 mnd	Klinisk intervensjonsstudie, ikke randomisert eller blindet, sammenlikner 2 versus 4 behandlede lungesegmenter (fase I – test på toleranse av behandlingen)
<p>6MWD - seks minutters gangdistanse BDI - Basal Dyspnea Index BioLVR – biologisk lungevolumreduksjon DL_{co} - diffusjonskapasitet karbonmonoksid FEV₁ - forsert ekspirasjonsvolum 1s FVC - forsert vitalkapasitet mMRC - modified Medical Research Council dyspnea score MRCD - Medical Research Council Dyspnoea PaO₂ - oksygenstrykk og -metning i arterielt blod RV - residualvolum SGRO - St. George's Respiratory Questionnaire TDI - Transitional Dyspnea Index TLC - total lungekapasitet VC - vitalkapasitet</p>					

Oppsummering

Vi søkte systematisk i fem databaser etter forskning om effekt av biologisk lungevolumreduksjon for pasienter med alvorlig emfysem. Av 147 unike identifiserte referanser inkluderte vi fem studier.

Tre av studiene undersøkte effekt av fibrinogen+trombin (BioLVR), en blanding av trombin og fibrinogen i form av hydrogel. En studie sammenlignet injeksjon av pasientens eget blod i lungevevet med injeksjon av fibrinogen+trombin (BioLVR). I den siste studien ble utvalgte områder i lungene injisert med autologt blod+fibrinolysehemmer.

Den største multisenterstudien hadde 50 deltakere fordelt på to ulike doser fibrinogen+trombin. Totalt antall deltakere i alle fem studier var 101 til sammen. Det er sannsynligvis en viss overlapp mellom Criner 2009 og Refaely 2010.

Vi har ikke kvalitetsvurdert studiene og heller ikke analysert og sammenstilt resultatene. De inkluderte studienes design og antall deltakere tilsier at effektestimater må tolkes med stor forsiktighet.

Referanseliste

1. Endoskopisk lungevolumreduksjon: behandling av avansert emfysem. [Forslag ID2017_016]Oslo Sekretariatet for nye metoder [oppdatert 20.03.2017; lest 13.06.2017]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/endoskopisk-lungevolumreduksjon>
2. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson KV, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2017;2:CD012158.
3. Kols: Nasjonal faglig retningslinje og veileder for forebygging, diagnostisering og oppfølging. Oslo: Helsedirektoratet; 2017 Nasjonale faglige retningslinjer. IS-2029.
4. Skjønberg OH. Emfysem. Store medisinske leksikon: Foreningen SNL [oppdatert 30.01.2016; lest 13.06.2017]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/emfysem>
5. Refaely Y, Dransfield M, Kramer MR, Gotfried M, Leeds W, McLennan G, et al. Biologic lung volume reduction therapy for advanced homogeneous emphysema. Eur Respir J 2010;36(1):20-7.
6. Helsedirektoratet. KOLS - stadium 1-2. I: Prioriteringsveileder - lungesykdommer: kols[lest 13.06.2017]. Tilgjengelig fra: [https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-1-2-\(veiledende-frist-24-uker\)](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-1-2-(veiledende-frist-24-uker))
7. Helsedirektoratet. KOLS - stadium 3-4, og stadium 2 med FEV1 under 60 %, hyppige eksaserbasjoner og tap av FEV1 over 70 ml/år i mer enn 2 år. I: Prioriteringsveileder - lungesykdommer: kols[lest 13.06.2017]. Tilgjengelig fra: [https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-3-4,-og-stadium-2-med-fev1-under-60-%,-hyppige-eksaserbasjoner-og-tap-av-fev1-over-70-ml/år-i-mer-enn-2-år-\(veiledende-frist-10-uker\)](https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungesykdommer/seksjon?Tittel=kols-9538#kols---stadium-3-4,-og-stadium-2-med-fev1-under-60-%,-hyppige-eksaserbasjoner-og-tap-av-fev1-over-70-ml/år-i-mer-enn-2-år-(veiledende-frist-10-uker))
8. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R, et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. Chest 2007;131(4):1108-13.
9. Atta ME, Kassem A, Abdallah AA, Elnekidy A. The use of biological bronchoscopic lung volume reduction therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. Egypt J Chest Dis Tuberc 2016;66(2017):61-3.
10. Bakeer M, Abdelgawad TT, El-Metwaly R, El-Morsi A, El-Badrawy MK, El-Sharawy S. Low cost biological lung volume reduction therapy for advanced emphysema. International Journal of Copd 2016;11:1793-800.
11. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W, et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. Am J Respir Crit Care Med 2009;179(9):791-8.

Vedlegg 1: Ekskluderte studier i oppdatert litteratursøk

	Populasjon	Intervensjon	Kontroll/ annen intervensjon	Studie design
Andrychiewicz A, Gorka K, Reid M, Soja J, Sladek K, Szczeklik W. Modern methods for endoscopic treatment of obstructive pulmonary diseases. J Asthma 2015;52(9):920-5.	KOLS Astma	Endobronkial ventil Bronchial thermoplasty		Review
Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. Eur Respir J 2015;46(3):651-62.		AeriSeal		
Gompelmann D, Eberhardt R, Heussel CP, Herth FJF. Polymerische Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit fortgeschrittenem heterogenem Lungenemphysem. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2011;37(6):229-33.		AeriSeal		
Hillerdal G, Gustafsson G, Wegenius G, Engleson S, Hedenstrom H, Hedenstierna G. Large emphysematous bullae. Successful treatment with thoracoscopic technique using fibrin glue in poor-risk patients. Chest 1995;107(5):1450-3.	Emphysematous bullae N=5			Pilotstudie
Huang W, Wang WR, Deng B, Tan YQ, Jiang GY, Zhou HJ, et al. Several clinical interests regarding lung volume reduction surgery for severe emphysema: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. J Cardiothorac Surg 2011;6:148		Kirurgi		
Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. International Journal of Copd 2014;9:481-91.		Syntetisk eller biologisk LVR*		Review
Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for		AeriSeal		

	Populasjon	Intervensjon	Kontroll/annen intervensjon	Studie design
advanced emphysema. Chest 2013;144(5):1677-80.				
Lieberman S, Shulimzon TR, Davidson T, Marom EM. Long-term Imaging of the Lungs After Sealant Bronchoscopic Lung Volume Reduction. J Thorac Imaging 2016;31(6):391-7.		BioLVR	Syntetisk LVR	Retropektiv studie
Neder JA, O'Donnell DE. Update on Nonsurgical Lung Volume Reduction Procedures. Can Respir J 2016;2016:6462352		Syntetisk eller biologisk LVR		Review
Yu H, Wang L, Wu Z, Yang Z. Status of and prospects for bronchoscopic lung volume reduction for patients with severe emphysema. Biosci Trends 2016;10(5):344-56.	Alvorlig emfysem	Kategoriserte BioLVR og syntetisk som en gruppe		Review

*LVR=Lungevolumreduksjon

Vedlegg 2: Biologisk lungevolumreduksjon, litteratursøk

	Importert til EndNote	Referanser i EndNote etter dub- lettkontroll
CINAHL	12	1
Cochrane Library CDSR (reviews): 0 CDSR (protocols): 1 Trials: 13 Other reviews: 1 Technology Assessments (HTA): 0 Economic Evaluations: 0	15	4
Embase	128/ 50*	45
Epistemonikos (Publication type: Broad Synthesis (0); Structured Sum- mary (0); Systematic Review (2)	2	0
MEDLINE	100/98*	97
Sum		147

* Etter deduplisering i OVID

129 referanser overført til screening (fjernet 18 titler pga språk)

CINAHL

(((MH "Emphysema") OR (MH "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive")) OR TI(emphysema* OR COPD OR COAD OR AECOPD OR (obstruct* N2 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*))) OR AB(emphysema* OR COPD OR COAD OR AECOPD OR (obstruct* N2 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)))) AND ((MH "Fibrin Tissue Adhesive") OR TI((biologic* N2 volume reduction*) OR BioLVR OR "Bio-LVR" OR "Bio LVR" OR sealant*) OR AB((biologic* N2 volume reduction*) OR BioLVR OR "Bio-LVR" OR "Bio LVR" OR sealant*)) NOT PT(commentary OR editorial OR letter) NOT (((MH "Animals"+) NOT ((MH "Animals"+) AND (MH "Human")))) OR TI(animal* OR porcine OR swine OR pig OR pigs OR piglet*

OR sheep OR lambs OR bovine OR cattle OR canine OR dog OR dogs OR rabbit OR rabbits OR murine OR rat OR rats OR mouse OR mice OR hamster*))

Cochrane Library

((([mh ^"Pulmonary Emphysema"] OR [mh ^"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"]) OR (emphysema* OR COPD OR COAD OR AECOPD OR (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ti,ab,kw) AND (([mh ^"Fibrin Tissue Adhesive"]) OR ((biologic* NEAR/3 volume-reduction*) OR BioLVR OR Bio-LVR OR "Bio LVR" OR sealant*):ab,kw,ti))
[in Cochrane Reviews (Reviews only) and Trials]

((([mh ^"Pulmonary Emphysema"] OR [mh ^"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"]) OR (emphysema* OR COPD OR COAD OR AECOPD OR (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)))) AND (([mh ^"Fibrin Tissue Adhesive"]) OR ((biologic* NEAR/3 volume-reduction*) OR BioLVR OR Bio-LVR OR "Bio LVR" OR sealant*)))
[in Cochrane Reviews (Protocols only), Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations]

Embase 1974 – 2017 April 06

(((((Lung Emphysema/ OR Chronic Obstructive Lung Disease/) OR (emphysema* OR COPD OR COAD OR AECOPD OR (obstruct* ADJ3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*))).tw,kw) AND ((Fibrin Glue/) OR ((biologic* ADJ3 volume reduction*) OR BioLVR OR Bio-LVR OR "Bio LVR" OR sealant*).tw,kw)) NOT (Conference Abstract OR Conference Paper OR Conference Review OR Editorial OR Letter OR Note OR Proceeding).pt NOT (((exp experimental organism/ OR animal tissue/ OR animal cell/ OR exp animal disease/ OR exp carnivore disease/ OR exp bird/ OR exp experimental animal welfare/ OR exp animal husbandry/ OR animal behavior/ OR exp animal cell culture/ OR exp mammalian disease/ OR exp mammal/ OR exp marine species/ OR nonhuman/ OR animal.hw.) not human/) OR (animal* OR porcine OR swine OR pig OR pigs OR piglet* OR sheep OR lambs OR bovine OR cattle OR canine OR dog OR dogs OR rabbit OR rabbits OR murine OR rat OR rats OR mouse OR mice OR hamster*).ti)) use omezd

Epistemonikos

((emphysema* OR COPD OR COAD OR (obstruct* AND (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*))) AND ("biological lung volume reduction" OR "biologic lung volume reduction" OR BioLVR OR "Bio-LVR" OR "Bio LVR" OR sealant*))

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

(((((Pulmonary Emphysema/ OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/) OR (emphysema* OR COPD OR COAD OR COBD OR AECOBD OR AECB OR (obstruct* ADJ3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*))).tw,kw,kf) AND

((Fibrin Tissue Adhesive/) OR ((biologic* ADJ3 volume reduction*) OR BioLVR OR Bio-LVR OR "Bio LVR" OR sealant*).tw,kw,kf))) NOT (comment OR editorial OR letter OR news OR case report OR congresses).pt NOT ((animals/ not (animals/ and humans/)) OR (animal* OR porcine OR swine OR pig OR pigs OR piglet* OR sheep OR lambs OR bovine OR cattle OR canine OR dog OR dogs OR rabbit OR rabbits OR murine OR rat OR rats OR mouse OR mice OR hamster*).ti)) use ppez

Utgitt av Folkehelseinstituttet
November 2017
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no